

KARCZOCH - NADZIEJA DLA PACJENTÓW Z DYSLIPIDEMIĄ W PRZEBIEGU CHOROÓB STŁUSZCZENIOWYCH WĄTROBY?

Skróty:

niealkoholowe stłuszczenie wątroby (nonalcoholic fatty liver, NAFL)
niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)
niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)
lipoproteina o niskiej gęstości (Low Density Lipoprotein, LDL)
lipoproteina o wysokiej gęstości (High Density Lipoprotein, HDL) reduktaza HMG-CoA (reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A)

Karczoch zwyczajny (*Cynara scolymus*) inaczej artyszok, karczoch ogrodowy lub też karczoch właściwy jest jednym z najstarszych warzyw stosowanych przez ludzi¹. Już w IV wieku p.n.e. Teofrasta – jeden z uczniów Arystotelesa opisał lecznicze zastosowanie karczocha. W 1850 roku jeden z francuskich lekarzy z powodzeniem zastosował karczocha w leczeniu żółtaczki, u pacjenta u którego terapia farmakologiczna nie dawała efektów. W konsekwencji dokonanie to zainspirowało innych uczonych do poszukiwania właściwości leczniczych ekstraktu z karczocha, a wyniki ich badań są do dziś aktualne². W 1840 roku Guitteau wyizolował z karczochów związek krystaliczny – nazwany później cynaryną³.

W latach 30. XX w. przeprowadzono pierwsze badania farmakologiczne i kliniczne ekstraktów z karczochów oraz wyodrębnionych z nich składników. Karczoch zwyczajny posiada wiele związków czynnych tj.: pochodne fenolowe, flawonoidy, laktony seskwiterpenowe, fitosterole (β -sitosterol, taraksasterol), triterpeny (m.in. laktucerol), garbniki, węglowodany (śluzę, pektyny, inulina), kwas askorbinowy, witaminy z grupy B, enzymy, karotenoidy, wiele mikroelementów oraz aminokwasy⁴. Na szczególną uwagę zasługują flawonoidy w skład których wchodzi: cynarozyd, skoliozyd⁵ oraz luteolina⁶. Cynarozyd działa antyoksydacyjnie oraz hipolipemicznie⁷, natomiast luteolina przeciwutleniająco i hepatoprotekcyjnie⁸.

W Polsce w 1974 r. wprowadzono na rynek preparat, którego głównym składnikiem był suchy wyciąg z ziela karczochów. Preparat ten był z powodzeniem stosowany w powikłaniach związanych z kamicią żółciową, marskością wątroby oraz po zabiegach chirurgicznych pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych³.

Obecnie, ze względu na panującą niekorzystną sytuację epidemiologiczną związaną z wzrastającą liczbą uszkodzeń wątroby o etiologii stłuszczeniowej poszukuje się nowych skutecznych metod leczniczych. Wydaje się, że terapia wyciągiem z karczocha może być pomocna w rozwiązaniu tego istotnego klinicznie problemu.

Wskazaniem do stosowania ekstraktu z liści i ziela karczocha są: choroby wątroby związane z przepływem i wytwarzaniem żółci oraz zaburzenia dyspeptyczne⁹. Substancje czynne surowca odpowiedzialne za efekty lecznicze należą do dwóch głównych grup: polifenolokwasów (głównie kwasy kawoilochinowe) i flawonoidów¹⁰. Kwasy kawoilochinowe, w tym cynaryna i kwas chlorogenowy, wykazują działanie żółciotwórcze, żółciopędne, a także hipolipemiczne¹¹. Flawonoidy (luteolina) obniżają poziom lipidów i cholesterolu we krwi oraz dodatkowo wykazują działanie antyoksydacyjnie. Ponadto silnie działają hepatoprotekcyjnie.



Cynara scolymus

Wiele badań potwierdza działanie hepatoprotekcyjne ekstraktu z liści karczocha^{12,13,2,14,15}, które jest związane z jego właściwościami antyoksydacyjnymi^{16,17,18,19}. Hepatoprotekcyjne działanie karczocha polega na wzroście przepływu krwi przez wątrobę, aktywacji rezerw energetycznych, zwiększeniu liczby dwujędrzastych komórek wątroby i zawartości RNA w hepatocytach, jak również wzmaganiu biosyntezy białek. Karczoch powoduje także stymulację podziałów komórkowych^{15,19}. Liczne badania pokazały, że polifenolokwasy obecne w surowcu znacząco przeciwdziałają stłuszczeniu wątroby, a także powodują obniżenie stężenia cholesterolu w osoczu i jego zawartości w komórkach wątroby^{20,21,22}. Hipolipemiczne działanie ekstraktu z liści karczocha polega na hamowaniu syntezy *de novo* cholesterolu w wątrobie²³, zwiększaniu wydzielania cholesterolu z żółcią²⁴ oraz hamowaniu oksydacji LDL²⁵. Wyciąg z liści karczocha należy do pośrednich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, a więc jego mechanizm działania jest zbliżony do statyn stosowanych w hiperlipidemii²⁶. Ekstrakt zmienia również proporcje między frakcjami lipoprotein, działając na korzyść lipoprotein o dużej gęstości (HDL)²⁷.

Nadmienić należy także o istotnym efekcie żółciotwórczym i żółciopędnym wyciągu z karczocha, który został potwierdzony licznymi doświadczeniami na zwierzętach i u ludzi^{28,29,15}.

W 2016 roku opublikowano najnowsze badanie potwierdzające korzystny wpływ wyciągu z karczocha na aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej u pacjentów z uprzednio rozpoznany niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby. W podwójnie zaślepionym badaniu w randomizowanej grupie 60 pacjentów ze zdiagnozowanym niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby (NASH) otrzymywało wyciąg z karczocha przez okres dwóch miesięcy vs placebo. Badanie to pokazało istotne statystycznie obniżenie wartości

trójglicerydów ($p < 0,011$), cholesterolu całkowitego ($p < 0,001$) i LDL ($p < 0,039$) oraz spadek aktywności aminotransferazy alaminowej i aminotransferazy asparaginowej u pacjentów z NASH vs placebo ($p < 0,001$)³⁰.

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) jest najbardziej rozpowszechnioną chorobą wątroby w krajach uprzemysłowionych (dotyczy 30% populacji dorosłych)³¹. Uwzględniając obraz histologiczny niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby, dzieli się ją na: NAFL (niealkoholowe stłuszczenie wątroby) i NASH (niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby). NAFL - definiowane jest jako stłuszczenie bez obecności uszkodzenia hepatocytów pod postacią zwyrodnienia balonowatego. NASH - stłuszczenie wątroby z uszkodzeniem hepatocytów pod postacią zwyrodnienia balonowatego z towarzyszącym włóknieniem lub bez niego³². O ile samo stłuszczenie nie stanowi ryzyka progresji choroby to już NASH jest istotnym czynnikiem progresji choroby do marskości wątroby (20-30% pacjentów)³³. Szacuje się, że do 2020 roku niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby będzie główną przyczyną zarówno marskości wątroby jak i przeszczepów tego narządu³⁴. Dostępne dane z opublikowanych badań klinicznych, eksperymentalnych i epidemiologicznych opisują niealkoholową chorobę stłuszczeniową wątroby jako wątrobową manifestację zespołu metabolicznego³⁵. Głównymi czynnikami ryzyka związanymi z zespołem metabolicznym są otyłość brzuszna, insulinooporność, cukrzyca oraz dyslipidemia³⁶. Stłuszczenie wątroby z towarzyszącym zapaleniem wątroby stwierdza się u 40 do 100%³⁷ otyłych dorosłych i 15% do 25% otyłych dzieci³⁸. Z kolei dyslipidemia (hipercholesterolemia i/lub hipertrójglicydemia) stwierdzana jest u 20% do 80% pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby³⁹. Leczenie pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby powinno zarówno obejmować leczenie choroby wątroby jak i chorób współistniejących, w tym nadwagi, hiperlipidemii, insulinooporności oraz cukrzycy typu 2³². Obecnie jednak brak jest celowanego leczenia niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby. Jedynym obowiązującym standardem leczniczym jest zmiana sposobu życia z naciskiem na stopniową redukcję masy ciała. Leczenie dyslipidemii powinno być rozważone u wszystkich pacjentów z niealkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby⁴⁰. Statyny i fibraty będące ważnym elementem terapeutycznym w leczeniu dyslipidemii, przez wielu lekarzy niechętnie są stosowane u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem przewlekłej choroby wątroby w tym w NASH i NAFLD³². Biorąc pod uwagę najnowsze badania opublikowane przez Rangboo potwierdzające skuteczność działania wyciągu z karczocha w NASH zarówno poprzez normalizację aktywności aminotransferaz jak i korzystny wpływ na profil lipidowy³⁰, lek ten powinien być zdecydowanie uwzględniony w terapii tego schorzenia. Należy też pamiętać, że statyny i fibraty zalecane w NASH mogą powodować zwiększenie aktywności aminotransferaz, a więc wywołać efekt odwrotny od pożądanego. Dlatego też wyciąg z karczocha wydaje się być idealną alternatywą ze względu na swoje działanie hipolipemiczne jak i hepatoprotekcyjne.

Piśmiennictwo

1. Senderski M. E.: Wykaz ziół stosowanych w poszczególnych kategoriach chorób, Wyd. K. E. Liber, Warszawa, 2009, 325.
2. Jordan K. G.: The artichoke. More than a gourmet food. LE. Magazine July, 1999, 1.
3. Poratł Farmaceutyczno-Medyczny. III. Karczoch zwyczajny i cynaryna (2) - kluczowe zioła w leczeniu wątroby.
4. Kulza i wsp.: Karczoch zwyczajny – lek roślinny. Przegląd Lekarski 2012, 69, 10
5. Matławska I., Byłka W., Gawron-Gzella A. i wsp.: Farmakognozja, Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, 2008, 86.
6. Brand N.: Der Extrakt in Artischockenpräparaten. Dtsch. Apoth. Ztg. 1997, 137, 3564.
7. Fritsche J., Beindorff C. M., Dachtler M. et al.: Isolation, characterization and determination of minor artichoke (*Cynara scolymus* L.) leaf extract compounds. Eur. Food Res. Technol. 2002, 215, 149.
8. Gebhardt R.: Inhibition of hepatic cholesterol biosynthesis by artichoke leaf extracts is mainly due to luteolin. Cell. Biol. Toxicol. 1997a, 13, 58.
9. Kraft K.: Artichoke leaf extract – Recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver and gastrointestinal tracts. Phytomedicine 1997, 4, 369.
10. EMA Assessment report on *Cynara scolymus* L., folium. EMA/HMPC/ 150209/2009. Final Community Monograph on *Cynara scolymus* L.21/12.2011.
11. Blach-Olszewska Z., Długosz A., Kowal-Gierczak B. i wsp.: Fitoterapia i leki roślinne, Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa, 2007, 174, 351.
12. Adzet T., Camarasa J., Laguna J.C.: Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from *Cynara scolymus* against CCl₄ toxicity in isolated rat hepatocytes. J. Nat. Prod. 1987, 50, 612.
13. Gebhardt R., Fausel M.: Antioxidant and hepatoprotective effects of artichoke extracts and constituents in cultured rat hepatocytes. Toxicol. In Vitro 1997, 11, 669.
14. Mehmetcik G., Ozdemirler G., Kocak-Toker N. et al.: Effect of pretreatment with artichoke extract on carbon tetrachloride-induced liver injury and oxidative stress. Exp. Toxicol. Pathol. 2008, 60, 475.
15. Speroni E., Cervellati R., Govoni P. et al.: Efficacy of different *Cynara scolymus* preparations on liver complaints. J. Ethnopharmacol. 2003, 86, 203.
16. Gebhardt R.: Protektive antioxidative Wirkungen von Artischocken-extrakt an der Leberzelle. Med. Welt. 1995, 46, 393. 16. Gebhardt R.: Artischockenextrakt: In-vitro-Nachweis einer Hemmwirkung auf die Cholesterinbiosynthese. Med. Welt. 1995a, 46, 348.
17. Gebhardt R., Fausel M.: Antioxidant and hepatoprotective effects of artichoke extracts and constituents in cultured rat hepatocytes. Toxicol. In Vitro 1997, 11, 669.
18. Li H., Xia N., Brausch I., Yao Y., Forsternann U.: Flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) upregulate endothelial-type nitric-oxide synthase gene expression in human endothelial cells. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 3, 926.
19. Zapolska-Downar D., Zapolski-Downar A., Naruszewicz M. et al.: Protective properties of artichoke (*Cynara scolymus*) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes. Life Sci. 2002, 71, 2897.
20. Samochowiec L., Wójcicki J., Kadykó M.: The influence of 1,5-dicaffeoylquinic acid on serum lipids in the experimentally alcoholised rat. Panminerva Med. 1971, 13, 87.
21. Wójcicki J.: Effects of 1,5-dicaffeoylquinic acid (cynarin) on cholesterol levels in serum and liver of acute ethanol-treated rats. Drug Alcohol Depend. 1978, 3, 143.
22. Wójcicki J., Samochowiec L., Kośmider K.: Wpływ wyciągu z karczochów (*Cynara scolymus* L.) na poziom lipidów w surowicy krwi ludzi w podeszłym wieku. Herba Pol. 1981, 27, 265.
23. Gebhardt R.: Inhibition of hepatic cholesterol biosynthesis by artichoke leaf extracts is mainly due to luteolin. Cell. Biol. Toxicol. 1997a, 13, 58.
24. Gebhardt R.: Artischockenextrakt: In-vitro-Nachweis einer Hemmwirkung auf die Cholesterinbiosynthese. Med. Welt. 1995a, 46, 348.
25. Brown J. E., Rice-Evans C. A.: Luteolin-rich artichoke extract protects low density lipoprotein from oxidation in vitro. Free Rad. Res. 1998, 29, 247.
26. Gebhardt R.: Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998, 3, 286, 1122.
27. Soliman G. Z. A., Saad T. M. M.: Effect of *Cynara scolymus* L. (artichoke) extract on lipid profile of hyperlipidemic male rats. Egypt. J. Hosp. Med. 2009, 37, 733.
28. Gebhardt R.: Prevention of taurolithocholate-induced hepatic bile canalicular distortions by HPLC-characterized extracts of artichoke (*Cynara scolymus*) leaves. Planta Medica 2002, 68, 776.
29. Schilcher H., Hagels H.: Presssaft aus Artischocken. Apoth. Dtsch. Ztg. 1999, 139 28, 2725.
30. Rangboo V, Noroozi M, Zavoshy R, Rezadoost SA, Mohammdipoorasl A: The Effect of Artichoke Leaf Extract on Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase in the Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. Int J Hepatol. 2016;2016:4030476. doi: 10.1155/2016/4030476. Epub 2016 May 11.
31. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. Obes Rev. 2010;11:430-45.
32. Chalasani N, Younossi Z, Joel E, Lavine JE, Diehl AM, Ebrun EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. 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: 2005–2023 .
33. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: From steatosis to cirrhosis. Hepatology 2006;43:S99–S112.
34. Durazzo M, Belci P, Collo A, Grisoglio E, Bo S. Focus on therapeutic strategies of nonalcoholic Fatty liver disease. Int J Hepatol. 2012;464706.
35. Baranova A, Tran TP, Biredinc A, Younossi ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011;7:801-14.
36. Rivera CA. Risk factors and mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. Pathophysiology. 2008;15:109-14.
37. Tarantino G, Saldamachchia G, Conca P, Arena A. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22:293-303.
38. Povel CM, Boer JM, Reiling E, Feskens EJ. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. Obes Rev. 2011;12:952-67.
39. Baskin ML, Ard J, Franklin F, Allison DB. Prevalence of obesity in the United States. Obes Rev. 2005;6:5-7.
40. Chatrath H, Vuppalaanchi R, Chalasani N. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis. 2012;32:22-9.

Zeskanuj kod
swoim smartfonem



AKADEMIA
NOWOCZESNEJ
FITOTERAPII



Nowoczesna medycyna zgodna z naturą człowieka