



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μελέτη της επίδρασης βοτάνων της Μεσογείου στη Μη
Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (NASH)

Κράχτης Πέτρος
Ιατρός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Λιάκος Παναγιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Βιοχημείας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Γιαννούλη Περσεφόνη, Επίκουρος Καθηγήτρια Τεχνολογίας και Ποιοτικού Ελέγχου
Τροφίμων Φυτικής Προέλευσης, Τμήμα Βιοχημείας- Βιοτεχνολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2021



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



**Study of the effect of Mediterranean herbs on Non-alcoholic
Steatohepatitis (NASH)**

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
ABSTRACT	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	8
ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ NAFLD - NASH	11
1. Γενετικοί - επιγενετικοί παράγοντες	13
2. Μεταβολικοί παράγοντες.....	15
3. Διατροφικοί παράγοντες.....	17
4. Εντερικό μικροβίωμα	19
ΔΙΑΓΝΩΣΗ NAFLD - NASH	21
1. Διάγνωση σε NAFLD	22
2. Διάγνωση σε NASH.....	24
ΘΕΡΑΠΕΙΑ NAFLD - NASH	28
1. Παρεμβάσεις - Αλλαγές στον τρόπο ζωής.....	28
2. Φαρμακοθεραπεία.....	29
3. Βαριατρική επέμβαση.....	32
4. Εντερικό μικροβίωμα	32
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ	34
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΑ ΒΟΤΑΝΑ	35
1. Γλυκύρριζα (<i>Glycyrrhiza L – Liquorice – Licorise</i>)	39
2. Δενδρολίβανο (<i>Rosmarinus officinalis L</i>).....	40
3. Ρίγανη (<i>Oregano – Origanum vulgare L</i>)	41
4. Λάπαθο (<i>Sorrel - Rumex acetosa</i>)	42
5. Πικρίς (<i>Hawkweed oxtongue – Picris hieracioides</i>)	43
6. Ραδίκι (<i>Chicory – Cichorium intybus</i>)	44
7. Κοκοράκι (<i>Buck’s horn plantain – Plantago coronopus</i>).....	45
8. Μαϊντανός (<i>Parsley – Petroselinum sativum Hoffm.</i>)	46
9. Μέντα (<i>Mint – Mentha piperita L.</i>).....	47
10. Δάφνη (<i>Bay laurel – Laurus nobilis</i>)	48
11. Θυμάρι (<i>Thyme – Thymus</i>).....	49
12. Κόλιανδρος (<i>Coriander – Coriandrum sativum</i>).....	50
13. Άνηθος (<i>Dill – Anethum graveolens L.</i>).....	51
14. Βασιλικός (<i>Basil – Ocimum Basilicum</i>).....	52
15. Τάραγκον (<i>Tarragon – Artemisia Dranculus</i>)	53

16.	Σχοινόπρασο (<i>Chives – Allium Schoenoprasum</i>)	54
17.	Μαντζουράνα (<i>Marjoram – Origanum Majorana</i>).....	55
18.	Μάραθος (<i>Fennel – Foeniculum Vulgare</i>)	56
19.	Μυρώνι (<i>Chervil – Anthriscus cerefolium</i>).....	57
20.	Λεβάντα (<i>Lavender – Lavandula</i>).....	58
	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	60
	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	61
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	65

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας μου, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους που με εμπιστεύτηκαν και με στήριξαν επιστημονικά και ηθικά στη προσπάθειά μου αυτή.

Πρωτίστως αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω από καρδιάς την ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέποντα καθηγητή κ. Παναγιώτη Λιάκο για την επιστημονική συμπαράστασή του σε όλα τα στάδια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας. Οι επιστημονικές του παρεμβάσεις ήταν συνεχείς και ακούραστες. Η πολύτιμη αρωγή και η διακριτική του στήριξη από τις αρχικές ουσιαστικές κατευθύνσεις και συμβουλές για τη διαμόρφωση του επιστημονικού σκοπού της διπλωματικής, ως τις καίριες τελικές παρατηρήσεις του για τον εμπλουτισμό της συζήτησης, αποτέλεσαν ουσιαστική συνδρομή στην ολοκλήρωση της εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στον καθηγητή κ. Ανδρέα Καψωριτάκη, τόσο για τη συμμετοχή του στη τριμελή επιτροπή κρίσης, όσο και για την καθοριστική του παρέμβαση ως προς την επιστημονική οριοθέτηση του αντικειμένου της διπλωματικής.

Τέλος, ευχαριστώ ολόψυχα, την καθηγήτρια κ. Περσεφόνη Γιαννούλη για τη τιμή που μου έκανε δεχόμενη να συμμετάσχει στη τριμελή επιτροπή και για τις επιστημονικές της υποδείξεις για βελτίωση της εργασίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η μη αλκοολική νόσος του ήπατος και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα είναι από τις πιο ταχεία αυξανόμενες ασθένειες, οι οποίες δύναται να προκαλέσουν αρκετά προβλήματα στη ζωή των πασχόντων. Η θεραπεία της νόσου δεν έχει ακόμη καθοριστεί, γεγονός που δίνει το έναυσμα για έρευνα πάνω στο πεδίο της. Η παρούσα διπλωματική στοχεύει στο να ερευνησει και να εστιάσει στην πολυδύναμη δράση των Μεσογειακών βοτάνων στη θεραπεία της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας.

Μέθοδος-Μεθοδολογία: Κάναμε βιβλιογραφική αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Google Scholar, PubMed, Science Direct και Elsevier. Η αναζήτηση μας χωρίστηκε σε τρεις φάσεις. Η πρώτη χρησιμοποίησε ως όρους αναζήτησης τα επιδημιολογικά δεδομένα καθώς και δεδομένα για την παθογένεση, τη διάγνωση και τη θεραπεία των συγκεκριμένων ασθενειών. Η δεύτερη, χρησιμοποίησε τα βότανα της Μεσογείου, το είδος και τις δράσεις των βοτάνων για τον εντοπισμό της συσχετίσής τους με τη θεραπεία του φάσματος της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος / μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Μολονότι υπήρχε μια πληθώρα δεδομένων για τα βότανα της Μεσογείου σε αυτές τις βάσεις, μόνο ένας μικρός αριθμός ερευνών στόχευε συγκεκριμένα στη θεραπευτική δράση των Μεσογειακών βοτάνων στο φάσμα της ασθένειας που μελετούσαμε. Επομένως, η τρίτη φάση χρησιμοποίησε ως όρους τη σχέση των Μεσογειακών βοτάνων με τους μηχανισμούς παθογένεσης. Τέλος, ελέγξαμε την υπάρχουσα βιβλιογραφία για τη Μεσογειακή διατροφή και τα πλεονεκτήματά της στην υγεία κάνοντας αναζήτηση στις ίδιες βάσεις δεδομένων και βρήκαμε τις εικόνες που χρησιμοποιήσαμε για την οπτική αναγνώριση των βοτάνων κάνοντας αναζήτηση στο Google.

Συμπέρασμα: Από τα 20 βότανα που εντοπίσαμε και μελετήσαμε, όλα είχαν μελετηθεί σε ζωικά μοντέλα, ενώ μόνο τρία από αυτά σε ανθρώπους. Τα τελευταία ήταν αυτά που θεωρούμε ότι παρουσιάζουν περισσότερο ενδιαφέρον καθώς μελετήθηκαν σε ανθρώπους με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα όπως το ραδίκι, ο μαϊντανός και η μέντα και υποστηρίζεται ότι θα μπορούσαν να έχουν θεραπευτική δράση.

Λέξεις κλειδιά: μη αλκοολική νόσος του ήπατος, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, μεσογειακά βότανα, μεσογειακή διατροφή

ABSTRACT

Aim: Non-alcoholic liver disease and non-alcoholic steatohepatitis are among the fastest growing diseases, which can cause many problems in the lives of patients. The treatment of the disease has not yet been determined, which gives rise to research in its field. The purpose of this dissertation is to investigate and focus on the multifaceted action of Mediterranean herbs in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis.

Methods-Methodology: We did a bibliographic search in the online databases of Google Scholar, PubMed, Science Direct and Elsevier. Our search was divided into three phases. The first used as search terms the epidemiological data as well as data for the pathogenesis, diagnosis and treatment of the specific diseases. The second used the herbs of the Mediterranean, the species, and the actions of the herbs to identify their association with the treatment of the NAFLD / NASH spectrum. Although there was a wealth of data on Mediterranean herbs in these databases, only a small number of studies specifically focused on the therapeutic action of Mediterranean herbs in the range of disease we were studying. Therefore, the third phase used as terms the relationship of Mediterranean herbs with the mechanisms of pathogenesis. Finally, we checked the existing literature on the Mediterranean diet and its health benefits by searching the same databases and found the images we used to visually identify herbs by searching on Google.

Result: Of the 20 herbs we identified and studied, all were studied in animal models, and only three of them in humans. The latter, such as chicory, parsley and mint were the ones we find most interesting as they have been studied in people with non-alcoholic steatohepatitis and it is argued that they could have a therapeutic effect.

Key words: non-alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, Mediterranean herbs, Mediterranean diet

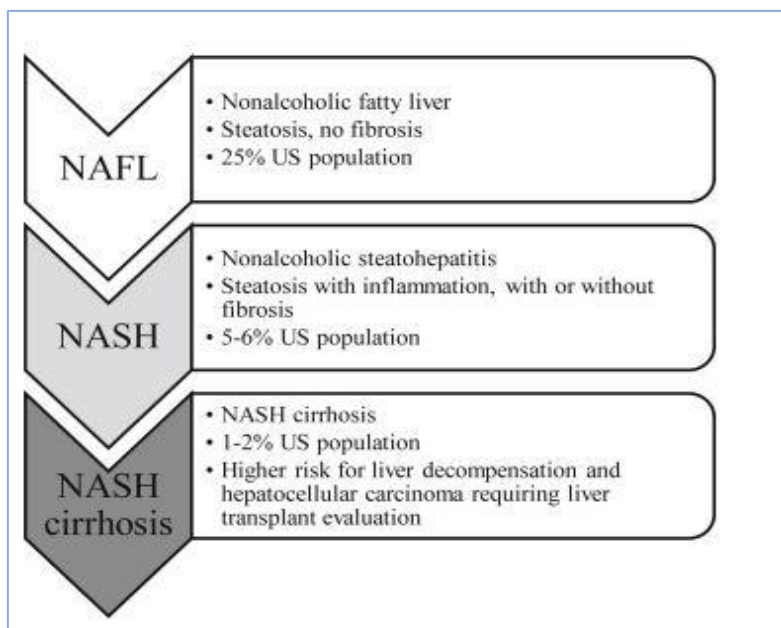
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΛΙΠΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που εκτιμάται ότι επηρεάζει το 24% των ανθρώπων παγκοσμίως (Nyberg, et al., 2020). Είναι ένας γενικός όρος που περιγράφει ένα φάσμα διαταραχών και περιλαμβάνει τα διάφορα εξελικτικά στάδια της νόσου:

- 1) **Μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ (nonalcoholic fatty liver – NAFL)** ή $\geq 5\%$ στεάτωση στα ηπατοκύτταρα
- 2) **Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (nonalcoholic steatohepatitis – NASH)** ή λιπώδης διήθηση με φλεγμονή και «φούσκωμα» (ballooning) των ηπατοκυττάρων, με ή χωρίς ίνωση
- 3) **Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα με κίρρωση (NASH cirrhosis)** ή ίνωση του ήπατος τελευταίου σταδίου, ανεξάρτητη από χρήση αλκοόλ και φαρμάκων (Kelly & Wattacheril, 2019)
- 4) **Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Hepatocellular Carcinoma – HCC)** (Kelly & Wattacheril, 2019) (Huang, et al., 2020).

Η συχνότητα και ο επιπολασμός της NAFLD αυξάνεται ραγδαία παγκοσμίως με ποσοστό περίπου 25%, το οποίο κυμαίνεται από 13% στην Αφρική σε 42% στη Νοτιοανατολική Ασία (Huang, et al., 2020). Σε μία πρόσφατη έρευνα στον ενήλικο πληθυσμό των ΗΠΑ, 25% παρουσίασε NAFL με στεάτωση χωρίς ίνωση και από αυτό το 25%, το 5% - 6% παρουσίασε NASH, ενώ το 1% - 2% NASH cirrhosis (Kelly & Wattacheril, 2019).



Εικόνα 1. Επιπολασμός του φάσματος NAFLD σε ενήλικο πληθυσμό των ΗΠΑ (Kelly & Wattacheril, 2019).

Δεδομένα από την παραπάνω έρευνα μπορεί να δείχνουν ότι μόνο ένα μικρό ποσοστό μπορεί να αναπτύξει NASH, ωστόσο σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα αναμένεται μέχρι το 2030 ραγδαία αύξηση μέχρι και άνω του 56% στον επιπολασμό της NASH, σε Κίνα, Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ιαπωνία, Ισπανία, Ηνωμένο Βασίλειο και ΗΠΑ. Καθώς αναμένεται να υπάρξει αύξηση στον επιπολασμό της, το ίδιο αναμένεται και για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα καθώς με το πέρασμα του χρόνου η NASH εξελίσσεται σε HCC. Το HCC είναι η 4^η αιτία καρκίνου παγκοσμίως και η 2^η αιτία καρκίνου όταν αναφερόμαστε σε παγκόσμια επιβάρυνση ασθενειών (global burden of disease). Στις ΗΠΑ ειδικά, ο καρκίνος του ήπατος φτάνει στην 1^η θέση ανάμεσα σε καρκίνους όλων των τύπων, ενώ στην ανατολική Ασία υπήρξε 75% αύξηση στα περιστατικά HCC (Huang, et al., 2020).

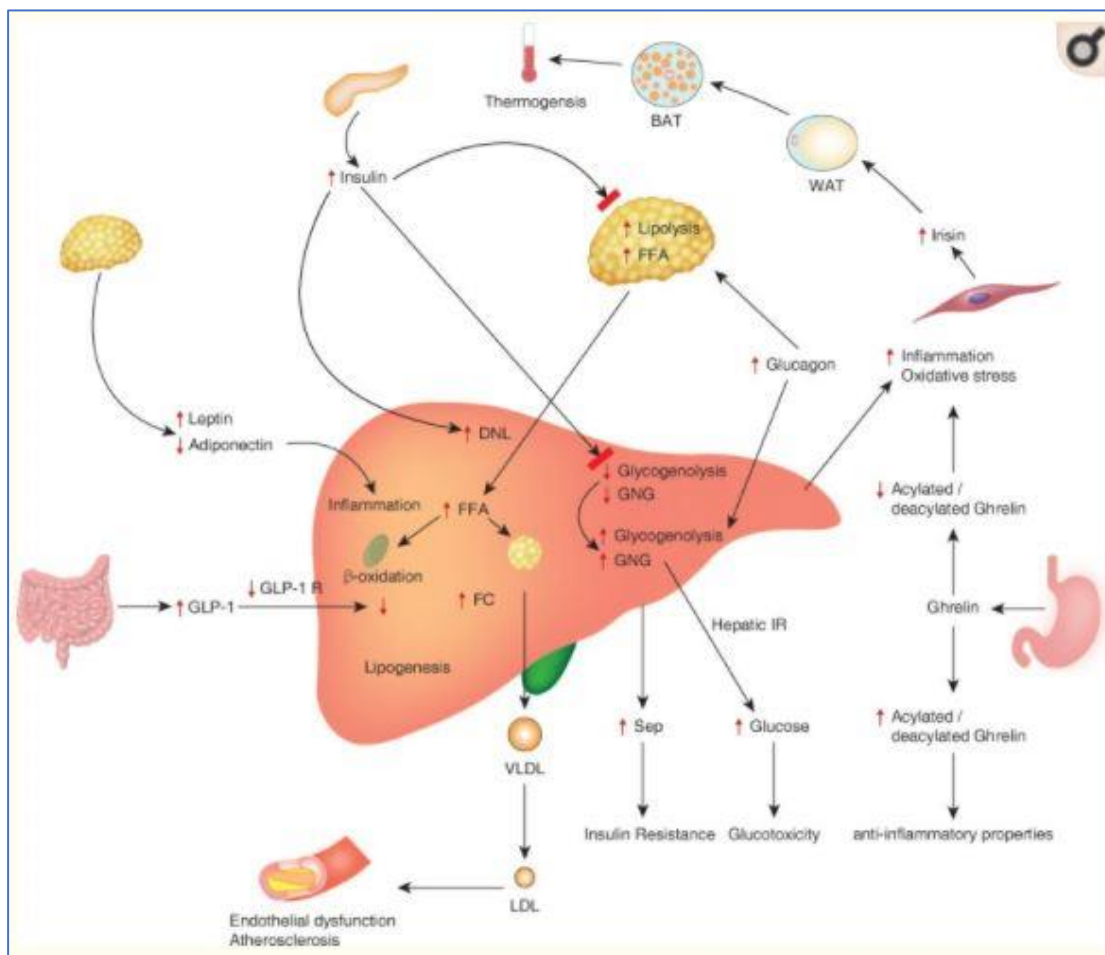
Study	Study period	Country/region	Study population	Diagnostic criteria for NAFLD–NASH–NASH cirrhosis	Presence of diabetes (%)	Follow-up (years)	HCC incidence
Ascha et al. ²⁶	2003–2007	USA	195 patients with NASH cirrhosis referred for transplant evaluation; median age 56.6 years, 44.1% men; 25 with incident HCC	Histology, or cryptogenic cirrhosis with significant alcohol intake	73.1	2.7	2.6% yearly cumulative incidence
Sanyal et al. ²⁷	1992–2004	USA	152 patients with biopsy-proven NASH cirrhosis; mean age 55.3 years, 48.7% men; 10 with incident HCC	Histology	58.6	10	10/149 patients at risk over 10 years
Ioannou et al. ¹³⁰	2001–2014	USA	17,354 patients with NASH cirrhosis from the Veterans Health Administration system; mean age 66.3 years, 96% men; 608 with incident HCC	Derived from ICD-9 codes	74	4.3	0.9 per 100 patient-years
Bhala et al. ²⁸	1984–2006	USA, UK, Australia, Italy	247 patients with NAFLD; 118 patients with NASH F3 fibrosis; 129 patients with NASH F4 fibrosis; mean age 54.7 years, 39.7% men; 6 with incident HCC	Histology	50.6	7.1	0.05% annual incidence
Paranaguá-Vezozzo et al. ¹³¹	1998–2008	Brazil	27 patients with compensated NASH cirrhosis; 1 with incident HCC	Histology or presence of metabolic syndrome	NA	≥5	4% over 5 years
Amarapurkar et al. ³¹	2010–2011	India	Prospective cohort of 41 patients with NASH cirrhosis; mean age 62.2 years, 49.4% men; 6 with incident HCC	Histology and presence of at least two of the following: diabetes, obesity, dyslipidaemia	NA	6.8	0.5% annual incidence
Yatsuji et al. ³¹	1990–2006	Japan	Prospective cohort of 68 patients with NASH cirrhosis; mean age 62.7 years, 43% men; 7 with incident HCC	Histology	68	3.4	11.3% in 5 years
Hsiang et al. ¹³²	2000–2011	New Zealand	122 patients with NASH cirrhosis diagnosed in secondary public hospitals in Auckland; mean age 63 years, 50.8% men	Histology, radiology, or transient elastography, in the presence of metabolic risk factors	NA	3.9	4.5 per 100 patient-years

Εικόνα 2. Έρευνες που μελετούν την συχνότητα εμφάνισης HCC σε ασθενείς με NASH cirrhosis (Huang, et al., 2020).

Όπως καταλαβαίνουμε λοιπόν, από τα επιδημιολογικά δεδομένα, η NAFLD είναι μια ασθένεια της οποίας τα ποσοστά εμφάνισης αυξάνονται σε όλες τις εκφάνσεις της και θα πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω για να αντιμετωπιστεί καθώς ήδη έχει πάρει διαστάσεις πανδημίας.

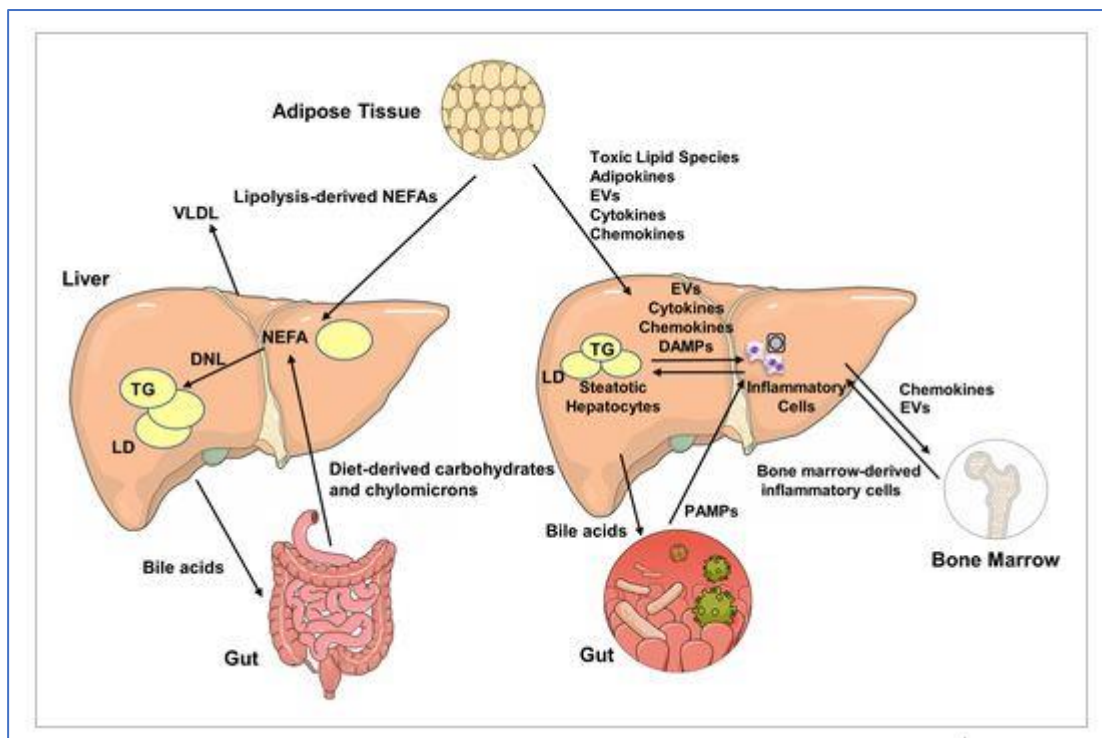
ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ NAFLD - NASH

Η NAFLD χαρακτηρίζεται ως μια μεταβολική διαταραχή, η οποία είναι αποτέλεσμα μιας περίπλοκης αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών, μεταβολικών, περιβαλλοντικών και διατροφικών παραγόντων (Parrachan, et al., 2017).



Εικόνα 3. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και στις επιπλοκές της NAFLD (Parrachan, et al., 2017).

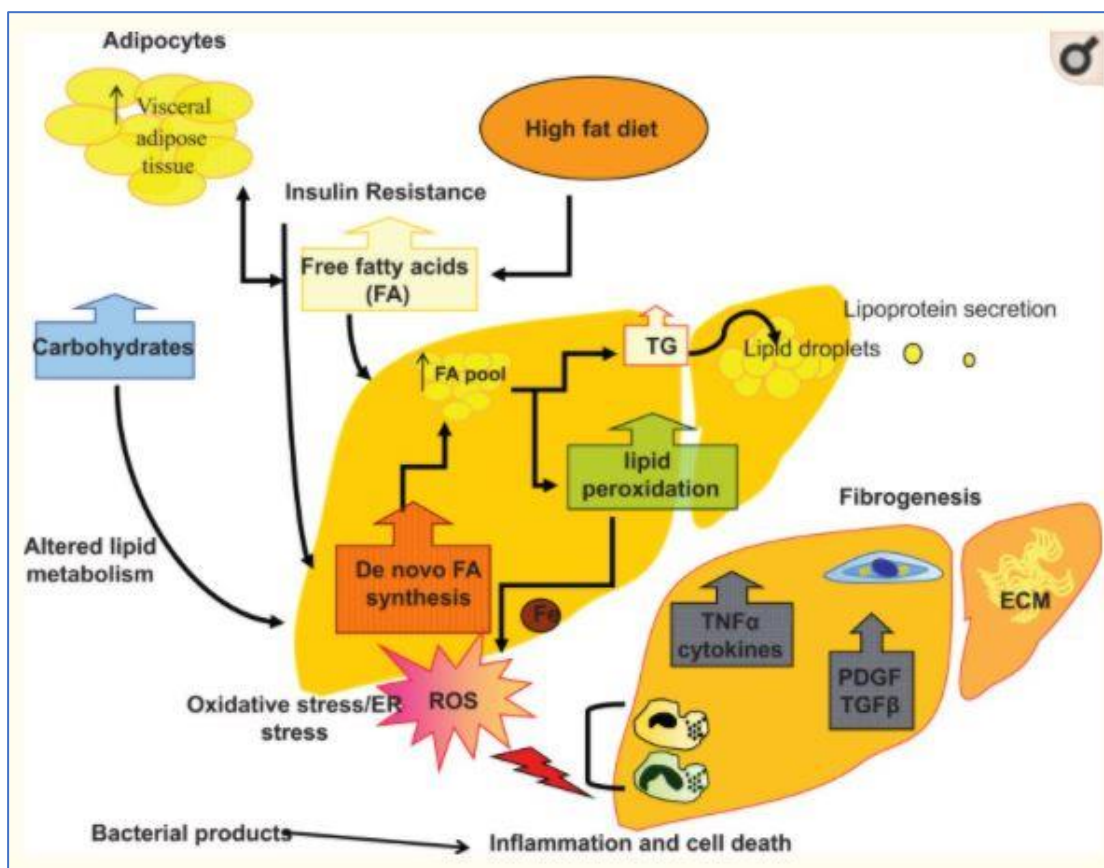
Η ακριβής διαδικασία με την οποία η απλή NAFLD εξελίσσεται σε NASH, παραμένει ακόμη αβέβαιη, πράγμα που δηλώνει πως και η παθογένεση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας είναι μια περίπλοκη διαδικασία, η οποία, εφόσον μιλάμε για το ίδιο φάσμα ασθένειας, περιλαμβάνει κι αυτή στην αιτιολογία της γενετικούς, ορμονικούς, διατροφικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Σε αυτούς τους παράγοντες, τελευταία προστέθηκε και ο σημαντικός παράγοντας του εντερικού μικροβιώματος, ο οποίος βέβαια εξαρτάται και από τη διατροφή (Parthasarathy, et al., 2020).



Εικόνα 4. Μετατροπή από NAFL (αριστερά) σε NASH (δεξιά) (Parthasarathy, et al., 2020).

Ουσιαστικά, για την παθογένεση της NASH υπάρχουν δύο θεωρίες αυτή των two-hit κι αυτή των multiple hits. Η πρώτη αναφέρεται στην υπόθεση ότι στο πλαίσιο της απλής στεατώσεως το δεύτερο «χτύπημα» είναι υπεύθυνο για την ηπατική βλάβη που απαιτήθηκε για την ανάπτυξη της ασθένειας.

Ωστόσο αυτή η άποψη θεωρείται μάλλον ξεπερασμένη και υιοθετείται περισσότερο η δεύτερη θεωρία, κατά την οποία συμβαίνουν διάφορα παθογενετικά συμβάντα ταυτόχρονα (LENG , et al., 2021). Οι παθογενετικοί παράγοντες είναι οι ίδιοι που ισχύουν και για τη NAFLD.



Εικόνα 5.Μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεση της NASH (Dongiovanni, et al., 2013).

1. Γενετικοί - επιγενετικοί παράγοντες

Ένας συνδυασμός από μελέτες συσχέτισης του εξονιώματος (το μέρος του γονιδιώματος που αποτελείται από εξόνια) και ολόκληρου του γονιδίου οδήγησαν στην ταυτοποίηση 5 θέσεων – «loci» (μια συγκεκριμένη θέση σε ένα χρωμόσωμα όπου βρίσκεται ένα συγκεκριμένο γονίδιο ή γενετικός δείκτης) που συνδέθηκαν με NASH, ίωση και HCC σε ασθενείς που είχαν ήδη NAFLD. Αυτές είναι : το rs738409 στη PNPLA3, το rs58542926 κοντά στη TM6SF2, το rs72613567 στη HSD17B13, το rs641738 στη TMC4-MBOAT7 και το rs2642438 στη MTARC1 (Mann, et al., 2020).

Σε μία πρόσφατη έρευνα, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων Gene Expression Omnibus (GEO) για τη μελέτη ερευνών μεταγραφικού (το σύνολο όλων των μεταγραφών RNA) που περιείχαν δεδομένα για ασθενείς με ηπατική στεάτωση και NASH, έγινε ο εντοπισμός των κοινών γονιδίων (DEGs) για τις δύο παραπάνω ασθένειες και ταυτόχρονα διαφορετικών σε σχέση με τα υγιή άτομα.

26 DEGs ανιχνεύθηκαν που τηρούσαν και τις δύο παραπάνω προϋποθέσεις. Τα 10 κορυφαία ήταν τα CYP7A1, PEG10, FOSB, FOS, IL6, GADD45G, MYC, SLITRK3, JUNB και IGFBP2 και μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεση της NASH (Ye, et al., 2020).

Τα γονίδια φαίνονται ακόμη να παίζουν έναν γενικότερο ρόλο στην παθογένεια καθώς στοιχεία από έρευνες δείχνουν ότι ίσως η ασθένεια είναι κληρονομική. Συγκεκριμένα, αποδεικτικά στοιχεία από μελέτες πάνω σε δίδυμα, από μελέτες «οικογενειακής συσσώματωσης» (familial aggregation studies) και από επιδημιολογικά δεδομένα, υποδηλώνουν ότι το φάσμα των ασθενειών της NAFLD έχει ισχυρό κληρονομικό χαρακτήρα.

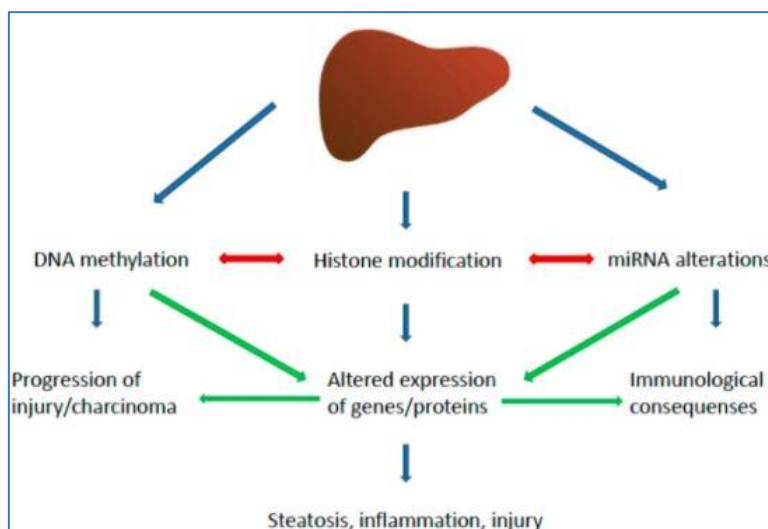
Οι μελέτες πάνω σε δίδυμους οδήγησαν στην εκτίμηση ότι πάνω από το μισό της μεταβλητότητας του ηπατικού λίπους και της ίνωσης μπορεί να αποδοθεί σε κληρονομικούς παράγοντες και η κληρονομικότητα των δύο καταστάσεων μοιράζεται επί τον πλείστον (~75.6%).

Οι μελέτες «οικογενειακής συσσώματωσης» έδειξαν αυξημένο κίνδυνο (πάνω από 12.5 φορές) να αναπτύξουν NAFLD και προχωρημένη ίνωση όταν είχαν πρώτο βαθμού συγγένειας με κάποιον πάσχοντα, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Sharkawy, et al., 2020).

Στις παραπάνω μελέτες αλλά και σε άλλες που πραγματοποιήθηκαν βρέθηκαν και διαφορές ανάμεσα σε εθνικότητες καθώς και στο φύλο όσο αφορά την επιδεκτικότητα στη συγκεκριμένη νόσο. Φαίνεται πως υψηλότερη ευαισθησία στην ανάπτυξη της νόσου παρουσίασαν οι Ισπανόφωνοι, ακολουθούμενοι από τους Καυκάσιους, ενώ χαμηλότερη εμφάνισαν οι Αφρο- Αμερικανοί. Τέλος, όσο αφορά το φύλο, οι άντρες φαίνονται πιο επιρρεπείς στη νόσο, ενώ στις γυναίκες φαίνεται ότι η πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου αυξάνεται μετά την εμμηνόπαυση ή με την πρόωρη εμμηνόπαυση (Sharkawy, et al., 2020) (Negro, 2020).

Οι επιγενετικοί παράγοντες αναφέρονται στις αλλαγές/ παραλλαγές στη φαινοτυπική κληρονομικότητα και στη γονιδιακή έκφραση, που λαμβάνουν χώρα εκτός των αλλαγών στην αλληλουχία του DNA. Η επιγενετική ουσιαστικά αντιπροσωπεύει το σύνδεσμο μεταξύ των γονιδίων και των περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς διαμορφώνονται από περιβαλλοντικά ερεθίσματα και μπορούν να εξηγήσουν μέρος της ελλείπουσας κληρονομικότητας σύνθετων καταστάσεων, όπως το φάσμα της NAFLD. Ακόμη, καθορίζει τον τρόπο έκφρασης των γονιδίων και οποιαδήποτε δυσλειτουργία ή ανωμαλία παρατηρηθεί αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα για μια πληθώρα ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης και της NASH.

Οι πιο βασικές επιγενετικές τροποποιήσεις που συνδέονται με παθογένεση NAFLD/NASH είναι **1) τροποποιήσεις ιστονών 2) μεθυλίωση του DNA, 3) microRNAs και 4) αναδιαμόρφωση της χρωματίνης** (Sharkawy, et al., 2020).



Εικόνα 6. Επιγενετικοί μηχανισμοί παθογένειας της NASH (Caligiuri, et al., 2016).

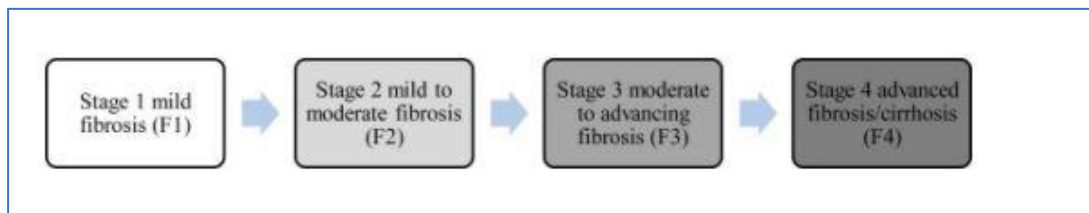
2. Μεταβολικοί παράγοντες

Η μεταβολική βάση για την παθογένεση NAFLD/NASH υποστηρίζεται από μια ισχυρή συσχέτιση με την παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αντίσταση στην ινσουλίνη, υπερλιπιδαιμία και καρδιαγγειακές διαταραχές (δηλαδή με το λεγόμενο «μεταβολικό σύνδρομο»).

Παρ' όλα αυτά, παρατηρούμε μεγάλη ετερογένεια στο μεταβολικό φαινότυπο των ασθενών και υπάρχει μια περίεργη σχέση ανάμεσα στις εκδηλώσεις του μεταβολικού στρες στα διάφορα όργανα και ιστούς.

Αρχικά, η παχυσαρκία παίζει σημαντικό ρόλο, αλλά θα την αναλύσουμε στο επόμενο υποκεφάλαιο μαζί με τους διατροφικούς παράγοντες.

Όσο αφορά τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μια πρόσφατη μετα- ανάλυση εκτίμησε ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός της NAFLD σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ 2) είναι 55,5% ενώ της NASH 37.3%. Ανεξαρτήτως της τεχνικής που χρησιμοποιήθηκε για να διαγνωστεί το φάσμα της ασθένειας, τόσο ο επιπολασμός όσο και το προχωρημένο στάδιο ίνωσης ήταν σημαντικά υψηλότερα στα άτομα με ΣΔ2 σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Chakravarthy & Neuschwander-Tetri, 2020).



Εικόνα 7. Τα στάδια της ίνωσης (Kelly & Wattacheril, 2019).

Ακόμη, η αυξημένη συσσώρευση λίπους που παρατηρείται στον ΣΔ2 έχει αποτέλεσμα την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (free fatty acids – FFAS) και κατά συνέπεια την αύξηση της πρόσληψης λιπιδίων από το ήπαρ, πράγμα που οδηγεί τελικώς σε NASH και κίρρωση. Η γλυκотоξικότητα (οι αλλαγές που συμβαίνουν λόγω χρόνιας αυξημένης συγκέντρωσης γλυκόζης) είναι στενά συνδεδεμένη με τη λιποτοξικότητα κι επομένως δύναται να προκαλέσει επιδείνωση της NASH.

Η NAFLD συνδέεται και με αντίσταση στην ινσουλίνη στο ήπαρ, στους μύες και στο λιπώδη ιστό, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν υπερινσουλιναίμια ακόμη και μη παχύσαρκα άτομα που έχουν φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη. Το ομοιοστατικό μοντέλο αντίστασης στην ινσουλίνη (homeostasis model of insulin – resistance index, δηλαδή το HOMA – IR) συνδέεται με στεάτωση, φούσκωμα στα ηπατοκύτταρα (ballooning) και ίνωση τετάρτου σταδίου σε ασθενείς με NAFLD, δηλαδή με την πρόοδο της σε NASH.

Ακόμη, υψηλός φάνηκε να είναι ο επιπολασμός της ασθένειας (90%) και σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία. Ειδικότερα, το υπερβάλλον σπλαχνικό λίπος είναι μια σημαντική πηγή τριγλυκεριδίων που οδηγούν σε στεάτωση.

Τέλος, πρόσφατα δεδομένα που έρχονται στο φως υποστηρίζουν ότι η παρουσία καρδιαγγειακών προβλημάτων κατά τη NAFLD σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση, αφού προωθεί την εξέλιξη της βλάβης και την επιδείνωσή της σε NASH.

Γενικά, μπορούμε να πούμε πως για κάθε ένα από τους μεταβολικούς παράγοντες ισχύει και η αντίθετη σχέση, δηλαδή άτομα που έχουν ήδη NAFLD σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης είτε ΣΔ2, αντίστασης στην ινσουλίνη, υπερλιπιδαιμίας και καρδιαγγειακών προβλημάτων, υποδηλώνοντας ένα περίπλοκο συνεχές φάσμα διαφορετικών εξελικτικών σταδίων της ασθένειας με κοινές μηχανιστικές βάσεις. Καταλαβαίνουμε λοιπόν, ότι χρειάζονται περισσότερες έρευνες για να καθοριστούν ακριβώς οι μηχανισμοί που παίζουν ρόλο στην παθογένεση της NASH (Chakravarthy & Neuschwander-Tetri, 2020).

3. Διατροφικοί παράγοντες

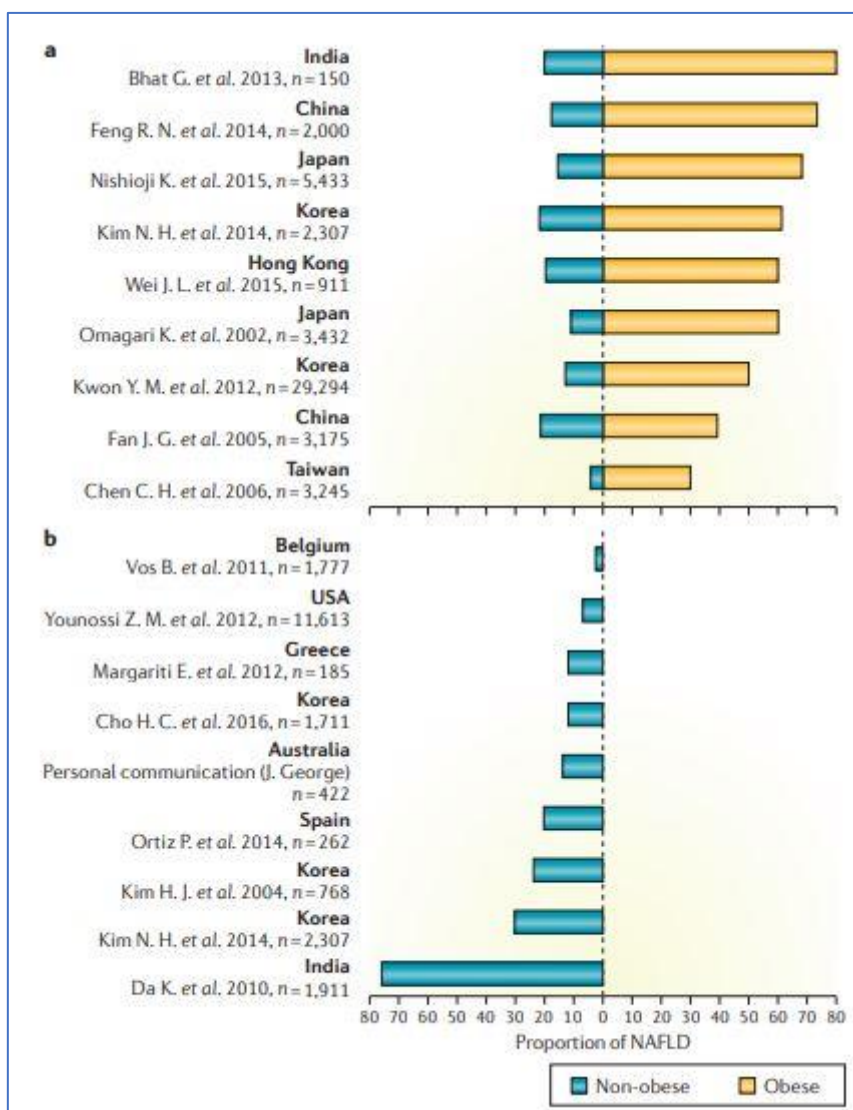
Όπως αναφέραμε πιο πάνω, εδώ θα αναλύσουμε κυρίως την παχυσαρκία. Ως παχυσαρκία ορίζεται ως το μη φυσιολογικό ή υπερβάλλον λίπος που αποθηκεύεται στον οργανισμό από διαφορετικές αιτίες (όπως π.χ. υπερβολική πρόσληψη τροφής – δηλαδή ανισορροπία στο ισοζύγιο ενέργειας, κατανάλωση συγκεκριμένων φαρμάκων και γενετικές ανωμαλίες). (Hebebrand, 2020).

Η παχυσαρκία ως η παγκόσμια επιδημία του 21^{ου} αιώνα. Το 2016, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτίμησε ότι πάνω από 1,9 δισεκατομμύρια ενήλικες παγκοσμίως ήταν είτε παχύσαρκοι είτε υπέρβαροι, αριθμός ο οποίος αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω, φτάνοντας τα 41 δισεκατομμύρια. Η παχυσαρκία εκτός από ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών προβλημάτων αποτελεί και παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ηπατικών και έξω-ηπατικών επιπλοκών (Anstee, et al., 2019). Ακόμη, η επιδημία της παχυσαρκίας έχει συνδεθεί με τον ολοένα και αυξανόμενο επιπολασμό της NAFLD, NASH, NASH – cirrhosis και HCC. Κατά συνέπεια, καταλαβαίνουμε πως η παχυσαρκία αυξάνει τη θνησιμότητα από το φάσμα αυτής της ασθένειας (Younossi, et al., 2017).

Στην παχυσαρκία, καθώς υπάρχει υπερπρόσληψη τροφών είναι φυσικό να υπάρχει και περίσσεια στα μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά.

Περίσσεια σε υδατάνθρακες οδηγεί στην εναπόθεση ενδοηπατικών τριγλυκεριδίων (intrahepatic triglyceride – IHTG). Επιπλέον, η πρόσληψη υδατανθράκων συνεισφέρει στο 30% της παραγωγής ελεύθερων λιπαρών οξέων σε ασθενείς με NAFLD.

Επίσης, έρευνες έδειξαν ότι ο τύπος υδατανθράκων που καταναλώνεται παίζει επίσης σημαντικό ρόλο. Για παράδειγμα, αυξημένη κατανάλωση φρουκτόζης (ειδικά σε υγρή μορφή) προκάλεσε και αυξημένη εναπόθεση IHTG, ενώ επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης φρουκτόζης και των περιστατικών NAFLD. Σε περιπτώσεις μάλιστα, που η κατανάλωση της φρουκτόζης ξεπερνούσε το 25% των κανονικών αναγκών, παρατηρήθηκαν επιβλαβείς επιδράσεις στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Γενικά, η φρουκτόζη συμμετέχει σε πολλές μεταβολικές οδούς που οδηγούν στην ανάπτυξη στεάτωσης, ινσουλινοαντίστασης, φλεγμονής, ηπατικής ίνωσης και επομένως φαίνεται πως η κατανάλωσή της βοηθάει στην ανάπτυξη NASH.



Εικόνα 8. Αναλογία NAFLD βάσει παχυσαρκίας και μη, χωρισμένη ανά χώρα (Younossi, et al., 2017).

Τα λιπαρά οξέα μπορούν να ρυθμίσουν τη δραστηριότητα των κυττάρων – κλειδιών, όπως τα ηπατοκύτταρα, τα μακροφάγα κι άλλα που εμπλέκονται σε όλο το φάσμα της NAFLD. Η υπερβολική πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών μακράς αλύσου όπως αυτά στα ζωικά προϊόντα προωθεί το οξειδωτικό στρες, τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και τη φλεγμονή. Το οξειδωτικό στρες έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ενός μηχανισμού που αποτελεί βάση για την παθογένεση της NASH.

Εκτός από τα μακροθρεπτικά συστατικά, σημαντικό ρόλο παίζουν και τα μικροθρεπτικά, όπως για παράδειγμα η χολίνη. Έρευνες έχουν δείξει ότι έλλειψη χολίνης συσχετίζεται με επιδείνωση της ηπατικής ίνωσης κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η έλλειψη χαλκού επίσης που παρατηρείται

στους ασθενείς με NAFLD σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, στεάτωση και μια αυξανόμενη επιδείνωση σε NASH (Chakravarthy & Neuschwander-Tetri, 2020).

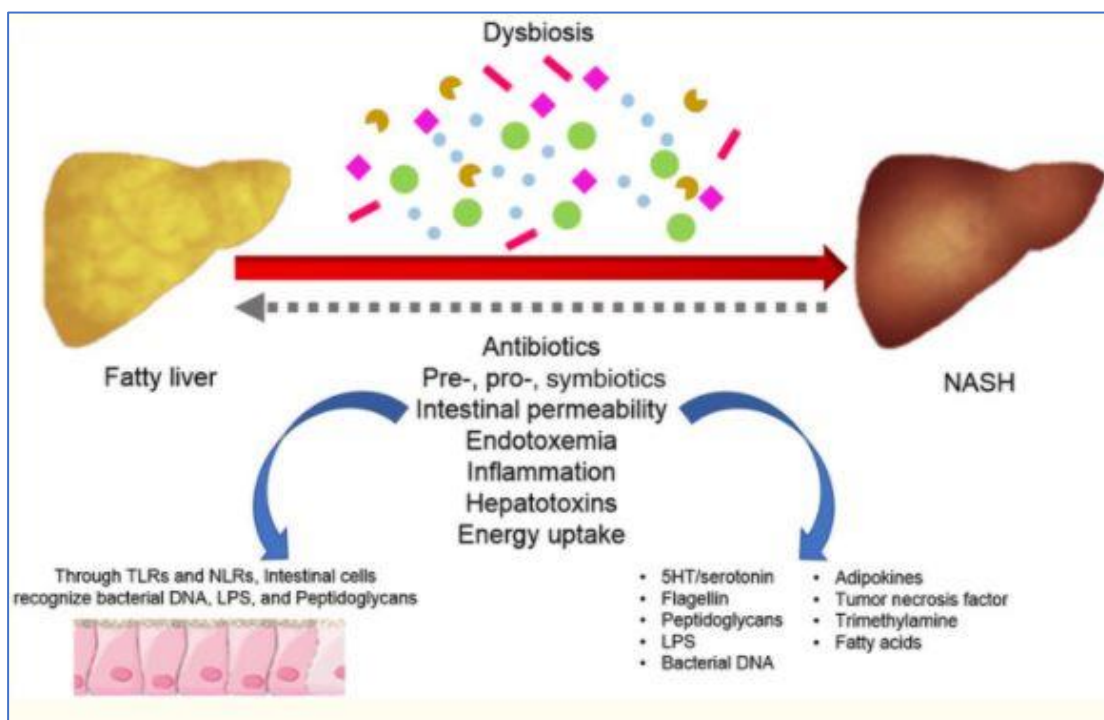
4. Εντερικό μικροβίωμα

Το εντερικό μικροβίωμα είναι μια υπερβολικά μεγάλη, τόσο σε μέγεθος όσο και σε ποικιλομορφία, κοινότητα από εντερικούς «βιοτόπους» (intestinal habitats), οι οποίοι κάτω από φυσιολογικές συνθήκες αναπτύσσουν σχέση συμβίωσης. Έχουν εκτιμηθεί κατά προσέγγιση 500 με 1000 κυρίως είδη που συνεισφέρουν σε διάφορες λειτουργίες, όπως η διαδικασία της πέψης, η αντίσταση στην δημιουργία παθογόνων αποικιών, η σύνθεση βιταμινών, η διατήρηση της εντερικής ομοιόστασης κ.ά.

Το μικροβίωμα του εντέρου είναι ένας έντονος βιοχημικός αντιδραστήρας, που δημιουργεί υποπροϊόντα τα οποία –κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις αύξησης της διαπερατότητας του εντερικού επιθηλίου- μπορούν να διασχίσουν τον εντερικό βλεννογόνο και να μεταφερθούν μέσω της κυκλοφορίας κατευθείαν στο ήπαρ (Albhaisi & Bajaj, 2021).

Υπάρχουν όμως κάποιοι παράγοντες, όπως αλλαγές στη διατροφή, επαφή με τοξίνες και παθογόνα, κατανάλωση φαρμάκων, χρόνιο στρες κ.τ.λ., που προκαλούν διαταραχή στη συμβιωτική δράση των εντερικών βιοτόπων, με τελικό αποτέλεσμα τη δυσβίωση (gut dysbiosis) (Carding, et al., 2015). Πολλές ασθένειες του ήπατος έχουν συσχετιστεί με αυτή τη δυσβίωση (Brandl & Schnabl, 2017).

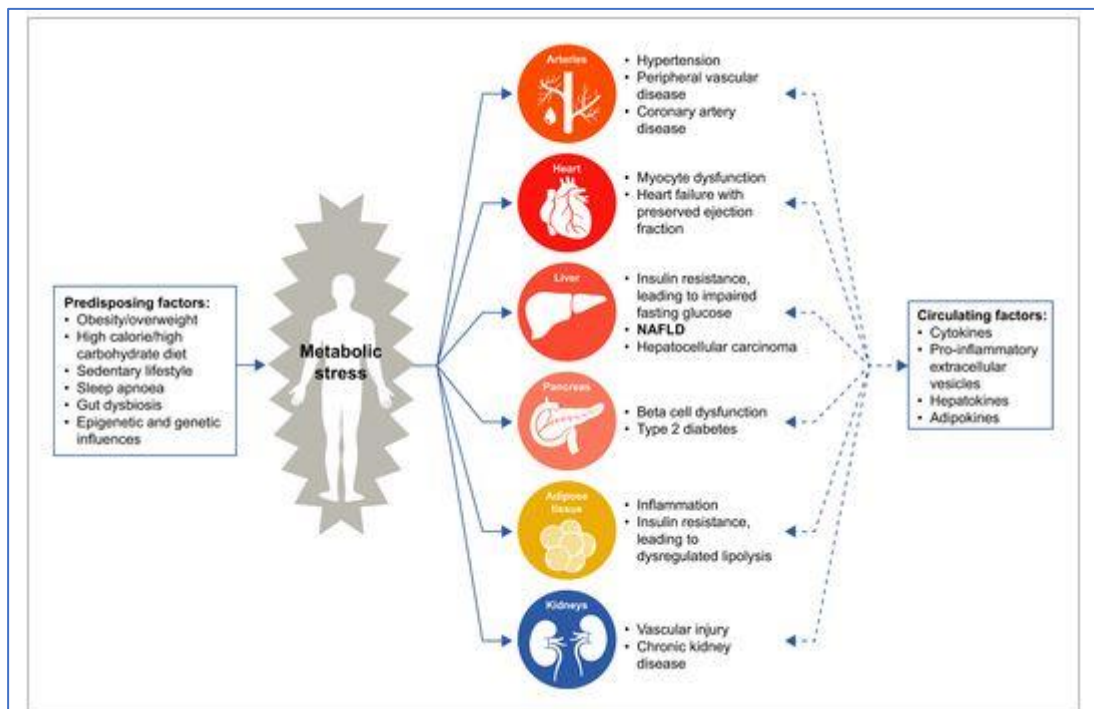
Κάποιοι μικροβιακοί μεταβολίτες επίσης, μπορούν να ενεργοποιήσουν τη φλεγμονώδη διαδικασία και να προκαλέσουν ηπατοκυτταρική βλάβη. Το πιο βασικό παράδειγμα αποτελούν οι λιποπολυσακχαρίτες (lipopolysaccharides – LPS), οι οποίοι έχουν εντοπιστεί κατ' επανάληψη στο πλάσμα παχύσαρκων ασθενών κι έχουν συσχετιστεί με το βαθμό της ηπατικής βλάβης. Αυτοί οι LPS που προέρχονται από τα μικρόβια, έχουν συσχετιστεί με την παθογένεση της NASH. Άλλες μεταβολικοί οδοί των μικροβίων που φαίνεται να συνδέονται με τη NASH περιλαμβάνουν βραχείας αλύσου λιπαρά οξέα, αιθανόλη και χολικά οξέα (Albhaisi & Bajaj, 2021).



Εικόνα 9. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εξηγούν το ρόλο του μικροβιώματος στη NASH (Albhaisi & Bajaj, 2021).

Έρευνες πάνω στην ποικιλομορφία του μικροβιώματος έδειξαν ότι οι ασθενείς στο φάσμα της NAFLD έχουν χαμηλότερες αναλογίες από *Bacteroidetes* και υψηλότερες αναλογίες από *Prevotella* και *Porphyromonas spp.* Οι ασθενείς με NASH έχουν αυξημένες αναλογίες μικροβίων που παράγουν αιθανόλη όπως *Escherichia*, πράγμα που αποδεικνύει ότι τα μικρόβια της οικογένειας *Escherichia* ίσως παίζουν ένα ρόλο στην παθογένεση της NASH. Ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα εμφάνισαν υψηλή αναλογία *Clostridium coccoides*, ενώ σε παιδιά παρατηρήθηκε μείωση σε *Firmicutes*. Τέλος, έρευνες έδειξαν ότι ασθενείς προχωρημένου σταδίου ίνωσης ή NASH- cirrhosis είχαν σημαντικά αυξημένες αναλογίες *Bacteroides* and *Ruminococcus* (Albhaisi & Bajaj, 2021).

Εκτός από τους LPS που αναφέραμε παραπάνω, φαίνεται πως εμπλέκονται κι άλλοι μηχανισμοί, οι οποίοι όμως δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς σε ανθρώπους παρά μόνο σε ζωικά μοντέλα. Σε αυτές τις μελέτες, οι μονοσακχαρίτες επίσης παίζουν σημαντικό ρόλο, καθώς το μικροβίωμα του εντέρου αυξάνει την απορρόφησή τους προωθώντας την εκ νέου λιπογένεση (de novo lipogenesis – DNL). Ωστόσο, για να είμαστε σίγουροι γι' αυτούς τους μηχανισμούς παθογένεσης πρέπει να γίνουν κι άλλες έρευνες, κυρίως σε ανθρώπους (Jadhav & Cohen, 2020).



Εικόνα 10. Σύνοψη της παθογένεσης NAFLD- NASH (Negro, 2020).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ NAFLD - NASH

Καθώς η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα είναι η ενεργή μορφή της NAFLD με ηπατική νεκρωτικού τύπου φλεγμονή και ταχύτερη εξέλιξη στη κατεύθυνση της ίνωσης, ο αυξανόμενος αριθμός των ασθενών που αναπτύσσουν NASH καθιστά απαραίτητο τον έγκαιρο καθορισμό διάγνωσης, είτε με παρεμβατικό τρόπο είτε χωρίς.

Το τρέχον χρυσό στάνταρ τόσο για τη διάγνωση όσο και για την πρόγνωση είναι η βιοψία του ήπατος. Ωστόσο, είναι μια δαπανηρή και επεμβατική διαδικασία με υψηλό σφάλμα δειγματοληψίας και κίνδυνο επιπλοκών, όπως πόνος, αιμορραγία, ακόμη και θάνατος.

Αφού λοιπόν υπάρχουν προβλήματα στη χρήση της βιοψίας, υπάρχει επείγουσα ανάγκη για αξιόπιστους, ακριβείς και μη – ή ελάχιστα- παρεμβατικούς βιοδείκτες. Ο βιοδείκτης είναι ένα χαρακτηριστικό ασθενούς που αξιολογείται ως δείκτης μιας φυσιολογικής ή παθολογικής διαδικασίας ή μιας βιολογικής απόκρισης σε θεραπεία (Piazzolla & Mangia, 2020).

Τέλος, υπάρχουν και οι τεχνικές απεικόνισης όπως ο υπέρηχος, η αξονική τομογραφία κ.ά.
(Piazzolla & Mangia, 2020) (Kelly & Wattacheril, 2019).

1. Διάγνωση σε NAFLD

➤ **ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ**

Τα ηπατικά ένζυμα δεν είναι τόσο αξιόπιστα και ακριβή καθώς πολλές φορές έχουν καταγραφεί λανθασμένα διαταραγμένες τιμές σε ασθενείς με NAFLD. Για παράδειγμα, τα ηπατικά ένζυμα μπορεί να είναι φυσιολογικά στο 80% των περιστατικών της μη αλκοολικής λιπώδης νόσου του ήπατος ή οι μειωμένες τιμές της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (οι οποίες παρατηρούνται στους ασθενείς) να μη συμβαδίζουν με την ιστολογία του ήπατος.

Με την εξέλιξη της τεχνολογίας, πρόσφατες μελέτες σε πολλούς βιοδείκτες ορού/πλάσματος συμπεριλαμβανομένων και των microRNA(miRNA), DNA και RNA έχουν δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, τα miR – 122 και miR34a αποτελούν πιθανούς διαγνωστικούς βιοδείκτες για NAFLD, αφού φαίνεται πως συνδέονται με το μεταβολισμό των λιπιδίων.

Το NAFLD Liver Fat Score (NLFS) εκτιμά τη μέτρηση της περιεκτικότητας σε ηπατικά λιπαρά κι έχει δείξει ικανοποιητική ακρίβεια στη διάγνωση της νόσου. Υπολογίζεται λαμβάνοντας υπόψιν το μεταβολικό σύνδρομο, το ΣΔ2, την ινσουλίνη νηστείας και το λόγο της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης νηστείας προς την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης νηστείας (AAR) (Piazzolla & Mangia, 2020).

- NLFS: $- 2.89 + 1.18 \times \text{metabolic syndrome (yes = 1/no = 0)} + 0.45 \times \text{type 2 diabetes (yes = 2/no = 0)} + 0.15 \times \text{fS-insulin (mU/L)} + 0.04 \times \text{fS-AST (U/L)} - 0.94 \times \text{AST/ALT.}$

Εικόνα 11. Εξίσωση υπολογισμού NFLS (Ciardullo, et al., 2020).

Ο δείκτης ηπατικής στεάτωσης (Hepatic Steatosis Index – HIS), ο οποίος περιλαμβάνει επίσης εκτίμηση του AAR, του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), του ΣΔ2 και πληροφορίες για το φύλο έχει χρησιμοποιηθεί σε μια μεγάλη έρευνα κι έχει δείξει προβλεψιμότητα, ωστόσο σε διαβητικούς ασθενείς δεν λειτούργησε τόσο καλά (Piazzolla & Mangia, 2020).

$$(HSI) = 8 \times (\text{ALT/AST ratio}) + \text{BMI} (+2, \text{ if female} +2, \text{ if diabetes mellitus}).$$

Εικόνα 12. Εξίσωση υπολογισμού HSI (Lee, et al., 2010).

Ο Fatty Liver Index (FLI) συνδυάζει το ΔΜΣ, τη περιφέρεια μέσης, και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και γ-γλουταμυλ-τρανσφεράσης ορού (GGT). Έχει δείξει καλή προβλεψιμότητα, αλλά έχει μόνο αξιολογηθεί έναντι του υπερήχου κι όχι της βιοψίας (Piazzolla & Mangia, 2020).

$$\text{FLI: } e^y / (1 + e^y) \times 100, \text{ where } y = 0.953 \times \ln(\text{triglycerides, mg/dL}) + 0.139 \times \text{BMI, kg/m}^2 + 0.718 \times \ln(\text{GGT, U/L}) + 0.053 \times \text{waist circumference, cm} - 15.745).$$

Εικόνα 13. Εξίσωση υπολογισμού FLI (Ciardullo, et al., 2020).

Ο δείκτης σπλαχνικής παχυσαρκίας (Visceral Adiposity Index – VAI) και ο TyG (triglyceride and Glucose Index) έχουν συσχετιστεί με ιστολογικά καθορισμένη στεάτωση, κυρίως βέβαια σε ασθενείς που πάσχουν από ηπατίτιδα C.

Όλα τα παραπάνω έδειξαν ακρίβεια στη διάγνωση της στεάτωσης, σε σύγκριση με τη βιοψία του ήπατος, ωστόσο κανένα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ποσοτικοποιήσει το λίπος στο ήπαρ και επομένως να οδηγήσει σε θεραπεία (Piazzolla & Mangia, 2020).

➤ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

Η μαγνητική αξονική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging – MRI) μπορεί να μετρήσει το proton density fat fraction (PDFF), ένας αντικειμενικός και ποσοτικός δείκτης του όγκου στεάτωσης σε όλο το ήπαρ με ακρίβεια και ικανότητα επαναληψιμότητας. Η ικανότητά της να μετράει τη στεάτωση καθώς και να ελαχιστοποιεί τα λάθη έχουν οδηγήσει την MRI- PDFF να αποτελεί πρωταρχικό δείκτη για αλλαγές στο ηπατικό λίπος. Σε συσχέτιση με την ιστολογία του ήπατος έδειξε μεγαλύτερη ευαισθησία

στο να εντοπίζει τις αλλαγές στο λίπος και την απόκριση στη θεραπεία και έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να κατηγοριοποιήσει με ακρίβεια τα στάδια και τις αλλαγές της ηπατικής στεάτωσης.

Η παροδική ελαστογραφία (Transient elastography – TE) είναι μια εμπορική μέθοδος που βασίζεται σε υπερήχους και μετρά την ηπατική δυσκαμψία ως υποκατάστατο της ηπατικής ίνωσης. Η παράμετρος ελεγχόμενης εξασθένησης (Controlled attenuation parameter – CAP) είναι μια τεχνική που επιτρέπει την ταυτόχρονη μέτρηση της δυσκαμψίας και της στεάτωσης. Σε μία πρόσφατη έρευνα, η οποία περιλάμβανε πάνω από 5300 εξετάσεις, όλες οι τιμές της CAP συσχετίστηκαν σημαντικά με όλες τις παραμέτρους του μεταβολικού συνδρόμου.

Από τις παραπάνω τεχνικές, αυτή που φαίνεται πιο ικανή για διάγνωση είναι η MRI – PDFF (Piazzolla & Mangia, 2020).

2. Διάγνωση σε NASH

➤ **ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ**

Ακόμη κι αν έχουν μέτρια ακρίβεια τα επίπεδα της κυτοκερατίνης 18 πλάσματος (CK18), τα οποία αποτελούν δείκτη ηπατοκυτταρικής απόπτωσης, έχουν μελετηθεί διεξοδικά στη στεατοηπατίτιδα. Μαζί με την CK18 έχουν μελετηθεί κι άλλοι δείκτες, όπως αυτοί της φλεγμονής (TNF και IL-8) και ορμόνες όπως η αδιπονεκτίνη και η FGF21, αλλά τα αποτελέσματά τους όσο αφορά τη προγνωστικότητά τους ποικίλλουν ανάλογα την έρευνα.

Σε επίπεδο έρευνας βρίσκεται κι ένας ακόμη βιοδείκτης, CD163, ο οποίος συσχετίστηκε σχετικά πρόσφατα με ιστολογικά επιβεβαιωμένη ίνωση NASH σε δύο έρευνες.

Ο πίνακας για Enhanced Liver Fibrosis (ELF) περιλαμβάνει δείκτες ορού για ηπατικό μεταβολισμό κι έχει βρεθεί πως προβλέπει με ακρίβεια την υψηλού σταδίου ίνωση, που συναντάμε στη NASH, σε ενήλικους αλλά και παιδιατρικούς ασθενείς με NAFLD.

Τέλος, τα επίπεδα του προκολλαγόνου 3 (Pro – C3) και κυρίως το τελικό πεπτίδιο μετά από μια σειρά μεταβολικών διαδικασιών έχει βρεθεί πως συνδέεται εμμέσως με την ενεργή ινογένεση. Είναι ικανό να

διακρίνει το απλό λιπώδες ήπαρ από τη NASH και μάλιστα συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και με το στάδιο της ίνωσης (Piazzolla & Mangia, 2020).

➤ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ

Και εδώ βλέπουμε πως μία τεχνική απεικόνισης που χρησιμοποιείται είναι η (Transient elastography – TE) που αναφέραμε στο κεφάλαιο της NAFLD. Ωστόσο, σε αυτή την περίπτωση η χρήση της έχει κάποιους περιορισμούς. Δηλαδή, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν υπάρχει σημαντική ποσότητα λίπους ή υγρού μεταξύ των πνευμόνων και του ήπατος, ειδικά σε παχύσαρκα άτομα καθώς οδηγεί σε λανθασμένες διαγνώσεις.

Η Point Shear Wave Elastography (pSWE) ή Acoustic Radiation Force Impulse imaging (ARFI) είναι μια τεχνική με υπερήχους που περιλαμβάνει μηχανική διέγερση ιστού χρησιμοποιώντας ακουστικούς παλμούς μικρής διάρκειας. Όπως και η TE, είναι ικανή να διαγνώσει ίνωση τελευταίου σταδίου (4^{ου}) με περισσότερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τα άλλα στάδια. Ωστόσο δεν έχει εκτιμηθεί εκτενέστερα σε περιπτώσεις μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας.

Η Magnetic Resonance Elastography (MRE), όπως οι τεχνικές που βασίζονται σε υπερήχους είναι σε θέση να προσδιορίσει την ηπατική δυσκαμψία μέσω της ανάλυσης των μηχανικών κυμάτων που μεταδίδονται μέσω του ιστού του ήπατος. Σε μια μετα-ανάλυση 9 ερευνών βρέθηκε ότι μπορούσε να ανιχνεύσει και να διαγνώσει ίνωση με μεγάλη ακρίβεια. Παρ' όλα αυτά, η χρήση της ακόμη είναι περιορισμένη λόγω υψηλού κόστους, μεγάλης διάρκειας εξέτασης και μειωμένης διαθεσιμότητας.

Τέλος, τα τελευταία χρόνια παρουσιάστηκε και μια νέα τεχνική, η «πολυπαραγοντική» MRI (Multiparametric MRI) που περιλαμβάνει χαρτογραφήσεις για ίνωση, φλεγμονή κτλ., ωστόσο δεν έχει λάβει ακόμη έγκριση καθώς φαίνεται πως παρουσιάζει ψευδώς φυσιολογικές τιμές (Piazzolla & Mangia, 2020).

Και για τη NAFLD αλλά και για τη NASH μελετήθηκαν κι άλλες μέθοδοι διάγνωσης όπως οι γενετικοί βιοδείκτες. Τα γονίδια που σχετίζονται και με τις δύο, τα έχουμε μελετήσει σε άλλο κεφάλαιο. Έρευνες μελέτησαν την αλληλουχία των ευθυνόμενων για την παθογένεση γονιδίων σε συσχέτιση με την ικανότητα διάγνωσης. Η συμπερίληψη αυτών των γενετικών δεικτών παράλληλα με τα αποτελέσματα των κλινικών παραμέτρων ρουτίνας με στόχο την πρόβλεψη της παρουσίας της νόσου και την

πιθανότητα εξέλιξης περιορίζεται από την ακρίβεια που σχετίζεται με εκείνη των υφιστάμενων βιοδεικτών που συνδυάζουν κλινικές κι εργαστηριακές μεταβλητές.

Εκτός από τους γενετικούς, μελετήθηκαν επίσης και οι μεταβολικοί βιοδείκτες (OMICS- Based Markers). Η ανάπτυξη της σύγχρονης φασματοσκοπίας μάζας (MS) μαζί με υψηλής απόδοσης τεχνολογίες ευνόησε τον εντοπισμό νέων βιοδεικτών NAFLD και NASH μέσω πολύ γρήγορης μέτρησης χιλιάδων μεταβολιτών. Σε έρευνα κατά την οποία μελετήθηκαν πάνω από 1738 πρωτεΐνες, παρατηρήθηκε ότι 55 από αυτές είχαν διαφορετική έκφραση ανάμεσα σε απλή στεάτωση και σταδίου 3-4 ίνωση και 15 εκτιμήθηκαν ως ικανές για να αποτελέσουν βιοδείκτες. Μελέτες πάνω στην Πρωτεϊνωματική (Proteomics) έδειξαν ότι υψηλότερες τιμές βασικής αιμοσφαιρίνης σχετίζονται με την ανάπτυξη NAFLD, ενώ μελέτες Metabolomics έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τη διαφοροποίηση των μεταβολικών υποτύπων της NAFLD. Αναλύοντας τα μεταβολικά προφίλ του ορού ασθενών με NASH ή με απλή στεάτωση το πυρογλουταμικό έδειξε ένα πολλά υποσχόμενο ποσοστό ακρίβειας 82% για τη διάκριση του NASH από την απλή στεάτωση.

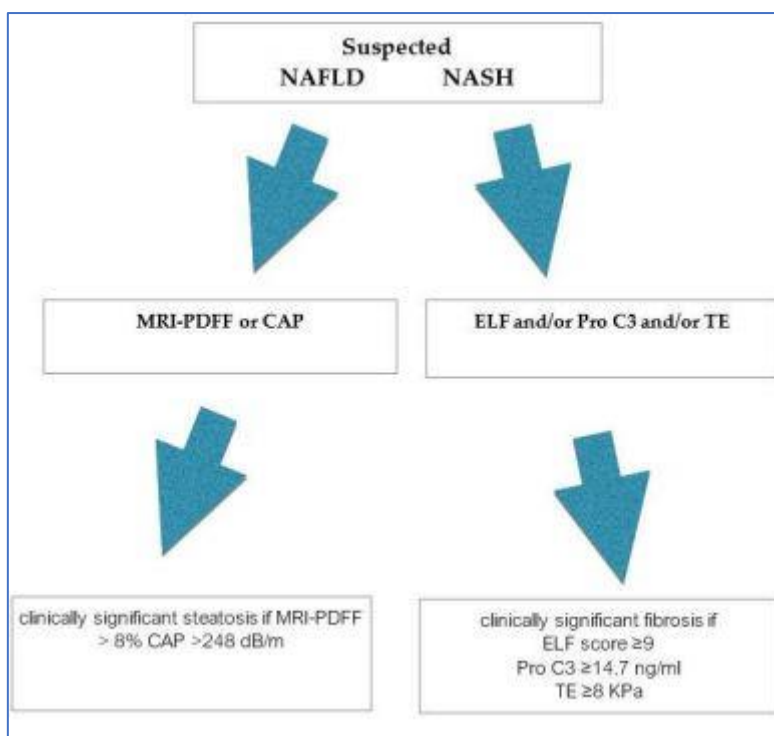
Μελέτες metabolomics στον ορό έχουν εντοπίσει μια ομάδα βιοδεικτών που χαρακτηρίζεται από σημαντικές αλλαγές στα χολικά άλατα και στα βιοχημικά που σχετίζονται με τη γλουταθειόνη σε άτομα με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Αναλύοντας αυτό το μοτίβο, ήταν δυνατό να ξεχωρίσουμε τα υγιή άτομα από NASH ή NAFLD αλλά όχι NASH από ασθενείς με NAFLD. Σε μια μικρή πρόσφατη μελέτη, που στοχεύει στον εντοπισμό του μεταβολισμού του χολικού οξέος στο NASH, κατά τη μεταγεννητική περίοδο, ασθενείς με αρχική NASH έδειξαν αύξηση στα πρωτογενή και δευτερογενή χολικά οξέα συζευγμένα με ταυρίνη και γλυκίνη. Προοδευτική μείωση προς εξάντληση δευτερογενών χολικών οξέων παρατηρήθηκε με την πρόοδο προς NASH και κίρρωση.

Οι μελέτες lipidomics αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική στη NAFLD. Εκτός από τις μελέτες για τους βιοδείκτες χολικών οξέων, έχουν αξιολογηθεί σημαντικές μεταβολές σε πολλαπλά είδη των λιπιδίων του φάσματος της ασθένειας. Αυτές οι μεταβολές – αλλοιώσεις μπορεί να σχετίζονται με λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFA) και αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας (BCAA).

Μια πρόσφατη έρευνα, η οποία συνδύασε γενετικούς και κλινικούς δείκτες, lipidomics και metabolomics έδειξε ότι διέγνωσε με περισσότερη ακρίβεια NASH απ' ό,τι μια τεχνική από μόνη της.

Ωστόσο, οι περίπλοκες μεθοδολογίες που εμπλέκονται στους μεταβολικούς δείκτες αποτρέπουν την ευρεία κλινική εφαρμογή τους πέρα από κάποιο ερευνητικό περιβάλλον (Piazzolla & Mangia, 2020).

Ένας τελευταίος τρόπος διάγνωσης είναι το προφίλ του μικροβιώματος και των μεταβολιτών του που σχετίζονται με NAFLD, NASH και ίνωση. Η δυσβίωση που συναντάμε στο φάσμα αυτής της ασθένειας σχετίζεται με μείωση των Firmicutes, αύξηση των Proteobacteria και μείωση των Ruminococcus. Σε μια έρευνα μελέτης μικροβιώματος, ανιχνεύτηκαν 37 είδη που σχετίζονται με αυξημένο στάδιο ίνωσης, ενώ σε επακόλουθη αναγνώριση μεταβολιτών ορού από το εντερικό μικροβίωμα ανιχνεύτηκαν 11 αμινοξέα σε διαφορετικές συγκεντρώσεις και άλλοι μεταβολίτες. Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν ότι στο μέλλον, ένα τεστ ορού βασισμένο στα προφίλ του εντερικού μικροβιώματος μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο δείκτη για ανίχνευση της ασθένειας στο μέλλον (Piazzolla & Mangia, 2020).



Εικόνα 14. Προτεινόμενος αλγόριθμος διάγνωσης των ασθενειών (Piazzolla & Mangia, 2020).

Συμπερασματικά, υπάρχουν πολλές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του φάσματος της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος, ωστόσο η καλύτερη μέθοδος που προτείνεται είναι ο συνδυασμός πολλών διαφορετικών τεχνικών για να υπάρχει η βεβαιότητα πως έγινε η σωστή διάγνωση και επομένως

να επιλεγθεί και η κατάλληλη θεραπεία. Φυσικά, περισσότερες μελέτες πρέπει να γίνουν στο μέλλον για το καθορισμό του πιο κατάλληλου διαγνωστικού αλγορίθμου.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ NAFLD - NASH

Όπως λοιπόν αναφέραμε σε προηγούμενα κεφάλαια, η μη αλκοολική νόσος του ήπατος είναι μία από τις πιο γρήγορα αναδυόμενες επιπλοκές του μεταβολικού συνδρόμου παγκοσμίως. Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, δηλαδή η προοδευτική μορφή της NAFLD, μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, το οποίο επί του παρόντος αποτελεί την κύρια αιτία μεταμόσχευσης του ήπατος. Αν και παρατηρείται γενική και σταθερή πρόοδος όσο αφορά την κατανόηση της επιδημιολογίας, της παθογένειας και της διάγνωσης, πολύ μικρότερη πρόοδος παρατηρείται στον τομέα της θεραπευτικής προσέγγισης. Μέχρι και σήμερα, δεν υπάρχει εγκεκριμένη θεραπεία από τον FDA (Food and Drug Administration), ωστόσο υπάρχουν κάποιες θεραπευτικές προσεγγίσεις που επιφέρουν βελτίωση στην πορεία της νόσου (Raza, et al., 2021).

1. Παρεμβάσεις - Αλλαγές στον τρόπο ζωής

Η φυσική δραστηριότητα συστήνεται σε άτομα με NAFLD αφού αποτελεί παράγοντα κλειδί για το μεταβολικό έλεγχο. Μια αύξηση στο χρόνο καθιστικής ζωής μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της προδιάθεσης για ανάπτυξη NAFLD, ενώ τα μικρά διαλείμματα από αυτή είναι ευεργετικά για το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων και για τον έλεγχο της παχυσαρκίας. Αρκετές μελέτες διατομής (cross – sectional studies) έχουν αναφέρει χαμηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας κι αυξημένα επίπεδα κόπωσης σε άτομα που πάσχουν από τη νόσο, ενώ παρατηρήθηκε και υψηλότερη προδιάθεση για ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, διαβήτη και μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη.

Η άσκηση μειώνει την πιθανότητα εξέλιξης της νόσου σε NASH καθώς και τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη, υπέρτασης και μεταβολικού συνδρόμου. Μια μετα – ανάλυση έδειξε ότι η άσκηση μειώνει το λιπιδικό περιεχόμενο του ήπατος-είτε συμβαίνει απώλεια βάρους είτε όχι- το σπλαχνικό λίπος και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα του πλάσματος. Όσο αφορά τις ιστολογικές βλάβες που βλέπουμε στη NASH δεν υπάρχει ακόμη μια ξεκάθαρη σύνδεση, ωστόσο προκαταρκτικά δεδομένα δείχνουν ότι η άσκηση έχει κάποια επίδραση στους ηπατικούς δείκτες απόπτωσης. Γενικά, η επίδραση της άσκησης είναι

ανάλογη με την έντασή της: πιο έντονη άσκηση είναι πιο ευεργετική για τη NASH και την ίνωση, σε σχέση με μια μέτρια σε ένταση άσκηση.

Η υπερβολική κατανάλωση θερμίδων οδηγεί σε παχυσαρκία, η οποία αποτελεί το βασικότερο παράγοντα κινδύνου για παθολογία NAFLD. Αντίθετα, ο περιορισμός στην κατανάλωση θερμίδων ασκεί μεταβολικό επαναπρογραμματισμό και αποτελεσματική χρήση των «καυσίμων» του σώματος, μειώνοντας έτσι την οξειδωτική βλάβη στα κύτταρα. Ένα από τα βασικά αυτά καύσιμα είναι οι υδατάνθρακες, η πρόσληψη των οποίων συνδέεται με NAFLD. Περιορισμός των υδατανθράκων στη διατροφή μειώνει το γλυκαιμικό φορτίο και βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και την έκκριση ινσουλίνης από τα β – κύτταρα του παγκρέατος. Ακόμη, διατροφές χαμηλές σε υδατάνθρακες αυξάνουν τη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoprotein – HDL) και μειώνουν τα τριγλυκερίδια και τη γλυκόζη ορού. Μείωση επίσης πρέπει να συμβεί και στη φρουκτόζη, καθώς αυξημένη πρόσληψη έχει συσχετιστεί με αύξηση χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, παραγωγής ελεύθερων ριζών, ανάπτυξης βακτηρίων, κινδύνου ίνωσης κτλ. Οι θερμίδες που προτείνονται κυμαίνονται από 1200 έως 1500 Kcal/24h για τις γυναίκες και από 1500 έως 1800 Kcal/24h για τους άντρες.

Εκτός από τον περιορισμό θερμίδων υπάρχει και μια άλλη διατροφή που στηρίζεται στο περιορισμό του χρόνου διατροφής, δηλαδή το λεγόμενο Time Restricted Feeding (TRF). Το συγκεκριμένο μοντέλο αποτελεί μια κερκαδική συγχρονισμένη διατροφική προσέγγιση όπου η πρόσβαση σε τρόφιμα και η κατανάλωσή τους λαμβάνει χώρα εντός ενός καθορισμένου χρονικού διαστήματος, συνήθως 8 – 16 ώρες. Μια πρόσφατη έρευνα σε ασθενείς με NAFLD έδειξε ότι το TRF βοήθησε σημαντικά στην απώλεια βάρους και στη μείωση των τριγλυκεριδίων μετά από 12 εβδομάδες εφαρμογής. Αποτελέσματα ερευνών σε ποντίκια επίσης έδειξαν θετικά αποτελέσματα, ωστόσο αποτελέσματα κλινικών μελετών δεν έχουν δημοσιευθεί ακόμη για να είμαστε σίγουρη για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Raza, et al., 2021).

2. Φαρμακοθεραπεία

➤ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένας σημαντικός λόγος για υπερβολική συσσώρευση λίπους στο συκώτι και παίζει ρόλο – κλειδί στην ανάπτυξη κι εξέλιξη της στεατοηπατίτιδας και της ίνωσης.

Η θειαζολιδινεδιόνη ή γλιταζόνη είναι από τα ισχυρότερα τεκμηριωμένα φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί για τη θεραπεία NASH και μάλιστα οι τρέχουσες οδηγίες προτείνουν τη χρήση γλιταζόνης

στη NASH. Μέσα από τους μηχανισμούς δράσης της, αναδιανέμει το λίπος από το ήπαρ σε άλλους ιστούς του σώματος, οπότε βελτιώνει και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ακόμη, αυξάνει την αδιπονεκτίνη, η οποία θεωρείται αντιστεατικός παράγοντας και μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Η μετφορμίνη, η οποία μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης ενώ παράλληλα αυξάνει τη χρησιμοποίησή της από περιφερικούς ιστούς. Έχει εγκριθεί για χρήση σε διαβητικούς και αποτελεί ένα ασφαλές φάρμακο, αλλά δεν προτείνεται για θεραπεία NASH αφού προς το παρόν δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά της στην ιστολογία του ήπατος.

Η πιογλιταζόνη (πρώτης γενιάς ευαισθητοποιητής) φαίνεται ότι βελτίωσε τη NASH αλλά αποδείχθηκε περιορισμένης χρήσης λόγω πολλών αρνητικών παρενεργειών. Ένας δεύτερης γενιάς ευαισθητοποιητής (MSDC-0602K) δεν παρουσιάζει παρενέργειες και οδηγεί σε ηπατική ιστολογική βελτίωση, μείωση στο φούσκωμα (ballooning) των ηπατοκυττάρων ή στη λοβική φλεγμονή και δεν προκαλεί αύξηση του σταδίου ίνωσης (Raza, et al., 2021).

➤ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

Το αυξημένο οξειδωτικό στρες κι οι ελαττωματικοί μηχανισμοί άμυνας έναντι στην οξειδωση θεωρούνται ότι συνεισφέρουν στην πρόκληση ηπατικής ζημιάς και στην εξέλιξη της νόσου σε NASH.

Η βιταμίνη E, η οποία είναι μια λιποδιαλυτή ουσία, η οποία μέσα από τους μηχανισμούς δράσης της, προστατεύει ενάντια στο οξειδωτικό στρες που δημιουργείται από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και μπλοκάρει τη διαδικασία απόπτωσης, οπότε εμποδίζει και την ηπατική βλάβη. Σε μια μεγάλη έρευνα όπου χορηγήθηκε παράλληλα με πιογλιταζόνη, η βιταμίνη E βελτίωσε την στεάτωση, τη φλεγμονή και το φούσκωμα (ballooning) στα ηπατοκύτταρα. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες επικίνδυνες παρενέργειες από τη χρήση της (αιμορραγικά επεισόδια, καρκίνος του προστάτη, ακόμη και θάνατος) οπότε η μακροχρόνια χρήση της ίσως να μην είναι ασφαλής.

Η πεντοξιφυλλίνη χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της περιφερικής αγγειοπάθειας. Σε μια πρόσφατη έρευνα σε 55 ασθενείς με NASH, η πεντοξιφυλλίνη βελτίωσε τις τιμές των ηπατικών ενζύμων και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της ασθένειας. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για τη χρήση της σε ανθρώπους (Raza, et al., 2021).

➤ ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗ ΛΙΠΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Η εξέλιξη από απλή στεάτωση σε NASH μπορεί να καθορίζεται από συσσώρευση λιποτοξικών ενδιαμέσων της σύνθεσης τριγλυκεριδίων και / ή της λιπόλυσης.

Οι στατίνες, ένα από τα βασικά φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη, έχουν δείξει κάποια οριακή βελτίωση της στεάτωσης. Είναι η πρώτη επιλογή τόσο για τη μείωση της χοληστερόλης όπως είπαμε πιο πάνω, όσο και τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών βλαβών, τα οποία αποτελούν τη βασική αιτία θανάτου για άτομα με NAFLD και NASH. Ωστόσο, η χρήση στατινών δεν έδειξε κάποιο θετικό αποτέλεσμα στην ιστολογία του ήπατος σε άτομα με NASH, οπότε δεν μπορεί να προταθεί ως θεραπεία (Raza, et al., 2021).

➤ ΆΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Οι πυρηνικοί παράγοντες μεταγραφής πιστεύεται επίσης ότι έχουν δυνατότητες θεραπείες για τη NASH. Αυτά είναι μόρια τα οποία κατά τη δέσμευσή τους στον ειδικό προσδέτη τους ρυθμίζουν τη μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων.

Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι πεπτιδικές ορμόνες από τα κύτταρα Langerhans του περιφερικού λεπτού εντέρου χρησιμεύουν ως ινκρετίνες, οι οποίες ενεργοποιούν την απελευθέρωση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά βήτα κύτταρα. Αυτές οι ορμόνες (ινκρετίνες) που προέρχονται από το έντερο είναι πιθανοί στόχοι για τη θεραπεία του NASH.

Οι κυτοκίνες είναι τα μόρια σηματοδότησης των κυττάρων που παράγονται από μια ποικιλία κυττάρων στο σώμα, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του ήπατος. Είναι κρίσιμοι μεσολαβητές των σχετιζόμενων με τη φλεγμονή διαταραχών. Περιλαμβάνουν αρκετές υπο-οικογένειες όπως οι ιντερφερόνες, οι ιντερλευκίνες (IL), οι μετασχηματιστικοί αυξητικοί παράγοντες (TGF), ο TNF, οι παράγοντες διέγερσης αποικίων και οι χημεικίνες. Η συσσώρευση λιπιδίων και η φλεγμονώδης διαδικασία είναι ζωτικής σημασίας για τη NAFLD. Επομένως, οι κυτοκίνες μπορεί να διαδραματίσουν βασικό ρόλο στην παθογένεση της NAFLD διεγείροντας την ηπατική φλεγμονή, τη στεάτωση, την απόπτωση των κυττάρων και τη νέκρωση με τελικό εξελικτικό στάδιο την ίνωση. Οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, η οικογένεια IL και ο TNFα αναφέρονται ότι ελέγχουν τα βασικά χαρακτηριστικά της ηπατικής νόσου (Raza, et al., 2021).

3. Βαριατρική επέμβαση

Η βαριατρική χειρουργική επέμβαση μπορεί να επιλεγεί για την απώλεια βάρους σε ασθενείς με NAFLD / NASH, οι οποίοι δυσκολεύονται να τηρήσουν την απώλεια βάρους μέσω διατροφής και άσκησης. Η συγκεκριμένη επέμβαση βοηθάει στη μακροχρόνια απώλεια βάρους και στη βελτίωση της μεταβολικής λειτουργίας του μεταβολισμού των λιπιδίων και των διαδικασιών φλεγμονής που σχετίζονται με τη παθοφυσιολογία της NAFLD. Σε μετα- ανάλυση βρέθηκε βελτίωση στην στεάτωση, στεατοηπατίτιδα και ίνωση μετά την απώλεια βάρους από βαριατρική επέμβαση. Ωστόσο, ανάλογα με το είδος της βαριατρικής επέμβασης υπάρχουν πολλές και σοβαρές παρενέργειες (υπογλυκαιμία, διατροφικές ελλείψεις κ.ά.) (Raza, et al., 2021).

4. Εντερικό μικροβίωμα

Το εντερικό μικροβίωμα παράγει ουσίες που βοηθούν στη ρύθμιση της ανοσίας, της διατροφής, της ομοιόστασης κι αρκετών μεταβολικών οδών. Αλληλοεπιδρούν με το ήπαρ μέσω του «άξονα του ήπατος-εντέρου», που περιλαμβάνει συγκεκριμένους μεταβολίτες όπως χολικά οξέα (BAs), λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs) και λιποπολυσακχαρίτες (LPS). Αρκετά βακτήρια είναι γνωστό ότι σχετίζονται με το μεταβολισμό των λιπιδίων και των υδατανθράκων. Στοιχεία δείχνουν την επίδραση του μικροβιώματος στη λειτουργία του ήπατος, που συμβάλλει στον ενεργειακό μεταβολισμό, στην παχυσαρκία, στο ΣΔ2 και στη NAFLD. Επομένως, μπορεί να ρυθμίσει διαταραχές που συνδέονται με τον ενεργειακό μεταβολισμό. Η εντερική δυσβίωση μπορεί να προκληθεί από τις αλλαγές στο περιβάλλον του ξενιστή, όπως διατροφή, πρόσληψη αλκοόλ, γενετικοί παράγοντες και αντιβιοτικά και παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση μεταβολικών διαταραχών συμπεριλαμβανομένης της NAFLD.

Η κατανάλωση προβιοτικών και συμβιωτικών έδειξε θετικά αποτελέσματα όπως βελτίωση της ηπατικής φλεγμονής και της αντίστασης της ινσουλίνης, ωστόσο μόνο σε ζωικά μοντέλα.

Η μεταμόσχευση μικροσωματιδίων κοπράνων (FMT) είναι μια μέθοδος για μεταμόσχευση βακτηρίων κοπράνων από έναν υγιή δότη για εκ νέου πληθυσμό μικροβίων του εντέρου σε ασθενείς για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Η FMT διερευνάται ευρέως για τη θεραπεία του NAFLD / NASH. Η ενδοηπατική συσσώρευση λιπιδίων, η αντίσταση στην ινσουλίνη και οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες βελτιώθηκαν σε μοντέλα ποντικών με FMT. Σε μία έρευνα που βασίζεται σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο,

παρατηρήθηκε αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μετά από 6 εβδομάδες από τη μεταμόσχευση, οπότε μπορεί να αναπτυχθεί ως μια πιθανή θεραπευτική μέθοδος για NASH (Raza, et al., 2021).

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ

Η μη αλκοολική λιπώδης ηπατοπάθεια (NAFLD) καταλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ηπατοκυτταρικής βλάβης, από τη συχνότερη (75-80%) κατηγορία της μη αλκοολικής λιπώδους εκφύλισης έως τη φάση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (NASH). Τόσο η μη αλκοολική λιπώδης ηπατοπάθεια (NAFLD) όσο και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH), επηρεάζουν ένα σημαντικότατο ποσοστό του πληθυσμού χωρίς ωστόσο να υπάρχει ουσιαστικά εγκεκριμένη αποτελεσματική θεραπεία. Η επικρατούσα θεραπευτική προσέγγιση βασίζεται στη τροποποίηση των συνηθειών ζωής των ασθενών αυτών, και περιλαμβάνει απώλεια βάρους, υγιεινό τρόπο διατροφής και συστηματική φυσική άσκηση.

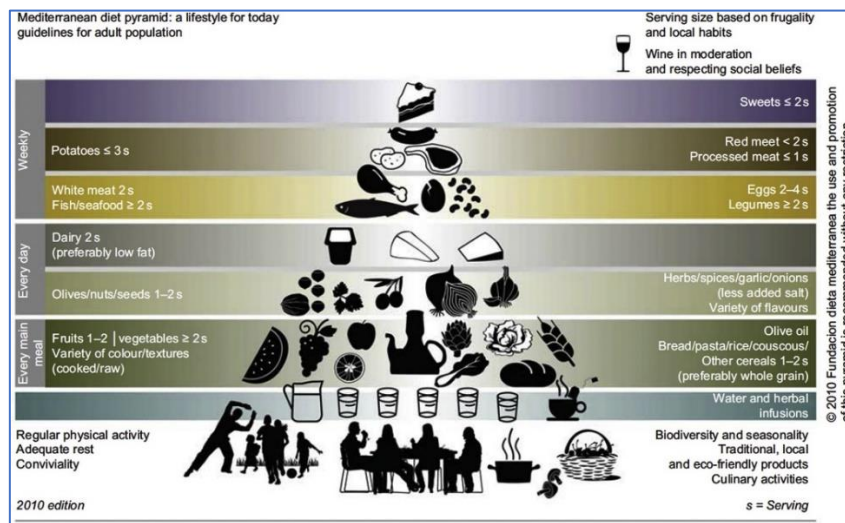
Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που ερευνούν την επίδραση παραδοσιακών βοτάνων, φυτοχημικών παραγόντων και συμπληρωμάτων διατροφής στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, με αποτελέσματα σε ορισμένες από αυτές να φαίνονται αρκετά ενθαρρυντικά. Τα δεδομένα αυτών των μελετών αναφέρονται σε παραδοσιακά βότανα που αφορούν διάφορες περιοχές του πλανήτη.

Εφόσον η διατροφή είναι από τις βασικότερες θεραπευτικές μεθόδους και η Μεσογειακή διατροφή έχει συσχετιστεί με μείωση κινδύνου ανάπτυξης αλλά και με την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, της υπέρτασης, των καρδιαγγειακών, αποφασίσαμε να εστιάσουμε στο πιθανό της ρόλο στην αντιμετώπιση της NASH. Η Μεσογειακή διατροφή περιλαμβάνει και τα μεσογειακά βότανα, στο ρόλο των οποίων θα εστιάσουμε και τον οποίο θα προσπαθήσουμε να παρουσιάσουμε όσο αφορά τη θεραπεία του φάσματος της NAFLD.

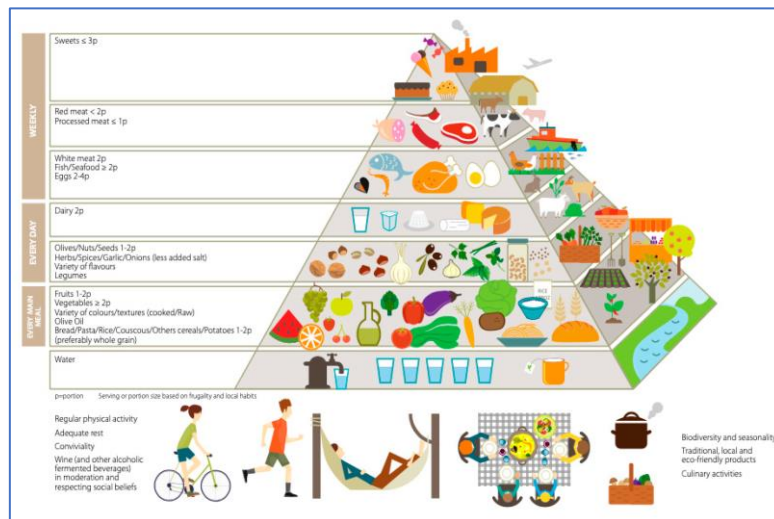
Στη παρούσα διπλωματική επιλέξαμε να επικεντρωθούμε και να μελετήσουμε τη βιβλιογραφία που αναφέρεται στην επίδραση των παραδοσιακών βοτάνων της ευρύτερης Μεσογειακής λεκάνης στους ασθενείς με τη λιγότερο συχνή αλλά δυνητικά περισσότερο επικίνδυνη μορφή της μη αλκοολικής λιπώδους ηπατοπάθειας, λόγω της εξελικτικής της τάσης, την μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH).

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΑ ΒΟΤΑΝΑ

Η μεσογειακή διατροφή (Mediterranean diet – MedDiet) είναι ένα από τα πιο ευρέως διαδεδομένα και αξιολογούμενα διατροφικά πρότυπα στην επιστημονική βιβλιογραφία. Χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη λαχανικών, οσπρίων, ξηρών καρπών, δημητριακών, ψαριών, θαλασσινών, εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου και μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού (Schwingshackl, et al., 2019).



Εικόνα 15. Η πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής το 2010 (Hidalgo-Mora, et al., 2020).



Εικόνα 16. Η πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής με πιο βιώσιμη (sustainable) μορφή (Serra-Majem, et al., 2020).

Μια πληθώρα παρατηρητικών κι ερευνητικών μελετών έχει αποδείξει ότι μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα θνησιμότητας και ανάπτυξης καρδιαγγειακών διαταραχών, μεταβολικού συνδρόμου και καρκίνου. Οι τρέχοντες μηχανισμοί που διέπουν τα ευεργετικά αποτελέσματά της, περιλαμβάνουν τη μείωση των λιπιδίων του αίματος, των δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες, τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη κι ενίσχυση της ενδοθηλιακής κι αντιθρομβωτικής λειτουργίας. Το πιθανότερο σενάριο για τα ευεργετικά αποτελέσματα της αποδίδεται στα βιοενεργά συστατικά των τροφίμων που καταναλώνονται όπως οι πολυφαινόλες, τα μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και οι φυτικές ίνες (Schwingshackl, et al., 2019).

Εκτός από τα παραπάνω τρόφιμα της πυραμίδας της Μεσογειακής διατροφής, αυτή περιλαμβάνει και πληθώρα βοτάνων όπως μαϊντανό, δυόσμο, δάφνη, ρίγανη, θυμάρι, δεντρολίβανο, κόλιανδρο, άνηθο, βασιλικό, εστραγκόν, σχοινόπρασο, φασκόμηλο, μαντζουράνα, μάραθο κ.ά. (Stefanaki & Andel, 2021). Τα θετικά βιολογικά αποτελέσματα των βοτάνων καθώς και τα οφέλη τους στην υγεία τα έχουν καταστήσει αναντικατάστατα στην παραδοσιακή και λαϊκή ιατρική εδώ και αιώνες. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας αναφέρει ότι το 80% των πληθυσμών κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες βασίζεται στη χρήση των βοτάνων για υγειονομική περίθαλψη (Generaliό Mekiniό , et al., 2019).

Όπως αναφέραμε στο προηγούμενο κεφάλαιο, δεν υπάρχει μια οριστική και ενδεδειγμένη θεραπεία για το φάσμα της ασθένειας, ωστόσο μέσω των διαδικασιών με τις οποίες τα φάρμακα μελετώνται και αναπτύσσονται, αναδείχθηκε και η χρήση «φαρμάκων φυτικής προέλευσης» τα οποία θεωρούνται άφθονες πηγές βιοδιαδραστικών ουσιών και τα οποία βελτιώνουν τις ηπατικές λειτουργίες.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα βότανα (τύποι των φυτών, ακατέργαστο εκχύλισμα ή καθαρή βιοδιαδραστική ουσία) επιδρούν στη θεραπεία του φάσματος της NAFLD είναι πολλοί και αρκετά περίπλοκοι.

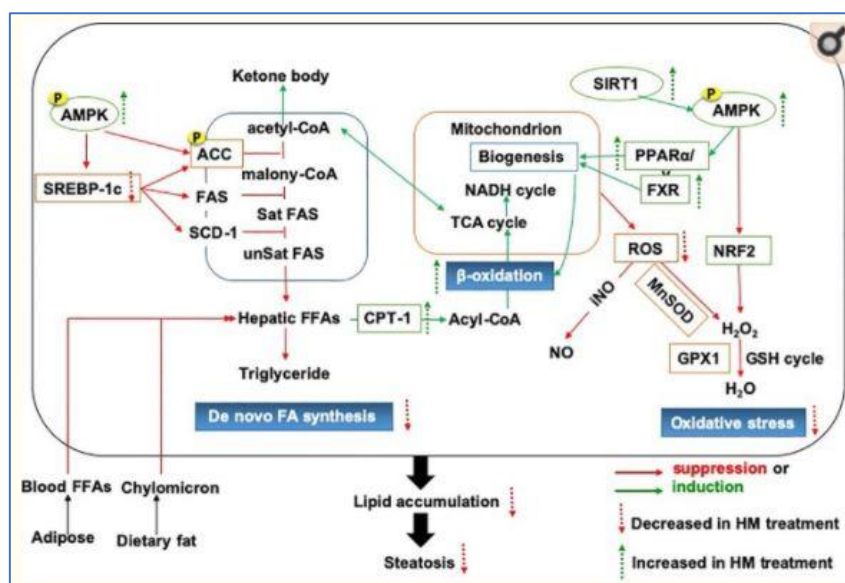
Αρχικά, φαίνεται πως τα βότανα βελτιώνουν τον ηπατικό μεταβολισμό λιπιδίων, μειώνοντας τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερόλης, της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (Low Density Lipoprotein – LDL), της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης και της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης κι αυξάνοντας τα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (High Density Lipoprotein – HDL). Η εμπλοκή των βοτάνων στη ρύθμιση αυτής της δυσλιπιδαιμίας σχετίστηκε με τη ρύθμιση της παραγωγής ή κατανάλωσης λιπαρών οξέων και τελικά τη μείωση της ηπατικής λιπογένεσης.

Το οξειδωτικό στρες, συμπεριλαμβανομένης και της β – οξείδωσης μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική βλάβη και επιδείνωση της NAFLD. Αυτή η μεταβολική διαταραχή των λιπιδίων επηρεάζει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), η οποία αυξάνεται περισσότερο κατά την β – οξείδωση

λιπαρών οξέων. Η επίδραση των βοτάνων στη μείωση των λιπιδίων δείχνει τη συσχέτισή τους με τη μείωση του οξειδωτικού στρες και με την αύξηση της άμυνας έναντι της β – οξείδωσης.

Οξείδωση μπορεί να συμβεί και στα μιτοχόνδρια στο ήπαρ και η δυσλειτουργία τους μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της NAFLD καθώς επηρεάζει τον ηπατικό μεταβολισμό λιπιδίων και προωθεί τη δημιουργία ελεύθερων ριζών. Η επίδραση των βοτάνων ήταν ευεργετική στη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, καθώς εμπόδισαν την είσοδο των μακρίας αλύσου λιπαρών οξέων να εισέλθουν στα μιτοχόνδρια κι έτσι μείωσαν το λιπιδικό περιεχόμενο. Επίσης, έρευνες έδειξαν μείωση στην παραγωγή ελεύθερων ριζών και αποκατάσταση του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης.

Τα βότανα επίσης φαίνεται να εμπλέκονται στη μείωση των λιπιδίων και μέσω του μηχανισμού παραγωγής χολικών οξέων. Τα χολικά οξέα λειτουργούν ως βιολογικά «αποτοξινωτικά» για να μεταβολίσουν τα λιπίδια και τη χοληστερόλη στη χολή. Η προώθηση της σύνθεσης χολικών οξέων που προωθείται από κάποια είδη βοτάνων φαίνεται πως θεραπεύει τη NAFLD (Xu, et al., 2020).



Εικόνα 17. Η μηχανιστική εικόνα των λιπιδίων σχετικά με τις αντι-NAFLD επιδράσεις της φυτικής ιατρικής (Xu, et al., 2020).

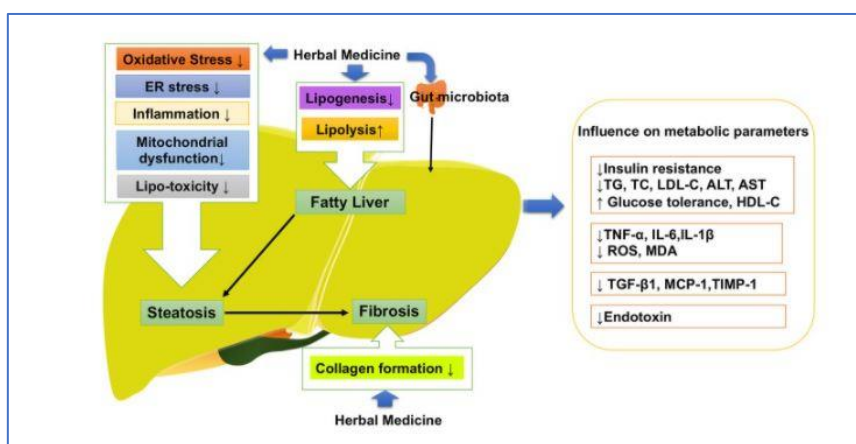
Εκτός λοιπόν από τη συμβολή τους στο λιπιδικό μεταβολισμό που αναλύσαμε προηγουμένως, φαίνεται πως τα βότανα αναστέλλουν τα φλεγμονώδη μονοπάτια. Η ηπατική φλεγμονή είναι γνωστό ότι προωθεί την εναπόθεση των λιπιδίων και την ανακατανομή τους από το λιπώδη ιστό στο ήπαρ γεγονός που οδηγεί σε φλεγμονώδη ηπατική βλάβη. Τα βότανα λοιπόν, ακριβώς λόγω των αντιφλεγμονωδών

ιδιοτήτων τους, έχουν και προστατευτικές ιδιότητες έναντι της εξέλιξης της νόσου από NAFLD σε NASH.

Έρευνες κυρίως σε ζωικά μοντέλα έδειξαν ότι σε συνδυασμό με τις ευεργετικές επιδράσεις στην στεάτωση του ήπατος τα βότανα έδειξαν αξιόπιστα τη μείωση των δεικτών της προ φλεγμονώδους ηπατοκυτταρικής διεργασίας, της απόπτωσης και της ίνωσης, όλων χαρακτηριστικών διαταραχών της στεατοηπατίτιδας. Στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους ήρθε να προστεθεί και η ικανότητα της ενεργοποίησης της αυτοφαγίας, ενός μηχανισμού που οδηγεί με τη σειρά του στη μείωση της εξέλιξης της NAFLD.

Τέλος, η εντερική δυσβίωση και η ποιοτική διαταραχή του εντερικού μικροβιώματος είδαμε ότι μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη NASH και ότι η τροποποίησή του είναι μια πιθανή θεραπευτική λύση για την ασθένεια. Έρευνες σε ποντίκια έδειξαν ότι η κατανάλωση μερικών βοτάνων τροποποιεί τη σύνθεση των μικροβίων του εντέρου για να μειώσει την εντερική φλεγμονή και να αποκαταστήσει τη λειτουργία του εντερικού φραγμού στη NAFLD (Xu, et al., 2020).

Αυτοί είναι ορισμένοι από τους μηχανισμούς με τους οποίους δρουν τα βότανα. Εμείς αποφασίσαμε να εστιάσουμε σε καθένα βότανο ξεχωριστά (είτε αυτούσιο, είτε μέσω της δραστικής του ουσίας, είτε μέσω σκόνης) για να δούμε το μηχανισμό δράσης τους στη θεραπεία της NAFLD και της NASH. Δυστυχώς, καθώς οι διαθέσιμες μελέτες για τα Μεσογειακά βότανα ήταν περιορισμένες, ιδιαίτερα σε ότι αφορά ανθρώπους, αποφασίσαμε να προσεγγίσουμε το ρόλο τους στη μείωση των αιτιών που συμβάλλουν την παθογένεια της NAFLD και της NASH, την οποία αναλύσαμε εκτενώς στο προηγούμενο κεφάλαιο.



Εικόνα 18. Διαδικασίες μεσολάβησης των βοτάνων κατά την πορεία της NAFLD (Xu, et al., 2020).

1. Γλυκύρριζα (*Glycyrrhiza L – Liquorice – Licorise*)

Το γένος γλυκύρριζα περιέχει περίπου 20 είδη της οικογένειας Leguminosae και στη Μεσόγειο το βρίσκουμε κυρίως ως *Glycyrrhiza glabra L.* και *Glycyrrhiza echinata L.*, οι ρίζες των οποίων χρησιμοποιούνται για την απόκτηση εκχυλισμάτων, τα οποία διαθέτουν ένα ευρύ φάσμα φαρμακολογικών ιδιοτήτων. Η ρίζα της έχει χρησιμοποιηθεί κατά κόρον για γαστρικά και δωδεκαδακτυλικά έλκη, για το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και για αλλεργικές αντιδράσεις. Περιλαμβάνει πρωτεΐνες, πολυσακχαρίτες και απλά σάκχαρα, μεταλλικά άλατα, πηκτίνες, άμυλο, κουμαρίνες, βιταμίνες κι άλλο μεγάλο αριθμό βιολογικών ενώσεων. Μέχρι σήμερα, έχει απομονωθεί περισσότερα από 300 φλαβονοειδή και 20 τριτερπενοειδή από τη ρίζα της γλυκύρριζας (Bagetta, et al., 2020). Ανάμεσα στα τριτερπενοειδή, οι κυριότερες βιοδιαδραστικές ουσίες είναι η σαπωνίνη *Glycyrrhizic acid* (*Glycyrrhizin, GC*) και το *Glycyrrhetic acid (GA)*, οι οποίες είναι ήδη γνωστό από τη βιβλιογραφία πως έχουν αντι- διαβητικές ικανότητες. Γενικά, το γένος της γλυκύρριζας έχει αντι- διαβητικές ιδιότητες και φαίνεται ότι αναστέλλει την αντίσταση στην ινσουλίνη και την παραγωγή ελευθέρων ριζών, καθυστερώντας έτσι την ανάπτυξη διαβήτη. Κάποιες έρευνες έδειξαν μάλιστα ότι το εκχύλισμα γλυκύρριζας μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη και τη θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας. Τα φλαβονοειδή της που μελετήθηκαν *in vitro* και έδειξαν θετικά αποτελέσματα στην πρόληψη της παχυσαρκίας, ενώ στο έλαιό τους που έγινε απόσταξη σε πειράματα σε ζωικά μοντέλα βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά την ηπατική χοληστερόλη και τη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, βελτιώνοντας έτσι το μεταβολισμό της χοληστερόλης. Ακόμη, η σαπωνίνη που αναφέραμε παραπάνω φαίνεται πως έχει ευεργετικά αποτελέσματα στη δυσλειτουργία του ήπατος και προστατεύει έναντι της ηπατικής βλάβης. Τέλος, οι ηπατοπροστατευτικές ιδιότητες στα βιοενεργά χαλκοειδή φλαβονοειδή περιλαμβάνουν την πρόληψη της ηπατικής βλάβης που προκαλείται από τη φαρμακοθεραπεία, τη μείωση της στεάτωσης και της ίνωσης, την αναστολή του οξειδωτικού στρες καθώς και του καρκίνου. Όλα τα παραπάνω λοιπόν, μας δείχνουν ότι η κατανάλωση γλυκύρριζας σε αυτές τις μορφές μπορεί να καταπολεμήσει τη δυσλιπιδαιμία που προκαλείται κατά το μεταβολικό σύνδρομο κι αφού έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην στεάτωση και την ίνωση, πιθανώς να βοηθήσει και στη θεραπεία της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (Bagetta, et al., 2020).



Εικόνα 19. Το φυτό γλυκύριζα (Anon., 2021).

2. Δενδρολίβανο (*Rosmarinus officinalis* L)

Το δενδρολίβανο είναι ένα πράσινο, αρωματικό φυτό της οικογένειας Labiatae (Lamiaceae) εγχώριο της περιοχής της Μεσογείου. Ανάλυση της χημικής σύστασης του εκχυλίσματος έδειξε ότι τα σημαντικότερα ενεργά συστατικά είναι οι διαφορετικές κλάσεις πολυφαινόλων, όπως οι φαινολικές τερπένες, τα φλαβονοειδή (φλαβόνες και φλαβονόλες) και τα φαινολικά οξέα. Οι φαινολικές ενώσεις και ειδικά αυτές που είναι σε μεγαλύτερη ποσότητα (όπως το καρνοσικό οξύ) έχουν θεραπευτικές ιδιότητες όπως αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντιβακτηριδιακές και αντιϊκές. Είναι επίσης ικανές να διαδράσουν με πολλαπλούς μοριακούς στόχους που συμμετέχουν στην παθογένεση μεταβολικών ασθενειών, ενώ πολλές από τις ενώσεις που περιλαμβάνει είναι αρκετά υποσχόμενες για δράση κατά του διαβήτη και της παχυσαρκίας. Έρευνες που έγιναν σε ανθρώπους οι οποίοι κατανάλωσαν σκόνη από δενδρολίβανο έδειξαν μείωση στην LDL χοληστερόλη και αύξηση στην HDL. Καθώς η δράση του δενδρολίβανου έχει αποδειχθεί πως είναι ευεργετική σε ανθρώπους και κυρίως όσο αφορά το ΣΔ2, μπορεί να αποτελεί μια εναλλακτική θεραπεία και για τη NASH, εφόσον ο ΣΔ2 και η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελούν βασικούς παράγοντες της παθογένειάς της (Borgetta, et al., 2020).



Εικόνα 20. Το φυτό δενδρολίβανο (Anon., n.d.).

3. Ρίγανη (*Oregano – Origanum vulgare L*)

Η ρίγανη είναι ένα αρωματικό πολυετές βότανο της οικογένειας της μέντας (*Lamiaceae*) γνωστή για τα αποξηραμένα φύλλα της. Το αιθέριο έλαιο της ρίγανης (Essential Oregano Oil – EOO), το οποίο περιέχει κυρίως καρβακρόλη και θυμόλη είναι ευρέως αναγνωρισμένο για τις θεραπευτικές του ιδιότητες. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι οι δύο παραπάνω ουσίες είναι πιθανά αντιοξειδωτικά, αντιφλεγμονώδη, αντιδιαβητικά καθώς επίσης εμφανίζουν και κάποια κατασταλτική δράση έναντι του καρκίνου. Μια ακόμη δράση που προστέθηκε πρόσφατα, μετά από κάποια πειράματα σε ζωικά μοντέλα, είναι αυτή της πρόληψης της παχυσαρκίας αφού φάνηκε μειώνει τόσο το συνολικό βάρος σώματος όσο και το βάρος που προέρχεται από το λιπώδη ιστό αλλά και τα επίπεδα λιπιδίων του πλάσματος. Επί πρόσθετα, το εκχύλισμα ρίγανης έχει υπογλυκαιμική δράση και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πιθανή θεραπεία για την παχυσαρκία και το ΣΔ2, επομένως και για τη μη – αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Ωστόσο, θα πρέπει να τονίσουμε ότι σημασία έχει και το είδος της ρίγανης, καθώς διαφορετικά είδη περιέχουν διαφορετική περιεκτικότητα βιοδιαδραστικών ουσιών και χαμηλή περιεκτικότητα δεν αποδίδει θεραπευτικά αποτελέσματα (Bagetta, et al., 2020).



Εικόνα 21. Το φυτό της ρίγανης (Panagoroulou, 2017).

4. Λάπαθο (*Sorrel - Rumex acetosa*)

Το λάπαθο ή αλλιώς οξαλίδα είναι ένα πολυετές ποώδες φυτό της οικογένειας Polygonaceae. Τα φυτά αυτής της οικογένειας συμπεριλαμβανομένου και του λάπαθου χρησιμοποιούνται εδώ και χρόνια για θεραπείες ασθενειών όπως ουροποιητική φλεγμονή, ηπατίτιδα, δερματικά εγκαύματα, πυρετός, οστεομυελίτιδα και θεωρούνται πως έχουν αντικαρκινικές, διουρητικές και καθαρτικές ιδιότητες. Έρευνες πάνω στο γένος *Rumex* έχουν παρατηρήσει υψηλές ποσότητες βιοδιαδραστικών ουσιών (φυτοχημικά) καθώς και αντικαρκινικές, αντιδιαρροϊκές, αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιμικροβιακές, ανθελμινθικές και αναλγητικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, η υψηλή περιεκτικότητα του *Rumex acetosa* σε φαινολικές ουσίες ($102.56 \pm 3.13 \text{ mg}/100 \text{ g}$) δείχνει ότι μπορεί το λάπαθο να δράσει προστατευτικά έναντι σε παθογόνα. Η ικανότητα των φαινολών να εξουδετερώνουν το οξειδωτικό στρες, το οποίο συμμετέχει στην παθογένεια πάνω από 100 διαφορετικών ασθενειών, ίσως καθιστά και το λάπαθο ικανό λόγω υψηλής περιεκτικότητας στην καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες που οφείλεται η παθογένεια της NASH. Εκτός από τις φαινολικές ενώσεις, το λάπαθο περιέχει και τριτερπένες, καροτενοειδή, ανθρακινόνες κ.ά., ουσίες δηλαδή που αποδεδειγμένα δρουν ευεργετικά στην υγεία (Mishra, et al., 2018). Η περιεκτικότητα του λάπαθου σε οξαλικά ίσως καθιστά την συνεχή κατανάλωσή του επίφοβη, ωστόσο μικρή ποσότητα δεν έχει ανεπιθύμητες παρενέργειες. Περαιτέρω έρευνες χρειάζονται για να εξετάσουμε κι άλλες πιθανές δράσεις σε ασθένειες (Korpelainen & Pietiläinen, 2020).



Εικόνα 22. Το φυτό λάπαθο (Anon., n.d.).

5. Πικρίς (*Hawkweed oxtongue – Picris hieracioides*)

Το φυτό αυτό έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για τις θεραπευτικές του ιδιότητες, καθώς θεωρείται ότι έχει διουρητικές, χολεκκριτικές, καθαρτικές, αναλγητικές και άλλες ιδιότητες. Έγχυση από το συγκεκριμένο φυτό έχει χρησιμοποιηθεί για την καταπολέμηση του ίκτερου, πυρετού, δυσκοιλιότητας και για την ανακούφιση του πόνου που προκαλείται από τραυματισμούς οργάνων. Περιέχει σημαντικές φαινολικές ουσίες που δρουν ως αντιοξειδωτικά και οι υπόλοιπες βιοδιαδραστικές ουσίες που περιέχει φαίνεται πως αναστέλλουν την παραγωγή αγγειοτενσίνης 2, η οποία είναι υπεύθυνη για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης και την ανάπτυξη υπέρτασης και καρδιαγγειακών. Οι αντιοξειδωτικές ουσίες οι οποίες περιέχει φαίνεται να έχουν επίσης και αντιφλεγμονώδη δράση, ενώ σε κάποιες έρευνες παρατηρήθηκε και αντικαρκινική δράση έναντι κάποιων τύπων καρκίνου όπως του στήθους. Με όλες τις παραπάνω δράσεις του φυτού, βλέπουμε πως πιθανόν να έχει μια προστατευτική δράση για την ανάπτυξη της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας λόγω αντιοξειδωτικού κι αντιφλεγμονώδη χαρακτήρα αλλά λόγω και της ικανότητάς του για αναστολή της ανάπτυξης καρδιαγγειακών βλαβών, σημαντικού παράγοντα παθογένεσης της NASH. Ωστόσο, περισσότερες έρευνες χρειάζονται για να βγει ένα ξεκάθαρο συμπέρασμα (Pereira, et al., 2020).



Εικόνα 23. Το φυτό πικρίς (Anon., n.d.).

6. Ραδίκι (*Chicory – Cichorium intybus*)

Το ραδίκι είναι ένα πολυετές φυτό της οικογένειας Asteraceae και όλα τα μορφολογικά του είδη (ρίζες, όλο το φυτό, λουλούδια και φύλλα) περιέχουν μια μεγάλη ποικιλία από φυτοχημικές ουσίες, με το chicoric acid να είναι αυτό με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση. Κάποιες από τις χημικές ουσίες που περιέχει είναι λακτόνες, τριτερπένες, φαινολικά οξέα, κουμαρίνη, ανθοκυανίνες κτλ. Διάφορα εκχυλίσματα ραδικιού έχουν δείξει ένα μεγάλο εύρος βιολογικών και φαρμακευτικών ιδιοτήτων, όπως οι αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντιδιαβητικές, καθαρτικές ενώ επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί έναντι της υπερουρισαιμίας και αποτελούν ηπατοπροστατευτικά. Ακόμη, τα υψηλά ποσοστά ινουλίνης που περιέχει, διευκολύνουν την ανάπτυξη και διατήρηση του εντερικού μικροβιώματος, δρώντας ουσιαστικά ως πρεβιοτικό. Όπως αναφέραμε πιο πάνω, οι ουσίες που περιέχει έχουν ηπατοπροστατευτικές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, απόσταγμα του φυτού με μεθανόλη σε έρευνες με ζωικά μοντέλα έδειξαν μείωση των επιπέδων ορού της φωσφατάσης της αλκαλίνης, της AST και της ALT (δεικτών που αναφέραμε στο φάσμα της NAFLD), ανακούφιση της ηπατικής βλάβης και μείωση της θνησιμότητας. Επί πρόσθετα, πρόσφατη έρευνα σε 92 ασθενείς με NAFLD, στους οποίους δόθηκε συμπλήρωμα με σπόρους από ραδίκι, παρατηρήθηκε μείωση τριγλυκεριδίων, LDL και προτάθηκε ως σημαντικό βοήθημα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης NAFLD (Janda, et al., 2021).



Εικόνα 24. Το φυτό ραδίκι (Anon., n.d.).

7. Κοκοράκι (*Buck's horn plantain – Plantago coronopus*)

Το Κοκοράκι είναι ένα μονοετές ή διετές φυτό της οικογένειας Plantaginaceae. Στη λαϊκή και παραδοσιακή ιατρική τα είδη του *Plantago* χρησιμοποιούνται ευρέως για τις αντικαρκινικές, αντιμικροβιακές, αντιϊκές, αντιφλεγμονώδεις, αναλγητικές, διουρητικές κι άλλες ιδιότητες. Το *Plantago coronopus* συγκεκριμένα, έχει όλες τις παραπάνω ιδιότητες ενώ επιπλέον έχει χρησιμοποιηθεί και για θεραπεία του αναπνευστικού συστήματος. Για αυτές του τις ιδιότητες υπεύθυνες κυρίως είναι οι ουσίες που περιέχει όπως για παράδειγμα φαινολικά οξέα, φλαβονοειδή, κουμαρίνες, λιγνάνες, τριτερπένες κτλ. Αν και οι μελέτες στο συγκεκριμένο φυτό είναι περιορισμένες, μια πρόσφατη έρευνα έδειξε πως ακατέργαστο εκχύλισμα από τις ρίζες του φυτού έδειξε μεγάλη αντιοξειδωτική ικανότητα, τόσο για τη δέσμευση ριζών οξυγόνου όσο και για τις ρίζες που δημιουργούνται από μέταλλα όπως ο χαλκός (Cu) και ο σίδηρος (Fe). Καθώς γνωρίζουμε ότι το οξειδωτικό στρες και η υπερβολική παρουσία ελεύθερων ριζών οδηγεί στην επιδείνωση της NAFLD σε NASH, το *Plantago coronopus* μπορεί να έχει θεραπευτική δράση, αλλά πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες (Pereira, et al., 2017).



Εικόνα 25. Το φυτό Κοκοράκι (Anon., n.d.).

8. Μαϊντανός (Parsley – *Petroselinum sativum* Hoffm.)

Ο μαϊντανός ανήκει στην οικογένεια Apiaceae και παραδοσιακά χρησιμοποιούταν για τη θεραπεία της υπέρτασης, του διαβήτη, των καρδιαγγειακών και των νεφροπαθειών. Έρευνες στην σύστασή του έφεραν στο φως ότι οι βιοδιαδραστικές ουσίες με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση ήταν τα φαινολικά οξέα ferulic και gallic acid καθώς και οι φλαβονόλες κερσετίνη και απιγενίνη. Όλες αυτές οι ουσίες φαίνεται να έχουν ηπατοπροστατευτικές ιδιότητες και πιθανή θεραπευτική δράση έναντι ασθενειών του ήπατος. Αρχικά, η κερσετίνη έχει χαρακτηριστεί ότι με διάφορους μηχανισμούς συμβάλλει στη βελτίωση της προόδου του σταδίου ίνωσης και του οξειδωτικού στρες ενώ παράλληλα μειώνει και την οξείδωση των λιπιδίων. Έπειτα, η απιγενίνη έχει πολλές ευεργετικές ιδιότητες καθώς αρχικά δρα ως αντιοξειδωτικό στη μη αλκοολική νόσο του ήπατος, καταστέλλοντας εκτός από την οξείδωση και τη φλεγμονή και την απόπτωση, ειδικά στις περιπτώσεις που συνυπάρχει ισχαιμία. Ακόμη, βελτιώνει το ηπατικό λιπιδικό προφίλ στον ορό μέσω μεταβολικών και μεταγραφικών διαδικασιών. Το gallic acid έχει αναφερθεί ότι έχει προστατευτικές ικανότητες απέναντι σε ηπατική βλάβη και ότι μειώνει την οξείδωση λιπών. Ως αντιοξειδωτικό επίσης, έχει προστατευτικές ικανότητες και προς τα ηπατοκύτταρα όταν υπάρχει ισχαιμία ενώ μειώνει και την εξέλιξη του σταδίου της ίνωσης που παρατηρείται στη NASH. Τέλος, παρομοίως και το ferulic acid έχει αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες καθώς επίσης και ανασταλτικές ως προς την εξέλιξη της ίνωσης. Με όλα τα παραπάνω, συμπεραίνουμε ότι μπορεί να αποτελέσει μια εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση έναντι σε όλο το φάσμα της ασθένειας, ωστόσο

περισσότερες έρευνες πρέπει να γίνουν για την εξαγωγή ενός βέβαιου συμπεράσματος (Slighoua, et al., 2021) (Simón , et al., 2020).



Εικόνα 26. Το φυτό μαϊντανός (Anon., 2013).

9. Μέντα (*Mint – Mentha piperita L.*)

Η μέντα είναι ένα πολυετές φυτό της οικογένειας Lamiaceae. Παραδοσιακά, έχει χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική θεραπεία για πυρετό, κοινό κρύωμα, για πέψη, για φλεγμονή του λαιμού κ.ά. Έρευνες έχουν επιβεβαιώσει κάποιες από τις θεραπευτικές της ικανότητες βασισμένες στις αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές, αντιφλεγμονώδεις, αντικαρκινικές και αντιδιαβητικές της ιδιότητες. Ένα ευρύ φάσμα από βιοενεργά φυτοχημικά παρατηρήθηκε όπως φλαβονοειδή, φαινολικές λιγνάνες, στιλβένες, φαινολικά οξέα, φλαβονόλες κτλ. τα οποία μελετήθηκαν για τις ηπατοπροστατευτικές τους ιδιότητες (Mahendran & Rahman, 2020). Από τα φαινολικά οξέα, αυτά που συναντούμε σε μεγαλύτερη συγκέντρωση είναι τα caffeic, p – coumaric, ferulic και rosmarinic acid. Αρχικά, το caffeic acid (chlorogenic acid) μειώνει τις προ – φλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF, IL – 6, IL – 1β), συλλέγει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και μειώνει την εξέλιξη των βλαβών προς ίνωση την στεάτωση και την απόπτωση, Το ferulic acid, όπως αναφέραμε και στο μαϊντανό, έχει αντιοξειδωτικές ικανότητες και μειώνει παρομοίως τη φλεγμονή και την ίνωση. Τις ίδιες ιδιότητες φαίνεται να έχει και το p - coumaric acid καθώς προέρχονται και τα δύο από τα hydroxycinnamic acids. Το rosmarinic έχει επίσης ηπατοπροστατευτική δράση καθώς αναστέλλει την ανάπτυξη ίνωσης στα πρώτα στάδια και συλλέγει

ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Το rosmarinic acid είναι το μοναδικό από αυτά που αναφέραμε που δεν έχει μελετηθεί σε NASH ή NAFLD, αλλά έχει πιθανότητες για προστατευτική δράση έναντι της παθογένειας αλλά και των παραγόντων της (π.χ. μεταβολικό σύνδρομο), αφού παρουσιάζει αντιδιαβητικές, αντιυπεργλυκαιμικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Ακόμη, η μέντα περιέχει και quercetin, την οποία επίσης αναφέραμε στο μαϊντανό, κι έχει χαρακτηριστεί ότι με διάφορους μηχανισμούς συμβάλλει στη βελτίωση της προόδου του σταδίου ίνωσης και του οξειδωτικού στρες ενώ παράλληλα μειώνει και την οξείδωση των λιπιδίων. Τέλος, η ρεσβερατρόλη, η οποία έχει μελετηθεί σε προκλινικές έρευνες, έδειξε προστατευτική δράση σε πολλαπλά επίπεδα, αφού ρυθμίζει το οξειδωτικό στρες και την ηπατοκυτταρική βλάβη με αποτέλεσμα να έχει ευεργετικά δράση στη NAFLD. Επίσης, φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα και στη NASH, αφού ελαττώνει τη στεάτωση και την ποσότητα λιπιδίων του ήπατος (Hítl, et al., 2021) (Simón, et al., 2020).



Εικόνα 27. Το φυτό μέντα (Anon., n.d.).

10. Δάφνη (*Bay laurel – Laurus nobilis*)

Η δάφνη είναι ένα φυτό της οικογένειας Lauraceae και τα φύλλα της καταναλώνονται εδώ και πάρα πολλά χρόνια καθώς θεωρείται καλή πηγή αντιοξειδωτικών, ιχνοστοιχείων και φυτικών ινών. Παραδοσιακά, καταναλωνόταν και σε διάφορες μορφές όπως τσάι δάφνης για τη θεραπεία πολλών ασθενειών όπως ο πονόλαιμος, το απλό κρύωμα, νευραλγία, ρευματισμούς κτλ. Τα φύλλα της επίσης θεωρούνται ότι έχουν αντιδιαρροϊκές, αντιφλεγμονώδεις, αντιδιαβητικές ιδιότητες και χρησιμοποιούνται κυρίως για τη βελτίωση του ανοσοποιητικού. Πολλές από τις ουσίες που περιέχει είναι επίσης ευεργετικές για την υγεία, όπως οι φλαβόνες, η φλαβονόλη και οι φαινόλες (Batool, et al.,

2020). Σε μια πρόσφατη έρευνα βρέθηκε πως η δάφνη μπορεί να ρυθμίσει τη γλυκόζη αίματος, να αυξήσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και να βελτιώσει τους βιολογικούς δείκτες του μεταβολικού συνδρόμου. Ακόμη, φαίνεται να μειώνει τον αριθμό των παθογόνων βακτηρίων και πιθανό να έχει δράση έναντι της δυσβίωσης. Τόσο το μεταβολικό σύνδρομο όσο και η εντερική δυσβίωση αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την παθογένεση της NASH, οπότε υποθετικά ίσως έχει θεραπευτική δράση. Και σε αυτή την περίπτωση, χρειάζονται περισσότερες έρευνες (Roussel, 2020).



Εικόνα 28. Το φυτό Δάφνη (Anon., n.d.).

11. Θυμάρι (*Thyme – Thymus*)

Το θυμάρι είναι ένα φυτό της οικογένειας Lamiaceae, το οποίο καταναλώνεται από αρχαιοτάτων χρόνων με όλες τις μορφολογικές του ιδιότητες. Περιλαμβάνει μια πληθώρα βιοδιαδραστικών ουσιών, όπως φαινολικά οξέα και флаβονοειδή, αλλά είναι ευρέως γνωστό για την αυξημένη περιεκτικότητά του σε rosmarinic acid. Τα τελευταία χρόνια, εκχυλίσματα από θυμάρι έχουν μελετηθεί εκτενέστατα κυρίως για τις βιοδιαδραστικές ουσίες που αναφέραμε πιο πάνω όσο αφορά τις θεραπευτικές τους ιδιότητες. Τα αποτελέσματα των ερευνών έδειξαν έντονη αντιοξειδωτική δραστηριότητα με τη συλλογή

των ελεύθερων ριζών οξυγόνου και αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα με την αναστολή δράσης πολλών προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως οι κυτοκίνες. Το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή είναι δύο από τους μηχανισμούς που συναντάμε συχνά στην εξέλιξη της NASH, οπότε πιθανό να υπάρχει κάποια θεραπευτική χρήση. Το rosmarinic acid ακόμη, έχει συνδεθεί άρρηκτα με ηπατοπροστατευτικές ιδιότητες, όπως αναφέραμε για τα άλλα βότανα στα οποία βρίσκεται, και έχει πιθανή δράση στη NASH, αφού περιορίζει την οξείδωση και τη διαδικασία επιδείνωσης του σταδίου της ίνωσης. Τέλος, το θυμάρι φαίνεται να έχει και σημαντικές επιπτώσεις και στη βακτηριακή ανάπτυξη, περιορίζοντας την ανάπτυξη των παθογόνων άρα και της εντερικής δυσβίωσης, σημαντικής διαδικασίας στην παθογένεση της NASH. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι αρκετές από αυτές τις συσχετίσεις βρίσκονται σε υποθετικό επίπεδο και χρειάζονται πολλές μελλοντικές επιβεβαιωτικές μελέτες (Afonso , et al., 2017) (Afonso, et al., 2020) (Ahmad, et al., 2020).



Εικόνα 29. Το φυτό θυμάρι (Αnon., n.d.).

12. Κόλιανδρος (*Coriander – Coriandrum sativum*)

Ο κόλιανδρος είναι ένα ετήσιο φυτό της οικογένειας Apiaceae (Umbelliferae) και καταναλώνεται εδώ και χρόνια σε όλες τις μορφές. Είναι πλούσιος σε θρεπτικά συστατικά και φυτοχημικά όπως πολυφαινόλες. Έχει έντονες αντιοξειδωτικές ικανότητες άρα και πιθανή θεραπευτική δράση έναντι του οξειδωτικού στρες που παρατηρείται στο φάσμα της NAFLD κι έντονες αντιμικροβιακές ικανότητες άρα και πιθανή θεραπευτική δράση έναντι της δυσβίωσης των μικροβίων που συναντάμε στην παθογένεια του φάσματος. Αν και ο κόλιανδρος χρησιμοποιείται εδώ και χρόνια κυρίως για

μαγειρική, έρευνες για τις λειτουργικές του ικανότητες σε ασθένειες εκλείπουν (Bhat, et al., 2014) (Foudah, et al., 2021).



Εικόνα 30. Το φυτό κόλιανδρος (Raman, 2018).

13. Άνηθος (*Dill – Anethum graveolens L.*)

Ο άνηθος είναι ένα εποχιακό φυτό της οικογένειας Apiaceae, το οποίο παραδοσιακά χρησιμοποιούταν ως διουρητικό κι ως θεραπευτικό για γαστρεντερικά προβλήματα, όπως η δυσπεψία, ο στομαχόπονος και ο κολικός εντέρου. Στην επιστημονική βιβλιογραφία έχει πολλές φορές αναφερθεί ως αντιμικροβιακό, αντισπασμωδικό, αντιεκκριτικό καθώς επίσης έχουν επισημανθεί οι βλενογόννες και αντι-υπερλιπιδαιμικές του ικανότητες. Εκχυλίσματα από το φυτό έδειξαν την παρουσία πολλών βιοδιαδραστικών παραγόντων όπως αλκαλοειδή, σαπωνίνες, κουμαρίνες, φλαβονοειδή, τριτερπενοειδή και τανίνες. Όλες αυτές οι ουσίες έχουν διαφορετικές δραστηριότητες, για παράδειγμα αντιβακτηριδιακές, αντιοξειδωτικές, αντικαρκινικές, αντιφλεγμονώδεις κι αντιαλλεργικές. Για παράδειγμα, οι σαπωνίνες έχουν προστατευτική δράση κατά της υπερχοληστερολαιμίας (Nguyen, et al., 2020). Σε έρευνες αποδείχθηκε ότι κάποια από τα φυτοχημικά του συστατικά με διάφορους παθολογικούς μηχανισμούς μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, την LDL χοληστερόλη, την απορρόφηση χοληστερόλης ενώ αυξάνουν την παραγωγή χολικών οξέων. Επιπροσθέτως, φαίνεται ότι αναστέλλουν την παραγωγή χοληστερόλης και λιπαρών οξέων. Όλα αυτά, παίζουν σημαντικό ρόλο

στην παθογένεια της NASH, οπότε μπορούμε να υποθέσουμε ότι πιθανά να έχει ηπατό-προστατευτική δράση. Ακόμη, η μεγάλη περιεκτικότητα του άνηθου σε κερσετίνη μειώνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων και LDL άρα μειώνει και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών, δηλαδή ακόμη ενός παράγοντα κινδύνου για NAFLD (Mousavi, et al., 2021). Επίσης, όπως αναφέραμε και σε προηγούμενα βότανα, η κερσετίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση της ίνωσης και της οξειδωσης των λιπών σε όλο το φάσμα της ασθένειας. Καταλαβαίνουμε λοιπόν, ότι η πιθανότητα για τον άνηθο να αποτελεί μια ενναλακτική θεραπευτική προσέγγιση είναι ιδιαίτερα αυξημένη (Simón , et al., 2020).



Εικόνα 31. Το φυτό άνηθος (Anon., n.d.).

14. Βασιλικός (*Basil – Ocimum Basilicum*)

Ο βασιλικός είναι ένα φυτό της οικογένειας *Lamiaceae* και στην παραδοσιακή και λαϊκή ιατρική αποτελούσε θεραπεία για φλεγμονές του αναπνευστικού και ουροποιητικού, για βήχα και για άσθμα (Filip, 2017). Περιέχει ένα μεγάλο εύρος βιοενεργών ουσιών, οι οποίες του προσδίδουν αντιοξειδωτικό, αντιφλεγμονώδη, αντι-υπερτασικό και αντικαρκινικό «χαρακτήρα». Κάποιες από αυτές τις ουσίες είναι το rosmarinic, chicoric, caffeic, caftaric acid, η κερσετίνη, η λουτεονίλη, η απιγενίνη και η καεμπεφερόλη. Τα πρώτα φαινολικά οξέα που έχουμε αναφέρει πολλάκις έχουν αποδεδειγμένη προστατευτική δράση έναντι στη NAFLD/ NASH. Σε αυτά προστίθεται εδώ και το caftaric acid, το οποίο αποτελεί μεταβολίτη του chicoric με έντονη αντιοξειδωτική ικανότητα. Τις κερσετίνη και απιγενίνη επίσης αναλύσαμε σε προηγούμενα βότανα κι επίσης έχουν δείξει πιθανή προστατευτική δράση για το φάσμα της ασθένειας. Η καεμπεφερόλη ανήκει στην ίδια κατηγορία με την κερσετίνη και φαίνεται επίσης να έχει προστατευτική δράση έναντι της NAFLD/NASH, αφού μειώνει την διαδικασία εξέλιξης του σταδίου της ίνωσης. Τέλος, η λουτεολίνη ανήκει στην ίδια κατηγορία με την απιγενίνη κι έρευνες έχουν δείξει ότι αποκαθιστά τη σύνθεση των αντιοξειδωτικών παραγόντων, μειώνει τη

φλεγμονή και προστατεύει το ήπαρ από την ανάπτυξη βλαβών και προωθεί τη μιτοχονδριακή λειτουργία. Συμπερασματικά, οι ενδείξεις για θεραπευτική δράση του βασιλικού είναι πολλές, ωστόσο περισσότερες έρευνες πρέπει να γίνουν για να βγει ένα καθολικό και βέβαιο συμπέρασμα (Touiss, et al., 2021) (Simón , et al., 2020).



Εικόνα 32. Το φυτό βασιλικός (Αnon., n.d.).

15. Τάραγκον (*Tarragon – Artemisia Dranculus*)

Το τάραγκον είναι ένα φυτό της οικογένειας Asteraceae κι έχει μια μακρά ιστορία στην καταπολέμηση των αερίων του στομάχου, στη διέγερση της όρεξης, στην αποτοξίνωση του ήπατος και στην καταπολέμηση των πονόδοντων, ενώ επίσης θεωρείται αντιοξειδωτικό, αντιφλεγμονώδες και αντιμικροβιακό. Ακόμη, έχει χρησιμοποιηθεί στη διαχείριση απορυθμισμένου μεταβολισμού γλυκόζης, συμπεριλαμβανομένων της υπεργλυκαιμίας, του διαβήτη κι άλλων μεταβολικών διαταραχών. Το συγκεκριμένο βότανο περιέχει ένα πλήθος βιοενεργών ουσιών με τα κυριότερα να είναι τα chlorogenic, syringic και caffeic acid, η κερσετίνη και η 7 - μεθοξυκουμαρίνη (herniarin). Τα φαινολικά οξέα και την κερσετίνη τα έχουμε ήδη αναφέρει για τη πιθανή θεραπευτική δράση έναντι στο φάσμα της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος. Η 7 – μεθοξυκουμαρίνη δρα κυρίως ως αντιοξειδωτικό και αντιφλεγμονώδες και δεν έχει βρεθεί κάποια άμεση σύνδεση με NAFLD/NASH. Συμπερασματικά, το τάραγκον λόγω των ουσιών που περιέχει ίσως έχει πιθανή θεραπευτική δράση έναντι του φάσματος της NAFLD (Simón , et al., 2020) (Mumivand, et al., 2017).



Εικόνα 33. Το φυτό τάραγκον (*Anon.*, n.d.).

16. Σχοινόπρασο (*Chives – Allium Schoenoprasum*)

Το σχοινόπρασο είναι φυτό της οικογένειας Amaryllidaceae και περιέχει χημικές ουσίες που είναι σημαντικές για την υγεία, όπως ανθοκυανίνες, φλαβονοειδή, φαινόλες, τανίνες και καροτενοειδή. Έρευνες έχουν υποστηρίξει ότι το σχοινόπρασο παρουσιάζει φαρμακολογικές ιδιότητες όπως αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές, αντικαρκινικές, αντι – HIV, αντιπηκτικές, νευροπροστατευτικές, αντιαλλεργικές κ.ά. Όλα τα μέρη του βοτάνου, αλλά κυρίως τα φύλλα του έχουν υψηλή θρεπτική αξία και έχουν δείξει ότι μειώνουν την αρτηριακή πίεση, την εμφάνιση καρδιαγγειακών και την εξέλιξη του όγκου με μηχανισμούς που συνδέονται με την ικανότητά του να δεσμεύει ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Οι καρδιαγγειακές διαταραχές είναι μια βασική αιτία παθογένεσης της NAFLD/ NASH επομένως υπάρχει η πιθανότητα να συνδέεται με τη θεραπεία της νόσου (Özgen, 2020). Σε αυτό συμβάλλουν κι οι ανθοκυανίνες που περιέχει καθώς μελέτες έχουν βρει σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτών και της μείωσης της αθηροσκλήρωσης, της φλεγμονώδους διαδικασίας, της LDL και της αύξησης της HDL. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί συμβάλλουν στη θεραπεία των καρδιαγγειακών διαταραχών, που όπως αναφέραμε συνιστούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου (Mattioli , et al., 2020).



Εικόνα 34. Το φυτό σχοινόπρασο (Anon., n.d.).

17. Μαντζουράνα (*Marjoram – Origanum Majorana*)

Η μαντζουράνα ανήκει στο γένος *Origanum* της οικογένειας *Lamiaceae*. Το γένος *Origanum* αποτελείται από 42 είδη, τα οποία κατά το πέρασμα της ιστορίας βρήκαν πολλές χρήσεις στην παραδοσιακή ιατρική, όπως για τη θεραπεία του βήχα, της βρογχίτιδας, της κοινής γρίπης, του διαβήτη, της υπέρτασης, του πονόδοντου κτλ. Όλα τα βότανα του συγκεκριμένου γένους έχουν παρουσιάσει ένα εύρος βιολογικών δραστηριοτήτων όπως αντιμικροβιακές, αντικαρκινικές, αντιδιαβητικές, ηπατοπροστατευτικές κ.ά. Η μαντζουράνα όπως και όλα τα είδη περιέχουν φυτοχημικά συστατικά, τα οποία τους επιτρέπουν να παρουσιάσουν τις παραπάνω ιδιότητες, το βασικότερο από τα οποία είναι το ροσμαρινικό οξύ (rosmarinic acid). Όπως έχουμε αναφέρει προηγουμένως, το rosmarinic έχει ηπατοπροστατευτική δράση καθώς αναστέλλει την ανάπτυξη ίνωσης στα πρώτα στάδια και συλλέγει ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Είναι το μοναδικό από αυτά που αναφέραμε που δεν έχει μελετηθεί σε NASH ή NAFLD, αλλά έχει πιθανότητες για προστατευτική δράση έναντι της παθογένειας αλλά και των παραγόντων της (π.χ. μεταβολικό σύνδρομο), αφού παρουσιάζει αντιδιαβητικές, αντιπεργλυκαιμικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Γενικά, μελέτες που συσχετίζουν το βότανο με τους παράγοντες παθογένεσης NAFLD/ NASH δείχνουν ευεργετικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, όσο αφορά τις καρδιαγγειακές διαταραχές, η μαντζουράνα έχει προκαλέσει αγγειοχάλαση και αγγειοπροστασία, ενώ αποτελεί υποσχόμενο παράγοντα για καταπολέμηση της υπέρτασης. Ακόμη, έχει προκαλέσει μείωση στους προφλεγμονώδεις παράγοντες, οι οποίοι όταν είναι αυξημένοι μπορεί να έχουν δυνητικά επιβλαβή αποτελέσματα στον ασθενή. Σαν συμπέρασμα λοιπόν, παρατηρούμε ότι και η μαντζουράνα

πιθανώς να έχει θεραπευτική χρήση στη νόσο που μελετούμε (Sharifi-Rad , et al., 2020) (Simón , et al., 2020).



Εικόνα 35. Το φυτό μαντζουράνα (Preiato, 2019).

18. Μάραθος (*Fennel – Foeniculum Vulgare*)

Ο μάραθος είναι ένα Μεσογειακό βότανο της οικογένειας Apiaceae και είναι ευρέως γνωστό και σημαντικό ιατρικό βότανο αφού έχει χρησιμοποιηθεί ως πεπτικό και ως διουρητικό καθώς και στη θεραπεία αναπνευστικών και γαστρεντερικών διαταραχών. Περιέχει μια πληθώρα φυτοχημικών ουσιών όπως φλαβονοειδή, φαινολικά οξέα, κουμαρίνες, τανίνες κ.ά. Σε έρευνες που έχουν γίνει, έχει αποδειχθεί η αντιμικροβιακή του ιδιότητα, η οποία το καθιστά ικανό για μεταβολή του εντερικού μικροβιώματος, κυρίου παράγοντα κινδύνου για παθογένεση NASH. Ακόμη, έχει αποδειχθεί ότι εκχύλισμά του με μεθανόλη έχει σημαντική αντιοξειδωτική ικανότητα, καθώς μειώνει την οξείδωση των λιπιδίων και αυξάνει τη HDL χοληστερόλη. Μειώνει επίσης, τα λιπίδια του πλάσματος και του ήπατος, αναστέλλει την αθηρωματική διαδικασία, την αρτηριακή πίεση και γενικά έχει έντονο προστατευτικό ρόλο έναντι της ανάπτυξης καρδιαγγειακών βλαβών. Αυτή η ικανότητά του, τόσο να μειώνει την συγκέντρωση των λιπιδίων του ήπατος όσο και να μειώνει την παθογένεση των καρδιαγγειακών βλαβών φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενη και για την αντιμετώπιση – θεραπεία της NASH, ωστόσο σίγουρα χρειάζονται περισσότερες μελέτες (Ghanim & Dawood, 2018).



Εικόνα 36. Το φυτό μάραθος (Anon., n.d.).

19. Μυρόνι (*Chervil – Anthriscus cerefolium*)

Το μυρόνι είναι ένα βότανο της οικογένειας Apiaceae και είναι γνωστό για την υψηλή διατροφική του αξία. Στην παραδοσιακή ιατρική έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του άσθματος, της βρογχίτιδας, της υπέρτασης, του ρευματισμού, του στομαχόπνου, της φλεγμονής και των γαστρεντερικών διαταραχών. Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί ως τονωτικό, αντιπυρετικό, αγχολυτικό, ενισχυτικό μνήμης, διουρητικό, αναλγητικό, αντικαταθλιπτικό, αντικαρκινικό, αντιοξειδωτικό κτλ. Εκχύλισμα από μυρόνι έδειξε ότι το έλαιό του κατέχει σημαντικές βιοδιαδραστικές ουσίες όπως οξυγονωμένα μονοτερπένια, εστραγκόλη κτλ. τα οποία του προσδίδουν σημαντική αντιοξειδωτική ικανότητα. Η ικανότητά του να δεσμεύει ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και να μειώνει το οξειδωτικό στρες, το οποίο αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες παθογένεσης της NASH ίσως κάνει το βότανο πιθανό υποψήφιο θεραπευτικό παράγοντα. Βέβαια, χρειάζονται κι άλλες έρευνες εστιασμένες σε ασθενείς σε όλο το φάσμα της ασθένειας για να βγάλουμε σίγουρα συμπεράσματα (Lajayer, et al., 2020).



Εικόνα 37. Το φυτό μυρώνι (Anon., n.d.).

20. Λεβάντα (*Lavender – Lavandula*)

Η λεβάντα είναι ένα φυτό του γένους *Lavandula*, το οποίο περιέχει μια πληθώρα από είδη, της οικογένειας *Lamiaceae*. Από την Αρχαϊκή και Ρωμαϊκή εποχή, το πιο ευρέως γνωστό είναι το έλαιο λεβάντας, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση ψυχολογικών προβλημάτων και για τη θεραπεία της αϋπνίας, των μυκητιάσεων, των αλλεργιών κ.ά. Φαίνεται πως έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία τόσο οξέων όσο και χρόνιων ασθενειών (Preethi, et al., 2020). Γενικά, το έλαιο λεβάντας θεωρείται ότι έχει αντιβακτηριδιακές, αντιμυκητιασικές, μυοχαλαρωτικές, αντικαταθλιπτικές και υπνωτικές ιδιότητες. Αντιμικροβιακή και αντιμυκητιασική ικανότητα έδειξε το έλαιο από *Lavandula angustifolia*, το οποίο ανέστειλε την ανάπτυξη παθογόνων μικροβίων και μυκήτων (Hakeem, 2020). Όπως έχουμε αναφέρει και σε προηγούμενα κεφάλαια, η ανάπτυξη παθογόνων εντερικών μικροβίων προκαλεί τη λεγόμενη εντερική δυσβίωση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη NAFLD/ NASH. Αντιοξειδωτική ικανότητα έχει δείξει εκχύλισμα από λεβάντα με μεθανόλη λόγω των ανθοκυανινών που περιέχει. Σε μελέτη που διεξήχθη, βρέθηκε σημαντική μείωση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου και του συνολικού οξειδωτικού στρες όταν χορηγήθηκε το συγκεκριμένο εκχύλισμα λεβάντας. Το οξειδωτικό στρες αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την παθογένεση της νόσου που μελετάμε, οπότε πιθανό να έχει κάποια θεραπευτική ικανότητα απέναντι της (Gadouche, et al., 2020).

Τέλος, σημαντική ηπατοπροστατευτική δράση έδειξε το είδος *Lavandula Officinalis* σε έρευνες που έγιναν σε ποντίκια με αυξημένη ηπατοτοξικότητα και φλεγμονή. Χορήγηση ελαίου από *Lavandula Officinalis* μείωσε τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες αλλά και τους δείκτες ALT/ AST, οι οποίοι όπως είδαμε προηγουμένως παίζουν σημαντικό ρόλο στη NAFLD/ NASH. Τα μονοτερπένια και οι φαινόλες που περιέχει φαίνεται ότι μείωσαν την οξεία φλεγμονή και βοήθησαν την επαναφορά της λειτουργίας

και της ακεραιότητας των ηπατικών κυττάρων (Esteves Cardia, et al., 2021). Αυτή η ηπατοπροστασία είναι σημαντικό εύρημα για την πιθανή θεραπευτική αντιμετώπιση του φάσματος της NAFLD, ωστόσο έρευνες πρέπει να γίνουν και σε ανθρώπους για να δούμε αν μπορούμε να προβούμε σε θεραπευτική χρήση των ελαίων του συγκεκριμένου φυτικού είδους.



Εικόνα 38. Το φυτό λεβάντα (Anon., n.d.).

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για τη διεξαγωγή της έρευνάς μας κάναμε βιβλιογραφική ανασκόπηση για τη μη αλκοολική νόσο του ήπατος (NAFLD) και τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) χρησιμοποιώντας μια πληθώρα βάσεων δεδομένων : Google Scholar, PubMed, Science Direct και Elsevier, με σκοπό να βρούμε επιδημιολογικά δεδομένα καθώς και δεδομένα για την παθογένεση, τη διάγνωση και τη θεραπεία των συγκεκριμένων ασθενειών. Επί πρόσθετα, κάναμε μια δεύτερη βιβλιογραφική ανασκόπηση για τα βότανα, η οποία επικεντρώθηκε στα βότανα της Μεσογείου και χρησιμοποιήσαμε τις ίδιες βάσεις δεδομένων για να βρούμε πληροφορίες για το είδος και τις δράσεις των βοτάνων και να εντοπίσουμε την συσχέτισή τους με τη θεραπεία του φάσματος της NAFLD / NASH. Μολονότι υπήρχε μια πληθώρα δεδομένων για τα βότανα της Μεσογείου σε αυτές τις βάσεις, μόνο ένας μικρός αριθμός ερευνών στόχευε συγκεκριμένα στη θεραπευτική δράση των Μεσογειακών βοτάνων στο φάσμα της ασθένειας που μελετούσαμε. Επομένως, εφόσον είχαμε ήδη βρει πληροφορίες (από την πρώτη ανασκόπηση) για τους μηχανισμούς παθογένεσης αποφασίσαμε να κάνουμε μια τρίτη βιβλιογραφική ανασκόπηση, στις ίδιες βάσεις δεδομένων, αυτή τη φορά στοχευμένη στην εύρεση της σχέσης των μεσογειακών βοτάνων με τους μηχανισμούς αυτούς και την πιθανή τους επίδραση στη θεραπεία της παθογένειας και συμπερασματικά και της NASH. Τέλος, ελέγξαμε την υπάρχουσα βιβλιογραφία για τη Μεσογειακή διατροφή και τα πλεονεκτήματά της στην υγεία κάνοντας αναζήτηση στις ίδιες βάσεις δεδομένων και βρήκαμε τις εικόνες που χρησιμοποιήσαμε για την οπτική αναγνώριση των βοτάνων κάνοντας αναζήτηση στο Google.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μη αλκοολική νόσος του ήπατος (Nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD) είναι από τις πιο διαδεδομένες ασθένειες του ήπατος παγκοσμίως (Kelly & Wattacheril, 2019). Ορίζεται ως η συσσώρευση λίπους υπό τη μορφή τριγλυκεριδίων μέσα στο κυτταρόπλασμα των ηπατικών κυττάρων σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 5% - 10% του βάρους του ήπατος χωρίς να συνυπάρχει κατανάλωση κυρίως αλκοόλ και φαρμάκων (Παπαζαφειροπούλου, et al., 2014) (Maurice & Manousou, 2018).

Η νόσος NAFLD περιλαμβάνει ένα φάσμα ηπατικών διαταραχών, από απλό λιπώδες ήπαρ (simple fatty liver) μέχρι μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Nonalcoholic steatohepatitis – NASH), ηπατική ίνωση, κίρρωση και τέλος ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Hepatocellular carcinoma – HCC) (Maurice & Manousou, 2018).

Εκτιμάται ότι παγκοσμίως το 25% του ενήλικου πληθυσμού πάσχει από μη αλκοολική νόσο του ήπατος (Kelly & Wattacheril, 2019). Επιδημιολογικά δεδομένα από διαφορετικούς πληθυσμούς δείχνουν ότι ο επιπολασμός της ασθένειας κυμαίνεται στο 25%, 32%, 30%, 27%, 24% και 13% στις ΗΠΑ, Μέση Ανατολή, Νότια Αμερική, Ασία, Ευρώπη και Αφρική, αντιστοίχως (Pappachan, et al., 2017) (Kelly & Wattacheril, 2019).

Σε μία έρευνα στον ενήλικο πληθυσμό των ΗΠΑ, από το 25% που εμφάνισε NAFLD, ένα 5% - 6% εμφάνισε στεατοηπατίτιδα, ενώ το 1% - 2% εμφάνισε στεατοηπατίτιδα με κίρρωση (Kelly & Wattacheril, 2019).

Η παθογένεση της νόσου και του φάσματος των ασθενειών που περιλαμβάνει δεν είναι ακόμη μια ξεκάθαρη διαδικασία. Το αντίθετο μάλλον, πολλοί μηχανισμοί που οδηγούν στην εκδήλωση της ίδιας της νόσου αλλά και των δευτερευόντων τύπων της, είναι περίπλοκοι και μέχρι σήμερα δεν έχουν καθοριστεί πλήρως. Ωστόσο, κάποιοι από τους παράγοντες που οδηγούν στην ανάπτυξη της NAFLD και των άλλων ασθενειών της είναι γενετικοί, διατροφικοί, περιβαλλοντικοί και μεταβολικοί (Kelly & Wattacheril, 2019) (Maurice & Manousou, 2018).

Η μακροπρόθεσμη πρόγνωση για τους ασθενείς με NAFLD εξαρτάται από το στάδιο στο οποίο γίνεται η διάγνωση. Η απλή στεάτωση συνήθως έχει ευνοϊκό αποτέλεσμα, ενώ τα άτομα που έχουν διαγνωστεί με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα μπορεί να αναπτύξουν κίρρωση και άλλες επιπλοκές σχετιζόμενες με το ήπαρ, όπως το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (Neeraj, et al., 2013). Η διάγνωση πραγματοποιείται σε πρώτο βαθμό με λήψη λεπτομερούς ιστορικού και λεπτομερούς φυσικής εξέτασης. Κατόπιν, λαμβάνονται δείγματα αίματος και πραγματοποιούνται είτε αιματολογικές, είτε βιοχημικές εξετάσεις

και λαμβάνουν επίσης χώρα εξετάσεις απεικόνισης (υπέρηχος, αξονική τομογραφία κ.ά). Τέλος, πραγματοποιείται και βιοψία ήπατος, η οποία είναι μέχρι στιγμής ο μοναδικός τρόπος για την οριστική διάγνωση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (Pappachan,, et al., 2017).

Κι εφόσον γίνει η σωστή διάγνωση, πρέπει να ακολουθήσει και η θεραπεία. Η θεραπεία της NAFLD είναι κι αυτή μία πολυπαραγοντική διαδικασία. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει κάποια μοναδική παρέμβαση που να εγγυάται και να έχει αποδειχθεί ότι βοηθάει στην αντιμετώπιση και θεραπεία της νόσου. Οι σύγχρονες παρεμβάσεις αφορούν αλλαγές του τρόπου ζωής (αλλαγή στη διατροφή και συστηματική άσκηση), λήψη φαρμάκων (μετφορμίνη, θειαζολιδινεδιόνες κ.ά.), βαριατρικές επεμβάσεις και μεταμόσχευση ήπατος (Kelly & Wattacheril, 2019) (Pappachan,, et al., 2017).

Όπως αναφέραμε παραπάνω, ένας από τους κύριους παράγοντες της παθογένειας της νόσου είναι ο διατροφικός. Μελέτες έδειξαν ότι η παχυσαρκία και το υπερβάλλον λίπος αυξάνει όχι μόνο τις πιθανότητες νόσησης αλλά και τις πιθανότητες για επιδείνωση της νόσου και πρόκληση σοβαρών επιπλοκών στο ήπαρ (Jarvis , et al., 2020).

Η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή παράλληλα με περιορισμό των προσλαμβανόμενων θερμίδων φαίνεται πως έχει θετικά αποτελέσματα στην παχυσαρκία καθώς βοηθάει στην απώλεια βάρους αλλά και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών από τις συννοσηρότητές της (καρδιαγγειακές βλάβες, διαβήτη κ.ά.) (Estruch & Ros , 2020). Έτσι, ελέγχοντας την παχυσαρκία πιθανόν να συμβάλλει και στη θεραπεία του NAFLD και του φάσματος ασθενειών που περιλαμβάνει.

Η Μεσογειακή διατροφή, εκτός από τη διατροφική πυραμίδα, η οποία μας καθοδηγεί στο ποια τρόφιμα να προτιμάμε και με ποια συχνότητα, περιλαμβάνει και τα μεσογειακά βότανα. Μερικά από αυτά είναι ο μαϊντανός, ο δυόσμος, η μέντα, η ρίγανη, η μαντζουράνα, ο μάραθος, ο βασιλικός, η λεβάντα κ.ά. (Stefanaki & Andel, 2021). Οι ευεργετικές επιδράσεις των βοτάνων φαίνεται ότι οφείλονται στις βιοδραστικές ουσίες που περιέχουν (φαινόλες, φαινολικά οξέα, κουμαρίνες, ανθοκυανίνες, τριτερπένες κ.ά.). Επειδή στη παθογένεια της NASH εμπλέκονται πολλαπλοί μηχανισμοί και δεδομένου του γεγονότος ότι τα βότανα διαθέτουν μία πολυδύναμη δράση, επιδρώντας ταυτόχρονα σε διαφορετικά μεταβολικά μονοπάτια, είναι ενδιαφέρον να εξεταστεί η πιθανότητα να χρησιμοποιηθούν ως θεραπευτικό μέσο στην ασθένεια αυτή.

Στη παρούσα διπλωματική βιβλιογραφική εργασία, μελετήθηκαν είκοσι βότανα : τη γλυκύριζα, το δενδρολίβανο, τη ρίγανη, το λάπαθο, την πικρίδα, το ραδίκι, το κοκοράκι, το μαϊντανό, τη μέντα, τη δάφνη, το θυμάρι, τον κόλιανδρο, τον άνηθο, το βασιλικό, το τάραγκον, το σχοινόπρασο, τη μαντζουράνα, το μάραθο, το μυρώνι και τη λεβάντα.

Από τις μελέτες τόσο in vitro όσο και in vivo παρατηρήθηκε πως οι βιοδιαδραστικές ουσίες που περιέχονται σε περισσότερα από ένα από αυτά τα βότανα, όπως οι τριτερπένες, οι κουμαρίνες, τα

φαινολικά οξέα (rosmarinic, gallic και τα cholinergic acids), τα φλαβονοειδή κτλ., τους προσδίδουν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιδιαβητικές ιδιότητες. Ακόμη, φαίνεται πως μερικά όπως ο άνηθος και η πικρίς εμφάνισαν σημαντική ικανότητα στην μείωση εμφάνισης αλλά και στη θεραπεία των καρδιαγγειακών διαταραχών. Το ραδίκι επίσης φάνηκε πως όταν εκχυλίζεται με μεθανόλη δρα κατά της παχυσαρκίας, με διευκόλυνση της απώλειας βάρους. Όλες αυτές οι ουσίες που αναφέραμε σε συνδυασμό με τις δράσεις τους στους παραπάνω μηχανισμούς παθογένεσης της NAFLD/ NASH δείχνουν μια πιθανή χρήση τους ως θεραπευτικά μέσα για το φάσμα της ασθένειας (Simón , et al., 2020). Από τα είκοσι παραπάνω βότανα, βρέθηκε ότι όλα είχαν μελετηθεί σε ζωικά μοντέλα ωστόσο μόνο τρία, το ραδίκι, ο μαϊντανός και η μέντα, μελετήθηκαν και στον άνθρωπο.

Σαφώς ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει αρχικά το ραδίκι το οποίο συνδέθηκε άμεσα με την NASH και μελετήθηκε στον άνθρωπο. Η δράση του ως ηπατοπροστατευτικό σε συνδυασμό με τα ευεργετικά του αποτελέσματα σε έρευνα που έγινε σε ασθενείς με NAFLD όσον αφορά τη μείωση της LDL και των τριγλυκεριδίων, το καθιστούν κατάλληλο για τη χρήση του ως πιθανό θεραπευτικό παράγοντα (Janda, et al., 2021). Ακόμη, ενδιαφέρον παρουσιάζει και ο μαϊντανός καθώς δρα ως αντιοξειδωτικό στη μη αλκοολική νόσο του ήπατος, καταστέλλοντας εκτός από την οξειδωση, τη φλεγμονή και την απόπτωση, βελτιώνει το ηπατικό λιπιδικό προφίλ στον ορό και μειώνει την εξέλιξη του σταδίου της ίνωσης που παρατηρείται στη NASH (Simón , et al., 2020). (Slighoua, et al., 2021). Τέλος, η μέντα παρουσιάζει επίσης ηπατοπροστατευτική δράση, μειώνει τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (TNF, IL-6, IL-1β), συλλέγει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και μειώνει την στεάτωση, την εξέλιξη των βλαβών προς ίνωση, την απόπτωση και την οξειδωση των λιπιδίων. Όλα αυτά φαίνεται να έχουν θετική επίδραση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της NAFLD/NASH, αλλά και πάλι χρειάζονται επιπλέον καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες για τον καθορισμό της χρήσης των βοτάνων που προαναφέραμε ως βέβαιη θεραπεία (Hitl, et al., 2021) (Simón , et al., 2020).

Με τη παρούσα διπλωματική εργασία αναδείχθηκε ότι τα Μεσογειακά βότανα φαίνεται να έχουν πολλές σημαντικές επιδράσεις στη NAFLD/NASH οι οποίες φαίνονται πολύ ενθαρρυντικές για μια μελλοντική τους πιθανή χρήση στη θεραπευτική προσέγγιση στο φάσμα της νόσου. Επιπλέον, διακρίνονται ξεκάθαρα τρία βότανα τα οποία συνδέθηκαν άμεσα με την NASH, ωστόσο θα ήταν ενδιαφέρον μελλοντικά να μελετηθεί με ακρίβεια η δοσολογία και το σχήμα χορήγησης, δηλαδή να διερευνηθεί ποια θα μπορούσε να είναι η κατάλληλη ποσότητα προς χορήγηση ώστε να επιτευχθεί ένας ορισμένος θεραπευτικός στόχος και αφετέρου η καλύτερη μορφή του βοτάνου για χορήγηση και αφομοίωση από τον ανθρώπινο οργανισμό (εκχύλισμα, μόνο τα φύλλα, μόνο ή ρίζα, όλο το φυτό). Τέλος, διαφαίνεται ότι υπάρχει έλλειψη κλινικών ερευνών των περισσότερων Μεσογειακών βοτάνων σε ανθρώπους που πάσχουν από την ασθένεια, έτσι θα μπορούσε να μελετηθεί η θεραπευτική επίδραση των βοτάνων αυτών σε όλο το φάσμα της ασθένειας, για παράδειγμα στο απλό μη λιπώδες ήπαρ σε σύγκριση με τη

μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα ή στη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα σε σύγκριση με τα διάφορα στάδια της κίρρωσης. Ακόμη, στα τρία παραπάνω βότανα, μαϊντανός, ραδίκι και μέντα, που ξεχωρίσαμε στην παρούσα διπλωματική εργασία, τα οποία έχουν ήδη μελετηθεί στον άνθρωπο και επιδρούν στη NASH, θα ήταν ενδιαφέρον να γίνουν επιπλέον μελλοντικές μελέτες έτσι ώστε να αυξηθεί ο αριθμός του μελετώμενου δείγματος για να εξαχθούν στατιστικά αξιόπιστα συμπεράσματα που να αφορούν στον ευρύτερο πάσχοντα πληθυσμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Generalić Mekinić , . I. και συν., 2019. Antioxidant and Antimicrobial Potential of Phenolic Metabolites from Traditionally Used Mediterranean Herbs and Spices. *Foods*, 8(11), p. 579.
- Hidalgo-Mora, J. J. και συν., 2020. The Mediterranean diet: A historical perspective on food for health. *Maturitas*, Τόμος 132, pp. 65-69.
- Piazzolla, V. A. & Mangia, A., 2020. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells*, 9(4).
- Afonso , A. F. και συν., 2017. Health-Promoting Effects of Thymus herba-barona, Thymus pseudolanuginosus, and Thymus caespititius Decoctions. *International Journal of Melocular Sciences*, 18(9).
- Afonso, A. . F., Pereira, O. R. & Cardoso, S. M., 2020. Health-Promoting Effects of Thymus Phenolic-Rich Extracts: Antioxidant, Anti-inflammatory and Antitumoral Properties. *Antioxidants*, 9(9).
- Ahmad, J., Yusuf, U. & Muhammad, M., 2020. Investigation of Properties of Medicinal Plants Thyme and Cichorium. *South Asian Research Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(2).
- Albhaisi, S. . A. & Bajaj, J. . S., 2021. The Influence of the Microbiome on NAFLD and NASH. *Clinical Liver Disease*, 17(1), pp. 15-18.
- Anon., 2013. *Votana Hepocrates*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <http://votana-hepokrates.blogspot.com/2013/07/petroselinum-sativum.html>
[Πρόσβαση 6 April 2021].
- Anon., 2021. *Βότανα και Υγεία*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://botanologia.gr/glykyrriza-i-glycyrrhiza-as-ti-gnorisoyme-kai-apo-tis-fotografies-tis/>
[Πρόσβαση 20 January 2021].
- Anon., χ.χ. *Bioshop*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.bioshop.gr/estragon.html>
[Πρόσβαση 7 April 2021].
- Anon., χ.χ. *Click and grow*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: https://eu.clickandgrow.com/products/grow-basil-indoors?utm_expId=.HrtiROyARCyLGnFPer3faQ.0&utm_referrer=https://www.google.com/&utm_s

ource=Brand&utm_medium=Brand&utm_campaign=Brand

[Πρόσβαση 7 April 2021].

Anon., χ.χ. *freshpoint*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://freshpoint.com/archive/commodity-herbs-chervil/>

[Πρόσβαση 8 April 2021].

Anon., χ.χ. *Garden Grow Guardian*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://gardengrowguardian.com/products/grow-thyme-indoors?variant=35606466199701>

[Πρόσβαση 6 April 2021].

Anon., χ.χ. *greekflora.gr*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.greekflora.gr/el/flowers/9872/Picris-hieracioides-subsp-spinulosa>

[Πρόσβαση 5 April 2021].

Anon., χ.χ. *HOSS*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://hosstools.com/product/garlic-chives/>

[Πρόσβαση 8 April 21].

Anon., χ.χ. *Love & Lemons*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.loveandlemons.com/what-is-fennel/>

[Πρόσβαση 8 April 2021].

Anon., χ.χ. *Ornamental Trees*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.ornamental-trees.co.uk/bay-laurel-p1051>

[Πρόσβαση 6 April 2021].

Anon., χ.χ. *Plant Grower*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.plantgrower.org/dill.html>

[Πρόσβαση 7 April 2021].

Anon., χ.χ. *Plants of the World online*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <http://www.plantsoftheworldonline.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:685048-1>

[Πρόσβαση 6 April 2021].

Anon., χ.χ. *Rhodoland*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://rhodoland.gr/product/dendrolivano/>

[Πρόσβαση 4 April 2021].

Anon., χ.χ. *Wikipedia*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%9A%CE%B9%CF%87%CF%8E%CF%81%CE%B9%CE%BF%CE%BD>

[Πρόσβαση 5 April 2021].

Anon., χ.χ. *Wikipedia*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://en.wikipedia.org/wiki/Lavandula>

[Πρόσβαση 10 April 2021].

Anon., χ.χ. *Άγρια Μανιτάρια*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: [https://www.agriamanitaria.gr/rumex-acetosa-](https://www.agriamanitaria.gr/rumex-acetosa-%CE%BE%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%BB%CE%AC%CF%80%CE%B1%CE%B8%CE%B)

[F-](https://www.agriamanitaria.gr/rumex-acetosa-%CE%BE%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%BB%CE%AC%CF%80%CE%B1%CE%B8%CE%B)

[%CE%B1%CE%B3%CF%81%CE%B9%CE%BF%CF%83%CE%AD%CF%83%CE%BA%CE%BB](https://www.agriamanitaria.gr/rumex-acetosa-%CE%BE%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%BB%CE%AC%CF%80%CE%B1%CE%B8%CE%B)

[%CE%BF-%CF%86%CE%B1%CE%B3%CF%8E%CF%83%CE%B9%CE%BC%CE%B1-](https://www.agriamanitaria.gr/rumex-acetosa-%CE%BE%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%BB%CE%AC%CF%80%CE%B1%CE%B8%CE%B)

[%CF%87/](https://www.agriamanitaria.gr/rumex-acetosa-%CE%BE%CE%B9%CE%BD%CE%BF%CE%BB%CE%AC%CF%80%CE%B1%CE%B8%CE%B)

[Πρόσβαση 5 April 2021].

Anon., χ.χ. *ΧΟΡΟΜΙΔΗΣ*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: [https://horomidis.gr/en/product/mentha-piperata-](https://horomidis.gr/en/product/mentha-piperata-%CE%BC%CE%B5%CE%BD%CF%84%CE%B1/)

[%CE%BC%CE%B5%CE%BD%CF%84%CE%B1/](https://horomidis.gr/en/product/mentha-piperata-%CE%BC%CE%B5%CE%BD%CF%84%CE%B1/)

[Πρόσβαση 6 April 2021].

Anstee, Q. M. και συν., 2019. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, pp. 411-428.

Bagetta, D. και συν., 2020. Mediterranean products as promising source of multi-target agents in the treatment of metabolic syndrome. *European Journal of Medicinal Chemistry*.

Batool, S., Khera, R. A., Hanif, M. A. & Ayub, M. A., 2020. Bay Leaf. Στο: *Medicinal Plants of South Asia*. s.l.:Elsevier, pp. 63-74.

Bhat, S., Kaushal, P., Kaur, . M. & Sharma, H. K., 2014. Coriander (*Coriandrum sativum* L.): Processing, nutritional and functional aspects. *African Journal of Plant Science*, 8(1).

Brandl, K. & Schnabl, B., 2017. The intestinal microbiota and NASH. *Current Opinion in Gastroenterology*, 33(3), pp. 128-133.

- Caligiuri, A., Gentilini, A. & Marra, . F., 2016. Molecular Pathogenesis of NASH. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9), p. 1575.
- Carding, . S. και συν., 2015. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecology in Health and Disease* , 26(s2).
- Chakravarthy, M. V. & Neuschwander-Tetri, B. . A., 2020. The metabolic basis of nonalcoholic steatohepatitis. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 3(4).
- Ciardullo, S. και συν., 2020. Impact of using different biomarkers of liver fibrosis on hepatologic referral of individuals with severe obesity and NAFLD. *Journal of Endocrinological Investigation* , pp. 1019-1026.
- Dongiovanni, P., Anstee, Q. M. & Valenti, . L., 2013. Genetic Predisposition in NAFLD and NASH: Impact on Severity of Liver Disease and Response to Treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 19(29), pp. 5219-5238.
- Esteves Cardia, G. F. και συν., 2021. Lavender(Lavandula officinalis) essential oil prevents acetaminophen-induced hepatotoxicity by decreasing oxidative stress and inflammatory response. *Research, Society and Development*, 10(3).
- Estruch, R. & Ros , E., 2020. The role of the Mediterranean diet on weight loss and obesity-related diseases. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23 August.pp. 315-327.
- Filip, S., 2017. Basil (Ocimum basilicum L.) a Source of Valuable Phytonutrients. *International Journal of Clinical Nutrition and Dietetics*.
- Foudah, A. I. και συν., 2021. Evaluation of the composition and in vitro antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory activities of Cilantro (Coriandrum sativum L. leaves) cultivated in Saudi Arabia (Al-Kharj). *Saudi Journal of Biological Sciences*.
- Gadouche, L. και συν., 2020. Anthocyanin Extract from Flowers of Lavender dentate Beats Oxidative Stress In vitro and In vivo. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(2), pp. 145-151.
- Ghanim, H. Z. & Dawood, M. A., 2018. *EFFECTS OF FOENICULUM VULGARE ON HUMAN HEALTH*, s.l.: s.n.
- Hakeem, K. R., 2020. *THE GLOBAL FLORICULTURE INDUSTRY: Shifting directions, New Trends, and Future Prospects*. s.l.:s.n.
- Hebebrand, . J., 2020. Our Definition of Obesity and its Impact on Treatment. *Silver Spring*, 28(3).

- Hitl, M., Kladar, N., Gavarić, N. & Božin, B., 2021. Rosmarinic Acid–Human Pharmacokinetics and Health Benefits. *Planta Medica*, 87(04), pp. 273 - 282.
- Huang, D. Q., El-Serag, H. B. & Loomba, R., 2020. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Gastroenterology and Hepatology*.
- Jadhav, K. & Cohen, T. S., 2020. Can You Trust Your Gut? Implicating a Disrupted Intestinal Microbiome in the Progression of NAFLD/NASH. *Frontiers in Epidemiology*.
- Janda, K., Gutowska, I., Geszke-Moritz, M. & Jakubczyk, K., 2021. The Common Cichory (Cichorium intybus L.) as a Source of Extracts with Health-Promoting Properties—A Review. *Molecules*, 26(6), p. 1814.
- Jarvis, H. και συν., 2020. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLOS MEDICINE*, 30 April.
- Kelly, N. & Wattacheril, J., 2019. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Evidence-Based Management and Early Recognition of Nonalcoholic Steatohepatitis. *The Journal for Nurse Practitioners*, 1 October, pp. 622-626.
- Korpelainen, H. & Pietiläinen, M., 2020. Sorrel (Rumex acetosa L.): Not Only a Weed but a Promising Vegetable and Medicinal Plant. *The Botanical Review*, pp. 234-246.
- Lajayer, H. . M., Norouzi, R. & Shahi-Gharahlar, A., 2020. Essential oil components, phenolic content and antioxidant activity of Anthriscus cerefolium and Anthriscus sylvestris from Iran. *Journal of Horticulture and Postharvest Research*, 3(2), pp. 355-366.
- Lee, J.-H. και συν., 2010. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*, 42(7), pp. 503-508.
- LENG, Y.-R., ZHANG, M.-H., LUO, J.-G. & ZHANG, H., 2021. Pathogenesis of NASH and Promising Natural Products. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 19(1), pp. 12-27.
- Mahendran, G. & Rahman, L., 2020. Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological updates on Peppermint (Mentha × piperita L.)—A review. *Phytotherapy Research*, 34(9), pp. 2088-2139.
- Mann, J. P. και συν., 2020. Insights into genetic variants associated with NASH-fibrosis from metabolite profiling. *Human Molecular Genetics*, 29(20), pp. 3451-3463.

- Mattioli , R., Francioso , A., Mosca , L. & Silva , P., 2020. Anthocyanins: A Comprehensive Review of Their Chemical Properties and Health Effects on Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, 25(17).
- Maurice, J. & Manousou, P., 2018. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Medicine*, 18 June.pp. 245-250.
- Mishra, A. P. και συν., 2018. Bioactive compounds and health benefits of edible Rumex species-A review. *Cellular and Molecular Biology*.
- Mousavi, S. M. και συν., 2021. The effects of Anethum graveolens (dill) supplementation on lipid profile and glycemic control: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*.
- Mumivand, H. και συν., 2017. Antioxidant properties and principal phenolic phytochemicals of Iranian tarragon (*Artemisia dracunculus* L.) accessions. *Horticulture, Environment, and Biotechnology*, pp. 414-422.
- Neeraj, B., Ramy, I. K. J. & Bugianesi , E., 2013. Epidemiology and Natural History of Patients with NAFLD. *Current Pharmaceutical Design*, pp. 5169-5176.
- Negro, F., 2020. Natural history of NASH and HCC. *Liver INTERNATIONAL*, 40(51), pp. 72-76.
- Nguyen, V. . T. και συν., 2020. Evaluation of polyphenol content and antioxidant activities of Dill leaves extract *Anethum graveolens* L.. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*.
- Nyberg, L. M. και συν., 2020. The Natural History of NAFLD, a Community-Based Study at a Large Health Care Delivery System in the United States. *Hepatology Communications*, 5(1), pp. 83-96.
- Özgen, A., 2020. MOLECULAR IDENTIFICATION OF ALLIUM SCHOENOPRASUM AND ITS ANTIOXIDANT AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY. Στο: C. Demir, επιμ. *Current Researches in Science and Mathematics Science*. s.l.:s.n., pp. 1-11.
- Panagopoulou, A., 2017. *diatrofi.gr*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.diatrofi.gr/food/votana/ta-panta-gia-thn-riganh/>
[Πρόσβαση 4 April 2021].
- Pappachan,, J. . M., Babu, S., Krishnan, B. & Ravindran, N. C., 2017. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 28 December.pp. 384-393.

Parthasarathy, G., Revelo , X. & Malhi, H., 2020. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatology Communications*, 4(4), pp. 478-492.

Pereira, A. G. και συν., 2020. Culinary and nutritional value of edible wild plants from northern Spain rich in phenolic compounds with potential health benefits. *ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY*, Τόμος 8515, p. 8493.

Pereira, C. G. και συν., 2017. Profiling of antioxidant potential and phytoconstituents of *Plantago coronopus*. *Brazilian Journal of Biology*, 77(3).

Preethi, G., Gayatri Devi, R. & Priya, A. J., 2020. Knowledge, Attitude and Awareness towards Benefits of Lavender Oil.

*Corresponding author: E-mail: gayatri.physio88@gmail.com; *Journal of Pharmaceutical Research International*, 32(17), pp. 11-18.

Preiato, D., 2019. *Healthline*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.healthline.com/nutrition/marjoram>
[Πρόσβαση 8 April 2021].

Raman, R., 2018. *Healthline*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.healthline.com/nutrition/cilantro-vs-coriander>
[Πρόσβαση 7 April 2021].

Raza, S. και συν., 2021. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Frontiers in Bioscience* , Τόμος 26, pp. 206-237.

Roussel, A.-M., 2020. Spices and aromatic herbs : what benefits for our health ?. *Encyclopedie de l'environnement*.

Schwingshackl, L., Morze, . J. & Hoffmann, G., 2019. Mediterranean diet and health status: Active ingredients and pharmacological mechanisms. *BJP - British Journal of Pharmacology*, 177(6), pp. 1241-1257.

Serra-Majem, L. και συν., 2020. Updating the Mediterranean Diet Pyramid towards Sustainability: Focus on Environmental Concerns. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), p. 8758.

Sharifi-Rad , M. και συν., 2020. Phytochemical constituents, biological activities, and health-promoting effects of the genus *Origanum*. *Phytotherapy Research*, 35(1), pp. 95-121.

Sharkawy, R. E., George, J. & Eslam, M., 2020. Genes and NAFLD/NASH Progression. *NAFLD AND NASH*, pp. 29-47.

Simón, J. και συν., 2020. Nutraceutical Properties of Polyphenols against Liver Diseases. *Nutrients*, 12(11).

Slighoua, M. και συν., 2021. Assessment of in vivo estrogenic and anti-inflammatory activities of the hydro-ethanolic extract and polyphenolic fraction of parsley (*Petroselinum sativum* Hoffm.). *Journal of Ethnopharmacology*, Τόμος 265.

Stefanaki, A. & Andel, T., 2021. Chapter 3 - Mediterranean aromatic herbs and their culinary use. Στο: *Aromatic Herbs in Food*. s.l.:Academic Press, pp. 93-121.

Touiss, I. και συν., 2021. Toxicological Evaluation and Hepatoprotective Efficacy of Rosmarinic Acid-Rich Extract from *Ocimum basilicum* L.. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.

Xu, Y. και συν., 2020. Herbal Medicine in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases- Efficacy, Action Mechanism, and Clinical Application. *frontiers in Pharmacology*.

Ye, J. και συν., 2020. Integrated Multichip Analysis Identifies Potential Key Genes in the Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Frontiers in Endocrinology*.

Younossi, Z. και συν., 2017. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews - Gastroenterology and Hepatology*.

Παπαζαφειροπούλου, Α., Αγγελίδη, Α. & Μελιδώνης, Α., 2014. Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος και καρδιαγγειακός κίνδυνος. *Ελληνικά Διαβητικά Χρονικά*, pp. 90-97.