

NUTRIZIONE

MAFLD: TERAPIA DIETETICA E SUPPLEMENTI NUTRACEUTICI

MAFLD: Dietary and Nutraceutical Approaches

ELENA FORMISANO¹, ELISA PROIETTI¹, LIVIA PISCIOTTA¹⁻²¹Dipartimento di Medicina Interna Università di Genova;²IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova**SUMMARY**

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a clinical condition characterized by intrahepatic lipidic accumulation, which is associated with metabolic asset alterations in absence of significant alcoholic consumption and other secondary causes. A change of nomenclature from NAFLD to MAFLD has recently been proposed, the latter acronym for “Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease”, whose diagnostic criteria consider finding of hepatic steatosis in combination with the presence of overweight/obesity, type II diabetes mellitus or at least two metabolic abnormalities that are classically included in the definition of metabolic syndrome. There is a strong consensus on the role of Western Diet in promoting the development of metabolic dysfunctions involved in MAFLD genesis. Caloric restriction and physical activity represent the therapeutic cornerstones of MAFLD and Mediterranean Diet is still proposed by international guidelines as the treatment of choice. However, carbohydrates are known to play a key role in intrahepatic adipose tissue synthesis and in the mechanisms underlying insulin-resistance; in particular, some studies have shown an association between excessive carbohydrate intake and hepatic steatosis development.

Numerous studies have tried to identify nutraceuticals with a significant advantage on metabolic alterations and which contribute to the improvement of fatty liver disease. In particular, there is various evidence supporting the use of Silymarin, Berberine, Curcumin, Resveratrol, Nigella Sativa, Ascophyllum nodosum and Fucus vesiculosus, Vitamin E, Coenzyme Q10 and Omega-3. However, there is still insufficient evidence regarding their long-term efficacy and safety.

Key words: MAFLD, diet, life style, dietary supplements, nutraceuticals.

Introduzione

La steatosi epatica non alcolica, meglio nota con l'acronimo NAFLD, è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di infiltrazione di lipidi a livello epatico. L'e-

spressione “non alcolica” del termine indica che nella genesi della patologia è escluso un consumo significativo di alcolici, mentre possono ricoprire un ruolo cruciale altri fattori, di carattere sia ambientale che genetico, i quali tuttavia non risultano criteri diagnostici di questo complesso patologico. Per tale motivo la definizione di NAFLD appare oggi in parte superata, in quanto non sembrerebbe spiegare appieno

Indirizzo per la corrispondenza

Livia Pisciotta, MD, PhD

E-mail: Livia.pisciotta@unige.it

la complessità e l'eterogeneità della patogenesi di tale patologia (1). L'alterazione dell'assetto metabolico è ritenuto un processo profondamente connesso allo sviluppo della NAFLD e perciò un gruppo di esperti ha voluto arricchire la denominazione con un riferimento al funzionamento metabolico dell'individuo, denominandola MAFLD, quest'ultima acronimo di "Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease" (2), i cui criteri diagnostici considerano il riscontro di steatosi epatica (mediante esame istologico, di imaging o di biomarker ematochimici) in combinazione alla presenza di sovrappeso/obesità, di diabete mellito di tipo II o ancora di alterazione metabolica (Figura 1). Quest'ultimo aspetto viene evidenziato nel caso in cui siano soddisfatti due dei seguenti sette criteri: bassi livelli di colesterolo HDL (HDL-C), presenza di ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia, alterata glicemia a digiuno, insulino-resistenza, alti valori di proteina C reattiva ed aumento della circonfe-

renza vita (3). L'inserimento dei nuovi criteri diagnostici volti a delineare più chiaramente l'eziopatogenesi della MAFLD, la riconoscono come una patologia sistemica e, a tutti gli effetti, come un corrispettivo epatico della sindrome metabolica. L'eterogeneità nella manifestazione fenotipica clinica e nel decorso della malattia è però influenzata anche da altri fattori, geneticamente determinati (4) e fattori esogeni (2); il risultato finale rispecchia quindi l'equilibrio di questi diversi fattori, che interagiscono l'uno con l'altro e pertanto, al fine di massimizzare l'efficacia del trattamento, potrà essere necessario un intervento personalizzato e calibrato attraverso un approccio multidisciplinare (5, 6).

Ad oggi non esiste un consenso sull'approccio terapeutico migliore, sia esso farmacologico che non, in pazienti affetti da MAFLD, benché la modifica dello stile di vita si possa collocare alla base della gestione di tale problematica, mediante la messa a punto di un programma di eserci-

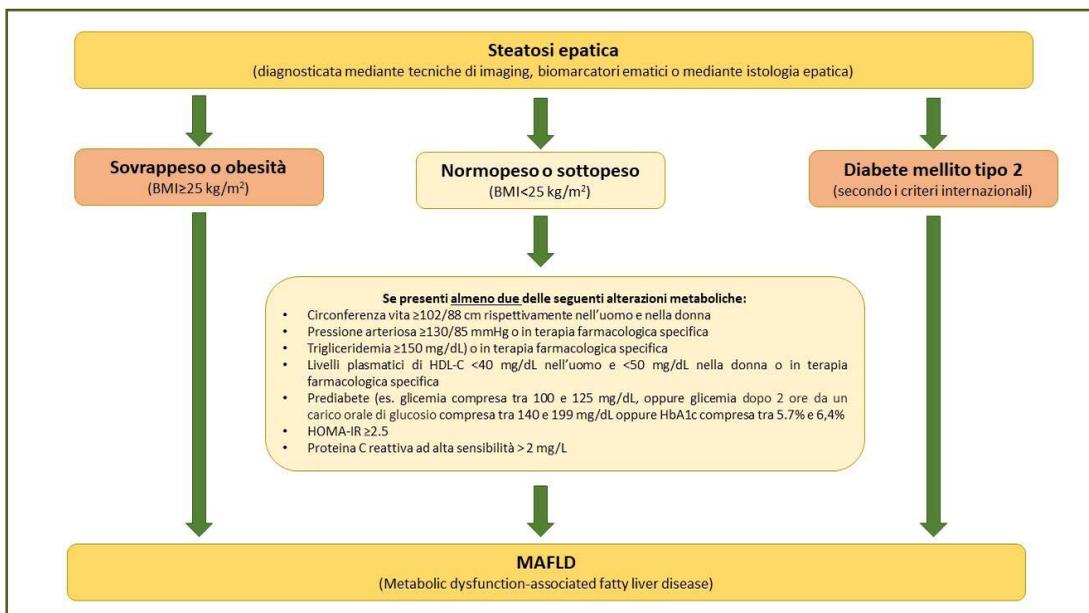


Figura 1 - Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD).

zio fisico associato ad un adeguato approccio dietetico. Tali strategie sono finalizzate al calo ponderale, all'incremento della spesa energetica a riposo mediante attivazione del metabolismo basale, al miglioramento qualitativo e quantitativo degli alimenti da assumere.

In aggiunta a tale trattamento indirizzato alla modifica dello stile di vita, negli ultimi anni l'attenzione si è focalizzata sull'utilizzo di nutraceutici con comprovato effetto migliorativo sugli enzimi epatici, sulla steatosi epatica e sulla riduzione dell'insulino-resistenza. Dal momento che tra le alterazioni metaboliche riscontrabili nella MAFLD figurano anche fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, l'utilizzo di integratori efficaci nel miglioramento del profilo lipidico può rappresentare un ulteriore strumento nella gestione complessiva della MAFLD.

Questa trattazione ha l'obiettivo di delineare la terapia dietetica più appropriata, in base alle attuali evidenze scientifiche, ed analizzare benefici e limiti di alcuni nutraceutici con comprovata efficacia nel migliorare parametri surrogati o di impatto clinico della MAFLD.

La terapia dietetica per la MAFLD

Allo stato attuale, vi è incertezza per quanto concerne la scelta del protocollo dietetico più efficace per il trattamento della MAFLD (7, 8). L'indicazione al calo ponderale nei soggetti in sovrappeso o con obesità come strumento utile per migliorare l'evoluzione delle epatopatie sembra però riunire la comunità scientifica (7, 9-11). In particolare, l'obiettivo generale dell'intervento sullo stile di vita dovrebbe essere finalizzato al calo ponderale, ottenuto gradualmente nel tempo (fino a circa 1 kg/settimana) mediante l'adozione di una dieta ipocalorica che crei un deficit calori-

co giornaliero di 500-1000 kcal (7). Secondo le linee guida internazionali per la gestione delle malattie del fegato, infatti, già con un modestissimo decremento ponderale del 5%, conseguito attraverso la restrizione calorica unita all'esercizio fisico, si assiste ad una riduzione del deposito di tessuto adiposo epatico (7, 12). Un calo ponderale compreso tra il 7% ed il 10% del peso corporeo sarebbe inoltre in grado di ridurre la degenerazione balloniforme degli epatociti, l'infiltrazione epatica di grasso e di favorire la normalizzazione dei parametri biochimici, mentre con un calo ponderale >10% si otterrebbe addirittura una regressione della fibrosi. D'altro canto, l'accumulo di grasso a livello epatico, può essere favorito da un eccessivo apporto energetico rispetto al dispendo calorico, attraverso meccanismi quali resistenza tissutale all'insulina ed un'alterazione del microbiota intestinale: tali processi risultano strettamente correlati, a livello epatico, al danno cellulare e ad un aggravamento dello stato di infiammazione e dei processi di fibrosi e di carcinogenesi (1).

L'aspetto strettamente quantitativo non deve essere inteso come il solo determinante di una dieta adeguata, ed infatti anche la qualità degli alimenti assunti trova ampio spazio nello sviluppo dei meccanismi sia di danno che di protezione epatica. Esiste un forte consenso sul ruolo della Western Diet, dell'elevato consumo di zuccheri semplici, in particolare del fruttosio, e del consumo eccessivo di grassi saturi e trans nel favorire l'obesità, il deposito di tessuto adiposo a livello epatico ed un ventaglio di altre disfunzioni metaboliche coinvolte nello sviluppo della MAFLD, come l'insulino-resistenza (10, 13, 14). Non a caso, il pattern dietetico mediterraneo è tuttora proposto dalle linee guida cliniche EASL-EASD-EASO come trattamento di scelta per le alterazioni metaboliche ed

epatiche non correlate al consumo di alcool, rappresentando quindi una possibile strategia terapeutica per la riduzione di steatosi epatica ed al contempo per un contenimento del rischio cardiovascolare (15-18) oltretutto del diabete (19).

Dieta mediterranea

La Dieta Mediterranea è caratterizzata da un elevato tenore di verdura, frutta fresca e frutta secca a guscio, cereali integrali in chicco come base, legumi, pesce, carni magre (preferibilmente bianca, come il pollame) come fonti proteiche, da una ridotta componente di prodotti lattiero-caseari, carni rosse, cibi processati e raffinati. La quota lipidica del pattern mediterraneo raggiunge circa il 30% del consumo energetico totale, di cui almeno la metà di provenienza dagli acidi grassi monoinsaturi MUFA, forniti principalmente dall'olio extravergine di oliva e dalla frutta secca a guscio, in aggiunta agli acidi grassi polinsaturi PUFA, in particolare della serie omega-3. I carboidrati sono rappresentati da circa il 55% delle calorie totali, per lo più sotto forma di carboidrati complessi a scapito di quelli semplici come il fruttosio, mentre l'intake proteico da un restante 15% dell'apporto energetico complessivo (20, 21). Il beneficio della dieta mediterranea sulle alterazioni metaboliche è ampiamente suffragato da un numero ingente di evidenze cliniche, di carattere interventistico ed osservazionale (15, 22-24). Sebbene non sia ancora stato esplorato un ruolo in termini preventivi dell'insorgenza della steatosi epatica non alcolica (23), la Dieta Mediterranea sembrerebbe ridurre la steatosi epatica e migliorare la sensibilità all'insulina in soggetti insulino-resistenti con NAFLD, anche quando non determina calo ponderale (17, 25), rivelando ancor più la sua potenza terapeutica. Come mostrato nello studio DIRECT (26, 27) e nello studio PRE-

DIMED (28), la Dieta Mediterranea sembra infatti essere più efficace rispetto ad una dieta a basso contenuto di grassi nel migliorare la salute cardiometabolica degli individui, anche in assenza di calo di peso. Sembrerebbe proprio la combinazione e l'interazione sinergica dei componenti nutrizionali della dieta a svolgere questo ruolo protettivo: tra di essi si ricordano i polifenoli, carotenoidi, acidi grassi monoinsaturi MUFA e polinsaturi PUFA della serie n-3 e le fibre (29). Al tempo stesso, gli effetti benefici sull'assetto metabolico potrebbero essere motivati anche dall'esclusione dal modello mediterraneo di quei cibi considerati avversi, tipici invece del pattern occidentale, come ad esempio, l'alto contenuto di fruttosio e di carne rossa lavorata e di cibi ultra-processati. Soprattutto queste due ultime fonti alimentari contribuiscono all'aumento della formazione di prodotti della glicazione avanzata (AGEs) (30-33): una classe di composti poco omogenea derivanti dalla glicazione delle proteine, dei lipidi e degli acidi nucleici (34) che si correla ad alterazioni metaboliche in studi prospettici di corte (35), la cui esclusione ricopre un ruolo fondamentale nel trattamento della steatosi (36).

Nello specifico infatti, il pattern mediterraneo, specie se arricchito da PUFA provenienti da una supplementazione a base di frutta secca a guscio, sembrerebbe essere più efficace nella mobilizzazione dei depositi di grasso ectopico cardiaco, pancreatico ed epatico rispetto ad una classica dieta a basso tenore di lipidi (<30%). Tali risultati sono emersi da uno studio randomizzato controllato (RCT) condotto su soggetti sedentari con dislipidemia o con obesità addominale e sottoposti a risonanza magnetica (37). Sono sempre i PUFA, in particolare della serie omega-3 promossi da tale modello dietetico, ad essere associati ad azioni antinfiammatorie e contra-

stanti lo stress ossidativo, che trovano ampio spazio nel contesto della steatosi epatica (38, 39). A proposito invece degli acidi grassi che presentano una sola insaturazione, i MUFA, di cui l'olio di oliva è la principale fonte alimentare, vi è un forte consenso sull'efficacia nella regolazione della risposta glicemica post-prandiale, nel miglioramento dei livelli plasmatici di trigliceridi (TG) e di colesterolo LDL (LDL-C), anche in soggetti insulino-resistenti (40-42). L'olio di oliva, alimento cardine della dieta mediterranea è, tra l'altro, ricco di componenti polifenoliche dotate di proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie, come dimostrato da diversi RCTs (43, 44).

I carotenoidi sono dei composti naturali liposolubili ad azione antiossidante che sono caratteristici di alcune varietà di frutta e verdura, elementi principali della Dieta Mediterranea (45). Tra di essi, il composto più studiato come potenziale agente protettivo della steatosi epatica è il licopene: come si evince da uno studio condotto su modelli animali, si è dimostrato efficace nella riduzione della steatosi epatica e dell'infiammazione, oltre che allo stress ossidativo (46).

Un'altra caratteristica della Dieta Mediterranea, non condivisa dall'approccio occidentale, è rappresentata dall'abbondante componente di fibra alimentare contenuta nei cereali, nella frutta e nella verdura che notoriamente svolge un ruolo protettivo nei confronti delle alterazioni metaboliche e del rischio cardiovascolare e che per loro natura potrebbero avere un ruolo nella riduzione del rischio della steatosi epatica attraverso una modulazione del microbiota intestinale, in senso eubiotico (47).

Altri approcci dietetici: diete a basso contenuto di carboidrati (LCD)

Secondo il "Modello Carboidrati-Insulina", proposto da Ludwig ed Ebbeling, un

incremento nell'apporto di carboidrati comporta modifiche dell'assetto ormonale che a loro volta predispongono all'aumento di peso e quindi all'obesità. Per gli autori, il consumo eccessivo di carboidrati, per lo più sottoforma di zuccheri semplici e sottoposti a processi di raffinazione, determina la produzione di elevati quantitativi di insulina che, inibendo il rilascio di acidi grassi dal tessuto adiposo, ne favoriscono il deposito, con un conseguente aumento di produzione del glicogeno, del senso di fame e di assunzione di cibo, accompagnati da una riduzione del dispendio energetico totale (48, 49).

Le diete a basso contenuto di carboidrati sono caratterizzate da un apporto giornaliero di carboidrati inferiore a 130 g (50); spesso sono erroneamente etichettate come diete chetogeniche e comprendono una categoria di approcci dietetici piuttosto eterogenea. È infatti possibile classificarle in tre tipologie a seconda del contenuto di carboidrati: una "dieta a contenuto moderatamente ridotto di carboidrati" in cui il rapporto tra l'assunzione di carboidrati e l'apporto energetico totale giornaliero è compreso tra il 26% e il 45%, una dieta a basso contenuto di carboidrati in cui il rapporto di assunzione di carboidrati è <26%, una dieta chetogenica o a bassissimo contenuto di carboidrati se il quantitativo di carboidrati assunti è <10% del totale (51).

È risaputo che i carboidrati ricoprono un ruolo chiave nella sintesi del tessuto adiposo intraepatico e nei meccanismi alla base dell'insulino-resistenza (52). In particolare, Pompili et al. hanno evidenziato un'associazione tra eccessiva assunzione di carboidrati e sviluppo di steatosi epatica (53). Per contro, studi condotti su modelli animali hanno evidenziato come una LCD a base di carboidrati prettamente a basso indice glicemico, rispetto ad una dieta ipocalorica, incrementi la spesa

energetica totale e riduca il peso corporeo dei soggetti (54, 55). A sostegno di ciò, Schugar e Crowford nella loro review che ha compreso individui affetti da obesità, hanno evidenziato che una LCD si è dimostrata efficace nel miglioramento dei parametri metabolici ed in particolare nella riduzione dell'infiltrazione di tessuto adiposo a livello epatico (56). Tali risultati, probabilmente secondari ad un miglioramento dell'ossidazione dei lipidi ed in particolare della β -ossidazione mitocondriale epatica che si verifica in misura maggiore durante la restrizione dei carboidrati (57), ha suggerito un possibile impiego delle diete a basso contenuto di carboidrati nel trattamento della steatosi epatica e delle alterazioni metaboliche ad essa associate (51, 58).

Tuttavia, i risultati di una recente meta-analisi suggeriscono che non sussiste alcuna differenza significativa tra una LCD ed una dieta a ridotto apporto lipidico nella riduzione del grasso epatico e nel miglioramento del corredo enzimatico del fegato nei pazienti con steatosi epatica (51).

Tra le LCD, particolare attenzione è rivolta alla dieta chetogenica (KD), caratterizzata da una drastica riduzione della quota di carboidrati (inferiore a 20-50 g/die) e da un apporto variabile di grassi e calorie (59, 60). Tale protocollo dietetico non è in realtà ancora stato definito chiaramente all'interno di una classificazione comunemente accettata, se non per la caratteristica distintiva del basso tenore in carboidrati che costituiscono il 5-10% dell'apporto energetico giornaliero; di conseguenza, la composizione precisa dei macronutrienti può variare, così come il quantitativo calorico. Secondo alcuni autori (58), potrebbe presentare effetti benefici sulla steatosi epatica: Watanabe et al., ipotizzano che i corpi chetonici svolgano un'attività immunomodulatoria caratterizzata da un ruolo

antinfiammatorio ed opposto allo stress ossidativo, e che quindi sarebbero in grado di migliorare la fibrosi, indurre sazietà e favorire la restrizione dietetica (58). In un RCT che ha comparato dieta KD con dieta ipocalorica ad alto contenuto di carboidrati, è emerso che dopo appena due settimane di KD si assiste ad una notevole riduzione di infiltrazione adiposa a livello epatico nei soggetti con steatosi (57). Tali risultati sono stati ulteriormente confermati da uno studio condotto da Gepner et al. in cui una dieta a basso contenuto di carboidrati è stata analizzata per una durata maggiore, di 18 mesi: gli autori hanno evidenziato che la percentuale di infiltrazione epatica di tessuto adiposo si è ridotta più considerevolmente somministrando una dieta mediterranea o LCD rispetto ad una dieta ad alto tenore di carboidrati e a basso contenuto di lipidi. Inoltre, tale risultato si associa ad un miglioramento dei parametri cardiometabolici (61).

Saranno quindi necessari ulteriori studi per avvalorare l'efficacia delle LCD come trattamento delle alterazioni metaboliche ed epatiche che caratterizzano la MAFLD; inoltre, per quanto concerne le KD, sono necessari dati di fattibilità e sicurezza a lungo termine.

Supplementi nutraceutici per il trattamento della MAFLD

Particolare attenzione è stata posta nell'identificare i nutraceutici che apportano un significativo vantaggio sulle alterazioni metaboliche, che contribuiscono al miglioramento della steatosi epatica o che apportano benefici sia a livello metabolico che epatico. La *Tabella 1* riporta sinteticamente i nutraceutici, descritti di seguito, con comprovato effetto sulle alterazioni epatiche e sui disordini metabolici che definiscono la MAFLD.

Tabella I - Nutraceutici con comprovato effetto sulla steatosi epatica e sulle alterazioni metaboliche che definiscono la MAFLD.

Nutraceutico	Caratteristiche e meccanismo di azione	Effetti metabolici	Effetti epatici
Silimarina	<ul style="list-style-type: none"> • Attività antiossidante • Attività antinfiammatoria • Azione epatoprotettiva • Attività insulino-sensibilizzante 	↓ Glicemia ↓ Insulinemia ↓ HbA1c ↓ HOMA-IR	↓ Transaminasi ↓ GGT ↓ Steatosi epatica
Berberina	<ul style="list-style-type: none"> • Attività insulino-sensibilizzante • Attività ipolipemizzante 	↓ Peso corporeo ↓ HOMA-IR ↓ Parametri lipidici	↓ Steatosi epatica
Curcumina	<ul style="list-style-type: none"> • Attività insulino-sensibilizzante • Attività ipolipemizzante 	↓ Circonferenza vita ↓ HOMA-IR ↓ Insulinemia ↑ HDL-C ↓ TG ↓ Pressione arteriosa	↓ Transaminasi ↓ GGT ↓ Steatosi epatica
Resveratrolo	<ul style="list-style-type: none"> • Attività antiossidante • Attività insulino-sensibilizzante 	↓ Pressione arteriosa	↓ Steatosi epatica
<i>Nigella Sativa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Attività antiossidante • Attività antinfiammatoria 	↓ Glicemia ↓ Parametri lipidici	↓ Transaminasi ↓ Steatosi epatica
<i>Ascophyllum nodosum</i> e <i>Fucus vesiculosus</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento della viscosità intestinale • Attività inibitoria su α-amilasi e α-glucosidasi 	↓ Circonferenza vita ↓ HOMA-IR ↓ Glicemia ↓ Insulinemia ↓ Pressione arteriosa ↑ HDL-C	Nessuna evidenza
Vitamina E	<ul style="list-style-type: none"> • Attività antiossidante 	Nessuna evidenza	↓ Transaminasi ↓ Steatosi epatica
Coenzima Q10	<ul style="list-style-type: none"> • Attività antiossidante • Attività antinfiammatoria 	↑ Rapporto adiponectina/leptina	↓ Transaminasi ↓ GGT ↓ Steatosi epatica
Omega-3	<ul style="list-style-type: none"> • Attività antiossidante • Attività antinfiammatoria • Attività ipolipemizzante 	↓ BMI ↓ Glicemia ↓ Parametri lipidici	↓ Transaminasi ↓ Steatosi epatica

Silimarina

La silimarina è un agente antiossidante ottenuto dal cardo mariano, che è composto da sette flavonolignani (silibina A, silibina B, isosilibina A, isosilibina B, silicristina, isosilicristina e silidianina) e un flavonoide (taxifolina) (62). Attualmente, la silimarina è uno dei composti naturali più utilizzati nel trattamento dei disturbi epatici, in quanto possiede proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, antifibrotiche e insulino-sensibi-

lizzanti (62-64), ed è spesso associata alla vitamina E, per amplificarne l'effetto (65).

In un recente trial clinico randomizzato in doppio cieco, una combinazione di silibina, fosfatidilcolina e vitamina E, somministrata per 12 mesi, ha ridotto i livelli di transaminasi, i livelli di gamma-glutamyl transferasi (GGT) e il grado di steatosi, nei pazienti con NAFLD (66). Ulteriori evidenze sull'efficacia nella diminuzione delle transaminasi vengono fornite da una meta-ana-

lisi di otto RCTs, in cui si è osservata una riduzione significativa dei livelli di aspartato aminotransferasi (AST) e alanina aminotransferasi (ALT), rispetto al gruppo di controllo (64). Peraltro, diversi studi confermano le proprietà insulino-sensibilizzanti della silimarina, osservando una riduzione dell'HOMA-IR, glicemia e insulinenemia nei pazienti affetti da NAFLD (63, 65).

Alla luce delle attuali conoscenze, l'utilizzo della silimarina come epatoprotettore è stato considerato dalla Mayo Clinic supportato da buona evidenza scientifica (grado B). Tuttavia, occorre tenere presente che la silimarina presenta una biodisponibilità piuttosto bassa, che potrebbe comprometterne l'efficacia (67).

Berberina

La berberina è un sale di ammonio quaternario del gruppo degli alcaloidi isochinolinici che si trova in alcune piante del genere *Berberis* (es. *Berberis aristata*), ed è nota per la sua attività ipolipemizzante e insulino-sensibilizzante (68).

In un RCT, si è osservato che il trattamento con 0,5 g di berberina ha determinato un miglioramento significativo del profilo lipidico ed una riduzione significativa del peso corporeo e dell'HOMA-IR (69).

Effetti positivi della berberina sui parametri lipidici, sull'HOMA-IR e sul grado di steatosi epatica sono inoltre riportati in una meta-analisi condotta su 501 pazienti con NAFLD (70). D'altro canto, invece, Mohtashaminia et al. nella loro meta-analisi comprendente cinque studi con 549 pazienti, non hanno osservato alcuna riduzione significativa degli enzimi epatici dopo l'integrazione con berberina (71).

Va sottolineato che la berberina ha una scarsa biodisponibilità orale (inferiore all'1%), che può essere potenziata con particolari tecniche farmaceutiche al fine di aumentarne l'assorbimento intestinale (72).

Curcumina

La curcumina, estratta dalla *Curcuma longa*, è identificata come un nutraceutico insulino-sensibilizzante e, in molti studi, è documentata una riduzione significativa della steatosi epatica in seguito alla sua somministrazione (73, 74).

Un recente RCT ha mostrato che l'integrazione con curcumina per 8 settimane, determina un miglioramento significativo di insulinenemia, HOMA-IR, circonferenza vita, pressione arteriosa, TG, HDL-C, transaminasi epatiche, GGT e steatosi epatica in soggetti in sovrappeso con alterata glicemia a digiuno (75).

Una recente meta-analisi basata su 14 studi ha evidenziato come l'integrazione con curcumina, in associazione a cambiamenti dello stile di vita, riduca significativamente gli enzimi epatici, l'insulinenemia, l'HOMA-IR, i TG e la circonferenza della vita nei pazienti con MAFLD (76).

Sebbene sembri essere un integratore efficace nel trattamento dei disordini metabolici, la curcumina ha una biodisponibilità molto scarsa, con relative conseguenze sulla sua reale efficacia.

Resveratrolo

Il resveratrolo è un composto naturale contraddistinto da un'importante azione antiossidante (77). Sul fronte epatico e metabolico invece, diversi studi hanno mostrato una scarsa efficacia nella riduzione di AST e ALT, e nel miglioramento dell'insulino-resistenza nei soggetti con NAFLD (78, 79). Difatti, in un RCT, i pazienti con NAFLD trattati con 1,5 g di resveratrolo non hanno riportato alcun miglioramento clinico o istologico epatico, se non una lieve ma non significativa riduzione della steatosi epatica rispetto al gruppo di controllo (80) e, de Ligt et al. non hanno osservato variazioni nella sensibilità all'insulina dopo sei mesi di integrazione con resveratrolo in

soggetti sovrappeso rispetto al gruppo di controllo (81).

Tuttavia, è noto che una supplementazione a lungo termine di resveratrolo possa esercitare una riduzione significativa della pressione arteriosa (82), componente che può contribuire alla definizione di MAFLD.

Nigella sativa

La *Nigella sativa* è una pianta appartenente alla famiglia delle *Ranunculaceae*, i cui effetti antiossidanti e antinfiammatori sono principalmente attribuibili al suo componente timochinone, ed è prevalentemente utilizzata dalla medicina tradizionale iraniana per il trattamento delle patologie epatiche (83).

Una recente meta-analisi condotta su 358 pazienti affetti da NAFLD, riporta che l'integrazione con *Nigella sativa* determina un miglioramento significativo di transaminasi, glicemia a digiuno, HDL-C, proteina C reattiva ad alta sensibilità e del grado di steatosi epatica (84). In un'altra meta-analisi di Hallajzadeh et al. comprendente 50 studi, è stata osservata una significativa riduzione di colesterolo totale, LDL-C, TG e glicemia dopo integrazione con *Nigella sativa* (85).

Tuttavia, tali incoraggianti risultati vanno interpretati con cautela in quanto vi sono limitazioni inerenti agli studi inclusi (es. eterogeneità tra gli studi per durata, dosaggio e frequenza di somministrazione, area geografica) che potrebbero aver modificato l'impatto sui parametri metabolici ed epatici analizzati.

Ascophyllum nodosum e *Fucus vesiculosus*

La combinazione di *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus* risulta essere efficace nel rallentare l'assorbimento intestinale del colesterolo aumentando la viscosità intestinale, e inoltre sembrerebbe ridurre l'as-

sorbimento degli zuccheri mediante l'inibizione degli enzimi α -amilasi e α -glucosidasi (86, 87).

L'utilizzo di *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus* nel trattamento delle alterazioni metaboliche si è dimostrato efficace, con una riduzione significativa dell'insulinemia, dell'HOMA-IR, della glicemia, ma anche della circonferenza vita (88). In uno studio condotto da Nicolucci et al., si è osservato un miglioramento significativo della pressione arteriosa ed un aumento significativo dei livelli plasmatici di HDL-C dopo 6 mesi di terapia con *Ascophyllum nodosum* e *Fucus vesiculosus* (89). Tuttavia, non ci sono ancora raccomandazioni solide per l'utilizzo di tale combinazione nutraceutica per il miglioramento della steatosi epatica, nonostante la documentata efficacia sui parametri metabolici.

Vitamina E

L'integrazione con vitamina E è raccomandata dalle attuali linee guida per pazienti non diabetici, non cirrotici, con steatoepatite non alcolica (NASH) confermata istologicamente, al fine di migliorare gli enzimi e l'istologia (9, 12). L'assunzione giornaliera proposta è pari a 800 UI al giorno (8). Nello studio PIVENS, la somministrazione di 800 UI/die di vitamina E nei pazienti con NASH ha determinato una significativa riduzione dei livelli sierici di transaminasi, della steatosi epatica e dell'infiammazione lobulare, rispetto al placebo (90).

Nonostante gli effetti positivi fin qui riportati, diverse evidenze hanno anche indicato svantaggi nell'integrazione della vitamina E: uno studio ha mostrato che la somministrazione giornaliera di vitamina E potrebbe aumentare il rischio di sviluppare cancro alla prostata negli uomini sani; esistono anche studi controversi che correlano un'integrazione di vitamina E a dosaggi

superiori a quelli raccomandati con l'aumento della mortalità complessiva nella popolazione sana; tuttavia, recenti evidenze hanno mostrato che tali effetti avversi non sono significativi (91-93), ma è comunque necessaria prudenza nei trattamenti a lungo termine.

Coenzima Q10

Il coenzima Q10 è un composto organico con proprietà antinfiammatorie che è stato recentemente preso in considerazione nella gestione della steatosi epatica e delle alterazioni metaboliche concomitanti (94, 95). In una meta-analisi, è stato dimostrato che il coenzima Q10 può regolare i livelli di adipochine e diminuire lo stress ossidativo nei pazienti affetti da sindrome metabolica (96).

Inoltre, in un RCT, l'assunzione di 100 mg/die di coenzima Q10 per 3 settimane, ha portato ad una significativa riduzione delle transaminasi e della GGT; si è anche osservato un miglioramento del rapporto adiponectina/leptina, che è correlato a un migliore controllo del glucosio (94).

Il coenzima Q10 presenta un elevato profilo di sicurezza senza interazioni farmacologiche rilevanti; tuttavia, il suo limite riguarda la relativa bassa biodisponibilità. Inoltre, una sua integrazione potrebbe essere particolarmente indicata nei soggetti con concomitante steatosi epatica e dislipidemia in trattamento farmacologico con statine, in quanto l'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi prodotta da queste ultime, potrebbe limitare la biosintesi del coenzima Q10, con conseguente deficit (67).

Omega-3

Gli acidi grassi polinsaturi della serie omega-3, noti per il loro effetto ipotrigliceridemizzante e antinfiammatorio (97), potrebbero esercitare un ruolo nel trattamento di disordini metabolici ed epatici caratterizzanti la MAFLD.

Alcuni studi hanno riportato una riduzione del grasso epatico in soggetti con NAFLD trattati con 3.000 mg/die omega-3; tuttavia, non si è osservato alcun miglioramento del grado di NASH e della fibrosi epatica (98, 99). Una recente meta-analisi, che ha incluso quattro RCTs condotti su 263 bambini con NAFLD, ha mostrato che l'integrazione a lungo termine con omega-3 è associata ad un significativo miglioramento di AST, ALT e del grado di steatosi epatica (100). Inoltre, una meta-analisi condotta da Yan et al. riporta come la terapia con omega-3 provoca la riduzione di transaminasi, livelli plasmatici di GGT, TG, HOMA-IR e glicemia (101).

Attualmente, le linee guida per la gestione delle patologie epatiche non raccomandano l'uso di omega-3 fino a quando non saranno disponibili prove più solide sulla loro efficacia nel trattamento della patologia epatica (9).

Conclusioni

L'obiettivo di questa rassegna è stato fornire un esteso panorama sull'attuale trattamento dietetico e nutraceutico della MAFLD: fattori di rischio metabolici come sovrappeso, dislipidemia e ipertensione sono considerati modificabili, ed i cambiamenti dello stile di vita hanno un forte impatto sull'evoluzione della malattia (9, 12). L'alimentazione, in particolare la restrizione calorica e l'attività fisica, rappresentano i cardini terapeutici della MAFLD, sebbene, al momento, non vi sia consenso unanime sull'approccio dietetico più appropriato. Le evidenze attualmente disponibili riguardo l'utilizzo di nutraceutici suggeriscono effetti epatoprotettivi ed esiti positivi sul fronte metabolico. Tuttavia, saranno necessari ulteriori studi per confermare le osservazioni riportate al fine di ottimizzare il trattamento dietetico e nutraceutico per la MAFLD.

RIASSUNTO

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una condizione clinica caratterizzata dall'accumulo epatico di lipidi, che si associa ad alterazioni dell'assetto metabolico in assenza di un significativo consumo alcolico, e di altre cause secondarie. Recentemente è stato proposto un cambio di nomenclatura da NAFLD a MAFLD, quest'ultima acronimo di "Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease", i cui criteri diagnostici considerano il riscontro di steatosi epatica in combinazione alla presenza di sovrappeso/obesità, di diabete mellito di tipo II o di almeno due alterazioni metaboliche tra quelle classicamente incluse nella definizione di sindrome metabolica. Esiste un forte consenso sul ruolo della Western Diet nel favorire lo sviluppo delle disfunzioni metaboliche coinvolte nella genesi della MAFLD. La restrizione calorica e l'attività fisica rappresentano i cardini terapeutici della MAFLD e la dieta mediterranea è tuttora proposta dalle linee guida internazionali come trattamento di scelta. Tuttavia, è noto che i carboidrati ricoprono un ruolo chiave nella sintesi del tessuto adiposo intraepatico e nei meccanismi alla base dell'insulino-resistenza; in particolare, alcuni studi hanno evidenziato un'associazione tra eccessiva assunzione di carboidrati e sviluppo di steatosi epatica.

Numerosi studi hanno cercato di identificare i nutraceutici con un vantaggio significativo sulle alterazioni metaboliche e che contribuiscono al miglioramento della steatosi epatica. In particolare, vi sono diverse prove a supporto dell'utilizzo di Silimarina, Berberina, Curcumina, Resveratrolo, Nigella Sativa, Ascophyllum nodosum e Fucus vesiculosus, Vitamina E, Coenzima Q10 e Omega-3. Tuttavia, non sono ancora disponibili evidenze sufficienti riguardo la loro efficacia e sicurezza a lungo termine.

Parole chiave: MAFLD, dieta, stile di vita, supplementi dietetici, nutraceutici.

Bibliografia

1. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in MAFLD. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8).
2. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus P. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020; 158 (7): 1999-2014 e1.
3. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73 (1): 202-209.
4. Pasta A, Borro P, Cremonini AL, Formisano E, Tozzi G, Cecchi S, et al. Effect of a common missense variant in LIPA gene on fatty liver disease and lipid phenotype: New perspectives from a single-center observational study. *Pharmacol Res Perspect.* 2021; 9 (5): e00820.
5. Mardinoglu A, Uhlen M, Boren J. Broad Views of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Syst.* 2018; 6 (1): 7-9.
6. Pirola CJ, Sookoian S. Multiomics biomarkers for the prediction of nonalcoholic fatty liver disease severity. *World J Gastroenterol.* 2018; 24 (15): 1601-1615.
7. Eslam M, Sarin SK, Wong VW, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatology.* 2020; 14 (6): 889-919.
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012; 55 (6): 2005-2023.
9. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, Merli M, Plank LD, Schutz T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019; 38 (2): 485-521.
10. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017; 67 (4): 829-846.
11. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015; 149 (2): 367-378 e5; quiz e14-5.
12. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64 (6): 1388-1402.

13. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2010; 121 (11): 1356-1364.
14. Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86 (2): 285-300.
15. Trovato FM, Catalano D, Martines GF, Pace P, Trovato GM. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr*. 2015; 34 (1): 86-88.
16. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018; 378 (25): e34.
17. 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; 59 (1): 138-143.
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41 (1): 111-188.
19. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N, et al. Prevention of diabetes with mediterranean diets: A subgroup analysis of a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2014; 160 (1): 1-10.
20. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011; 14 (12A): 2274-2284.
21. Vitiello V, Germani A, Capuzzo Dolcetta E, Donini LM, Del Balzo V. The New Modern Mediterranean Diet Italian Pyramid. *Ann Ig*. 2016; 28 (3): 179-186.
22. Misciagna G, Del Pilar Diaz M, Caramia DV, Bonfiglio C, Franco I, Noviello MR, et al. Effect of a Low Glycemic Index Mediterranean Diet on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. A Randomized Controlled Clinici Trial. *J Nutr Health Aging*. 2017; 21 (4): 404-412.
23. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, Georgoulis M, Deutsch M, Tiniakos D, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr*. 2014; 33 (4): 678-683.
24. Trovato FM, Martines GF, Brischetto D, Trovato G, Catalano D. Neglected features of lifestyle: Their relevance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2016; 8 (33): 1459-1465.
25. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Fragopoulou E, Ioannidou P, Papageorgiou M, et al. Associations Between Lifestyle Characteristics and the Presence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017; 15 (2): 72-79.
26. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008; 359 (3): 229-241.
27. Schwarzfuchs D, Golan R, Shai I. Four-year follow-up after two-year dietary interventions. *N Engl J Med*. 2012; 367 (14): 1373-1374.
28. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013; 368 (14): 1279-1290.
29. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int*. 2017; 37 (7): 936-949.
30. Uribarri J, del Castillo MD, de la Maza MP, Filip R, Gugliucci A, Luevano-Contreras C, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease. *Adv Nutr*. 2015; 6 (4): 461-473.
31. Kellow NJ, Savige GS. Dietary advanced glycation end-product restriction for the attenuation of insulin resistance, oxidative stress and endothelial dysfunction: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67 (3): 239-248.
32. Smith PK, Venter C, O'Mahony L, Canani RB, Lesslar OJL. Do advanced glycation end products contribute to food allergy? *Front Allergy*. 2023; 4: 1148181.
33. Kim Y, Keogh J, Clifton P. A review of potential metabolic etiologies of the observed association between red meat consumption and development of type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2015; 64 (7): 768-779.
34. Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Advanced glycation endproducts: from precursors to RAGE: round and round we go. *Amino Acids*. 2012; 42 (4): 1151-1161.
35. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, Kahn A, Hall D, Bose N, et al. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell Metab*. 2018; 28 (3): 337-352.
36. Priken K, Tapia G, Cadagan C, Quezada N, Torres J, D'Espessailles A, et al. Higher hepatic advanced glycation end products and liver damage markers are associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Nutr Res*. 2022; 104: 71-81.
37. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, Zelicha H,

- Tene L, Yaskolka Meir A, et al. Effect of Distinct Lifestyle Interventions on Mobilization of Fat Storage Pools: CENTRAL Magnetic Resonance Imaging Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2018; 137 (11): 1143-1157.
38. Abete I, Goyenechea E, Zulet MA, Martinez JA. Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011; 21 (Suppl. 2): B1-15.
 39. Berge K, Musa-Veloso K, Harwood M, Hoem N, Burri L. Krill oil supplementation lowers serum triglycerides without increasing low-density lipoprotein cholesterol in adults with borderline high or high triglyceride levels. *Nutr Res*. 2014; 34 (2): 126-133.
 40. Paniagua JA, de la Sacristana AG, Sanchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, et al. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr*. 2007; 26 (5): 434-444.
 41. Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on glycaemic control in patients with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2011; 58 (4): 290-296.
 42. Assy N, Nassar F, Nasser G, Grosovski M. Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (15): 1809-1815.
 43. Covas MI, Nyyssonen K, Poulsen HE, Kaikkonen J, Zunft HJ, Kiesewetter H, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 145 (5): 333-341.
 44. Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Ros E, De Caterina R, Badimon L, Covas MI, et al. Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaen and Cordoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20 (4): 284-294.
 45. Stahl W, Sies H. Antioxidant activity of carotenoids. *Mol Aspects Med*. 2003; 24 (6): 345-351.
 46. Bahcecioğlu IH, Kuzu N, Metin K, Ozercan IH, Ustundag B, Sahin K, et al. Lycopene prevents development of steatohepatitis in experimental nonalcoholic steatohepatitis model induced by high-fat diet. *Vet Med Int*. 2010; 2010.
 47. Parnell JA, Raman M, Rioux KP, Reimer RA. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int*. 2012; 32 (5): 701-711.
 48. Ludwig DS. The glycemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA*. 2002; 287 (18): 2414-2423.
 49. Ludwig DS, Ebbeling CB. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond "Calories In, Calories Out". *JAMA Intern Med*. 2018; 178 (8): 1098-1103.
 50. Hite AH, Berkowitz VG, Berkowitz K. Low-carbohydrate diet review: shifting the paradigm. *Nutr Clin Pract*. 2011; 26 (3): 300-308.
 51. Ahn J, Jun DW, Lee HY, Moon JH. Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. *Clin Nutr*. 2019; 38 (5): 2023-2030.
 52. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R. Effect of two different hypocaloric diets in transaminases and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients. *Nutr Hosp*. 2010; 25 (5): 730-735.
 53. Pompili S, Vetuschì A, Gaudio E, Tessitore A, Capelli R, Alesse E, et al. Long-term abuse of a high-carbohydrate diet is as harmful as a high-fat diet for development and progression of liver injury in a mouse model of NAFLD/NASH. *Nutrition*. 2020; 75-76: 110782.
 54. Kennedy AR, Pissios P, Otu H, Roberson R, Xue B, Asakura K, et al. A high-fat, ketogenic diet induces a unique metabolic state in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007; 292 (6): E1724-39.
 55. Pawlak DB, Kushner JA, Ludwig DS. Effects of dietary glycaemic index on adiposity, glucose homeostasis, and plasma lipids in animals. *Lancet*. 2004; 364 (9436): 778-785.
 56. Schugar RC, Crawford PA. Low-carbohydrate ketogenic diets, glucose homeostasis, and nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15 (4): 374-380.
 57. Browning JD, Baker JA, Rogers T, Davis J, Sapat S, Burgess SC. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93 (5): 1048-1052.
 58. Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev*. 2020; 21 (8): e13024.
 59. Phinney SD, Bistrian BR, Wolfe RR, Blackburn GL. The human metabolic response to chronic ketosis without caloric restriction: physical and biochemical adaptation. *Metabolism*. 1983; 32 (8): 757-768.
 60. Yancy WS, Jr., Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004; 140 (10): 769-777.
 61. Gepner Y, Shelef I, Komy O, Cohen N, Schwarzfuchs D, Bril N, et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be me-

- diated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol.* 2019; 71 (2): 379-388.
62. Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules.* 2017; 22 (2).
 63. Voroneanu L, Nistor I, Dumea R, Apetrii M, Covic A. Silymarin in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 5147468.
 64. Kalopitas G, Antza C, Doundoulakis I, Siargkas A, Kouroumalis E, Germanidis G, et al. Impact of Silymarin in individuals with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2021; 83: 111092.
 65. Federico A, Trappolieri M, Tuccillo C, de Sio I, Di Leva A, Del Vecchio Blanco C, et al. A new silybin-vitamin E-phospholipid complex improves insulin resistance and liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary observations. *Gut.* 2006; 55 (6): 901-912.
 66. Loguercio C, Andreone P, Brisc C, Brisc MC, Bugianesi E, Chiamonte M, et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med.* 2012; 52 (9): 1658-1665.
 67. Rizzo M, Colletti A, Penson PE, Katsiki N, Mikhailidis DP, Toth PP, et al. Nutraceutical approaches to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res.* 2023; 189: 106679.
 68. Caliceti C, Franco P, Spinuzzi S, Roda A, Cicero AF. Berberine: New Insights from Pharmacological Aspects to Clinical Evidences in the Management of Metabolic Disorders. *Curr Med Chem.* 2016; 23 (14): 1460-1476.
 69. Yan HM, Xia MF, Wang Y, Chang XX, Yao XZ, Rao SX, et al. Efficacy of Berberine in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Plos One.* 2015; 10 (8): e0134172.
 70. Wei X, Wang C, Hao S, Song H, Yang L. The Therapeutic Effect of Berberine in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016; 2016: 3593951.
 71. Mohtashamina F, Amini MR, Sheikhhossein F, Djafarian K, Shab-Bidar S. Effects berberine-silymarin on liver enzymes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN.* 2022; 49: 181-186.
 72. Cicero AFG, Colletti A, Bellentani S. Nutraceutical Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence. *Nutrients.* 2018; 10 (9).
 73. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Jafari R, Simental-Mendia LE, Sahebkar A. Curcumin Lowers Serum Lipids and Uric Acid in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016; 68 (3): 223-229.
 74. Zabihi NA, Pirro M, Johnston TP, Sahebkar A. Is There a Role for Curcumin Supplementation in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease? The Data Suggest Yes. *Curr Pharm Des.* 2017; 23 (7): 969-982.
 75. Cicero AFG, Sahebkar A, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Effects of phytosomal curcumin on anthropometric parameters, insulin resistance, cortisolemia and non-alcoholic fatty liver disease indices: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr.* 2020; 59 (2): 477-483.
 76. Rozanski G, Tabisz H, Zalewska M, Niemirow W, Kujawski S, Newton J, et al. Meta-Analysis of Exploring the Effect of Curcumin Supplementation with or without Other Advice on Biochemical and Anthropometric Parameters in Patients with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Int J Environ Res Public Health.* 2023; 20 (5).
 77. Li Z, Chen X, Liu G, Li J, Zhang J, Cao Y, et al. Antioxidant Activity and Mechanism of Resveratrol and Polydatin Isolated from Mulberry (*Morus alba* L.). *Molecules.* 2021; 26 (24).
 78. Jakubczyk K, Skonieczna-Zydecka K, Kaldunska J, Stachowska E, Gutowska I, Janda K. Effects of Resveratrol Supplementation in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020; 12 (8).
 79. Wei S, Yu X. Efficacy of resveratrol supplementation on liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2021; 57: 102635.
 80. Heeboll S, Kreuzfeldt M, Hamilton-Dutoit S, Kjaer Poulsen M, Stodkilde-Jorgensen H, Moller HJ, et al. Placebo-controlled, randomised clinical trial: high-dose resveratrol treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016; 51 (4): 456-464.
 81. de Ligt M, Bergman M, Fuentes RM, Essers H, Moonen-Kornips E, Havekes B, et al. No effect of resveratrol supplementation after 6 months on insulin sensitivity in overweight adults: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2020; 112 (4): 1029-1038.
 82. Fogacci F, Tocci G, Presta V, Fratter A, Borghi C, Cicero AFG. Effect of resveratrol on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled, clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019; 59 (10): 1605-1618.

83. Khonche A, Huseini HF, Gholamian M, Mohtashami R, Nabati F, Kianbakht S. Standardized *Nigella sativa* seed oil ameliorates hepatic steatosis, aminotransferase and lipid levels in non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial. *J Ethnopharmacol.* 2019; 234: 106-111.
84. Tang G, Zhang L, Tao J, Wei Z. Effect of *Nigella sativa* in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res.* 2021; 35 (8): 4183-4193.
85. Hallajzadeh J, Milajerdi A, Mobini M, Amirani E, Azizi S, Nikkhah E, et al. Effects of *Nigella sativa* on glycemic control, lipid profiles, and biomarkers of inflammatory and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Phytother Res.* 2020; 34 (10): 2586-2608.
86. Derosa G, Cicero AFG, D'Angelo A, Maffioli P. *Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus* on glycemic status and on endothelial damage markers in dysglycemic patients. *Phytother Res.* 2019; 33 (3): 791-797.
87. Gabbia D, Dall'Acqua S, Di Gangi IM, Bogianni S, Caputi V, Albertoni L, et al. The Phytocomplex from *Fucus vesiculosus* and *Ascophyllum nodosum* Controls Postprandial Plasma Glucose Levels: An In Vitro and In Vivo Study in a Mouse Model of NASH. *Mar Drugs.* 2017; 15 (2).
88. De Martin S GD, Carrara M, Ferri N. . The Brown Algae *Fucus vesiculosus* and *Ascophyllum nodosum* Reduce Metabolic Syndrome Risk Factors: A Clinical Study. *Natural Product Communications* 2018; 13.
89. Nicolucci A, Rossi MC, Petrelli M. Effectiveness of *Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus* on Metabolic Syndrome Components: A Real-World, Observational Study. *J Diabetes Res.* 2021; 2021: 3389316.
90. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362 (18): 1675-1685.
91. Qu W, Ma T, Cai J, Zhang X, Zhang P, She Z, et al. Liver Fibrosis and MAFLD: From Molecular Aspects to Novel Pharmacological Strategies. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 761538.
92. Curtis AJ, Bullen M, Piccenna L, McNeil JJ. Vitamin E supplementation and mortality in healthy people: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014; 28 (6): 563-573.
93. Li J, Cordero P, Nguyen V, Oben JA. The Role of Vitamins in the Pathogenesis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Integr Med Insights.* 2016; 11: 19-25.
94. Farsi F, Mohammadshahi M, Alavinejad P, Reza-zadeh A, Zarei M, Engali KA. 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 Nutr.* 2016; 35 (4): 346-353.
95. Di Lorenzo A, Iannuzzo G, Parlato A, Cuomo G, Testa C, Coppola M, et al. Clinical Evidence for Q10 Coenzyme Supplementation in Heart Failure: From Energetics to Functional Improvement. *J Clin Med.* 2020; 9 (5).
96. Dlundla PV, Orlando P, Silvestri S, Marcheggiani F, Cirilli I, Nyambuya TM, et al. Coenzyme Q(10) Supplementation Improves Adipokine Levels and Alleviates Inflammation and Lipid Peroxidation in Conditions of Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (9).
97. Liu QK. Triglyceride-lowering and anti-inflammatory mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids for atherosclerotic cardiovascular risk reduction. *J Clin Lipidol.* 2021; 15 (4): 556-568.
98. Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol.* 2015; 62 (1): 190-197.
99. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, Clough GF, Nash K, Hodson L, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. *Hepatology.* 2014; 60 (4): 1211-1221.
100. Chen LH, Wang YF, Xu QH, Chen SS. Omega-3 fatty acids as a treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2018; 37 (2): 516-521.
101. Yan JH, Guan BJ, Gao HY, Peng XE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (37): e12271.