

تأثیر مکمل زنجبیل بر سطوح آنزیم‌های کبدی و میزان استئاتوز و فیبروز کبدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی: کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور

مهران رحیملو¹، زهرا یاری²، آریتا حکمت دوست³، سید موید علویان⁴، سید علی کشاورز⁵

- 1- دانش آموخته کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
- 2- دانش آموخته کارشناسی ارشد علوم تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- 3- دانشیار گروه تغذیه بالینی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- 4- استاد مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان بقیه الله، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران
- 5- نویسنده مسئول: استاد گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، پست الکترونیکی: s_akeshavarz@yahoo.com

تاریخ دریافت: 94/7/10

تاریخ پذیرش: 94/10/27

چکیده

سابقه و هدف: بیماری کبد چرب غیرالکلی یکی از شایع‌ترین اختلالات کبدی در جهان است. پاتوژنز این بیماری با چاقی و مقاومت به انسولین مرتبط می‌باشد. با توجه به وجود شواهدی از اثربخشی مکمل زنجبیل بر عوامل خطر مرتبط با این بیماری، این مطالعه با هدف بررسی اثر مکمل زنجبیل بر سطوح آنزیم‌های کبدی و میزان استئاتوز و فیبروز کبدی بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این کارآزمایی بالینی دوسوکور، 50 بیمار مبتلا به کبد چرب غیرالکلی به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شده و به مدت 12 هفته تحت مکمل یاری با 2 گرم زنجبیل و یا دارونما قرار گرفتند. تمامی بیماران در طول دوره مداخله، توصیه‌های تغذیه‌ای و فعالیت بدنی دریافت کردند. سطوح آنزیم‌های کبدی، میزان استئاتوز و فیبروز کبدی و شاخص‌های تن‌سنجی در ابتدا و انتهای مطالعه برای تمام بیماران اندازه‌گیری شد. آنالیز داده‌ها با استفاده از نسخه 20 نرم‌افزار آماری SPSS صورت گرفت.

یافته‌ها: 23 نفر در گروه مداخله و 21 نفر در گروه کنترل موفق به اتمام مداخله شدند. تفاوت معنی‌داری در متغیرهای زمینه‌ای در ابتدای مطالعه بین دو گروه دیده نشد. بعد از 12 هفته مداخله سطوح آنزیم‌های کبدی آلانین آمینو ترانسفراز، گاما گلوتامیل ترانسفراز و نیز میزان استئاتوز کبدی در گروه دریافت‌کننده مکمل زنجبیل نسبت به دارونما به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P<0/001$)، اما تفاوت میزان کاهش فیبروز کبدی و آسپاراتات آمینو ترانسفراز بین دو گروه معنی‌دار نبود (به ترتیب: $P=0/39$ و $P=0/886$).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد زنجبیل می‌تواند روش درمانی جدیدی در اصلاح کبد چرب غیرالکلی به شمار آید.

واژگان کلیدی: بیماری کبد چرب غیرالکلی، زنجبیل، آنزیم‌های کبدی، استئاتوز و فیبروز کبدی

• مقدمه

نهایتاً به سرطان سلول‌های کبدی و مرگ منجر شود. کبد چرب غیرالکلی معمولاً به دنبال اختلالات سندروم متابولیک مانند چاقی، مقاومت به انسولین، پرفشاری خون، دیس لیپیدمی و اختلال در سوخت و ساز چربی ظاهر می‌شود و می‌تواند خطر مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی را افزایش دهد (3، 4). آمار ابتلای جهانی به این بیماری در مطالعات مختلف بین 5 تا 20 درصد در افراد سالم و بیش از 40 درصد در افراد چاق و بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

بیماری کبد چرب غیر الکلی یکی از شایع‌ترین اختلالات مزمن کبدی در جهان است که بیشتر افراد چاق، بی‌تحرك و مبتلایان به دیابت نوع دو را درگیر می‌کند (1). این بیماری از طریق سطوح افزایش یافته تری گلیسرید، آنزیم‌های کبدی، برخی بیومارکرهای التهابی و میزان استئاتوز کبدی توصیف می‌شود (2). بیماری کبد چرب غیرالکلی شامل طیف گسترده‌ای از اختلالات کبدی از استئاتوز ساده تا فیبروز و سیروز کبدی می‌باشد که در صورت عدم درمان، می‌تواند

گلیسرید است که از عوامل خطر اصلی در ایجاد بیماری کبد چرب غیرالکلی به شمار می‌آیند (16، 17).

با توجه به عدم مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در زمینه بررسی اثر مکمل زنجبیل در بیماران مبتلا به NAFLD و با توجه به اثرات فراوان زنجبیل در پیشگیری و درمان ریسک فاکتورهای مرتبط با این بیماری، بر آن شدیم تا مطالعه حاضر را به منظور بررسی اثر مکمل زنجبیل بر سطوح آنزیم‌های کبدی و میزان استئاتوز و فیروز کبدی در بیماران مبتلا به NAFLD به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور انجام دهیم.

• مواد و روش‌ها

افراد شرکت کننده در این طرح از بین بیماران مرد و زن با سن بیشتر از 18 سال که به کلینیک کبد و گوارش بیمارستان بقیه‌الله مراجعه کرده بودند انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل وجود شواهدی از استئاتوز در فیبرواسکن کبدی در زمان شروع مطالعه، عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن کبدی مانند انواع مختلف هپاتیت، بیماری‌های مزمن صفراوی، دیابت ملیتوس، سرطان، اختلالات ارثی مؤثر بر وضعیت کبد (بیماری‌های ذخیره‌ای آهن، مس و ...)، کم‌کاری تیروئید درمان نشده، بیماری‌های خود ایمنی، عدم مصرف قرص‌های هپاتوتوکسیک مانند فنی توئین آموکسی فن و لیتيوم، عدم مصرف داروهای مؤثر بر سطوح قند و چربی خون، عدم استفاده از مکمل‌های مولتی ویتامین مینرال و نیز مکمل ویتامین E، ویتامین D، مکمل‌های تهیه شده از عصاره گیاه خارمریم مانند لیورگل (livergol)، عدم انجام عمل جراحی کاهش وزن در یکسال گذشته یا رژیم‌های سخت کاهش وزن در سه ماه گذشته، باردار و شیرده نبودن و عدم مصرف الکل بود. BMI شرکت کنندگان در محدوده 24 تا 36 kg/m^2 قرار داشت. باردار شدن در طول مداخله، کاهش وزن بیش از 10% وزن اولیه، عدم مصرف بیش از 10% مکمل‌های تجویز شده در هر بار پیگیری و یا عدم تمایل به ادامه همکاری منجر به خروج از مطالعه شد.

با توجه به مطالعه Malaguarnera و همکاران (18) که حجم نمونه آن در هر گروه 10 نفر و واریانس متغیر ALT دو گروه مطالعه 34 و 23 بوده و نیز با در نظر گرفتن خطای نوع اول ($\alpha = 0/05$) و خطای نوع دوم ($\beta = 20$) تعداد نمونه در هر گروه 20 نفر انتخاب شد که با در نظر گرفتن میزان 20% ریزش، حجم نمونه در هر گروه 25 نفر تخمین زده شد.

گزارش شده است (6، 5). پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی ارتباط نزدیکی با چاقی و مقاومت به انسولین دارد. چاقی و مقاومت به انسولین سبب افزایش لیپولیز در بافت چربی و سرازیر شدن اسیدهای چرب آزاد به سمت کبد شده و زمینه را برای افزایش التهاب در کبد فراهم می‌کند (7). همچنین بخش دیگری از پاتوژنز این بیماری حاصل اختلال در عملکرد میتوکندری است که به دنبال آن استرس اکسیداتیو، سطوح سائتوکین‌ها و عوامل پیش التهابی افزایش می‌یابد که زمینه را برای آسیب بافت کبد فراهم می‌کنند (8). با وجود این که هنوز درمان قطعی برای این اختلال یافت نشده است، محققان ترکیبی از رژیم غذایی مناسب و فعالیت بدنی را برای پیشگیری و درمان این آن پیشنهاد کرده‌اند (9). مطالعات گذشته نشان داده است که رژیم‌های حاوی منابع آنتی‌اکسیدان و عوامل ضد التهاب مانند ترکیبات فعال موجود در برخی گیاهان دارویی می‌تواند در درمان کبد چرب غیرالکلی مؤثر باشد (10).

زنجبیل که ریشه گیاه *Zingiber officinale* می‌باشد یکی از پرکاربردترین ادویه‌های مورد استفاده در کشورهای مختلف است (11). در طب سنتی کشورهای مختلف، زنجبیل جهت درمان اختلالات مختلفی مانند روماتیسم، بیماری‌های عصبی، التهاب لثه و آسم استفاده دارویی داشته است (12). مطالعات پیشین نشان دهنده اثرات سودمند زنجبیل و ترکیبات فعال آن در بهبود ریسک فاکتورهای بیماری‌های مزمن مانند دیابت، سندروم متابولیک و برخی سرطان‌ها بوده است (14، 13). بخشی از پاتوژنز بیماری کبد چرب غیرالکلی مرتبط با تشدید مسیرهای التهابی و افزایش سطوح بیومارهای التهابی مانند $\text{TNF-}\alpha$ می‌باشد که زمینه آسیب و فیروزه شدن کبد را فراهم می‌کند (2). نتایج چندین مطالعه نشان داده است عصاره گیاه زنجبیل در سطح سلولی قادر به تعدیل پاسخ‌های ایمنی تشدید کننده پروسه التهاب می‌باشد. اجزا فعال این گیاه دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی بوده و اثراتی مشابه داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی اعمال می‌کنند و از طریق مهار مسیرهای سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز سبب توقف متابولیسم آراشیدونیک اسید می‌شوند (15).

در سال‌های اخیر مطالعاتی که روی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و هیپرلیپیدمی انجام شد نشان داد که زنجبیل قادر به کاهش مقاومت به انسولین و سطح سرمی تری

(PUFAs)، 15-18 درصد انرژی از پروتئین‌ها و 52-55 درصد انرژی از کربوهیدرات‌ها تأمین شود. همچنین میزان دریافت کلسترول رژیمی کمتر از 300 میلی گرم در روز و افزایش دریافت فیبر به میزان 20 تا 30 گرم در روز توصیه شد. تمامی بیماران توصیه به انجام ورزش حداقل سه بار در هفته و هر بار به میزان حداقل 30 دقیقه شدند.

شاخص‌های آنتروپومتریک شامل وزن، قد، دور کمر و دور باسن در ابتدا و انتهای مطالعه برای تمامی شرکت کنندگان انجام گرفت. نمایه توده بدنی (BMI) برای بیماران از تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (مترمربع) و نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) از طریق تقسیم دور کمر به دور باسن محاسبه شد. به منظور کاهش خطای اندازه‌گیری کلیه اندازه‌گیری‌ها توسط یک فرد صورت پذیرفت. جهت ارزیابی میزان دریافت خوراک به تمامی بیماران پرسشنامه سه روز ثبت غذایی داده شده و از آن‌ها خواسته شد که دریافت سه روز غذای خود، شامل دو روز کاری و یک روز تعطیل در یک هفته را گزارش کنند.

جهت انجام تست‌های بیوشیمیایی از تمامی بیماران با رعایت 10 تا 12 ساعت ناشتایی در هفته صفر و هفته 12 (ابتدا و انتهای مطالعه) نمونه خون دریافت شد. تمامی تست‌های بیوشیمیایی در یک آزمایشگاه اندازه‌گیری شدند. غلظت آنزیم‌های کبدی شامل ALT، AST و GGT با روش رنگ‌سنجی (Colorimetry) با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون (Parsazmun Co., Tehran, Iran) انجام شد.

میزان استئاتوز و فیروز کبدی در بیماران با استفاده از الاستوگرافی اولتراسونیک در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شد. نتایج فیروز به صورت کیلوپاسکال (KPa) گزارش داده می‌شود. برای بررسی استئاتوز از تست CAP (Controlled Attenuation Parameter) دستگاه فایبرواسکن استفاده شده که نتایج به صورت دسی بل بر متر (dB/m) گزارش می‌شود. این تکنیک به آسانی و به‌طور غیر تهاجمی متوسط میزان سختی کبد را اندازه می‌گیرد.

میزان فعالیت فیزیکی بیماران نیز با استفاده از پرسشنامه MET در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شد.

روش تجزیه و تحلیل آماری: اطلاعات به دست آمده از پرسشنامه‌های یاد آمد 24 ساعته با استفاده از نرم‌افزار تغذیه‌ای (Nutritionist-4) مورد تجزیه و تحلیل قرار

در این مطالعه از بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی که دارای معیارهای ورود به مطالعه بوده و تمایل به همکاری داشتند، دعوت شد تا در پژوهش شرکت کنند. ابتدا توضیحات کامل در ارتباط با اهداف، فواید و عوارض جانبی احتمالی پژوهش که توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران تصویب شده بود، به تمامی شرکت کنندگان ارائه شد و از شرکت کنندگانی که تمایل به حضور در مطالعه داشتند رضایت نامه آگاهانه دریافت شد. از بین 78 نفر بیماری که در این طرح ثبت نام کردند نهایتاً با در نظر گرفتن معیارهای ورود به مطالعه 50 نفر انتخاب شدند. در طول فرایند مداخله دو نفر از گروه مداخله و چهار نفر از گروه کنترل خارج شده و نهایتاً 44 نفر وارد آنالیز نهایی شدند.

شرکت کنندگان بر اساس سن، جنس و شدت کبد چرب به صورت تصادفی در دو گروه مداخله و کنترل توزیع شدند. فرایند تصادفی سازی توسط متخصص آمار انجام شده و افراد شرکت کننده، مجریان طرح و نیز کارمندان شاغل در کلینیک کاملاً نسبت به گروه مداخله و کنترل بی اطلاع (کور) بودند. در شروع مطالعه (هفته صفر) پرسشنامه اطلاعات عمومی برای تمامی بیماران تکمیل شد. بیماران در گروه مداخله روزانه 4 عدد کپسول 500 میلی گرمی زنجبیل (19) (ساخت شرکت دارویی گیاهان سبز زندگی، ایران) و بیماران در گروه کنترل روزانه 4 عدد کپسول 500 میلی گرمی کپسول دارونما (نشاسته) دریافت کردند که از نظر ظاهری کاملاً مشابه مکمل زنجبیل بود. به بیماران توضیح داده شده بود روزانه دو عدد کپسول را یک ساعت پس از مصرف صبحانه و دو کپسول دیگر را یک ساعت پس از مصرف شام برای مدت 12 هفته مصرف کنند. در شروع مطالعه، به تمام بیماران برای مدت 3 هفته مکمل داده شد و در هر دوره مراجعه بیمار سری جدید مکمل به آن‌ها داده شد.

بیماران در هر دو گروه توصیه به رعایت یک رژیم غذایی تعدیل یافته و فعالیت فیزیکی طبق راهنمایی‌های منتشر شده برای افراد دارای اضافه‌وزن و چاق توسط NIH و North American Association for the Study of Obesity (20) شدند. بر طبق این توصیه توزیع مواد مغذی به نحوی بود که کمتر از 30٪ انرژی از چربی‌ها (10٪ از اسیدهای چرب اشباع (SFAs)، 15٪ از اسیدهای چرب با یک پیوند دوگانه (MUFAs) و 5٪ از اسیدهای چرب با چند پیوند دوگانه

جدول 1. ویژگی‌های فردی و اندازه‌های تن‌سنجی دو گروه پیش از

مداخله*			
متغیرها	گروه مداخله 23 نفر	گروه کنترل 21 نفر	P-value ^a
سن (y)	45/45 ± 2/31	45 ± 2/14	0/886
قد (cm)	168/33 ± 2/06	160/14 ± 2/48	0/015
وزن (kg)	86/49 ± 3/59	81/36 ± 2/96	0/285
نمایه توده بدنی	30/55 ± 0/95	31/53 ± 0/47	0/28
دور کمر (cm)	109/59 ± 1/19	102/54 ± 1/29	0/323
دور باسن (cm)	109/59 ± 1/46	106/73 ± 1/07	0/122
WHR	0/95 ± 0/01	0/96 ± 0/01	0/54

* مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار و سایر موارد به صورت درصد گزارش شده‌اند.

^a Student's t-test

اثر مکمل زنجبیل بر سطوح آنزیم‌های کبدی: سطح سرمی آنزیم کبدی ALT به عنوان پیامد اولیه مطالعه در هر دو گروه مداخله و کنترل کاهش معنی‌داری نسبت به شروع مطالعه داشت، اما این کاهش در گروه دریافت‌کننده زنجبیل در مقایسه با گروه دریافت‌کننده دارونما بیشتر بود ($P < 0/001$) (جدول 2)، همچنین تغییرات این شاخص بعد از تعدیل کردن نتایج نسبت به متغیرهای انرژی، فعالیت فیزیکی، WHR و BMI همچنان معنی‌دار باقی ماند. در پایان مطالعه، سطوح سرمی آنزیم‌های کبدی AST و GGT هم در گروه دریافت‌کننده مکمل و هم در گروه کنترل به طور معنی‌داری نسبت به ابتدای مطالعه کاهش یافت. بعد از تعدیل نتایج نسبت به متغیرهای مخدوش‌گر سطح آنزیم GGT در گروه دریافت‌کننده مکمل نسبت به گروه کنترل کاهش بیشتر و معنی‌دارتری نشان داد ولی این تفاوت بین دو گروه برای آنزیم کبدی AST معنی‌دار نبود. در انتهای این مطالعه مکمل‌یاری با زنجبیل در مقایسه با دارونما سبب کاهش معنی‌داری در سطح آنزیم‌های کبدی ALT و GGT شد اما سطح سرمی AST تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نشان نداد.

گرفت. نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف مورد ارزیابی قرار گرفت. مقایسه میانگین متغیرهای مخدوش‌کننده کمی بین دو گروه با آزمون Student's t-test بررسی گردید. مقایسه میانگین متغیرهای کمی در هر گروه با استفاده از آزمون Paired t-test صورت پذیرفت. جهت از بین بردن اثرات فاکتورهای مخدوش‌کننده از آزمون ANCOVA استفاده شد. در این پژوهش مقدار P-value کمتر از 0/05 از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت میانگین ($\pm$ انحراف معیار) و فراوانی (درصد) به ترتیب برای متغیرهای کمی نشان داده شده است. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه 20 انجام پذیرفت.

اجرای این تحقیق با هزینه دانشگاه علوم پزشکی تهران و با کد اخلاق 142458 اجرا گردید. این پژوهش در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی آمریکا با شماره NCT02535195 ثبت شده است.

• یافته‌ها

از بین افراد ثبت نام‌کننده در مطالعه پنجاه نفر دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند. در طول فرایند مداخله دو نفر از گروه مداخله به دلیل عدم تمایل به ادامه همکاری و چهار نفر از گروه کنترل (دو نفر به دلیل مهاجرت و دو نفر به دلیل عدم تمایل به ادامه همکاری) از مطالعه خارج شدند و 44 نفر شامل 23 نفر در گروه مداخله و 21 نفر در گروه کنترل وارد آنالیز نهایی شدند. مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران در جدول 1 خلاصه شده است.

88% از بیماران شرکت‌کننده در مطالعه، 12 هفته مداخله را با موفقیت به پایان رساندند. هیچ تفاوت معنی‌داری بین شاخص‌های دموگرافیک، وزن، BMI و دریافت‌های تغذیه‌ای (میزان دریافت انرژی، سلنیم، ویتامین D، ویتامین E، ویتامین C، امگا 3 و امگا 6)، فعالیت فیزیکی و نیز درجه استئاتوز و فیروز کبدی بین دو گروه در شروع مطالعه دیده نشد. اما تفاوت سطح سرمی آنزیم کبدی ALT در شروع مطالعه بین دو گروه معنی‌دار بود.

جدول 2. مقایسه غلظت سرمی آنزیم‌های کبدی در افراد شرکت کننده دو گروه دریافت کننده مکمل زنجبیل (گروه مداخله) و گروه دریافت کننده دارونما (گروه کنترل) قبل و پس از مطالعه*

متغیر	گروه مداخله (23 نفر)			گروه کنترل (21 نفر)			^a P-value	^b P-value
	P ₁	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	P ₂		
ALT (IU/L)	0/002	28/5 ± 0/97	36/59 ± 0/58	34/53 ± 0/29	30/82 ± 0/74	0/002	< 0/001	< 0/001
AST (IU/L)	0/005	31/67 ± 0/79	36/04 ± 0/69	33/49 ± 0/49	29/47 ± 0/91	0/003	0/02	0/886
GGT (IU/L)	0/026	30/26 ± 1/64	40/32 ± 2/32	44/45 ± 1/25	41/82 ± 0/35	0/022	< 0/001	< 0/001

* مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند.

P₁ و P₂ برای بیان مقایسه داخل گروهی^aP-value برای اثر بخشی مکمل با آزمون Student's t-test^bP-value برای اثر بخشی مکمل پس از تعدیل با آزمون ANCOVA تعدیل شده برای BMI، WHR، انرژی و میزان فعالیت بدنی.

تفاوت نسبت به ابتدای پژوهش با آزمون Paired t-test

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartateaminotransferase, GGT: g-glutamyltransferase

اثر مکمل زنجبیل بر میزان استئاتوز و فیروز کبدی:

میانگین $\pm$ انحراف معیار میزان استئاتوز و فیروز کبدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بین دو گروه مورد بررسی، قبل و پس از پژوهش در جدول 3 نشان داده شده است. در انتهای 12 هفته مطالعه بهبودی معنی‌داری در اکثر سطوح شاخص استئاتوز و فیروز کبدی در هر دو گروه دریافت کننده مکمل زنجبیل و دارونما مشاهده شد. در گروه

دریافت کننده مکمل زنجبیل میزان استئاتوز کبدی در مقایسه با گروه کنترل قبل و بعد از تعدیل نتایج نسبت به متغیرهای انرژی، فعالیت فیزیکی، WHR و BMI کاهش بیشتر و معنی‌دارتری نشان داد ($P < 0/001$). با این وجود تفاوت میزان تغییرات فیروز کبدی در گروه مداخله و کنترل معنی‌دار نبود ($P = 0/39$).

جدول 3. مقایسه میزان استئاتوز و فیروز کبدی در افراد شرکت کننده دو گروه دریافت کننده مکمل زنجبیل (گروه مداخله) و گروه دریافت کننده دارونما (گروه کنترل) قبل و پس از مطالعه

متغیر	گروه مداخله (23 نفر)			گروه کنترل (21 نفر)			^a P-value	^b P-value
	P ₁	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	P ₂		
استئاتوز کبدی (dB/m)	0/004	255/77 ± 7/88	307/81 ± 8	287/45 ± 7/17	276/35 ± 7/77	0/007	< 0/001	< 0/001
فیروز کبدی (kPa)	0/001	5/09 ± 0/41	7/02 ± 0/41	7/92 ± 0/46	7/15 ± 0/45	0/009	< 0/001	0/39

* مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شده‌اند.P₁ و P₂ برای بیان مقایسه داخل گروهی^aP-value برای اثر بخشی مکمل با آزمون Student's t-test^bP-value برای اثر بخشی مکمل پس از تعدیل با آزمون ANCOVA تعدیل شده برای BMI، WHR، انرژی و میزان فعالیت بدنی.

تفاوت نسبت به ابتدای پژوهش با آزمون Paired t-test

• بحث

با توجه به شواهد موجود، این مطالعه اولین کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده دوسوکور است که اثر زنجبیل را همراه با مداخله شیوه زندگی (رژیم غذایی و توصیه‌های ورزشی) بر آنزیم‌های کبدی، استئاتوز و فیروز کبدی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بررسی کرده است. در پژوهش حاضر مصرف روزانه 2 گرم مکمل زنجبیل به مدت 12 هفته سبب کاهش معنی‌داری در سطوح آنزیم‌های کبدی ALT و GGT و نیز استئاتوز کبدی شد.

پژوهش‌های پیشین که اثر مکمل زنجبیل را در نمونه‌های حیوانی و یا بیماران دیابتی و افراد دارای سندروم متابولیک بررسی کرده‌اند، مکانیسم‌های مختلفی برای اثرات سودمند زنجبیل عنوان نمودند. در مطالعه دیگر عبدالعظیم و همکاران نشان دادند در رت‌های دچار آسیب کبدی تجویز عصاره زنجبیل سبب کاهش معنی‌داری در سطوح آنزیم‌های کبدی ALT، AST، آلکالین فسفاتاز (ALP) و آرژیناز شد. همچنین بر پایه نتایج این مطالعه ترکیبات فعال موجود در زنجبیل قادر

به کاهش سطوح استرس اکسیداتیو و اعمال اثرات آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (21). مکانیسم دقیق این اثرات محافظتی هنوز به طور کامل مشخص نشده است، با این وجود محققان در مطالعات مختلف علل متعددی را بیان کرده‌اند. مقاومت به انسولین یکی از ریسک فاکتورهای مهم در پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی می‌باشد، شیدفر و همکاران در سال 2015 گزارش کردند که مصرف مکمل زنجبیل سبب کاهش شاخص‌های مرتبط با مقاومت به انسولین می‌شود (17). انسولین نقش‌های مختلفی در سوخت و ساز بدن از جمله اکسیداسیون اسیدهای چرب و متابولیسم کربوهیدرات‌ها ایفا می‌کند. در مقاومت به انسولین، عوامل مختلفی سبب فعال شدن لیپولیز و سرازیر شدن اسیدهای چرب به سمت کبد می‌شود که زمینه را برای ایجاد استئاتوز و آسیب کبدی فراهم می‌کند. مطالعه دیگری که توسط مظفری و همکاران انجام گرفت نشان داد که مصرف روزانه 3 گرم مکمل زنجبیل برای مدت 8 هفته سبب کاهش معنی‌داری در سطوح قند خون ناشتا و مقاومت به انسولین شد (22).

در این مطالعه ما موفق شدیم نشان دهیم که دریافت مکمل زنجبیل در مقایسه با گروه کنترل منجر به کاهش میزان استئاتوز کبدی می‌شود. این نتایج همسو با مطالعات پیشین است، البته مطالعات انسانی در این زمینه انجام نشده است و مطالعات حیوانی انجام شده نیز در رابطه با اثر عصاره زنجبیل می‌باشد.

بعد از تعدیل برای متغیرهای مخدوش گر، استئاتوز کبدی در گروه دریافت کننده مکمل زنجبیل کاهش بیشتر و معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان داد در حالی که فیبروز کبدی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نشان نداد. مکانیسم ایجاد استئاتوز و فیبروز کبدی شامل مجموعه‌ای از اختلالات می‌باشد که در نهایت سبب افزایش التهاب کبدی و به دنبال آن فعال‌سازی سلول‌های استلات کبدی شده و این سلول‌ها زمینه را برای فیبروز کبدی فراهم می‌کنند. مطالعات حیوانی که با هدف بررسی تأثیر عصاره زنجبیل بر روی مسیرهای آسیب کبدی انجام شد نشان داده است که ترکیبات فعال موجود در زنجبیل سبب تقویت سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی مانند گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون S ترانسفراز و کاهش محصولات حاصل از اکسیداسیون اسیدهای چرب مانند مالون دی‌آلدهید و میزان استئاتوز کبدی می‌شود (23، 24)، همچنین برخی مطالعات حیوانی نشان

داده است که زنجبیل قادر به کاهش میزان نکروز و فیبروز سلول‌های کبدی می‌باشد. مکانیسمی که برای این اثر محافظتی بیان شده است اثر بر روی فاکتور تکثیر سلول هسته‌ای آنتی‌ژن PCNA (Proliferating cell nuclear antigen) می‌باشد. آنتی‌ژن PCNA یک پروتئین هسته‌ای می‌باشد که در تنظیم فرایند تکثیر سلولی نقش دارد. در اختلالات آسیب کبدی مانند کبد چرب غیرالکلی و به ویژه سیروز کبدی میزان بیان PCNA افزایش می‌یابد که نهایتاً سبب افزایش بیش از حد و بدون کنترل تکثیر بافتی جهت جایگزینی با بافت آسیب دیده شده و سبب پیشرفت فیبروز کبدی می‌شود. درمان با زنجبیل سبب کاهش میزان بیان فاکتور PCNA شده و از تشدید فرایند فیبروز کبدی جلوگیری می‌کند (25). در پژوهش حاضر کاهش معنی‌داری در میزان فیبروز کبدی در گروه دریافت کننده مکمل زنجبیل نسبت به گروه دارونما مشاهده نشد. یکی از علل احتمالی برای این موضوع دوره کوتاه مداخله می‌باشد. به نظر می‌رسد بیشتر مداخلات دارویی و مکمل‌ها جهت اعمال تأثیر معنی‌دار بر سطوح فیبروز کبدی نیازمند حداقل دوره مداخله 6 ماهه می‌باشند.

یکی از محدودیت‌های این مطالعه عدم استفاده از روش بیوپسی کبدی جهت تشخیص کبد چرب بود. با توجه به تهاجمی بودن روش فوق محققان در این پروژه قادر به استفاده از آن نبودند، با این وجود مطالعات مختلفی به حساسیت و دقت بالای دستگاه فیبرو اسکن در تشخیص سفتی کبد اشاره کرده‌اند (26). همچنین به نظر می‌رسد جهت بررسی برخی پارامترهای مرتبط با کبد چرب مانند فیبروز کبدی نیاز به مدت مداخله طولانی‌تر می‌باشد. تاکنون هیچ مطالعه انسانی اثر مکمل زنجبیل را در بیماری کبد چرب بررسی نکرده است و پژوهش حاضر برای اولین بار نشان داد مکمل یاری با مکمل زنجبیل بعد از 12 هفته سبب کاهش معنی‌داری در سطوح برخی پارامترهای مرتبط با کبد چرب می‌شود.

در مجموع این کارآزمایی بالینی کنترل‌دار دوسوکور نشان داد که مکمل زنجبیل سبب افزایش اثر بخشی مداخله در شیوه زندگی (تعدیل رژیم غذایی و فعالیت بدنی) در مقایسه با مداخله در شیوه زندگی به تنهایی می‌شود. از آن جا که این مطالعه اولین کارآزمایی بالینی در ارتباط با اثر مکمل زنجبیل بر کبد چرب غیر الکلی بود پیشنهاد می‌شود مطالعاتی با حجم نمونه بالاتر و دوره مداخله طولانی‌تر صورت بگیرد.

سیاسگزاری

از مسئولین محترم مرکز تحقیقات کبد و گوارش بیمارستان بقیه‌الله و دانشگاه علوم پزشکی تهران برای تأمین هزینه‌ها و نیز شرکت گیاهان سبز زندگی جهت تأمین

مکمل‌های این طرح سپاسگزاری می‌شود. این طرح برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد آقای مه‌رآن رحیم‌لو بود.

References

- Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;11(1):1-16.
- Feldstein AE, editor Novel insights into the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Seminars in liver disease*; 2010.
- Adams LA, Waters OR, Knuiman MW, Elliott RR, Olynyk JK. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am j Gastro*. 2009;104(4):861-7.
- Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nagata C, Takeda J, Sarui H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *WJG*. 2007;13(10):1579-84.
- Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Seminars in liver disease*. 2008;28(4):339-50.
- Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J. Clin. Gastroenterol*. 2006;40 Suppl 1:S5-10.
- Utzschneider KM, Kahn SE. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*. 2006;91(12):4753-61.
- Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol: WJG*. 2008;14(2):193.
- Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol*. 2012;56(1):255-66.
- Liu ZL, Xie LZ, Zhu J, Li GQ, Grant SJ, Liu JP. Herbal medicines for fatty liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:Cd009059.
- Sahebkar A. Potential efficacy of ginger as a natural supplement for nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol: WJG*. 2011;17(2):271-2.
- Langner E, Greifengberg S, Gruenwald J. Ginger: history and use. *Advances in therapy*. 1998;15(1):25-44.
- Thomson M, Al-Qattan KK, Al-Sawan SM, Alnaqeeb MA, Khan I, Ali M. The use of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 2002;67(6):475-8.
- Bhandari U, Kanojia R, Pillai KK. Effect of ethanolic extract of *Zingiber officinale* on dyslipidaemia in diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2005;97(2):227-30.
- Grzanna R, Lindmark L, Frondoza CG. Ginger--an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *J Med Food*. 2005;8(2):125-32.
- Arablou T, Aryaeian N, Valizadeh M, Sharifi F, Hosseini A, Djalali M. The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(4):515-20.
- Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Khandouzi N, Hosseini S, Shidfar S. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on glycemic markers in patients with type 2 diabetes. *J Complement Integr Med*. 2015;12(2):165-70.
- Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2012;57(2):545-53.
- Khandouzi N, Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Hosseini P, Mir Taheri M. The effects of ginger on fasting blood sugar, hemoglobin a1c, apolipoprotein B, apolipoprotein a-I and malondialdehyde in type 2 diabetic patients. 2015; 14(1):131-40.
- Initiative NOE, Heart N, Institute B, Obesity NAAftSo, Identification EPot, Overweight To, et al. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: *NHLBI*; 2002.
- Abdel-Azeem AS, Hegazy AM, Ibrahim KS, Farrag AR, El-Sayed EM. Hepatoprotective, antioxidant, and ameliorative effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and vitamin E in acetaminophen treated rats. *J. Diet. Suppl*. 2013;10(3):195-209.
- Mozaffari-Khosravi H, Talaei B, Jalali BA, Najarzadeh A, Mozayan MR. The effect of ginger powder supplementation on insulin resistance and glycemic indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2014;22(1):9-16.
- Mohamed OI, El-Nahas AF, El-Sayed YS, Ashry KM. Ginger extract modulates Pb-induced hepatic oxidative stress and expression of antioxidant gene transcripts in rat liver. *Pharmaceutical biology*. 2015:1-9.
- Nwozo SO, Osunmadewa DA, Oyinloye BE. Anti-fatty liver effects of oils from *Zingiber officinale* and *Curcuma longa* on ethanol-induced fatty liver in rats. *J. Integr. Med*. 2014;12(1):59-65.
- Abdulaziz Bardi D, Halabi MF, Abdullah NA, Rouhollahi E, Hajrezaie M, Abdulla MA. In vivo evaluation of ethanolic extract of *Zingiber officinale* rhizomes for its protective effect against liver cirrhosis. *BioMed Res. Int.*. 2013;2013:918460.
- Malekzadeh R, Poustchi H. Fibroscan for assessing liver fibrosis: An acceptable alternative for liver biopsy: Fibroscan: an acceptable alternative for liver biopsy. *Hepat*. 2011;11(3):157.

Effect of Ginger Supplementation on Liver Enzymes, Hepatic Fibrosis and Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double Blind Randomized-controlled Clinical Trial

Rahimlou M¹, Yari Z², Hekmatdoost A³, Alavian M⁴, Keshavarz A^{*5}

- 1- M.Sc in Nutrition Sciences, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
- 2- M.Sc in Nutrition Sciences, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran
- 3- Associate Prof, Dept. of Clinical Nutrition & Dietetics, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran
- 4- Prof, Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Baqiyatallh University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 5- *Corresponding author: Prof, Dept. of Nutrition and Biochemistry, Faculty of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, E-mail: s_akeshavarz@yahoo.com

Received 2 Oct, 2015

Accepted 17 Jan, 2016

Background and Objectives: Non-alcoholic fatty liver disease is one of the most common chronic liver diseases thorough the world. The pathogenesis of non-alcoholic fatty liver is closely associated with obesity and insulin resistance. There is evidence suggesting a relationship between ginger intake and NAFLD risk factor management. The objective of present study was to evaluate the effect of supplementation with ginger on liver enzymes, hepatic fibrosis and steatosis in patients with NAFLD.

Materials and Methods: In this double-blind randomized clinical trial, 50 patients with NAFLD were divided into two groupsand receiving daily 2 gram ginger or placebo for 12 weeks. Both groups were advised to follow an energy-balanced diet and recommended to perform physical activity. Liver enzymes and hepatic fibrosis and steatosis were assessed at the baseline and at the end of the study. The SPSS 20th software was used for data analysis.

Results: Among the 50 volunteers, 23 patients in the treatment group and 21 patients in the control group completed the study. At baseline no significant differences were seen in the background variables between the two groups. Ginger supplementation compared to placebo resulted in a significant reduction in alanine aminotransferase, γ -glutamyl transferase and hepatic steatosis grade (P -value < 0.001). We did not find any significant effect of taking ginger supplements on the levels of hepatic fibrosis and aspartate aminotransferase (P -value = 0.39, P -value – 0.886, respectively).

Conclusion: This study showed that ginger flaxseed supplementation can act as a new therapeutic approach in NAFLD management

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, Ginger, Hepatic fibrosis, Liver enzymes