

The Association of Silymarin, Vitamin C, Vitamin E, Coenzyme Q10 and Selenomethionine for the Treatment of Non Alcoholic Fatty Liver Disease

Adriana Romano¹, Annalisa Curcio¹, Antonio Di Nicola², Orazio Grassi², Donatella Schiaroli³, Giuseppe Fabrizio Nocera⁴ and Michele Pironti^{1*}

¹Mercurio Pharma, Naples, Italy

²Infectious Disease Department of Cardarelli Public Hospital, Campobasso, Italy

³General Practitioner, Trapani, Italy

⁴General Practitioner, Prato, Italy

*Corresponding author: Pironti M, Mercurio Pharma, Corso Umberto I, 23-80138, Naples, Italy, Tel: +39 0815524300; Fax: +390814201136; E-mail: michele.pironti@mercurio.it

Received date: November 11, 2018; Accepted date: January 05, 2019; Published date: January 15, 2019

Copyright: © 2019 Romano A, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Objective: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is an emerging disease of metabolic origin characterized by the accumulation of fat in the liver.

There are currently no specific drugs for the treatment of NAFLD, even if some pharmacological molecules have showed beneficial effects. Many studies reported that silymarin, vitamin E, vitamin C, coenzyme Q10 and selenium can be effective in NAFLD.

The present study aims to evaluate the efficacy and safety of a food supplement composed by silymarin, vitamin C, vitamin E, coenzyme Q10 and selenomethionine (Medronys epato[®]) in patients with NAFLD.

Methods: We enrolled 151 patients with mild/moderate/severe NAFLD. The patients were divided into 2 groups. A group of patients (n=80) received 1 capsule a day of Medronys epato[®] for 90 days. The second group (n=71) received placebo.

The patients were evaluated at 3 times: baseline (T0), after 45 days of treatment (T1) and after 90 days of treatment (T2). At each step an evaluation of the following criteria was carried out: a) Blood parameters (ALT, AST, ALP, GGT and ferritin); b) Liver ultrasound scan; c) Side effects; and d) Patient's judgment.

Results: After 45 days and after 90 days of treatment, the food supplement composed by silymarin, vitamin C, vitamin E, coenzyme Q10 and selenomethionine (Medronys epato[®]) showed greater efficacy than placebo by decreasing liver enzymes (ALT, AST, ALP, GGT) and ferritin.

The patients of Medronys epato[®] group improved hepatic steatosis on ultrasound examination, while the patients of placebo group did not improve their ultrasound examination. No adverse effects were reported in either group.

Conclusion: The complex silymarin, vitamin C, vitamin E, coenzyme Q10 and selenomethionine (Medronys epato[®]) improves blood parameters (ALT, AST, ALP, GGT and ferritin) and symptoms in patients with NAFLD, with high tolerability and satisfaction of patients.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease; Alanine aminotransferase; Aspartate aminotransferase; Alkaline phosphatase; Gamma-glutamyl transpeptidase; Silymarin; Coenzyme Q10; Vitamin C; Vitamin E; Selenomethionine

Introduction

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), considered a benign condition until a few years ago, is an emerging disease of metabolic origin [1,2]. In some cases NAFLD can have an evolutionary course, in particular when inflammation and hepatocellular damage are associated with steatosis [1,2].

This particular condition, called "Non-Alcoholic Steato-Hepatitis" (NASH) is associated with activation of fibrogenesis and may evolve into cirrhosis or hepatocellular carcinoma [3].

NAFLD is currently the most frequent cause of chronic hepatopathy in outpatient clinical practice [3]. The diagnosis is based on the use of image techniques and/or on histological examination after exclusion of secondary causes of steatosis [4].

NAFLD is defined by an excessive accumulation of triglycerides in the liver (>5%), in the presence of an alcohol consumption (accurately determined) <30/20 g per day respectively for M/F (male/female) [5].

The NAFLD can be suspected when there is an enlarged liver associated with the alteration of some blood parameters [4]. In details,

an increase in alanine amino transferase and aspartate aminotransferase (ALT and AST), an increase in other liver enzymes, such as Gamma-Glutamyl Transpeptidase (GGT), an increase in alkaline phosphatase (ALP) and/or ferritin, are shown [3,4]. The diagnosis can be ascertained by ultrasound scan [3,4].

The diagnosis of NAFLD is also strengthened by the simultaneous presence of alterations typical of the metabolic syndrome due to a state of insulin resistance: in particular hyperglycemia, dyslipidemia, arterial hypertension, abdominal obesity [1,2].

Obese and diabetic patients are more likely to develop NAFLD and therefore, the increased incidence of NAFLD in Western countries over the last 15-20 years is potentially related to the recent increase in obesity and diabetes in different age groups [2].

However, some patients with NAFLD are normal weight, not diabetic and have a normal lipid profile as well as having normal parameters related to liver function [2].

The management of patients with NAFLD basically consists of treating hepatic disease and associated comorbidities (obesity, dyslipidemia, diabetes) [2-5]. Many studies indicate that lifestyle modifications may reduce transaminase values and degree of steatosis [2].

There are currently no specific drugs for the treatment of NAFLD, even if some pharmacological molecules, commonly used and registered for other indications, have showed beneficial effects in patients with NAFLD/NASH [5,6].

In any case, the pharmacological approach should be reserved for patients with greater severity of hepatic injury (advanced fibrosis) by coordinating with the specialist [6].

Some well-designed studies reported that silymarin, vitamin E, vitamin C, coenzyme Q10 and selenium can exert beneficial effects in NAFLD [7-16]. The data indicate that these compounds are effective in the reduction of the biochemical, inflammatory and ultrasonic indices of liver steatosis [7-16].

Methodology

Our study aims to evaluate the complex silymarin, vitamin C, vitamin E, coenzyme Q10 and selenomethionine (Medronys epato[®]) in patients with NAFLD, through observation of the improvement of blood parameters, the improvement of the ultrasound results and the improvement of the associated symptomatology, together with the tolerability profile.

The composition of 1 capsule of Medronys epato[®] is:

- Silybum marianum 175 mg
- Est 80% in silybum marianum 140 mg
- Coenzyme Q 10: 10 mg
- Vitamin C: 60 mg
- Vitamin E: 20 mg
- Selenium: 41,5 mcg

We enrolled 151 patients with mild/moderate/severe NAFLD. In details: mild (60 patients), moderate (61 patients) and severe (30 patients). The patients were divided into 2 groups. A group of patients (n=80) received 1 capsule a day of Medronys epato[®].

The second group (n=71) received placebo. The patients were evaluated at 3 times: baseline (T0), after 45 days of treatment (T1) and after 90 days of treatment (T2). At each step an evaluation of the following criteria was carried out:

- Blood parameters: ALT, AST, ALP, GGT and ferritin;
- Liver Ultrasound scan;
- Any symptoms reported by patient: dyspepsia, nausea, abdominal swelling;
- Side effects;
- Patient's judgment: classified as "no benefit", "real benefit" or "great benefit". Data collection was carried out by individual physicians as follows:
- Blood parameters: T0, T1, T2;
- Patient's symptoms and benefit: T0, T2;
- Side effects: T2.

Baseline characteristics of the study population

The study enrolled 151 patients, 71 women and 80 men. Their baseline characteristics are reported in the Table 1. All patients were affected by Non-Alcoholic Fatty Liver Disease of different degree diagnosed through the evaluation of the following blood parameters: ALT, AST, ALP, GGT and ferritin.

Liver ultrasound was carried out by physicians in order to confirm the diagnosis of liver steatosis and to determine steatosis degree. In the group of treatment, the degrees of steatosis were divided as follows: 30% mild steatosis, 46% moderate steatosis, 24% severe steatosis (Table 1).

In the group of placebo, the degrees of steatosis were divided as follows: 52% mild steatosis, 33% moderate steatosis and 15% severe steatosis (Table 1).

Variable	Medronysepatogroup [®] (n = 80)	Placebo group(n =71)	p value
Sex M/F	50/30	30/41	-
Age (Y) - mean (± SD)	62 (± 13.8)	44 (± 9.2)	0.713
Steatosis degree %	30% mild	52% mild	-
	46% moderate	33% moderate	0.388
	24% severe	15% severe	-

M/F: Male/Female; Y: Years; Data are expressed as mean (± SD) or number %

Table 1: Baseline characteristics of Medronys epato[®] and placebo group.

The mean value of markers of liver damage in the two groups at baseline are reported in Table 2. 65% of patients was affected by other diseases beyond liver steatosis.

Among the other common diseases were calculi, heart failure, hypertension, diabetes and dyslipidemia.

	Medronys epato group® (n=80)			Placebo group (n=71)		
	T0 (Baseline)	T1 (45days)	T2(90 days)	T0 (Baseline)	T1 (45 days)	T2 (90 days) P value
Markers of liver damage - mean (± SD)						
ALT, U/L	71.6 (± 31.8)	52 (± 24.4)	39.4 (± 14.6)	82.4 (± 18.2)	83.6 (± 18.1)	78.7 (± 17.8)
AST, U/L	64 (± 30.4)	45.7 (± 21.2)	32.7 (± 11.4)	60.4 (± 10.5)	61.1 (± 10.2)	56.55 (± 10.3)
ALP, U/L	104.7 (± 13.2)	87.6 (± 53)	81.3 (± 54.8)	87.2 (± 12.9)	85.9 (± 3.8)	83.6 (± 13.6)
GGT, U/L	116.0 (± 17)	85.7 (± 24)	71.0 (± 29)	49.7 (± 9.2)	51.4 (± 9.2)	46.08 (± 8.7)
Ferritin, µg/L	116.0 (± 13)	105.4 (± 11)	93.6 (± 10)	234.5 (± 22)	346 (± 11.2)	340 (± 13.1)

Data are expressed as mean (± SD); ALT: Alanine Amino Transferase; AST: Aspartate Amino Transferase; ALP: Alkaline Phosphatase; GGT: Gamma-Glutamyl Transpeptidase; p value < 0.001, Medronys epato at T1 and T2 vs T0 (baseline); p value > 0.05, placebo at T1 and T2 vs T0 (baseline); a p value less than 0.05 is considered statistically significant.

Table 2: Baseline, T1 (45 days) and T2 (90 days) data for Medronys epato® and placebo group.

Clinical parameters and blood sample collection

Laboratory test results obtained as part of screening included tests for serum ferritin, serum ALT, AST, ALP and GGT.

Blood samples were collected after 12-14 h from fasting, by an antecubital venous puncture. Serum samples were obtained by centrifugation. Serum levels of AST, ALT, GGT, ALP and ferritin were directly measured using standard automated laboratory methods on Cobas 6000 (Roche, Rotkreuz, Switzerland), by using the relative kits, according to the manufacturer's instructions.

Lifestyle instructions for study participants

With regard to lifestyle changes, patients were given standardized, 5 minute oral information on the hepatic and general benefits of healthy eating, weight loss, and exercise. Patients were asked to follow these advices if engaging in weight loss, and to refrain from very hypocaloric and other alternative diets.

Statistical analysis

Calculations were performed as paired data, by comparing the biochemical (serum liver indices) values recorded at baseline, after 45 days and after 90 days. Continuous variables are presented as mean ± SD. p<0.05 was considered statistically significant for analysis. The degrees of steatosis through ultrasound examination recorded in basal conditions and at the end of treatment (90 days) were also compared. All calculations were made using SPSS Version 25.0 for Microsoft Windows.

Results and Discussion

Since there are currently no specific drugs for the treatment of NAFLD we decided to analyze the effects of a food supplement composed by silymarin, vitamin E, vitamin C, coenzyme Q10 and selenium (Medronys epato®) in patients with mild/moderate/severe NAFLD.

Several studies have reported that silymarin, vitamin E, vitamin C, coenzyme Q10 and selenium, administered singly or in combination

can exert beneficial effects in NAFLD reducing biochemical, inflammatory and ultrasonic indices of liver steatosis [7-16].

In this placebo-controlled trial, 1 daily dose of Medronys epato® for 90 days showed efficacy in reduction of ALT, AST, ALP, GGT and ferritin both at T1 (45 days of treatment) and T2 (90 days of treatment) in patients with NAFLD. As evident from baseline clinical characteristics, the participants comprised a large spectrum NAFLD cohort and several comorbidities. This makes our findings easily generalizable to the common clinical ambulatory setting.

Markers of liver injury-ALT

The study enrolled 151 patients with mild/moderate/severe Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) as detailed above. The patients were divided into 2 groups. A group of patients (n=80) received 1 capsule a day of Medronys epato® for 90 days. The second group (n=71) received placebo for 90 days.

Blood evaluation of ALT values was performed at baseline (T0), after 45 days of treatment (T1) and after 90 days (T2) of treatment. The data show that Medronys epato® significantly decreases the value of ALT in patients with NAFLD (Table 3)[T0= 71.6 (± 31.8) U/L; T1=52.0 (± 24.4) U/L; T2=39.4 (± 14.6) U/L; p value: <0.001; see Figure 1] compared with placebo [T0=82.4 (± 18.2) U/L; T1=83.6 (± 18.1) U/L; T2: =78.7 (± 17.8) U/L; p value >0.05; see Figure 2)].

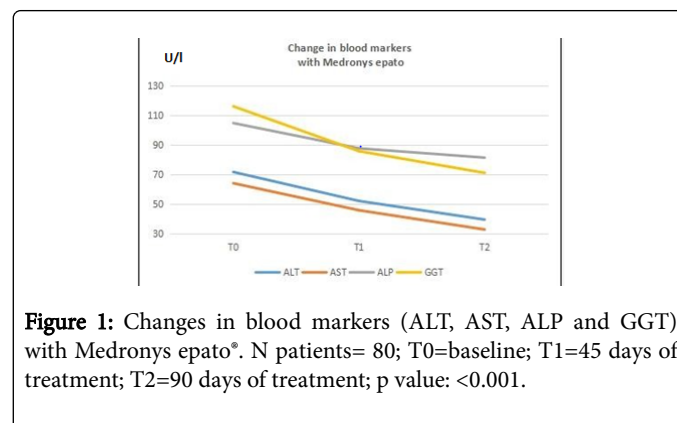


Figure 1: Changes in blood markers (ALT, AST, ALP and GGT) with Medronys epato®. N patients= 80; T0=baseline; T1=45 days of treatment; T2=90 days of treatment; p value: <0.001.

	Medronys epato® group (n=80)		Placebo group (n=71)	
	Mean Difference T1-T0	Mean Difference T2-T0	Mean Difference T1-T0	Mean Difference T2-T0
ALT, U/L	-19.6	-32.2	1.2	-3.7
AST, U/L	-18.3	-31.3	0.7	-3.8
ALP, U/L	-17.1	-23.4	-1.3	-3.6
GGT, U/L	-30.3	-45	1.7	-3.7
Ferritin, µg/L	-10.6	-22.4	111.5	105.5

ALT: Alanine Amino Transferase; AST: Aspartate Amino Transferase; ALP: Alkaline Phosphatase; GGT: Gamma-Glutamyl Transpeptidase; p value <0.001, Medronys epato at T1 and T2 vs T0 (baseline) ; p value > 0.05, placebo at T1 and T2 vs T0 (baseline); a p value less than 0.05 is considered statistically significant.

Table 3: Mean difference of ALT, AST, ALP, GGT and ferritin at T1 (45 days) and T2 (90 days).

Markers of liver injury-AST

A blood evaluation of AST values was carried out during the study, at baseline (T0), after 45 days of treatment (T1) and after 90 days of treatment (T2). The data show that Medronys epato® significantly decreases the values of AST in patients with NAFLD [T0 =64 (± 30.4) U/L; T1=45.7 (± 21.2) U/L; T2=32.7 (± 11.4) U/L; p value= <0.001; see Figure 1] compared with placebo [T0=60.4 (± 10.5); T1=61.1 (± 10.2); T2=56.55 (± 10.3); p value >0.05; see Figure 2].

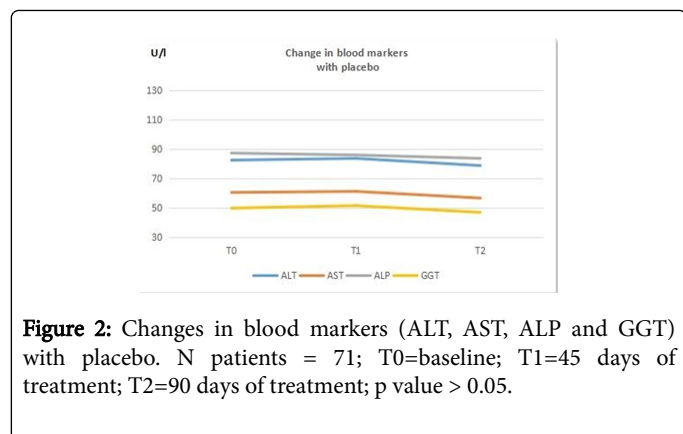


Figure 2: Changes in blood markers (ALT, AST, ALP and GGT) with placebo. N patients = 71; T0=baseline; T1=45 days of treatment; T2=90 days of treatment; p value > 0.05.

Markers of liver injury-ALP

A blood evaluation of ALP values was carried out during the study, at baseline (T0), after 45 days of treatment (T1) and after 90 days of treatment (T2).

The mean values of ALP in the Medronys epato® group and in the placebo group were within the reference range values at baseline (T0). The reference range of ALP was 40-129 U/L for males and 35-104 U/L for females. In the group of Medronys epato® a reduction of ALP values was observed both at T1 and T2 from baseline [(T0=104.7 (± 13.2) U/L; T1=87.6 (±53) U/L; T2=81.3 (± 54.8) U/L; p value= <0.001; see Figure 1] and the final values were in any case within reference range values. The reduction of ALP measured in the group of treatment was greater than placebo [T0=87.2 (± 12.9) U/L; T1 =85.9 (± 13.8) U/L; T2=83.6 (± 13.6) U/L; p value >0.05; see Figure 2].

Markers of liver injury-GGT

A blood evaluation of GGT values was carried out during the study, at baseline (T0), after 45 days of treatment (T1) and after 90 days of treatment (T2).

The data show that Medronys epato® significantly decreases GGT values in patients with NAFLD [T0=116.0 (± 17) U/L; T1=85.7 (± 24) U/L; T2=71.0 (±29) U/L; p value= < 0.001; see Figure 1] compared with placebo [T0=49.7 (± 9.2) U/L; T1 = 51.4 (± 9.2) U/L; T2=46.08 (± 8.7) U/L; p value >0.05; see Figure 2].

Markers of liver injury-Ferritin

A blood evaluation of ferritin values was carried out during the study, at baseline (T0), after 45 days of treatment (T1) and after 90 days of treatment (T2).

The data show a reduction in the ferritin values at T1 and T2 for Medronys epato® [T0=116.0 (±13) µg/L; T1=105.4 (±11) µg/L; T2=93.6 (± 10) µg/L; p value= <0.001] while in the placebo group ferritin values increased both at T1 and T2 [T0 = 234.5 (± 22) µg/L; T1=346 (± 11.2) µg/L; T2=340 (± 13.1) µg/L; p value > 0.05; see Table 2].

Liver ultrasound examination

The patients underwent liver ultrasound examination at baseline (T0), after 45 days (T1) and after 90 days (T2) to assess the degree of liver steatosis. In the group of Medronys epato®, the ultrasound results at T1 were recorded in 54 patients (68%). Considering the data recorded for the 54 patients, at T1, 17 patients (31.5%) did not show improvement of the ultrasound scan, 17 patients (31.5%) showed a little improvement in the ultrasound scan, while 20 patients (37.0%) showed a significant improvement in the ultrasound scan.

The ultrasound results at T2 were recorded in 58 patients (72.5%). Considering the data recorded for 58 patients, at T2, 13 patients (22.4%) showed no improvement in the ultrasound scan, 9 patients (15.5%) showed a little improvement in the ultrasound scan, while 36 patients (62.1%) showed a significant improvement in the ultrasound scan. The results obtained were satisfactory. The placebo group did not improve hepatic steatosis on ultrasound examination.

Patient judgment

At the end of the treatment (90 days) with Medronys epato[®], we asked to the patients if they had obtained benefit from the treatment and of which entity. The parameters used were: a) no benefit; b) real benefit; and c) great benefit.

The data were collected for all the patients (151). The 96% of patients in Medronys epato[®] group reported an improvement of symptoms after treatment with Medronys epato[®].

In details, in Medronys epato[®] group, 3 patients (4%) reported that they had no benefit by treatment, 52 patients (65%) reported a real benefit and 25 patients (31%) reported a great benefit by treatment.

In placebo group benefit for patients has not been recorded. No adverse events were reported either in Medronys epato[®] group or in placebo group.

Conclusion

In conclusion, the present study demonstrated that patients with NAFLD assigned to Medronys epato[®] (silymarin, vitamin C, vitamin E, coenzyme Q10 and selenomethionine) significantly benefited in terms of improvement in liver enzymes (ALT, AST, ALP, GGT), ferritin, liver ultrasound and symptoms compared with placebo during the 3-months period. Furthermore, this nutritional supplementation was generally safe and well tolerated, and no adverse events were reported.

Conflicts of Interest

Conflict of interest disclosed was none.

References

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, et al. (2016) Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64: 73-84.
2. Marzocchi R, Zannoni C, Moscatiello S, Marchesini G (2004) The non-alcoholic epathic steatosis: an emerging pathology of metabolic interest. *Italian J Diabetol Metabol* 24: 107-115.
3. Benedict M, Zhang X (2017) Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol* 9: 715-732.
4. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN (2011) Systematic review: The diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 33: 525-540.
5. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM (2015) Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and Management. *World J Hepatol* 7: 846-858.
6. Sumida Y, Yoneda M (2018) Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol* 53:362-376.
7. Zhong S, Fan Y, Yan Q, Fan X, Wu B, et al. (2017) The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore)* 96: e9061.
8. Aller R, Izaola O, Gómez S, Tafur C, Gonzalez G, et al. (2015) Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19: 3118-3124.
9. Loguercio C, Federico A, Trappoliere M, Tuccillo C, De Sio I, et al. (2007) The effect of a silybin- vitamin E-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 52: 2387-2395.
10. Loguercio C, Andreone P, Brisc C, Bugianesi E, Chiamonte M, et al. (2012) Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med* 52: 1658-1665.
11. Wellington K, Jarvis B (2001) Silymarin: A review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs* 15: 465-489.
12. Federico A, Trappoliere M, Tuccillo C, de Sio I, Di Leva A, et al. (2006) A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non- alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut* 55: 901-902.
13. Cacciapuoti F, Scognamiglio A, Palumbo R, Forte R, Cacciapuoti F (2013) Silymarin in non alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 5: 109-113.
14. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S (2003) Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 98: 2485-90.
15. Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J, Student V, Krajicek M, et al. (2010) The safety and efficacy of a silymarin and selenium combination in men after radical prostatectomy-a six month placebo-controlled double-blind clinical trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky* 154: 239-44.
16. Farsi F, Mohammadshahi M, Alavinejad P, Rezazadeh A, Zarei M, et al. (2015) Functions of Coenzyme Q10 Supplementation on Liver Enzymes, Markers of Systemic Inflammation, and Adipokines in Patients Affected by Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Nutri* 35: 346- 53.

Associazione di silimarina, vitamina C, vitamina E, coenzima Q10 e selenometionina per il trattamento della steatosi epatica non alcolica

Romano Adriana¹, Curcio Annalisa¹, Di Nicola Antonio², Grassi Orazio², Schiaroli Donatella³, Nocera Giuseppe Fabrizio⁴ e Pironti Michele^{1*}

¹Mercurio Pharma, Napoli, Italia

²Dipartimento per le malattie infettive dell'Ospedale pubblico Cardarelli, Campobasso, Italia

³Medico di medicina generale, Trapani, Italia

⁴Medico di medicina generale, Prato, Italia

*Corresponding author: Pironti M, Mercurio Pharma, Corso Umberto I, 23-80138, Napoli, Italia, Tel: +39 0815524300; Fax: +390814201136; E-mail: michele.pironti@mercurio.it

Ricevuto il: 11 novembre 2018; Accettato il: 5 gennaio 2019; Data di pubblicazione: 15 gennaio 2019

Copyright: ©2018 Romano A, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Obiettivo: La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una malattia emergente di origine metabolica caratterizzata dall'accumulo di grasso nel fegato.

Non ci sono attualmente farmaci specifici per il trattamento della NAFLD, anche se alcune molecole farmacologiche hanno mostrato effetti benefici. Molti studi hanno riportato che la silimarina, la vitamina E, la vitamina C, il coenzima Q10 e il selenio possono essere efficaci nella NAFLD.

Il presente studio ha lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza di un integratore alimentare composto da silimarina, vitamina C, vitamina E, coenzima Q10 e selenometionina (Medronys epato®) in pazienti con NAFLD.

Metodo: Sono stati arruolati 151 pazienti con NAFLD lieve/moderata/severa. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi. Un gruppo di pazienti (n = 80) ha ricevuto 1 capsula al giorno di Medronys epato® per 90 giorni. Il secondo gruppo (n = 71) ha ricevuto placebo.

I pazienti sono stati valutati a 3 tempi: al basale (T0), dopo 45 giorni di trattamento (T1) e dopo 90 giorni di trattamento (T2). Ad ogni step è stata effettuata una valutazione dei seguenti criteri: a) parametri ematici (ALT, AST, ALP, GGT e ferritina); b) ecografia epatica; c) effetti collaterali; e d) giudizio del paziente.

Risultati: dopo 45 giorni e dopo 90 giorni di trattamento, l'integratore alimentare composto da silimarina, vitamina C, vitamina E, coenzima Q10 e selenometionina (Medronys epato®) ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto al placebo diminuendo gli enzimi epatici (ALT, AST, ALP, GGT) e ferritina.

Per i pazienti del gruppo trattato con Medronys epato® è stato osservato un miglioramento della steatosi epatica mediante esame ecografico, mentre i pazienti del gruppo placebo non hanno avuto miglioramenti all'esame ecografico. Non sono stati riportati eventi avversi né nel gruppo di trattamento, né nel gruppo del placebo.

Conclusione: Il complesso silimarina, vitamina C, vitamina E, coenzima Q10 e selenometionina (Medronys epato®) migliora i parametri ematici (ALT, AST, ALP, GGT e ferritina) e i sintomi nei pazienti con NAFLD, con alta tollerabilità e soddisfazione dei pazienti.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease; Alanine aminotransferase; Aspartate aminotransferase; Alkaline phosphatase; Gamma-glutamyl transpeptidase; Silymarin; Coenzyme Q10; Vitamin C; Vitamin E; Selenomethionine

Introduzione

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD), considerata una condizione benigna fino a qualche anno fa, è una malattia emergente di origine metabolica [1,2]. In alcuni casi la NAFLD può avere un decorso evolutivo, in particolare quando l'infiammazione e il danno epatocellulare sono associati alla steatosi [1,2].

Questa particolare condizione, chiamata "Steato-Epatite Non-Alcolica" (NASH), è associata all'attivazione della fibrogenesi e può evolvere in cirrosi o carcinoma epatocellulare [3].

La NAFLD è attualmente la causa più frequente di epatopatia cronica nella pratica clinica ambulatoriale [3]. La diagnosi si basa sull'utilizzo di tecniche di diagnostica per immagini e/o sull'esame istologico dopo l'esclusione di cause secondarie di steatosi [4].

La NAFLD è definita da un eccessivo accumulo di trigliceridi nel fegato (> 5%), in presenza di un consumo di alcol (determinato con precisione) <30/20 g al giorno rispettivamente per M/ F (maschio/femmina) [5].

La NAFLD può essere sospettata quando c'è un ingrossamento del fegato associato all'alterazione di alcuni parametri ematici [4].

Nel dettaglio si osservano un aumento di alanina amino transferasi e aspartato aminotransferasi (ALT e AST), un aumento di altri enzimi epatici, come la gamma-glutamyl transpeptidasi (GGT), un aumento della fosfatasi alcalina (ALP) e/o di ferritina [3,4]. La diagnosi può essere confermata mediante ecografia epatica [3,4].

La diagnosi di NAFLD è inoltre rafforzata dalla simultanea presenza di alterazioni tipiche della sindrome metabolica dovute a uno stato di insulino-resistenza: in particolare iperglicemia, dislipidemia, ipertensione arteriosa, obesità addominale [1,2].

I pazienti obesi e diabetici hanno maggiori probabilità di sviluppare NAFLD e, pertanto, l'aumentata incidenza di NAFLD nei paesi occidentali negli ultimi 15-20 anni è potenzialmente correlata al recente aumento dell'obesità e del diabete in diverse fasce di età [2].

Tuttavia, alcuni pazienti con NAFLD hanno un peso normale, non sono diabetici e hanno un normale profilo lipidico oltre ad avere parametri normali correlati alla funzione epatica [2].

La gestione dei pazienti con NAFLD consiste essenzialmente nel trattamento della malattia epatica e delle comorbidità ad essa associate (obesità, dislipidemia, diabete) [2-5]. Diversi studi indicano che modifiche dello stile di vita possono ridurre i valori delle transaminasi e il grado di steatosi [2].

Attualmente non esistono farmaci specifici per il trattamento della NAFLD, anche se alcune molecole farmacologiche, comunemente usate e registrate per altre indicazioni, hanno dimostrato effetti benefici nei pazienti con NAFLD/NASH [5,6].

In ogni caso, l'approccio farmacologico dovrebbe essere riservato ai pazienti con maggiore gravità del danno epatico (fibrosi avanzata) attraverso il coordinamento con lo specialista [6].

Alcuni studi hanno riportato che silimarina, vitamina E, vitamina C, coenzima Q10 e selenio possono esercitare effetti benefici nella NAFLD [7-16]. I dati indicano che questi composti sono efficaci nella riduzione dei parametri biochimici, infiammatori e degli indici ecografici di steatosi epatica [7-16].

Metodo

Il nostro studio si propone di valutare il complesso silimarina, vitamina C, vitamina E, coenzima Q10 e selenomethionina (Medronys epato®) in pazienti con NAFLD, attraverso l'osservazione del miglioramento dei parametri ematici, del miglioramento dei risultati ecografici e del miglioramento della sintomatologia associata, insieme al profilo di tollerabilità.

La composizione di 1 capsula di Medronys epato® è:

- Silybum marianum 175 mg
- E.s. 80% in silimarina 140 mg
- Coenzima Q 10: 10 mg
- Vitamina C: 60 mg
- Vitamina E: 20 mg
- Selenio: 41,5 mcg

Abbiamo arruolato 151 pazienti con NAFLD lieve/moderata/severa. In dettaglio: lieve (60 pazienti), moderata (61 pazienti) e severa (30 pazienti). I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi. Un gruppo di pazienti (n=80) ha ricevuto 1 capsula al giorno di Medronys epato®.

Il secondo gruppo (n=71) ha ricevuto il placebo. I pazienti sono stati valutati a 3 tempi: al basale (T0), dopo 45 giorni di trattamento (T1) e dopo 90 giorni di trattamento (T2). Ad ogni step è stata effettuata una valutazione dei seguenti criteri:

- Parametri ematici: ALT, AST, ALP, GGT e ferritina;
- Ecografia epatica;
- Qualsiasi sintomo riportato dal paziente: dispepsia, nausea, gonfiore addominale;
- Effetti collaterali;
- Giudizio del paziente: classificato come "nessun beneficio", "beneficio reale" o "grande beneficio".

La raccolta dei dati è stata effettuata dai singoli medici come segue:

- Parametri ematici: T0, T1, T2;
- Sintomi e benefici del paziente: T0, T2;
- Effetti collaterali: T2.

Caratteristiche della popolazione in studio al basale

Nello studio sono stati arruolati 151 pazienti, 71 donne e 80 uomini. Le loro caratteristiche al basale sono riportate in Tabella 1. Tutti i pazienti erano affetti da steatosi epatica non alcolica di diverso grado, diagnosticata attraverso la valutazione dei seguenti parametri ematici: ALT, AST, ALP, GGT e ferritina.

L'ecografia epatica è stata effettuata dai medici per confermare la diagnosi di steatosi epatica e determinare il grado di steatosi. Nel gruppo di trattamento, i gradi di steatosi sono stati suddivisi come segue: 30% steatosi lieve, 46% steatosi moderata, 24% steatosi severa (Tabella 1).

Nel gruppo placebo, i gradi di steatosi sono stati suddivisi come segue: 52% steatosi lieve, 33% steatosi moderata e 15% steatosi severa (Tabella 1).

Variabile	Gruppo Medronys epato® (n = 80)	Gruppo placebo (n = 71)	Valore p
Sesso M/F	50/30	30/41	-
Età (anni)-media (± SD)	62 (± 13.8)	44 (± 9.2)	0.713
Grado di steatosi %	30% media	52% media	-
	46% moderata	33% moderata	0.388
	24% severa	15% severa	-

M/F: maschio/femmina.
I dati sono espressi come media (± DS) o numero %. DS = Deviazione Standard

Tabella 1. Caratteristiche del gruppo Medronys epato® e del gruppo placebo al basale.

Il valore medio dei marker di danno epatico nei due gruppi al basale è riportato nella Tabella 2. Il 65% dei pazienti era affetto da altre malattie oltre la steatosi epatica.

I pazienti soffrivano di altre patologie oltre la NAFLD tra cui: calcolosi, insufficienza cardiaca, ipertensione, diabete e dislipidemie.

	Gruppo Medronys epato® (n=80)			Gruppo placebo (n=71)		
	T0 (Basale)	T1 (45 giorni)	T2 (90 giorni)	T0 (Basale)	T1 (45 giorni)	T2 (90 giorni) Valore p
Marker del danno epatico - media (± SD)						
ALT, U/L	71.6 (± 31.8)	52 (± 24.4)	39.4 (± 14.6)	82.4 (± 18.2)	83.6 (± 18.1)	78.7 (± 17.8)
AST, U/L	64 (± 30.4)	45.7 (± 21.2)	32.7 (± 11.4)	60.4 (± 10.5)	61.1 (± 10.2)	56.55 (± 10.3)
ALP, U/L	104.7 (± 13.2)	87.6 (± 53)	81.3 (± 54.8)	87.2 (± 12.9)	85.9 (± 3.8)	83.6 (± 13.6)
GGT, U/L	116.0 (± 17)	85.7 (± 24)	71.0 (± 29)	49.7 (± 9.2)	51.4 (± 9.2)	46.08 (± 8.7)
Ferritina, µg/L	116.0 (± 13)	105.4 (± 11)	93.6 (± 10)	234.5 (± 22)	346 (± 11.2)	340 (± 13.1)

I dati sono espressi come media (± DS); ALT: Alanina Amino Transferasi; AST: Aspartato Amino Transferasi; ALP: fosfatasi alcalina; GGT: Gamma-Glutamil Transpeptidasi; valore p <0,001, Medronys epato® a T1 e T2 vs T0 (basale); valore p > 0,05, placebo a T1 e T2 vs T0 (basale); un valore p inferiore a 0,05 è considerato statisticamente significativo.

Tabella 2: dati di riferimento, al basale (T0), T1 (45 giorni) e T2 (90 giorni) per Medronys epato® e gruppo placebo.

Parametri clinici e raccolta del campione di sangue

I risultati dei test di laboratorio ottenuti come parte dello screening includevano test per la ferritina sierica, ALT, AST, ALP e GGT sieriche.

I campioni di sangue sono stati raccolti dopo 12-14 ore dal digiuno, attraverso una puntura alla vena antecubitale. I campioni di siero sono stati ottenuti per centrifugazione. I livelli sierici di AST, ALT, GGT, ALP e ferritina sono stati misurati direttamente utilizzando metodi di laboratorio standard automatizzati su Cobas 6000 (Roche, Rotkreuz, Svizzera), utilizzando i kit relativi, secondo le istruzioni del produttore.

Istruzioni sullo stile di vita per i partecipanti allo studio

Per quanto riguarda i cambiamenti dello stile di vita, i pazienti hanno ricevuto, tramite una spiegazione standardizzata di 5 minuti, informazioni sui benefici epatici e generali riguardanti la sana alimentazione, la perdita di peso e l'esercizio fisico. Ai pazienti è stato chiesto di seguire questi consigli e di impegnarsi nella perdita di peso e ad astenersi da diete molto ipocaloriche e alternative.

Analisi statistiche

I calcoli sono stati eseguiti come dati appaiati, confrontando i valori biochimici (indici sierici del fegato) registrati al basale, dopo 45 giorni e dopo 90 giorni. Le variabili sono presentate come media ± SD.

Un valore p <0,05 è stato considerato statisticamente significativo per l'analisi. Sono stati anche confrontati i gradi di steatosi attraverso l'esame ecografico registrati al basale e alla fine del trattamento (90 giorni). Tutti i calcoli sono stati effettuati utilizzando SPSS Versione 25.0 per Microsoft Windows.

Risultati e Discussioni

Dato che attualmente non esistono farmaci specifici per il trattamento della NAFLD, abbiamo deciso di analizzare gli effetti di un integratore alimentare composto da silimarina, vitamina E, vitamina C, coenzima Q10 e selenio (Medronys epato®) in pazienti con NAFLD lieve/moderata/severa.

Diversi studi hanno riportato che la silimarina, la vitamina E, la vitamina C, il coenzima Q10 e il selenio, somministrati singolarmente

o in combinazione possono esercitare effetti benefici nella NAFLD riducendo i valori biochimici, infiammatori ed ecografici della steatosi epatica [7-16].

In questo studio controllato con placebo, 1 dose giornaliera di Medronys epato® per 90 giorni ha dimostrato efficacia nella riduzione di ALT, AST, ALP, GGT e ferritina sia a T1 (45 giorni di trattamento) che a T2 (90 giorni di trattamento) nei pazienti con NAFLD. Come evidente dalle caratteristiche cliniche al basale, i partecipanti comprendevano una coorte NAFLD ad ampio spettro e con diverse comorbidità. Ciò rende i nostri risultati facilmente generalizzabili all'ambiente clinico comune.

Indicatori di danno epatico - ALT

Nello studio sono stati arruolati 151 pazienti con steatosi epatica non alcolica lieve/moderata/severa (NAFLD) come sopra descritto. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi. Un gruppo di pazienti (n=80) ha ricevuto 1 capsula al giorno di Medronys epato® per 90 giorni. Il secondo gruppo (n=71) ha ricevuto il placebo per 90 giorni.

La valutazione dei valori ematici di ALT è stata eseguita al basale (T0), dopo 45 giorni di trattamento (T1) e dopo 90 giorni (T2) di trattamento. I dati mostrano che Medronys epato® diminuisce significativamente i valori di ALT in pazienti con NAFLD (Tabella 3) [T0 = 71,6 (± 31,8) U/L; T1 = 52,0 (± 24,4) U/L; T2 = 39,4 (± 14,6) U/L; valore p: <0,001; vedere la Figura 1] rispetto al placebo [T0 = 82,4 (± 18,2) U/L; T1 = 83,6 (± 18,1) U/L; T2 = 78,7 (± 17,8) U/L; valore p > 0,05; vedere la Figura 2)].

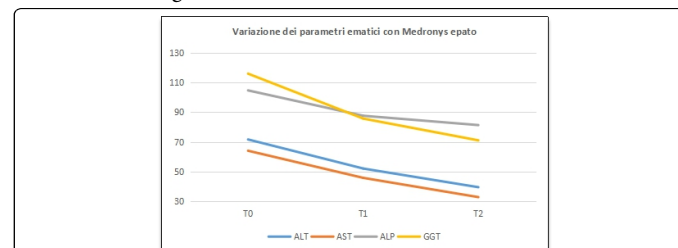


Figura 1: variazioni dei parametri ematici (ALT, AST, ALP e GGT) con Medronys epato®. N pazienti = 80; T0 = basale; T1 = 45 giorni di trattamento; T2 = 90 giorni di trattamento; valore p: <0,001.

	Gruppo Medronys epato® (n=80)		Gruppo placebo (n=71)	
	Differenza media T1-T0	Differenza media T2-T0	Differenza media T1-T0	Differenza media T2-T0
ALT, U/L	-19.6	-32.2	1.2	-3.7
AST, U/L	-18.3	-31.3	0.7	-3.8
ALP, U/L	-17.1	-23.4	-1.3	-3.6
GGT, U/L	-30.3	-45	1.7	-3.7
Ferritina, µg/L	-10.6	-22.4	111.5	105.5

ALT: Alanina Amino Transferasi; AST: Aspartato Amino Transferasi; ALP: fosfatasi alcalina; GGT: Gamma-Glutamil Transpeptidasi; valore p <0,001, Medronys epato® a T1 e T2 vs T0 (basale); valore p > 0,05, placebo a T1 e T2 vs T0 (basale); un valore p inferiore a 0,05 è considerato statisticamente significativo.

Tabella 3: Differenza media di ALT, AST, ALP, GGT e ferritina a T1 (45 giorni) e T2 (90 giorni).

Indicatori di danno epatico - AST

Durante lo studio è stata effettuata una valutazione ematica dei valori di AST, al basale (T0), dopo 45 giorni di trattamento (T1) e dopo 90 giorni di trattamento (T2). I dati mostrano che Medronys epato® riduce significativamente i valori di AST in pazienti con NAFLD [T0 = 64 (± 30,4) U/L; T1 = 45,7 (± 21,2) U/L; T2 = 32,7 (± 11,4) U/L; valore p = <0,001; vedere la Figura 1] rispetto al placebo [T0 = 60,4 (± 10,5); T1 = 61,1 (± 10,2); T2 = 56,55 (± 10,3); valore p > 0,05; vedere la Figura 2].

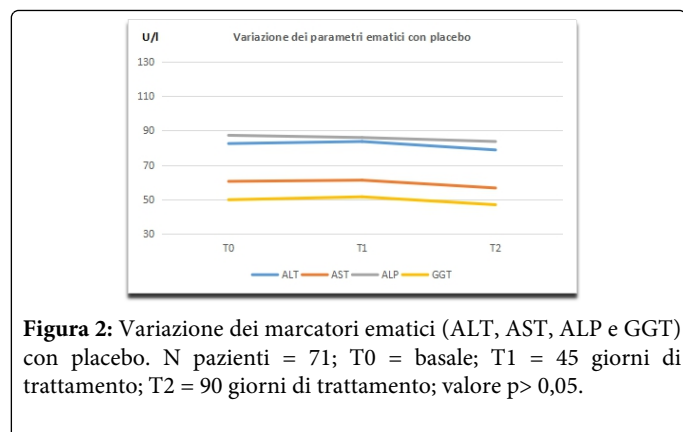


Figura 2: Variazione dei marcatori ematici (ALT, AST, ALP e GGT) con placebo. N pazienti = 71; T0 = basale; T1 = 45 giorni di trattamento; T2 = 90 giorni di trattamento; valore p > 0,05.

Indicatori di danno epatico - ALP

Durante lo studio è stata effettuata una valutazione ematica dei valori di ALP, al basale (T0), dopo 45 giorni di trattamento (T1) e dopo 90 giorni di trattamento (T2).

I valori medi di ALP nel gruppo di Medronys epato® e nel gruppo placebo erano compresi nei valori dell'intervallo di riferimento al basale (T0). L'intervallo di riferimento di ALP era 40-129 U/L per gli uomini e 35-104 U/L per le donne. Nel gruppo di Medronys epato® è stata osservata una riduzione dei valori di ALP sia a T1 che a T2 rispetto al basale [(T0 = 104,7 (± 13,2) U/L; T1 = 87,6 (± 53) U/L; T2 = 81,3 (± 54,8) U/L; valore p = <0,001; vedere la Figura 1] e i valori finali erano in ogni caso entro i valori dell'intervallo di riferimento. La riduzione di ALP misurata nel gruppo di trattamento è stata maggiore rispetto al placebo [T0 = 87,2 (± 12,9) U/L; T1 = 85,9 (± 13,8) U/L; T2 = 83,6 (± 13,6) U/L; valore p > 0,05; vedere la Figura 2].

Indicatori di danno epatico - GGT

Durante lo studio è stata effettuata una valutazione ematica dei valori di GGT, al basale (T0), dopo 45 giorni di trattamento (T1) e dopo 90 giorni di trattamento (T2).

I dati mostrano che Medronys epato® riduce significativamente i valori di GGT in pazienti con NAFLD [T0 = 116,0 (± 17) U/L; T1 = 85,7 (± 24) U/L; T2 = 71,0 (± 29) U/L; valore p = <0,001; vedere la Figura 1] rispetto al placebo [T0 = 49,7 (± 9,2) U/L; T1 = 51,4 (± 9,2) U/L; T2 = 46,08 (± 8,7) U/L; valore p > 0,05; vedere la Figura 2].

Indicatori di danno epatico - Ferritina

Durante lo studio è stata effettuata una valutazione ematica dei valori di ferritina, al basale (T0), dopo 45 giorni di trattamento (T1) e dopo 90 giorni di trattamento (T2).

I dati mostrano una riduzione dei valori di ferritina a T1 e T2 per Medronys epato® [T0 = 116,0 (± 13) µg/L; T1 = 105,4 (± 11) µg / L; T2 = 93,6 (± 10) µg/L; valore p = <0,001] mentre nel gruppo placebo i valori di ferritina sono aumentati sia a T1 sia a T2 [T0 = 234,5 (± 22) µg/L; T1 = 346 (± 11,2) µg/L; T2 = 340 (± 13,1) µg/L; valore p > 0,05; vedere la Tabella 2].

Esame ecografico del fegato

I pazienti sono stati sottoposti a ecografia epatica al basale (T0), dopo 45 giorni (T1) e dopo 90 giorni (T2) per valutare il grado di steatosi epatica. Nel gruppo di Medronys epato®, i risultati ecografici a T1 sono stati registrati in 54 pazienti (68%). Considerando i dati registrati per i 54 pazienti, a T1, 17 pazienti (31,5%) non hanno mostrato un miglioramento dell'ecografia, 17 pazienti (31,5%) hanno mostrato un piccolo miglioramento dell'ecografia, mentre 20 pazienti (37,0%) hanno mostrato un miglioramento significativo dell'ecografia.

I risultati ecografici a T2 sono stati registrati in 58 pazienti (72,5%). Considerando i dati registrati per 58 pazienti, a T2, 13 pazienti (22,4%) non hanno mostrato alcun miglioramento dell'ecografia, 9 pazienti (15,5%) hanno mostrato un piccolo miglioramento dell'ecografia, mentre 36 pazienti (62,1%) hanno mostrato un significativo miglioramento dell'ecografia. I risultati ottenuti sono stati soddisfacenti. Il gruppo placebo non ha migliorato la steatosi epatica all'esame ecografico.

Giudizio del paziente

Alla fine del trattamento (90 giorni) con Medronys epato®, abbiamo chiesto ai pazienti se avessero ottenuto beneficio dal trattamento e di quale entità. I parametri utilizzati sono stati: a) nessun beneficio; b) beneficio reale; e c) grande beneficio.

I dati sono stati raccolti per tutti i pazienti (151). Il 96% dei pazienti nel gruppo Medronys epato® ha riportato un miglioramento dei sintomi dopo il trattamento con Medronys epato®.

In dettaglio, nel gruppo trattato con Medronys epato®, 3 pazienti (4%) hanno riferito di non avere alcun beneficio dal trattamento, 52 pazienti (65%) hanno riportato un reale beneficio e 25 pazienti (31%) hanno riportato un grande beneficio dal trattamento.

Nel gruppo placebo il beneficio per i pazienti non è stato registrato. Non sono stati segnalati eventi avversi nel gruppo di Medronys epato® o nel gruppo placebo.

Conclusione

In conclusione, il presente studio ha dimostrato che i pazienti con NAFLD assegnati a Medronys epato® (silymarina, vitamina C, vitamina E, coenzima Q10 e selenomethionina) hanno tratto benefici significativi in termini di miglioramento degli enzimi epatici (ALT, AST, ALP, GGT), ferritina, ecografia epatica e sintomi rispetto al placebo durante il periodo di trattamento di 3 mesi. Inoltre, l'integratore alimentare in studio si è mostrato generalmente sicuro e ben tollerato e non sono stati segnalati eventi avversi.

Conflitto di interessi

Nessun conflitto di interessi

Riferimenti bibliografici

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, et al. (2016) Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64: 73-84.
2. Marzocchi R, Zannoni C, Moscatiello S, Marchesini G (2004) The non-alcoholic epatic steatosis: an emerging pathology of metabolic interest. *Italian J Diabetol Metabol* 24: 107-115.
3. Benedict M, Zhang X (2017) Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol* 9: 715-732.
4. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN (2011) Systematic review: The diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 33: 525-540.
5. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM (2015) Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and Management. *World J Hepatol* 7: 846-858.
6. Sumida Y, Yoneda M (2018) Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol* 53:362-376.
7. Zhong S, Fan Y, Yan Q, Fan X, Wu B, et al. (2017) The therapeutic effect of silymarin in the treatment of nonalcoholic fatty disease A meta-analysis (PRISMA) of randomized control trials. *Medicine (Baltimore)* 96: e9061.
8. Aller R, Izaola O, Gómez S, Tafur C, Gonzalez G, et al. (2015) Effect of silymarin plus vitamin E in patients with non-alcoholic fatty liver disease. A randomized clinical pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 19: 3118-3124.
9. Loguercio C, Federico A, Trappoliere M, Tuccillo C, De Sio I, et al. (2007) The effect of a silybin- vitamin e-phospholipid complex on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dise Sci* 52: 2387-2395.
10. Loguercio C, Andreone P, Brisc C, Bugianesi E, Chiamonte M, et al. (2012) Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med* 52: 1658-1665.
11. Wellington K, Jarvis B (2001) Silymarin: A review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs* 15: 465-489.
12. Federico A, Trappoliere M, Tuccillo C, de Sio I, Di Leva A, et al. (2006) A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non- alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut* 55: 901-902.
13. Cacciapuoti F, Scognamiglio A, Palumbo R, Forte R, Cacciapuoti F (2013) Silymarin in non alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 5: 109-113.
14. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S (2003) Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 98: 2485-90.
15. Vidlar A, Vostalova J, Ulrichova J, Student V, Krajicek M, et al. (2010) The safety and efficacy of a silymarin and selenium combination in men after radical prostatectomy-a six month placebo-controlled double-blind clinical trial. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky* 154: 239-44.
16. Farsi F, Mohammadshahi M, Alavinejad P, Rezazadeh A, Zarei M, et al. (2015) Functions of Coenzyme Q10 Supplementation on Liver Enzymes, Markers of Systemic Inflammation, and Adipokines in Patients Affected by Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Nutri* 35: 346- 53.