

	<p align="center"><b>Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico</b>  <b>"Saverio de Bellis"</b>  Ente Ospedaliero Specializzato in Gastroenterologia  via Turi n°27 - 70013 Castellana Grotte - Bari  C.F. - P.IVA: 00565330727  Ente di diritto pubblico D.M. del 31-3-1982</p>	 Dasa-Rägister EN ISO 9001:2008 IQ-1208-14
<p align="center">Direttore Scientifico: Prof. Gianluigi Giannelli</p>		

Castellana Grotte 13/01217

**Titolo del Progetto:** Effetto del regime dietetico come terapia in pazienti con NAFLD: ruolo del profilo metabolico e microbiomico

Durata del progetto: **tre anni**

**Responsabile Scientifico:** Prof. Gianluigi Giannelli

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) che si sviluppa in assenza di consumo esagerato di alcool è riconosciuta come grave problema di sanità pubblica. Le implicazioni cliniche della NAFLD derivano fondamentalmente dalla sua frequenza nella popolazione generale ed il suo potenziale evolversi verso forme più gravi di malattia epatica quali cirrosi e carcinoma epatocellulare. NAFLD è oggi la più comune malattia epatica mondiale e colpisce tutte le età ed etnie, con prevalenze variabili dal 34% in USA al 25% in Giappone. Nel nord di Italia la prevalenza di NAFLD raggiunge il 25% della popolazione generale ed è associata a tutti i fattori di rischio della Sindrome Metabolica (SindMet). Simili valori furono stimati per le popolazioni di Castellana Grotte e Putignano.

La alta prevalenza di NAFLD nei paesi occidentali è probabilmente dovuta alla sua contemporaneità con l'epidemia di obesità (OB) e sovrappeso (SP) e le loro associate complicazioni metaboliche. OB, Diabete Mellito tipo 2 (DMT2) e dislipidemia sono fattori di rischio riconosciuti per NAFLD. Resistenza all'insulina è frequentemente riscontrata in pazienti con NAFLD così come in pazienti senza OB o DMT2.

L'efficacia e profili di sicurezza della farmacoterapia nella terapia della NAFLD sono oggetto ancora oggi di discussione e, poiché OB è strettamente legata a NAFLD la prima linea di trattamento quindi è la modificazione dello stile di vita. La gestione usuale del paziente con NAFLD include una riduzione graduale del peso e aumento dei livelli di attività fisica.

Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha evidenziato l'efficacia della dieta con restrizione calorica nella terapia della NAFLD ma non è ancora chiaro se le abitudini alimentari che prevedono certi tipi di alimenti piuttosto di altri causano più probabilmente NAFLD. Alla luce delle difficoltà riscontrate nella riduzione del peso e il contemporaneo mantenimento

Direzione Scientifica email: <i>direzionescientifica@ircsdebellis.it</i>	(+39)(080) 4994175 - Fax 4994340	Pag 1 di 11
LP/DSc		

di queste abitudini nel lungo termine, il cambiamento della composizione dietetica senza una necessaria restrizione calorica può offrire un'alternativa più realistica per la terapia di queste pazienti.

In questo senso l'esperienza decennale accumulata presso l'IRCCS "Saverio de Bellis" nella progettazione e conduzione di trial clinici con diversi tipi di diete che includevano la Dieta Mediterranea a basso Indice Glicemico (DMBIG) senza restrizione calorica costituisce un importante punto di partenza per la ricerca dell'effetto globale della dieta sulla NAFLD. La DMBIG confezionata dall'IRCCS "Saverio de Bellis" ha un Indice Glicemico (IG) minore di 50. Inoltre non più del 10% delle calorie giornaliere totale provengono da grassi saturi. Queste caratteristiche della dieta soddisfano i criteri accettati dalla letteratura come ottimali sia per la struttura della Dieta Mediterranea sia per la terapia della NAFLD.

La compliance con i programmi di attività fisica riscontra a lungo termine gli stessi problemi della dieta raggiungendo circa il 20% dopo due anni di follow-up. Ciò nonostante l'incremento dei livelli di attività fisica è altamente benefico per la NAFLD. Questa ha dimostrato essere efficace nella riduzione del rischio di DMT2, resistenza all'insulina, dislipidemia e sulle componenti della SindMet. L'evidenza dell'effetto dell'attività fisica sulla NAFLD è il risultato di parecchi studi osservazionali e trial clinici randomizzati. L'incremento dei livelli di attività fisica nei soggetti con NAFLD incoraggia sicuramente la perdita di peso. Da sola, l'attività fisica aumenta la sensibilità all'insulina e l'omeostasi del glucosio, ciò come risultato di una up-regulation del recettore dell'insulina nel tessuto muscolare e quindi un aumentato rilascio di insulina e glucosio ai muscoli.

Meno conosciuto risulta l'effetto della dieta e dell'attività fisica sulla composizione e funzionamento delle membrane cellulare e poiché entrambe interagiscono nel loro effetto sul metabolismo dei lipidi, l'argomento suscita particolare interesse nel mondo scientifico. La lipidomica, una disciplina in crescente espansione, prevede una visione integrata dei lipidi e la loro modulazione costante per soddisfare tutti i bisogni di un organismo vivo nonché uno strumento importante per segnalare stadi precoci di malfunzionamento o inizio di diverse malattie. La lipidomica funzionale permette di confrontare soggetti con diversi gradi di malattia evidenziando cambiamenti primari che sono utili alla comprensione del loro sviluppo. In particolare l'assetto relativo agli acidi grassi ha uno stretto rapporto con l'assetto nutrizionale e quindi il suo accertamento permetterebbe di monitorare le strategie di intervento, in questo caso la dieta.

L'effetto dell'attività fisica sugli acidi grassi che compongono la membrana degli eritrociti è stato studiato di recente in un modello animale. I diversi programmi di allenamento aerobico somministrati agli animali di laboratorio hanno messo in risalto che l'intensità del programma indurrebbe protezione contro la *trans* isomerizzazione degli acidi grassi presenti nella membrana dell'eritrocito. Inoltre, dati epidemiologici e biochimici segnalano che l'eccessiva trasformazione *trans* degli acidi grassi aumentano significativamente il rischio di eventi patologici cardiovascolari.

Direzione Scientifica email: <a href="mailto:direzionescientifica@irccsdebellis.it">direzionescientifica@irccsdebellis.it</a>	(+39)(080) 4994175 - Fax 4994340	Pag 2 di 11
LP/DSc		

## OBIETTIVO DELLO STUDIO

Primario:

- 1) Stimare l'effetto di due programmi di attività fisica di diversa intensità, della dieta mediterranea a basso indice glicemico e della loro interazione sullo score della NAFLD e sulla composizione quali-quantitativa della composizione lipidica della membrana dei globuli rossi
- 2) Valutare il ruolo delle diverse diete nel condizionare il profilo metabolico.
- 3) Valutare l'effetto delle diete nel modificare il microbiota intestinale.
- 4) Divulgare la cultura dello stile di vita anche mediante attività formative
- 5) Organizzare una unità di Nutrizione mobile per diffondere nel territorio l'adozione di uno stile di vita corretto

## B.4. METODI

Disegno dello Studio

**Setting:**

Ospedaliero/ Ambulatori dei Medici di Medicina Generale

Criteri di Inclusione:

- IMC  $\geq$  25.0
- NAFLD Moderata o Severa
- Età >30 e <60 anni

Criteri di Esclusione:

- Malattia cardiovascolare conclamata (angor pectoris, infarto di miocardio, chirurgie rivascularizzanti)
- Ictus (ischemico o emorragico)
- Arteriopatia periferica clinicamente evidente
- Diabete Mellito tipo II (terapia con antidiabetici orali, glicemia > 126 mg/dl, riscontro accidentale di glicemia >200mg/dl) a digiuno stroke (either ischemic or hemorrhagic);
- Ogni condizione medica che possa diminuire l'abilità della persona a seguire una dieta
- Impossibilità di seguire la Dieta Mediterranea per motivi religiosi o altro.

Direzione Scientifica email: <i>direzionescientifica@ircsdebellis.it</i>	(+39)(080) 4994175 - Fax 4994340	Pag 3 di 11
LP/DSc		

I soggetti che soddisferanno i criteri di ammissione verranno invitati a partecipare allo studio e firmeranno il consenso informato (in seguito alla lettura della lettera informativa) secondo la Dichiarazione di Helsinki e la legislazione vigente in Italia e dopo un'intervista con gli operatori sanitari dove verranno dettagliatamente spiegate le caratteristiche dell'intervento.

#### Dimensione del Campione

I trial MEDIDIET (Effetto della Dieta Mediterranea a Basso Indice Glicemico sulla Sindrome Metabolica condotto a Castellana Grotte) e NutriEpa (Effetto della Dieta Mediterranea a Basso Indice Glicemico sulla NAFLD condotto a Putignano) nonché risultati precedentemente pubblicati dal Dr. Misciagna (studio ideati e condotti dal Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'IRCCS Saverio de Bellis) avevano messo in evidenza che lo score medio (SD) per la NAFLD Moderata e/o Severa era di 4.0(0.5) e 4.5 (1) nelle due categoria. L'errore probabilistico di tipo I è stato fissato a 0.05 (una coda) e la potenza statistica allo 0.9. E' stato considerato inoltre che la correlazione tra le misure fosse dello 0.4 e per ottenere una riduzione di un punto nello score della NAFLD in seguito alle 12 settimane di intervento la dimensione del campione per ognuno dei bracci paralleli è pari a 40 soggetti.

#### MISURAZIONI

##### **ANTROPOMETRICHE**

L' altezza verrà misurata usando uno stadiometro fisso con i soggetti in piedi sul pavimento. Per quanto riguarda il peso, il soggetto verrà posizionato al centro di una piattaforma meccanica indossando solo biancheria intima. Tutti i soggetti effettueranno bioimpedenziometria

##### **BIOCHIMICHE**

Un campione di sangue verrà prelevato a digiuno.

Sul campione biologico verranno effettuate le seguente misurazioni:

Emocromo, Colesterolo totale, SGPT, SGOT, Bilirubina Totale e Diretta, Gamma-GT, Ferro, Ferritina, alfa-1 antitripsina, Ceruloplasmina, C-peptide, Cortisolo, Colesterolo HDL, Trigliceridi, Glicemia, Insulinemia, Azotemia, Creatinina, Vitamina B12, Folati, Funzionalità Tiroidea, Human High Molecular Weight (HMW) adiponectina, Lipidomica sulla membrana dei globuli rossi.

Direzione Scientifica email: <i>direzionescientifica@irccsdebellis.it</i>	(+39)(080) 4994175 - Fax 4994340	Pag 4 di 11
LP/DSc		

Emocromo, Colesterolo totale, SGPT, SGOT, Colesterolo-HDL, Trigliceridi, Glicemia, Emoglobina Glicata, Apo-B, Azotemia, Creatinina, Vitamina B12, Folati, Funzionalità Tiroidea, Bilirubina Totale e Diretta, Ferro, Ferritina, alfa-1 antitripsina, Ceruloplasmina, C-peptide, Cortisolo, HDL-Colesterolo e trigliceridi verranno determinati con le tecniche standard di laboratorio. L'insulina verrà misurata con il metodo ELISA mentre la Proteina C-reattiva di alta sensibilità sarà determinata con l'utilizzo della nefelometria. Human High Molecular Weight (HMW) adiponectina verrà misurata con la tecnica ELISA.

## **Molecolari**

Valutazione molecolare del profilo metabolico ei soggetti prima di iniziare il regime dietetico e ad ogni intervallo di tempo previsto per la raccolta degli altri campioni biologici (circa 260 campioni).

Sequenziamento di tipo "high throughput" del campione di DNA estratto da campioni fecali (circa 260 campioni). Le reazioni PCR dovranno avere come target il 16S rDNA, per ottenere informazioni sulla diversità batterica e fungina all'interno di ciascun campione.

L' HOMA verrà utilizzato per valutare la resistenza all'insulina usando la seguente formula:

- $(\text{Livello di Insulina a digiuno (Microunits per Mililitro)} \times \text{Glicemia a digiuno (Milimole per Litro)}) / 22.5$ .

Verrà inoltre raccolto un campione di feci per tutte le determinazioni relative al microbiota.

## **ULTRASONOGRAFIA E "STIFFNESS" EPATICA**

NAFLD verrà accertata tramite Fibroscan-CAP (Vibration Control Transient Elastography (VCTE™) con Parametro di Attenuazione Controllata (Controlled Attenuation Parameter (CAP)).

Il grado d'infiltrazione del grasso nel fegato verrà categorizado come segue: S0= 0~10, S1= 11~33, S2= 34~66 e S3=67~100% di infiltrazione.

## **DIETA E ATTIVITÀ FISICA**

Direzione Scientifica email: <i>direzionescientifica@irccsdebellis.it</i>	(+39)(080) 4994175 - Fax 4994340	Pag 5 di 11
LP/DSc		

Lo stile di vita verrà misurato utilizzando il questionario EPIC (Epidemiological Prospective Investigation on Cancer), che costituisce lo standard europeo (dieta) e l'attività fisica tramite accelerometri biassiali (holter metabolico) in dotazione al Laboratorio.

Tutte le misurazioni verranno ripetute dopo la sesta e la dodicesima settimana dall'inizio dell'intervento

## INTERVENTI

### BRACCI PARALLELI

**1) CONTROLLO:** Dieta basata sulle linee guida dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN); nessun tipo di programma di attività fisica.

**2)** Dieta Mediterranea a basso IG

**3)** Programma Attività Fisica Aerobica:

1. Frequenza: 3 volte alla settimana

2. Durata: 60 minuti

3. Intensità:

3.1.1. Settimane 1-4:  $14.2 \text{ kcal*kg}^{-1}\text{*settimana}^{-1}$

3.1.2. Settimane 5-8:  $18.9 \text{ kcal*kg}^{-1}\text{*settimana}^{-1}$

3.1.3. Settimane 9-12:  $23.6 \text{ kcal*kg}^{-1}\text{*settimana}^{-1}$

**4)** Programma Attività Fisica Mista (Aerobica e resistenza muscolare):

1. Frequenza: 3 volte alla settimana

2. Durata: 60 minuti

3. Intensità (aerobica):

3.1.1. Settimane 1-4:  $14.2 \text{ kcal*kg}^{-1}\text{*settimana}^{-1}$

3.1.2. Settimane 5-8:  $18.9 \text{ kcal*kg}^{-1}\text{*settimana}^{-1}$

3.1.3. Settimane 9-12:  $23.6 \text{ kcal*kg}^{-1}\text{*settimana}^{-1}$

4. Muscolazione:

Esercitazione dei grandi gruppi muscolari (pettorali, spalla, braccia, addome, dorsali, glutei, gambe)

4.1.1. Progressione: incremento di  $1-2.5 \text{ kg*settimana}^{-1}$

4.1.2. Esercitazione di tutti i gruppi muscolari nella stessa seduta

Direzione Scientifica email: <i>direzionescientifica@ircsdebellis.it</i>	(+39)(080) 4994175 - Fax 4994340	Pag 6 di 11
LP/DSc		

- 5) Programma 2 + Programma 3
- 6) Programma 2 + Programma 4

## Risultati Preliminari:

Le coorti Micol (Castellana Grotte) e NutriEp (Putignano) hanno riscontrato una prevalenza del 25% della NAFLD. La prevalenza è in rapporto all'età, al sesso (maschile) e all' IMC. E' stato inoltre evidenziato che il contributo dell' IMC al grado di severità della NAFLD si verifica nella transizione assenza di NAFLD-Lieve NAFLD, fondamentalmente tra i maschi giovani. Nelle donne questo contributo si verificava nella quinta-sesta decade di vita. La probabilità di passare da uno stato all'altro è del 30% circa. Da sottolineare che il 50% dei soggetti è a rischio del verificarsi della transizione.

Il Laboratorio di conseguenza disegnò e condusse tre trial clinici randomizzati su queste popolazioni.

Il primo trial condotto a Castellana Grotte (MediDiet) fu mirato a valutare l'effetto di quattro diete (controllo, Mediterranea, basso IG e Mediterranea a basso IG) sui parametri della SindMet. E' stato riscontrato un miglioramento di tutte le componenti della SindMet nelle diete Mediterranea e a basso IG, mentre l'effetto della dieta Mediterranea a basso IG era pari alla somma dell'effetto delle due diete. I dati di questo trial sono stati poi utilizzati sia per la costruzione dell'intervento, sia per il calcolo della dimensione del campione per il trial successivo (NutriEpa) sui soggetti NAFLD appartenenti alla coorte NutriEp. I soggetti in questo trial furono randomizzati a due interventi (controllo e dieta Mediterranea a basso IG) e seguiti per sei mesi. E' stato riscontrato una riduzione significativa dello score della NAFLD nel gruppo dieta Mediterranea a basso IG nel confronto della dieta controllo dopo 6 mesi così come su tutti i parametri metabolici. In seguito fu condotto un secondo trial sui soggetti appartenenti alla coorte NutriEp che prevedeva due diversi programmi di attività fisica (aerobica e aerobica più resistenza muscolare). Il trial fu condotto con la collaborazione di quattro palestre di Putignano (Nadir, New Sporting House, IndaClub e Gym-Enjoy). Dopo sei mesi ci fu una significativa riduzione dello score della NAFLD in entrambi i gruppi di intervento con un effetto più intenso per il gruppo aerobico nei primi tre mesi e per il gruppo misto nella seconda parte del trial.

## Metodologia

La metodologia di lavoro include le seguenti tappe: 1) Raccolta dati; 2) Input dei dati; 3) Analisi statistica e presentazione dei risultati.

Direzione Scientifica email: <i>direzionescientifica@ircsdebellis.it</i>	(+39)(080) 4994175 - Fax 4994340	Pag 7 di 11
LP/DSc		

Raccolta dati: I soggetti arruolati verranno intervistati da un medico e da un nutrizionista; verrà effettuato un prelievo venoso ed un'ecografia epatica. Verranno inoltre compilati i questionari IPAQ ed EPIC. E' anche prevista un'intervista con il medico di famiglia di ogni soggetto.

Un software ad-hoc verrà disegnato per l'input dei dati. Il programma sarà in grado di identificare dati in un range logico e plausibile. Il personale tecnico del laboratorio di Epidemiologia effettuerà l'input ed il controllo dei dati mancanti.

L'analisi statistica include le seguenti tappe: 1) pulizia dei dati, 2) analisi statistica e 3) presentazione di risultati. Tutte le tappe saranno documentate e automatizzate allo scopo di ottenere risultati rintracciabili e riproducibili.

### **Possibili Aspetti Critici**

Le criticità del progetto si riferiscono ad aspetti metodologici. Ci sono due aspetti importanti da considerare: errori derivanti dal fatto che l'ecografia epatica non è il gold standard per la diagnosi accurata della NAFLD. Ciò può portare a una classificazione erronea dei soggetti per ciò che riguarda il grado di severità della NAFLD e questa classificazione erronea potrebbe introdurre un errore sistematico nello studio.

Se eventualmente un'errore di questo tipo si introducesse nel disegno dovrebbe essere non differenziale portando le stime verso l'ipotesi nulla.

### **Punti di Forza del Progetto**

Il principale punto di forza del progetto è l'ottima collaborazione con i medici di famiglia che assicura una buona riuscita. Infatti, la risposta registrata negli altri trials e la compliance al follow-up di sei mesi è stata altissima.

Un altro aspetto da considerare è l'area geografica dove si svolge il progetto. Tradizionalmente la dieta mediterranea era il modo più comune di alimentarsi. Nonostante ciò, le nuove generazioni stanno abbandonando lentamente questa dieta. Poiché la nostra coorte comprende persone dai 30 anni in su, pensiamo di essere in grado di ottenere una buona compliance dei soggetti ai diversi interventi previsti.

### **Analisi Statistica**

Analisi Statistica: Ai dati verranno applicati il test del Chi-quadrato e il t-test per variabili discrete e continue rispettivamente.

Direzione Scientifica email: <i>direzionescientifica@ircsdebellis.it</i>	(+39)(080) 4994175 - Fax 4994340	Pag 8 di 11
LP/DSc		



Il metodo Generalized Estimating Equation (GEE) particolarmente adatto all'analisi di dati misurati ripetutamente sullo stesso soggetto verrà utilizzato per valutare l'effetto degli interventi sugli outcomes.

Per l'analisi statistica sarà utilizzato il software Stata 13 tramite comandi ufficiali e routine scritte dagli utenti.

### **Attività formative complementari**

Al fine di diffondere la cultura del corretto stile di vita sin dalla prima età, e prevenire lo sviluppo di malattie metaboliche croniche come ad esempio la sindrome metabolica, si prevede una attività formativa culturale indirizzata ai ragazzi di età compresa tra i 6-11 anni. A tale proposito si pensa di allestire una rappresentazione ludico/teatrale per insegnare la corretta alimentazione con un sistema comunicativo del tutto diverso da quello fin qui utilizzato.

### **Unità nutrizionale mobile**

La cultura di adottare un corretto stile di vita, si rivolge non soltanto alla popolazione malata, ma volge lo sguardo anche a quella sana in modo da prevenire le malattie degenerative croniche prime fra tutte il diabete, le patologie cardiovascolari, etc che possono derivare dalla sindrome metabolica. Sarebbe auspicabile che l'IRCCS "S. de Bellis" funga da centro di attrazione anche per il cittadino sano che voglia preservare il suo stato di benessere. Tuttavia è ben noto che l'impatto emotivo che il singolo individuo può avere nel recarsi presso un Ospedale possa di fatto rappresentare un ostacolo. L'idea di fondo di questa attività progettuale è quello di "smaterializzare" i confini perimetrali dell'IRCCS "S. de Bellis" facilitando il primo contatto tra medico e paziente all'esterno dell'ambiente ospedaliero attraverso una Unità mobile allestita con ecografo, bioimpedenziometro, lettino per visita medica, piccolo laboratorio dove sarà possibile effettuare le prime indagini epatologiche e metaboliche, "affliando" il cittadino per gestirlo con maggior accuratezza negli ambulatori dedicati all'interno dell'Ente.

### **BUDGET**

<b>1° ANNO</b>	<b>2° ANNO</b>
200.000	200.000
PERSONALE 110.000	PERSONALE 110.000
BENI E SERVIZI 40.000	BENI E SERVIZI 40.000
FORMAZIONE/DIVULGAZIONE 10.000	FORMAZIONE/DIVULGAZIONE 10.000
CONSUMABILI 40.000	CONSUMABILI 40.000

Direzione Scientifica email: <i>direzionescientifica@irccsdebellis.it</i>	(+39)(080) 4994175 - Fax 4994340	Pag 9 di 11
LP/DSc		

## CRONOPROGRAMMA

ARRUOLAMENTO PAZIENTI 0-6 MESI

PROGRAMMA DIETETICO E RACCOLTA DATI 6-12 MESI

ANALISI DEL DATABASE E PUBBLICAZIONE DEI DATI 12-24 MESI

## BLOGRAFIA

- Viviani Anselmi C, Ferrerri C, Novelli V et al. Fatty Acid percentage in erythrocyte membranes of atrial flutter/fibrillation patients and controls. *J Interv Card Electrophysiol* 2010;27:95-9
- Lee M-G, Park K-S, Ki, D-U et al. Effects of high intensity training on body composition, abdominal fat loss and cardiorespiratory fitness in middle-aged Korean females. *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37:1019-1027
- Guo W, Kawano H, Piao L et al. Effects of Aerobic Exercise on Lipid Profiles and High Molecular Weight Adiponectin in Japanese Workers. *Inter Med* 2011; 50:389-395
- Ferreri C and Chatgialoglu C. *Expert Rev Mol Diagn* 2012;12:767-780
- Marini M, Abruzzo PM, Bolotta A et al- Aerobic Training affects fatty acid composition of erythrocyte membranes. *Lipids in Health and Disease* 2011;10:188.
- Potteiger JA, Claytor RP, Hulver MW et al. Resistance exercise and aerobic exercise when paired with dietary energy restriction both reduce the clinical components of metabolic syndrome in previously physically inactive males. *Eur J Appl Physiol* 2012;112:2035-2044.
- Zelber\_Sagi S, Ratziu V and Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: An overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011;17:3377-3389.
- Finelli C and Tarantino G. Is there any consensus as to what diet of lifestyle approach is the right one for NAFLD patients? *J Gastroenterol Liver Dis* 2012;21:293-302
- [Chiloiro M, Caruso MG, Cisternino AM, Inguaggiato R, Reddavid R, Bonfiglio C, Guerra V, Notarnicola M, De Michele G, Correale M, Noviello MR, Misciagna G.](#) Ultrasound evaluation and correlates of fatty liver disease: a population study in a Mediterranean area. [Metab Syndr Relat Disord](#) 2013;11(5):349-58.
- Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, Sandrin L, Miette V. [Controlled attenuation parameter \(CAP\): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes.](#) *Ultrasound Med Biol* 2010;36(11):1825-35.

Direzione Scientifica email: <a href="mailto:direzionescientifica@ircsdebellis.it">direzionescientifica@ircsdebellis.it</a>	(+39)(080) 4994175 - Fax 4994340	Pag 10 di 11
LP/DSc		

Cordiali saluti,

Prof. Gianluigi Giannelli

Direttore Scientifico

IRCCS "Saverio de Bellis"

Ospedale Specializzato in Gastroenterologia

Direzione Scientifica email: <i>direzionescientifica@irccsdebellis.it</i>	(+39)(080) 4994175 - Fax 4994340	Pag 11 di 11
LP/DSc		