



Diamo valore alla tua farmacia.

Da oltre 30 anni siamo il partner di riferimento delle farmacie italiane, offrendo strumenti di finanziamento flessibili e guidando i farmacisti nella scelta delle soluzioni più adatte alle loro esigenze.

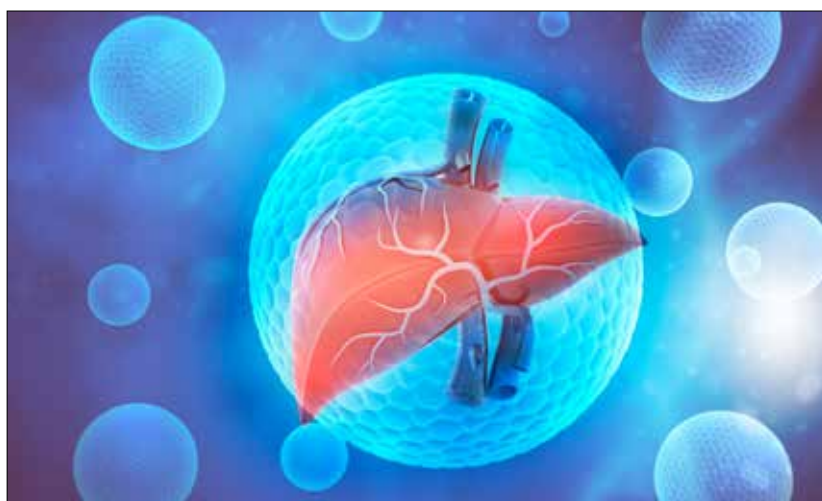
credifarma.it

 **Credifarma**
Banca Ifis

Messaggio pubblicitario con finalità promozionale. Per le condizioni economiche e contrattuali consultare i Fogli Informativi disponibili nella sezione Trasparenza del sito www.credifarma.it

LA SILIMARINA

COME SUPPORTO NEL FEGATO GRASSO



di **Paolo Levantino**

farmacista clinico e consulente nutrizionale,
Presidente Agifar Palermo, scientific writer

LA STEATOSI EPATICA NON ALCOLICA (NAFLD) È UNA CONDIZIONE CLINICA ALTAMENTE PREVALENTE NELLA POPOLAZIONE GENERALE INTERESSANDO PIÙ DEL 30% DEGLI ADULTI E CIRCA IL 15% DEI BAMBINI, CON UNA PREVALENZA CHE ARRIVA A RADDOPPIARE NEL PAZIENTE OBESO¹.

FATTORI DI RISCHIO

I principali fattori di rischio per la NAFLD sono l'insulino resistenza/diabete di tipo 2, sovrappeso/obesità, l'ipertrigliceridemia, nonché l'assunzione cronica di alcuni farmaci come i glucocorticoidi, gli estrogeni sintetici, il metotrexate ed antiretrovirali impiegati nel trattamento dell'ADS². Di per sé, negli studi osservazionali, il solo consumo di bibite gasate zuccherate aumenta il rischio di sviluppare una NAFLD di circa il 55%³. Fra i fattori emergenti vi sono anche l'abitudine tabagica e la sindrome delle apnee ostruttive del sonno. Infine, di recente riscontro è la forte associazione tra ipotiroidismo e NAFLD: una meta-analisi di 13 studi ha mostrato che l'ipotiroidismo aumenta di più del 50% il rischio di NAFLD⁴.

GESTIONE TERAPEUTICA.

La NAFLD richiede un approccio terapeutico quanto più rapido possibile, in quanto da un lato è il primo step per lo sviluppo di alterazioni irreversibili del parenchima epatico fino a portare a cirrosi, dall'altro la NAFLD costituisce di per sé un fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari e diabete di tipo 2. Il principale trattamento è il miglioramento dello stile di vita finalizzato al calo ponderale ed alla riduzione dell'insulino resistenza. Si consiglia di seguire diete relativamente ipocaloriche con carboidrati a basso indice glicemico, di ridurre al minimo il consumo di fruttosio, alcol, grassi saturi e incrementare l'attività fisica in proporzione al grado di allenamento. Si può poi ricorrere a nutraceutici con dimostrata azione epatoprotettiva per accelerare il miglioramento del quadro epatico sottostante o almeno per rallentarne l'evoluzione. Il nutraceutico più studiato e con migliori prove di supporto alla funzionalità epatica è la silimarina, l'estratto dei semi o dei frutti secchi del cardo mariano.

LA SILIMARINA: COMPOSIZIONE

La silimarina è una miscela complessa di composti antiossidanti, caratterizzata da 6 flavolignani e 2 flavonoidi. Di queste sostanze, la silibina è il composto maggiormente presente e con gli effetti biologici più evidenti.

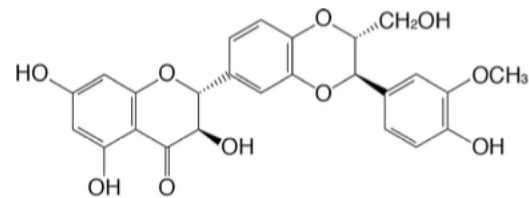


Figura 1. Struttura della silibina

MECCANISMI D'AZIONE⁵.

I meccanismi biochimici, tramite i quali la silibina esercita la sua azione epatoprotettiva nei pazienti affetti da NAFLD, sono quelli antiossidante, antiinfiammatorio, anti-fibrotico ed endocrino-metabolico.

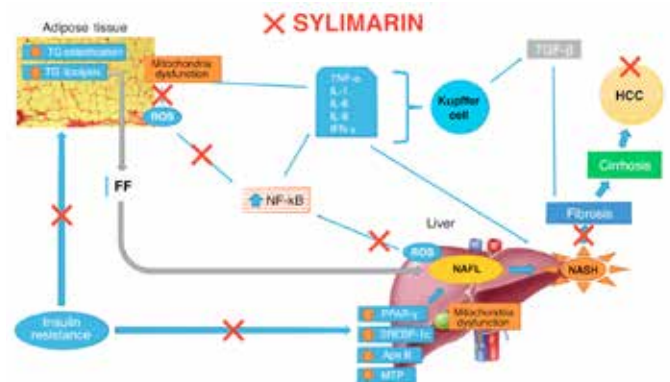


Figura 2. Target della silimarina nella NAFLD.

Antiossidante. In vitro e in vivo, la silibina è un potente scavenger dei radicali liberi. Aumenta la generazione di glutazione nel fegato, attraverso un aumento della disponibilità del substrato cisteina, necessario per la biosintesi. Inoltre, stabilizza la permeabilità della membrana attraverso l'inibizione della perossidazione lipidica, aiutando così il fegato a mantenere adeguati livelli di glutazione.

Antiinfiammatorio. La silibina disattiva i segnali pro-infiammatori derivati dall'attivazione del fattore nucleare NF- κ B, coinvolti nell'induzione della sintesi di citochine come TNF- α IL-1 e IL-6.

Anti-fibrotico. La silibina mostra anche effetti antifibrogenici sia in vitro che in modelli animali. La fibrogenesi epatica, conseguente a un danno cronico del tessuto epatico, è caratterizzata dall'attivazione di cellule stellate epatiche. Queste si trasformano in mio-fibroblasti che sono responsabili della deposizione di fibre collagene che portano alla cirrosi epatica. La silibina ha dimostrato di inibire la produzione di pro-collagene, indotta dai mio-fibroblasti.

Effetto endocrino-metabolico. In un modello di ratto di NAFLD, la silibina ha migliorato la resistenza insulinica e ridotto l'accumulo di grasso viscerale. In particolare, la silibina è in grado di indurre la lipolisi attraverso la trascrizione della lipasi adiposa del trigliceride (ATGL), e inibire la gluconeogenesi per il silenziamento di alcuni geni coinvolti nella suddetta via metabolica. Infine, aumenta l'espressione del trasportatore di glucosio di tipo 4 (GLUT4) sulla superficie cellulare.

STUDI CLINICI

Il primo studio pilota che ha valutato l'effetto della silimarina per due mesi in pazienti con NAFLD o NASH (steatoepatite non alcolica) è stato condotto da Burtova et al⁶. Tali autori hanno osservato che la silimarina è in grado di ridurre o normalizzare i parametri della funzionalità epatica (livelli di transaminasi) e migliorare i parametri ecografici dell'anatomia del fegato. Un altro studio⁷ ha confrontato l'effetto della sola dieta e della dieta con una formulazione di silimarina+ vitamina E. I risultati mostrano che l'utilizzo della nuova formulazione in aggiunta alla dieta è potenzialmente più efficace della sola dieta e può migliorare la motivazione del paziente a sostenere nel tempo i cambiamenti dello stile di vita (fig. 3).

Tali risultati sono stati confermati in uno studio clinico multicentrico⁸, di fase III, in doppio cieco, condotto su 180 pazienti con diagnosi di NAFLD o NASH. E' stato osservato che la somministrazione di un complesso di silibina + vitamina E+ fosfolipidi complessi, per 12 mesi, è in grado di migliorare i livelli di transaminasi, di gamma-glutaril transferasi e il grado di steatosi epatica. Il miglioramento dei parametri è stato

	Gruppo A		Gruppo B	
	Base	Dopo 90 giorni	Base	Dopo 90 giorni
ALT	33.08 ± 26.97	28.02 ± 22.27	25.11 ± 15.56	24.76 ± 14.59
AST	23.78 ± 14.40	22.49 ± 12.45	20.13 ± 6.18	21.37 ± 11.29
TG	182.33 ± 90.68	133.11 ± 67.24	156.09 ± 61.65	137.01 ± 63.26
CT	216.78 ± 52.80	205.98 ± 45.67	209.27 ± 39.59	208.55 ± 31.37
LDL-C	117.37 ± 34.09	113.58 ± 28.39	117.82 ± 29.54	118.38 ± 29.62
HDL-C	57.25 ± 18.78	56.22 ± 12.48	55.67 ± 14.92	57.63 ± 15.27
HSI	43.62 ± 5.49	41.76 ± 5.59	40.20 ± 5.23	40.00 ± 5.41
LAP	97.77 ± 48.50	64.06 ± 33.03	75.43 ± 40.89	62.28 ± 33.94

Figura 3. Confronto dei valori tra il gruppo A (dieta+ nutraceutico) e gruppo B (solo dieta) HSI- indice di steatosi epatica, LAP- indice del prodotto di accumulo dei lipidi

proporzionale al miglioramento della glicemia a digiuno, dell'insulinemia basale e dell'indice di insulino resistenza. Questo dato è in linea con una meta-analisi⁹ di 8 studi clinici controllati che ha coinvolto 587 pazienti. Per il massimo beneficio, la silimarina deve essere iniziata al più presto nei pazienti con malattia del fegato grasso, quando il potenziale rigenerativo del fegato è ancora elevato.

TOLLERABILITÀ E SICUREZZA¹⁰⁻¹²

La tollerabilità è buona anche per somministrazioni a lungo termine (4 anni). I risultati delle revisioni sistematiche mostrano una bassa incidenza di eventi avversi (<4%) e nessun evento avverso grave.

CONCLUSIONI

Il trattamento principale della NAFLD prevede il miglioramento dello stile di vita. A questo possiamo associare la silimarina, un nutraceutico con comprovate evidenze scientifiche. Le linee guida della Mayo Clinic sugli integratori alimentari classifica l'impiego della silimarina per l'epatoprotezione come grado B (Good scientific evidence for this use). L'utilizzo di tale nutraceutico deve essere continuativo, non a cicli, e protratto nel tempo.

Bibliografia.

1. Townsend SA, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease in 2016. *Br Med Bull.* 2016;119(1):143-156
2. National Guideline Centre (UK). *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management.* London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016.
3. K. Wijampreecha, C. Thongprayoon, P.J. Edmonds, W. Cheungpasitporn, Associations of sugar- and artificially sweetened soda with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *QJM: An International Journal of Medicine, Volume 109, Issue 7, July 2016, Pages 461-466,*
4. Weiwei He et al. Relationship between Hypothyroidism and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front. Endocrinol.* 2017 29;8:335.
5. Gillissen A, Schmidt HH. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2020;37(4):1279-1301.
6. Buturova LI, Tsybizova TA, Kalinin AV. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2010;(5):69-75
7. Sorrentino G, Crispino P, Coppola D, De Stefano G. Efficacy of lifestyle changes in subjects with non-alcoholic liver steatosis and metabolic syndrome may be improved with an antioxidant nutraceutical: a controlled clinical study. *Drugs R D.* 2015;15(1):21-25.
8. Zhong S, Fan Y, Yan Q, et al. The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease: A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e9061
9. Salomone F, Godos J, Zelber-Sagi S. Natural antioxidants for non-alcoholic fatty liver disease: molecular targets and clinical perspectives. *Liver Int.* 2016;36(1):5-20.
10. Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Komplementmed.* 2008;15(1):9-20.
11. Rambaldi A, Jacobs BP, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007
12. Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs.* 2001;61(14):2035-2063.

REGISTRO DI ENTRATA E USCITA STUPEFACENTI BUONI ACQUISTO



Normative vigenti e massima semplicità in sole 50 pagine. L'invio del registro e del bollettario è gratuito per i soci che ne fanno richiesta a Utifar

REGISTRI E BOLLETTARI UTFAR

Per l'acquisto contattare la segreteria di Utifar al numero 0270608367