

Lecznicze właściwości *Cynara scolymus*? Krytyczny przegląd dowodów i molekularnych mechanizmów działania

Health benefits of *Cynara scolymus*? A critical review of evidence and molecular mechanisms of action

Jan Zadworny^{1, 2}

¹ Student kierunku lekarskiego, Pomorski Uniwersytet Medyczny, ul. Rybacka 1, 70-204 Szczecin

² Student Kolegium Międzywydziałowych Indywidualnych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych, Uniwersytet Warszawski, ul. Banacha 2C, 02-097 Warszawa, e-mail: j.zadworny@student.uw.edu.pl

Słowa kluczowe: karczoch zwyczajny (*Cynara scolymus*), polifenole, terpenoidy, hipercholesterolemia, dyspepsja czynnościowa, niealkoholowe stłuszczenie wątroby

Keywords: globe artichoke (*Cynara scolymus*), hypercholesterolemia, polyphenols, terpenoids, functional dyspepsia, nonalcoholic fatty liver disease

Streszczenie

Karczoch zwyczajny (*Cynara scolymus*) jest znany za sprawą dużej zawartości aktywnych biologicznie metabolitów: polifenoli oraz terpenoidów. Przypisuje im się działanie hipolipidemiczne, antydyspeptyczne, hepatoprotekcyjne oraz antyoksydacyjne. Mimo to liczba dobrej jakości badań klinicznych dokumentujących działanie lecznicze karczocha i ekstraktu z jego liści (ELK) jest stosunkowo niewielka. Zgromadzone w nich dowody zdają się potwierdzać pozytywny wpływ ELK w hipercholesterolemii i dyspepsji czynnościowej. Sugerują też możliwy efekt terapeutyczny u chorych na niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby i zespół jelita drażliwego. We wszystkich tych przypadkach potrzebne są dalsze rygorystyczne badania kliniczne, które pozwolą skwantyfikować obserwowane efekty i dawki ELK konieczne do ich wywołania. Dowody zdają się wykluczać jakiegokolwiek działanie ELK w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz kaca alkoholowego.

Summary

Globe artichoke (*Cynara scolymus*) is well known for its high content of biologically active metabolites, namely polyphenols and terpenoids. These compounds are believed to have hypolipidemic, antidyspeptic, hepatoprotective and antioxidant properties. Despite this, the number of good-quality clinical trials documenting the

therapeutic effects of artichoke and its leaf extract is relatively small. The evidence gathered seems to confirm the positive effect of artichoke leaf extract in hypercholesterolemia and functional dyspepsia. They also suggest a possible therapeutic effect in patients with non-alcoholic steatohepatitis and irritable bowel syndrome. In all of these cases, further rigorous clinical trials are needed to quantify the observed effects and the doses of ELK required to induce them. The evidence seems to rule out any effect of ELK in the treatment of hepatitis C and alcohol hangovers.

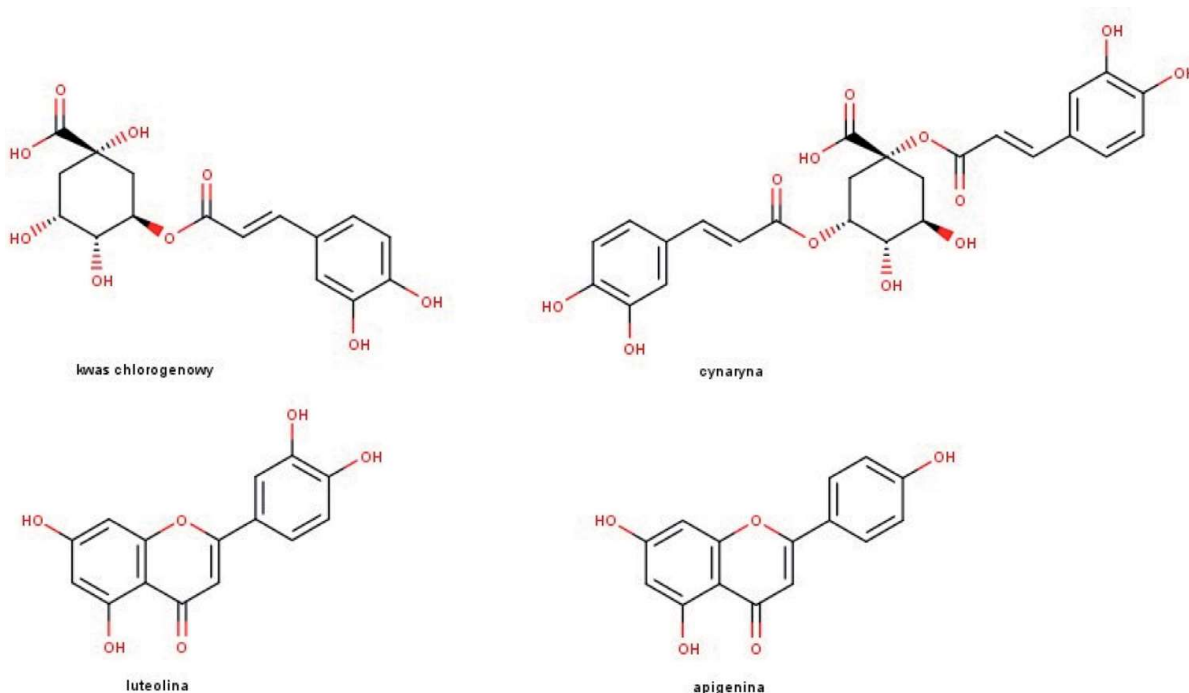
Wstęp

Karczoch zwyczajny *Cynara scolymus* L. [1] to roślina uprawiana przez człowieka od starożytności, prawdopodobnie udomowiona już na początku pierwszego tysiąclecia naszej ery [2]. Od tego czasu zyskała popularność dzięki walorom kulinarnym, ale także ze względu na właściwości prozdrowotne. Te ostatnie są szeroko wykorzystywane w produkcji suplementów diety, które zawierają najczęściej ekstrakt z liści karczocha (ELK) [3]. Roślinie tej przypisuje się właściwości lecznicze, które znajdują zastosowanie w terapii schorzeń takich jak hipercholesterolemia, dyspepsja czynnościowa, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, zespół jelita drażliwego, wirusowe zapalenie wątroby typu C czy kac alkoholowy. Co ważne, same liście karczocha nie są jadalne ze względu na gorzki smak.

Niniejszy artykuł stanowi krytyczny przegląd badań dotyczących leczniczych właściwości karczocha zwyczajnego i ELK. W celu przedstawienia jak najbardziej wiarygodnych informacji wywód oparto przede wszystkim na randomizowanych badaniach klinicznych, stanowiących jedną z najbardziej rygorystycznych form dowodu naukowego. Tam gdzie to możliwe, uwagę poświęcono biochemicznym mechanizmom działania zawartych w *Cynara scolymus* substancji, co pozwala lepiej zrozumieć obserwowane efekty terapeutyczne.

Bioaktywne związki *Cynara scolymus*

Karczoch zwyczajny, a także ekstrakt z jego liści są bogate w liczne metabolity, które stanowią źródło omówionych w dalszej części artykułu właściwości. Szczególnie istotną rolę odgrywają tu związki polifenolowe, których struktury przedstawiono na Rycinie 1. Najważniejsze z nich to estry kwasów chinowego z kwasem kawowym: kwas chlorogenowy i cynaryna. Do polifenolowych związków karczocha należą też flawonoidy, takie jak luteolina oraz apigenina. Obie te substancje występują naturalnie w formie glikozydów [4, 5].



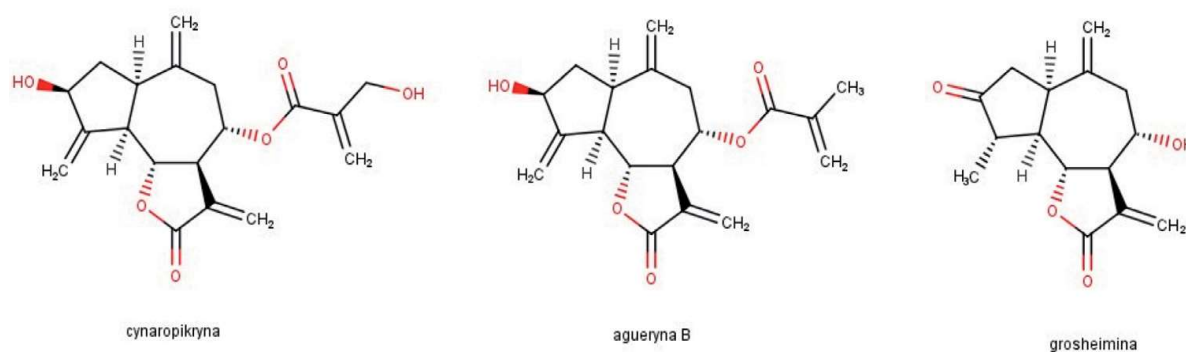
Rycina 1. Polifenolowe związki *Cynara scolymus*.

Figure 1. *Cynara scolymus* polyphenolic compounds.

Źródło: [4, 5].

Source: [4, 5].

W liściach karczocha występują także seskwiterpeny, które są odpowiedzialne za ich gorzki smak. Kluczowe dla właściwości prozdrowotnych zdają się trzy z nich: cyranopikryna, agueryna B i grosheimina (Rycina 2) [6, 7].



Rycina 2. Seskwiterpeny występujące w *Cynara scolymus*.

Figure 2. *Cynara scolymus* sesquiterpenes.

Źródło: [6, 7].

Source: [6, 7].

Hipercholesterolemia

Hipercholesterolemia, czyli podwyższone stężenie cholesterolu we krwi, jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zagrożenie stanowi przede wszystkim podwyższenie poziomu lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoproteins* – LDL) – będące jednym z kluczowych czynników patogenezy miażdżycy. Odwrotnie jest w przypadku lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high-density lipoproteins* – HDL): podwyższenie ich poziomu wiąże się z mniejszym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [8]. Hipercholesterolemia to problem bardzo rozpowszechniony w polskiej populacji. Wyniki z przeprowadzonego w latach 2013–2014 badania WOBASZ II wskazują, że dotyczy ona aż 61,1% Polaków w wieku 20–74 lata [9].

Badania

Obniżanie poziomu cholesterolu we krwi przez ekstrakt z liści karczocha (ELK) zostało przetestowane w kilku podwójnie ślepych, randomizowanych badaniach klinicznych. W jednym z nich 143 pacjentom z podwyższonym poziomem cholesterolu podawano codziennie przez 6 tygodni tabletki zawierające 1800 mg ekstraktu z liści karczocha lub placebo. Jak się okazało, w grupie badawczej całkowity poziom cholesterolu obniżył się o 18,5%, a poziom LDL o 22,9%. Stanowiło to wynik istotnie lepszy niż w grupie kontrolnej, gdzie spadki wyniosły odpowiednio 8,6% i 6,3% [10].

Te pozytywne wyniki nie powtórzyły się niestety w podobnym badaniu, którym objęto 131 pacjentów cierpiących na umiarkowaną hipercholesterolemię. Po 12 tygodniach podawania im codziennie 1280 mg ELK odnotowano spadek całkowitego poziomu cholesterolu jedynie o 4,2%. Efekt był istotnie lepszy niż w grupie przyjmującej placebo, ale w obu grupach nie zaobserwowano znaczących zmian w poziomie LDL [11].

Lepszy efekt uzyskano w innym badaniu, do którego zakwalifikowano 92 otyłych pacjentów z umiarkowaną hipercholesterolemią. Otrzymane po 8 tygodniach codziennego suplementowania 500 mg wyciągu z karczocha wyniki wskazywały, że ELK obniża poziom LDL, a także cholesterolu całkowitego, zwiększając jednocześnie poziom HDL. W grupie przyjmującej placebo efekty te nie wystąpiły [12].

Mechanizm działania

W badaniach *in vitro* na szczurzych hepatocytach udowodniono zdolność ELK do inhibicji reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A. Co więcej, wykazano też blokowanie przez ekstrakt z liści karczocha aktywującego wpływu insuliny na ten enzym [13]. Za takie działanie odpowiada głównie luteolina, a w mniejszym

stopniu także kwas chlorogenowy [14]. Ma to prawdopodobnie kardynalne znaczenie dla działania ELK w obniżaniu poziomu cholesterolu. Reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A stanowi kluczowy element szlaku biosyntezy cholesterolu w wątrobie, a jej inhibicja jest podstawą działania statyn – leków powszechnie stosowanych w leczeniu hipercholesterolemii [15].

Komplementarny, ale mniej znaczący sposób działania ELK w hipercholesterolemii może wynikać z zawartości cyranopikryny, agueryny B i grosheiminy. Dokładny mechanizm takiego działania nie został jeszcze odpowiednio poznany [6].

Podsumowanie

Między wynikami badań nad wpływem ELK na profil lipidowy pacjentów występują dość duże różnice. Są one skutkami dwóch głównych czynników: zastosowania ELK o różnym składzie oraz udziału w badaniach grup o różnym zaawansowaniu hipercholesterolemii. Mimo to zebrane dane wskazują na umiarkowany, ale pozytywny wpływ ekstraktu z karczocha na obniżanie poziomu cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL [16]. Działanie takie jest spowodowane przede wszystkim inhibicją reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A, co przekłada się na hamowanie biosyntezy cholesterolu. W celu wypracowania ścisłych zaleceń terapeutycznych wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych, które pozwolą na dokładne poznanie wielkości omawianych efektów.

Dyspepsja czynnościowa

Dyspepsja czynnościowa, zwana też niestrawnością czynnościową, występuje u 8,3% Polaków [17]. Jej typowe objawy obejmują uporczywe uczucie pełności po posiłku, przedwczesne uczucie sytości oraz ból lub pieczenie w nadbrzuszu [18]. Co istotne, dyspepsja czynnościowa jest schorzeniem o niewyjaśnionej dotychczas etiologii. U cierpiących na nią pacjentów nie występują przyczyny strukturalne, które mogłyby stanowić źródło występowania objawów [19].

Badania

Efektywność wyciągu z karczocha w łagodzeniu objawów dyspepsji czynnościowej potwierdzono w pojedynczym randomizowanym badaniu klinicznym. W warunkach podwójnie ślepej próby 247 pacjentom podawano codziennie 1920 mg ELK lub placebo. Co tydzień proszono ich o ocenę efektu terapeutycznego w skali od 0 do 3 (gdzie 0 oznacza brak poprawy lub pogorszenie objawów, zaś 3 – całkowitą poprawę). Suma ze zbieranych przez sześć tygodni wyników wyniosła w grupie badawczej średnio $8,3 \pm 4,6$; zaś w grupie kontrolnej $6,7 \pm 4,8$. U pacjentów przyjmujących ELK zaobserwowano także istotnie wyższe wskaźniki jakości życia, które związane są ze zdrowiem [20].

Podobne pozytywne wyniki otrzymano w otwartym badaniu angażującym 454 pacjentów z dyspepsją czynnościową. Podczas jego trwania proszono pacjentów o codzienne przyjmowanie preparatów zawierających 320 mg lub 640 mg ELK. Po dwóch miesiącach oceniano nasilenie objawów choroby, wykorzystując do tego celu wskaźnik Nepeana. Jak się okazało, w obu grupach wystąpiła znaczna poprawa, której skala nie różniła się jednak między grupami. W obu przypadkach wskaźnik Nepeana spadł o około 40%. Wynik ten trudno analizować ilościowo, ponieważ w badaniu nie uwzględniono grupy kontrolnej przyjmującej placebo [21].

Mechanizm działania

Działanie ELK w łagodzeniu objawów dyspepsji czynnościowej wynika prawdopodobnie z jego właściwości żółciopędnych. Jak wykazano, ELK zwiększa produkcję kwasów żółciowych i wydzielanie żółci, co może mieć wpływ na trawienie tłuszczów [22]. Efekt ten przypisuje się dużej zawartości cynaryny [23]. Działanie żółciopędne ma także zawarta w karczochu luteolina [24].

Podsumowanie

Należy zauważyć, że istnieją ograniczone dowody na pozytywny wpływ wyciągu z liści karczocha na łagodzenie objawów dyspepsji czynnościowej. Prawdopodobnie jest on wynikiem zawartości w ELK cynaryny oraz luteoniny, które wykazują działanie żółciopędne. Dla wypracowania rzetelnych rekomendacji terapeutycznych należy przeprowadzić badania kliniczne bardziej rygorystyczne pod względem metodologii.

Niealkoholowe stłuszczenie wątroby

Niealkoholowe stłuszczenie wątroby (ang. *nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD) to występujące u osób nienadużywających alkoholu schorzenie, które objawia się zwiększonym odkładaniem lipidów w hepatocytach. Chorobę stwierdza się przy wyższej niż 5% zawartości lipidów w wątrobie, a standardem jej diagnozowania jest biopsja [25, 26]. Ze względu na inwazyjność tej metody często stosowana jest także mniej czuła ultrasonografia. Pomocny w diagnozie NAFLD może być pomiar aktywności enzymów wątrobowych: aminotransferazy alaninowej (ang. *alanine aminotransferase* – ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (ang. *aspartate aminotransferase* – AST). W przypadku występowania niealkoholowego stłuszczenia wątroby ich poziomy są zwykle podniesione [27]. Skutkami nieleczonego niealkoholowego stłuszczenia wątroby mogą być niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, zwłóknienie wątroby lub nawet jej marskość [28].

Badania

Bezpośredni wpływ przyjmowania ekstraktu z liści karczocha na przebieg niealkoholowego stłuszczenia wątroby badano tylko w pojedynczym pilotażowym badaniu klinicznym. Zakwalifikowano do niego 100 osób, u których za pomocą ultrasonografii dopplerowskiej stwierdzono NAFLD. W warunkach randomizacji i podwójnie ślepej próby podawano im codziennie przez dwa miesiące 600 mg ELK lub odpowiednie placebo. Po tym czasie ponownie przeprowadzono badanie ultrasonograficzne, które wykazało zwiększony przepływ krwi przez żyły wątrobowe oraz zmniejszenie średnicy żyły wrotnej i rozmiaru wątroby. Efekty te były istotnie większe w grupie badawczej. Co ważniejsze, ELK miał także wymierny wpływ na ciężkość choroby. Podczas badania poprawił się stan 81,6% pacjentów przyjmujących ELK wobec jedynie 5,0% pacjentów z grupy kontrolnej [29].

Znacznie szerzej, bo w aż 7 podwójnie zaślepionych i randomizowanych badaniach klinicznych, sprawdzano wpływ ELK na poziom aktywności enzymów wątrobowych. Choć wyniki badań istotnie się różniły, przeprowadzona na ich podstawie metaanaliza wykazała pozytywny wpływ ELK na obniżenie poziomów aktywności ALT i AST. Efekt jest tym większy, im większa jest dawka ELK i im dłużej trwa suplementacja [30]. Należy tu zaznaczyć, że wnioski te wypływają z metaanalizy wielu badań, w których brali udział pacjenci obciążeni różnymi schorzeniami. Pacjentów z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby lub niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby dotyczyły jedynie 2 z 7 analizowanych prac, ale w obu zaobserwowano opisany tu ogólniej efekt terapeutyczny [29, 31].

Mechanizm działania

Molekularne podstawy działania ELK w NAFLD nie są jeszcze wystarczająco poznane. Badania przeprowadzone na szczurach hodowanych na diecie wysokotłuszczowej wskazały, że ELK zmniejsza odkładanie się tłuszczu w wątrobie oraz redukuje stres oksydacyjny. Prawdopodobnie wynika to z dużej zawartości związków o właściwościach przeciwutleniających, szczególnie polifenoli [32].

Komplementarny mechanizm działania ELK wyłania się z badań na liniach komórkowych ludzkich hepatocytów i adipocytów. Płynie z nich wniosek, że działanie hepatoprotekcyjne ELK polega na zapobieganiu stresowi lipotoksycznemu, który jest konsekwencją nadmiernego odkładania wolnych kwasów tłuszczowych w hepatocytach. Dodatkowo badania te wykazują, iż zawarte w *Cynara scolymus* metabolity hamują hiperplazję adipocytów [33].

Podsumowanie

Wpływ ELK na niealkoholowe stłuszczenie wątroby nie został jeszcze dostatecznie zbadany. Przeprowadzone dotychczas bezpośrednie badania kliniczne są obciążone

dużą niepewnością, która wynika z zaangażowania stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów, którym diagnozę stawiano na podstawie metod ultrasonograficznych, a nie badania histopatologicznego. Badania bazujące na pomiarze aktywności enzymów wątrobowych budzą jeszcze większe wątpliwości, gdyż nie mierzą bezpośrednio stanu zdrowia pacjentów, a jedynie skorelowane z nim wskaźniki zastępcze. Oznacza to, że nie istnieją dowody pozwalające na wyciąganie jednoznacznych wniosków lub tworzenie zaleceń terapeutycznych. Pomimo tych wątpliwości ELK zdaje się wykazywać pewne pozytywne działanie u pacjentów z NAFLD. Mechanizm tego efektu nie został jeszcze dobrze opisany, ale prawdopodobnie wynika on z ograniczenia odkładania lipidów w wątrobie, a także redukcji stresu oksydacyjnego i lipotoksycznego, na który narażone są hepatocyty.

Inne schorzenia

Zespół jelita drażliwego

Zespół jelita drażliwego jest przewlekłym schorzeniem o niewyjaśnionej etiologii. Jego objawy, na które składają się nawracające bóle brzucha oraz zaburzony rytm wypróżnień, wyraźnie pogarszają jakość życia dotkniętych nimi chorych [34]. Niestety działanie ELK w łagodzeniu symptomów jelita drażliwego nie zostało jeszcze wystarczająco zbadane. Jedyne dane kliniczne pochodzą z dwóch prac, które nie spełniają kryteriów w pełni kontrolowanych badań klinicznych.

Pierwsza z nich to analiza podgrupy badania klinicznego, w którym nie zastosowano grupy kontrolnej przyjmującej placebo [35]. Druga to badanie obserwacyjne przeprowadzone po wprowadzeniu ELK do obrotu. Z definicji również w nim nie zastosowano próby kontrolnej [36]. Po uwzględnieniu tych zastrzeżeń należy zauważyć, iż oba badania stwierdziły poprawę stanu biorących w nich udział pacjentów. Możliwe jest, że stosowanie ELK łagodzi objawy zespołu jelita drażliwego. Zgromadzone dowody nie są wystarczające do tego, aby wyciągnąć ostateczne wnioski, ale stanowią obiecujący punkt wyjścia do dalszych badań.

Wirusowe zapalenie wątroby typu C

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) jest wywoływane przez wirusa HCV. W przewlekłej formie może prowadzić do marskości wątroby, a w konsekwencji także raka wątroby [37]. Przedmiotem pilotażowego badania klinicznego z udziałem 17 pacjentów był wpływ zażywania 3200 mg ELK dziennie na stan chorych z WZW C. Po 12 tygodniach u żadnego z nich nie zaobserwowano normalizacji poziomów enzymów wątrobowych. Nie odnotowano również spadku nasilenia objawów z WZW C: zmęczenia czy problemów ze stawami [38]. Wyniki te zdają się wykluczać możliwość wykorzystania ekstraktu z karczocha w terapii chorych na WZW C.

Kac alkoholowy

Kac alkoholowy jest skutkiem spożycia nadmiernej ilości alkoholu, a objawia się bólem głowy, nudnościami, biegunką i zmęczeniem [39]. Wpływ ELK na zapobieganie oraz leczenie tych właśnie objawów zbadano dotychczas jedynie w małym (obejmującym 15 osób), randomizowanym i podwójnie ślepych badaniu klinicznym. Jego uczestnicy otrzymywali 960 mg ELK lub placebo bezpośrednio przed i po konsumpcji alkoholu. Eksperyment przeprowadzono dwa razy, zamieniając przy tym grupę kontrolną z grupą badawczą. Jak się okazało, nasilenie objawów kaca alkoholowego nie różniło się istotnie między grupami: przyjmującą ELK i placebo [40]. Dowody nie wskazują na jakakolwiek wpływ ekstraktu z liści karczocha na łagodzenie objawów kaca alkoholowego.

Podsumowanie

Dzięki zawartości licznych związków bioaktywnych, szczególnie polifenoli oraz terpenoidów, ELK może znaleźć zastosowanie w leczeniu wybranych chorób. Dość dobrze udokumentowane jest użycie ELK w hipercholesterolemii, a mianowicie pozwala on na obniżenie poziomów cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL. Skala obserwowanego efektu i dawka ELK potrzebna do jego wywołania nie są jeszcze dokładnie ustalone. Podobnie jest w przypadku łagodzenia objawów dyspepsji czynnościowej – zgromadzone w tym zakresie dowody nie są wystarczające do wypracowania jasnych wskazówek terapeutycznych. Wydaje się, że ELK wpływa pozytywnie na pacjentów cierpiących na niealkoholowe stłuszczenie wątroby, ale działanie takie wymaga potwierdzenia w większym i bardziej rygorystycznym badaniu klinicznym. Przeprowadzone badania niekliniczne sugerują, że ELK może być przydatny także w leczeniu zespołu jelita drażliwego. Potwierdzenie tego również wymaga dalszych badań. Żadne dowody nie wskazują na jakiegokolwiek działanie ELK w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C oraz kaca alkoholowego.

Literatura

- [1] The Royal Botanic Gardens, Kew, Harvard University Herbaria & Libraries and Australian National Herbarium, IPNI – International Plant Names Index 2023, 2023, <https://www.ipni.org/> (dostęp 25.11.2023).
- [2] Sonnante G., Pignone D., Hammer K., The domestication of artichoke and cardoon: From Roman times to the genomic age, *Annals of Botany*, 2007, 100, s. 1095–1100.
- [3] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements, DSDL – Dietary Supplement Label Database, 2023, <https://dssl.nlm.nih.gov/dssl/> (dostęp 25.11.2023).

- [4] Wang M., Simon J.E., Aviles I.F., He K., Zheng Q.Y., Tadmor Y., Analysis of antioxidative phenolic compounds in artichoke (*Cynara scolymus* L.), Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003, 51, s. 601–608.
- [5] Negro D., Montesano V., Grieco S., Crupi P., Sarli G., De Lisi A., Sonnate G., Polyphenol Compounds in Artichoke Plant Tissues and Varieties, Journal of Food Science, 2012, 77, s. 244–252.
- [6] Shimoda H., Ninomiya K., Nishida N., Yoshino T., Morikawa T., Matsuda H., Yoshikawa M., Anti-hyperlipidemic sesquiterpenes and new sesquiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.): Structure requirement and mode of action, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13, s. 223–228.
- [7] Fritsche J., Beindorff C.M., Dachtler M., Zhang H., Lammers J.G., Isolation, characterization and determination of minor artichoke (*Cynara scolymus* L.) leaf extract compounds, European Food Research and Technology, 2002, 215, s. 149–157.
- [8] Mach F., Catapano A., Baigent C., Wiklund O., Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe (2019), Kardiologia Polska, 2020, 78, s. 12–103.
- [9] Piwońska A., Piotrowski W., Kozela M., Pająk A., Nadrowski P., Kozakiewicz K., Tykarski A., Bielecki W., Puch-Walczak A., Zdrojewski T., Drygas W., Cardiovascular diseases prevention in Poland: Results of WOBASZ and WOBASZ II studies, Kardiologia Polska, 2018, 76, s. 1543–1541.
- [10] Englisch W., Beckers C., Unkauf M., Ruepp M., Zinserling V., Efficacy of artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia, Drug Research, 2000, 50, s. 260–265.
- [11] Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., Wallis C., Simpson H.C.R., Artichoke leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: A randomized, double blind placebo controlled trial, Phytomedicine, 2008, 15, s. 668–675.
- [12] Rondanelli M., Giacosa A., Opizzi A., Faliva M.A., Sala P., Perna S., Riva A., Morazzone P., Bombardelli E., Beneficial effects of artichoke leaf extract supplementation on increasing HDL-cholesterol in subjects with primary mild hypercholesterolaemia: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial, International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2013, 64, s. 7–15.
- [13] Gebhardt R., Inhibition of Cholesterol Biosynthesis in Primary Cultured Rat Hepatocytes by Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Extracts, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1998, 268, s. 1122–1128.
- [14] Gebhardt R., Inhibition of cholesterol biosynthesis in HepG2 cells by artichoke extracts is reinforced by glucosidase pretreatment, Phytotherapy Research, 2002, 16, s. 368–372.
- [15] Stancu C., Sima A., Statins: Mechanism of action and effects, Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2001, 5, s. 378–387.
- [16] Wider B., Pittler M.H., Thompson-Coon J., Ernst E., Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016, 3.
- [17] Mulak A., Freud T., Waluga M., Bangdiwala S.I., Palsson O.S., Sperber A.D., Sex- and gender-related differences in the prevalence and burden of disorders of gut–brain interaction in Poland, Neurogastroenterology and Motility, 2023, 35, e14568.
- [18] Tack J., Talley N.J., Functional dyspepsia – Symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2013, 10, s. 134–141.

- [19] Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J., Functional dyspepsia, *The Lancet*, 2020, 396, s. 1689–1702.
- [20] Holtmann G., Adam B., Haag S., Collet W., Grünewald E., Windeck T., Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: A six-week placebo-controlled, double-blind, multicentre trial, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2003, 18, s. 1099–1105.
- [21] Marakis G., Walker A.F., Middleton R.W., Booth J.C.L., Wright J., Pike D.J., Artichoke leaf extract reduces mild dyspepsia in an open study, *Phytomedicine*, 2002, 9, s. 694–699.
- [22] Kirchhoff R., Beckers C., Kirchhoff G.M., Trinczek-Gärtner H., Petrowicz O., Reimann H.J., Increase in choleresis by means of artichoke extract, *Phytomedicine*, 1994, 1, s. 107–115.
- [23] Preziosi P., Loscalzo B., Marmo E., Comparison of choleretic effects of CYN and Na-dehydrocholate, *Experientia*, 1959, 15, s. 135–138.
- [24] Gebhardt R., Choleretic and anticholestatic activities of flavonoids of artichoke (*Cynara cardunculus* L. subsp. *scolymus* (L.) Hayek), *Acta Horticulturae*, 2005, 681, s. 429–436.
- [25] Maciejewska D., Stachowska E., Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – Epidemic of the XXI century, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 2018, 72, s. 659–670.
- [26] Bondini S., Kleiner D.E., Goodman Z.D., Gramlich T., Younossi Z.M., Pathologic Assessment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease, *Clinics in Liver Disease*, 2007, 11, s. 17–23.
- [27] Nikolopoulos A., Oben J., Non-Alcoholic Fatty Liver Disease w Liver Diseases: An Essential Guide for Nurses and Health Care Professionals, (red.) S. Sargent, John Wiley & Sons, 2009.
- [28] Rinella M.E., Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, *JAMA – Journal of the American Medical Association*, 2015, 313, s. 2263–2273.
- [29] Panahi Y., Kianpour P., Mohtashami R., Atkin S.L., Butler A.E., Jafari R., Badeli R., Sahebkar A., Efficacy of artichoke leaf extract in non-alcoholic fatty liver disease: A pilot double-blind randomized controlled trial, *Phytotherapy Research*, 2018, 32, s. 1382–1387.
- [30] Amini M.R., Sheikhhossein F., Talebyan A., Bazshahi E., Djafari F., Hekmatdoost A., Effects of Artichoke Supplementation on Liver Enzymes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Clinical Nutrition Research*, 2022, 11, s. 228–239.
- [31] Rangboo V., Noroozi M., Zavoshy R., Rezadoost S.A., Mohammadpoorasl A., The Effect of Artichoke Leaf Extract on Alanine Aminotransferase and Aspartate Aminotransferase in the Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis, *International Journal of Hepatology*, 2016.
- [32] Salem M., Ksouda K., Dhouibi R., Charfi S., Turki M., Hammami S., Ayedi F., Sahnoun Z., Zeghal K.M., Affes H., LC-MS/MS Analysis and Hepatoprotective Activity of Artichoke (*Cynara scolymus* L.) Leaves Extract against High Fat Diet-Induced Obesity in Rats, *BioMed Research International*, 2019.
- [33] Wauquier F., Boutin-Wittrant L., Viret A., Guilhaudis L., Oulyadi H., Bourafai-Aziez A., Charpentier G., Rousselot G., Cassin E., Descamps S., Roux V., Macian N., Picering G., Wittrant Y., Metabolic and anti-inflammatory protective properties of human enriched serum following artichoke leaf extract absorption: Results from an innovative ex vivo clinical trial, *Nutrients*, 2021, 13, s. 2653.

- [34] Adrych K., Zespół jelita drażliwego w świetle najnowszych wytycznych, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2018, 12, s. 224–233.
- [35] Bundy R., Walker A.F., Middleton R.W., Marakis G., Booth J.C.L., Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome and improves quality of life in otherwise healthy volunteers suffering from concomitant dyspepsia: A subset analysis, *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2004, 10, s. 667–669.
- [36] Walker A.F., Middleton R.W., Petrowicz O., Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a post-marketing surveillance study, *Phytotherapy Research*, 2001, 15, s. 58–61.
- [37] Wang L.S., D’Souza L.S., Jacobson I.M., Hepatitis C – A clinical review, *Journal of Medical Virology*, 2016, 88, s. 1844–1855.
- [38] Huber R., Müller M., Naumann J., Schenk T., Lüdtke R., Artichoke leave extract for chronic hepatitis C – A pilot study, *Phytomedicine*, 2009, 16, s. 801–804.
- [39] Wiese J.G., Shlipak M.G., Browner W.S., The alcohol hangover, *Annals of Internal Medicine*, 2000, 132, s. 897–902.
- [40] Pittler M.H., White A.R., Stevinson C., Ernst E., Effectiveness of artichoke extract in preventing alcohol-induced hangovers: A randomized controlled trial, *CMAJ, Canadian Medical Association Journal*, 2003, 169, s. 1269–1273.