

بررسی اثر مکمل زنجبیل بر ریسک فاکتورهای مرتبط با بیماری های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

مهران رحیملو^{۱*}، هدی احمدنیا^۲، آریتا حکمت دوست^۳، سید موید علویان^۴، سید علی کشاورز^{۵*}

- (۱) گروه علوم تغذیه، دانشکده تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
(۲) مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان بقیه الله (ع.ج)، تهران، ایران
(۳) گروه علوم بهداشتی در تغذیه، دانشکده تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
(۴) گروه تغذیه بالینی، دانشکده تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۴/۹/۱۴

تاریخ دریافت: ۹۴/۷/۶

چکیده

مقدمه: کبد چرب غیرالکلی یکی از بیماری های مزمن شایع می باشد که به دلیل عواملی مانند چاقی شکمی، مقاومت به انسولین، دیابت نوع دو و دیسلیپیدمیا ایجاد می شود. در مطالعات پیشین اثرات سودمند زنجبیل بر روی شاخص های مرتبط با سندروم متابولیک نشان داده شده است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر مکمل زنجبیل بر شاخص های مرتبط با بیماری های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه که به شکل کارآزمایی بالینی دو سوکور انجام شد، ۵۰ بیمار مبتلا به کبد چرب غیرالکلی در دو گروه مداخله و شاهد برای مدت ۱۲ هفته روزانه ۲ گرم مکمل زنجبیل یا دارونما دریافت کردند. هر دو گروه توصیه به تعدیل رژیم غذایی و انجام فعالیت فیزیکی شدند. سطوح شاخص های التهابی، پروفایل لیپیدی، قند خون ناشتا و انسولین در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه گیری شد.

یافته های پژوهش: مکمل یاری با زنجبیل سبب کاهش معنی داری در سطوح شاخص های التهابی، قند خون ناشتا، مقاومت به انسولین و تری گلیسرید شد، با این وجود سطوح توتال کلسترول، HDL کلسترول و LDL کلسترول بین دو گروه تفاوت معنی داری نکرد.

بحث و نتیجه گیری: مکمل یاری زنجبیل در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی سبب بهبود برخی ریسک فاکتور های مرتبط با بیماری های قلبی عروقی شد.

واژه های کلیدی: کبد چرب غیرالکلی، بیماری های قلبی عروقی، زنجبیل، شاخص های التهابی، مقاومت به انسولین

* نویسنده مسئول: گروه علوم تغذیه، دانشکده تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

Email: s_akeshavarz@yahoo.com

Copyright © 2017 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

مقدمه

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) به صورت تجمع بیش از ۵٪ چربی در هپاتوسیت ها تعریف می شود (۱). و طیف وسیعی از آسیب های کبدی از جمله استئاتوز ساده تا استئاتوهپاتیت (NASH: Non-Alcoholic steatohepatitis)، فیروز، مرحله نهایی بیماری کبد و حتی سرطان سلول های کبدی را در برمی گیرد (۲، ۳). آمار ابتلا جهانی به این بیماری در مطالعات مختلف بین ۵ تا ۲۰ درصد در افراد سالم و بیش از ۴۰ درصد در افراد چاق و بیماران مبتلا به دیابت نوع دو گزارش شده است (۴). طیف گسترده ای از بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی چاق و یا مبتلا به دیابت نوع دو می باشند. یکی دیگر از ویژگی های بالینی مشاهده شده در این بیماران دیسلیپیدمی (افزایش سطوح تری گلیسرید، کاهش HDL و افزایش سطح LDL) می باشد. شواهد زیادی نشان می دهد که بیماری کبد چرب غیرالکلی یکی از نشانگر های سندروم متابولیک می باشد (۵، ۶). بیماری کبد چرب غیرالکلی سبب اختلال در اندوتلیال عروقی شده و یکی از مارکرهای اولیه آترواسکلروز می باشد (۷، ۸). در مقایسه با افراد کنترل فاقد استئاتوز بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی کاهش معنی داری در میزان وازودیلاتاسیون عروقی نشان می دهند که ارتباط خطی با شدت کبد چرب داشته و مستقل از اثر سن، جنس و شاخص توده بدنی می باشد. همچنین همین مطالعه نشان داد که خطر ده ساله مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی عروقی (محاسبه شده با شاخص فرامینگام) در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی افزایش می یابد (۷). افزایش ضخامت سطح داخلی رگ کاروتید (IMT) یکی دیگر از مارکرهای آترواسکلروز می باشد که در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نسبت به گروه شاهد افزایش می یابد (۹-۱۱). نتایج حاصل از اکوکاردیوگرافی بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نشان دهنده اختلال در عملکرد بطن چپ می باشد (۱۲). همچنین اندازه گیری انرژی پایه در این بیماران با استفاده از روش magnetic resonance spectroscopy نشان دهنده اتلاف انرژی پایه می

باشد (۱۳). همچنین در بیماران تحت درمان با آنژیوگرافی، کبد چرب غیرالکلی سبب شدت بیشتر آسیب عروقی می شود که این اثر مستقل از ریسک فاکتورهای شناخته شده این بیماری می باشد (۱۴). به طور کلی بررسی های گذشته نشان داده است که در مقایسه با افراد نرمال، بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی ریسک بالایی برای ابتلا به اختلالات مرتبط با آترواسکلروز مانند سفتی دیواره رگ ها، افزایش تعداد پلاک های آترواسکلروزی و سطوح پلاسمایی بالایی فاکتورهای التهابی را دارند (۱۵).

زنجبیل که ریشه گیاه *zingiber officinale* می باشد یکی از گیاهان دارویی پرطرفدار در بیشتر کشورهای جهان می باشد. این گیاه دارای ترکیبات فعال مختلفی مانند شاگول ها و جینجرول می باشد و در طب سنتی کشور های مختلف جهت درمان بیماری های مزمن کاربرد دارد (۱۶، ۱۷). مطالعات مختلف نشان داده اند که ترکیبات فعال موجود در این گیاه دارای اثرات مفید مختلف می باشد. بر اساس نتایج مطالعات پیشین زنجبیل توانایی عمل به عنوان یک آنتی اکسیدان را دارا می باشد (۱۸-۲۰).

در سال های اخیر مطالعاتی که بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع دو و هایپرلیپیدمی انجام شد نشان داد که زنجبیل توانایی کاهش میزان مقاومت به انسولین و سطوح تری گلیسرید را دارد، این عوامل به ویژه مقاومت به انسولین یکی از ریسک فاکتورهای اصلی در شکل گیری بیماری کبد چرب غیرالکلی می باشد (۲۱، ۲۲).

با توجه به عدم انجام 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 یاری با پودر زنجبیل بر روی شاخص های مرتبط با بیماری های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی انجام دهیم.

مواد و روش ها

پژوهش حاضر یک کارآزمایی بالینی دو سوکور بر روی بیماران مبتلا به کبد چرب مراجعه کننده به مرکز کبد و گوارش بیمارستان بقیه الله الاعظم می باشد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: وجود استئاتوز در آزمایش فیبرواسکن کبدی و بالا بودن غلظت آنزیم کبدی (آلانین آمینوترانسفراز (ALT) بالاتر از ۱,۵ برابر نرمال، عدم ابتلا به بیماری های مزمن، عدم مصرف الکل، عدم مصرف قرص های هپاتو توکسیک و یا هر نوع مکمل موثر بر سطوح آنزیم های کبدی، عدم انجام عمل جراحی کاهش وزن در یکسال گذشته یا رژیم های سخت کاهش وزن در سه ماه گذشته. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: باردار شدن در طول مطالعه، عدم تمایل به ادامه پروژه و عدم مصرف بیش از ۱۰٪ مکمل های داده شده در هر بار پیگیری بود. با توجه به مطالعه Malaguarnera و همکاران (۲۳) و با در نظر گرفتن خطای نوع اول ($\alpha = 0.05$) و خطای نوع دوم ($\beta = 20$) تعداد نمونه در هر گروه ۲۰ نفر انتخاب شد که با در نظر گرفتن میزان ریزش حدود ۲۰ درصد حجم نمونه ۲۵ نفر در هر گروه تخمین زده شد.

در این مطالعه از تمامی شرکت کنندگان فرم رضایت نامه جهت شرکت در مطالعه گرفته شد. شرکت کنندگان بر اساس سن، جنس و شدت کبد چرب به صورت تصادفی در دو گروه مداخله و کنترل توزیع شدند. اطلاعات آنتروپومتریک شامل وزن، قد، دور کمر و دور باسن با دقت زیاد و توسط یک نفر برای تمامی شرکت کنندگان اندازه گیری شد. شاخص توده بدنی BMI برای بیماران از تقسیم وزن بر مجذور قد به متر مربع و نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) از طریق تقسیم دور کمر به دور باسن محاسبه شد. در شروع مطالعه به هر کدام از بیماران به اندازه مصرف چهار هفته مکمل زنجبیل یا پلاسبو داده شد و این روند در هفته های چهارم و هشتم تکرار شد. از بیماران خواسته شد روزانه ۲ گرم مکمل زنجبیل (ساخت شرکت دارویی گیاهان سبز زندگی) یا پلاسبو (نشاسته) مصرف کنند. دستور العمل مصرف کپسول ها به این شکل بود که بیماران توصیه به مصرف ۲ عدد مکمل ۵۰۰ میلی گرمی یک ساعت بعد از وعده صبحانه و ۲ عدد بعد از

وعده شام می شدند. از بیماران خواسته شد که در مراجعه های بعدی ظرف مربوط به مکمل ها را با خود بیاورند، همچنین در طول مدت مداخله، مصرف مکمل ها از طریق تماس تلفنی یا پیامک به بیماران تذکر داده می شد. در صورتی که بیماری در هر مراجعه بیش از ۱۰ درصد مکمل های خود را مصرف نمی کرد از مطالعه خارج می شد. بیماران در هر دو گروه توصیه به رعایت یک رژیم غذایی تعدیل یافته و فعالیت فیزیکی طبق راهنمایی های منتشر شده برای افراد دارای اضافه وزن و چاق توسط NIH و North American Association for the Study of Obesity (۲۴) و نیز انجام ورزش به میزان ۳۰ دقیقه در روز سه بار در هفته شدند. در این مطالعه به منظور بررسی رژیم غذایی بیماران از نظر دریافت درشت و ریزمغذی ها در ابتدای مطالعه و پایان هفته دوازدهم از بیماران سه روز یادآمد خوراک ۲۴ ساعته شامل یک روز تعطیل و دو روز غیر تعطیل از طریق مصاحبه حضوری و تلفنی تکمیل شد. تجزیه و تحلیل پرسشنامه های یادآمد خوراک ۲۴ ساعته با استفاده از نرم افزار تغذیه ای Nutritionist IV (N4) و میزان فعالیت فیزیکی از طریق پرسشنامه MET صورت پذیرفت. جهت انجام تست های بیوشیمیایی از تمامی بیماران با رعایت ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی در ابتدا و انتهای مطالعه نمونه خونی دریافت شد. تعیین غلظت فاکتورهای التهابی سرم با روش الایزا (ELISA) با استفاده از کیت های شرکت پارس آزمون برای اندازه گیری hs-CRP و شرکت eBioscience برای $TNF-\alpha$ انجام شد. سطوح قند خون ناشتا با استفاده از روش رنگ سنجی آنزیمی بر اساس روش گلوکز اکسیداز و دستگاه اتوآنالیزر سنجیده شد، همچنین غلظت انسولین سرم با استفاده از کیت الایزا ساخت شرکت Monobind اندازه گیری شد. برای محاسبه مقاومت به انسولین از فرمول مدل هموستاز (HOMA-IR-IR) و برای اندازه گیری غلظت تری گلیسرید و HDL از کیت شرکت پارس آزمون و به روش رنگ سنجی آنزیمی استفاده شد، همچنین غلظت کلسترول تام با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون و به روش فتومتری و محاسبه

غلظت LDL نیز با استفاده از فرمول Friedewald انجام شد.

روش تجزیه و تحلیل آماری

داده ها به صورت میانگین (\pm انحراف معیار) و فراوانی (درصد) به ترتیب برای متغیرهای کمی و کیفی نشان داده شده است. نرمال بودن توزیع داده ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف ارزیابی شد. جهت مقایسه متغیرهای کیفی مخدوش کننده بین دو گروه از آزمون Chi square استفاده شد و مقایسه میانگین متغیرهای مخدوش کننده کمی بین دو گروه با آزمون Student's t-test بررسی گردید. جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمی در هر گروه، از آزمون Paired t-test استفاده شد. جهت از بین بردن اثرات فاکتورهای مخدوش کننده از آزمون ANCOVA استفاده شد. در این پژوهش مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام پذیرفت. اجرای این تحقیق پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران با کد اخلاق ۲۷۲۶۵ اجرا گردید. اجرای این تحقیق با هزینه دانشگاه علوم پزشکی تهران با کد اخلاق ۱۴۲۴۵۸-۹۲۱۱۴۶۸۰۰۲۱-۱۴۲۴۵۸ اجرا گردید. این پژوهش در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی آمریکا با شماره NCT02535195 ثبت شد.

یافته های پژوهش

بررسی نحوه توزیع متغیرها نشان داد که همه متغیرها دارای توزیع نرمال بودند. در شروع مطالعه تفاوت معنی داری بین متغیرهای وزن، قد، دور کمر و دور باسن

بین دو گروه مشاهده نشد (جدول ۱). در طول فرایند مداخله دو نفر از گروه مداخله به دلیل عدم تمایل و چهار نفر از گروه کنترل (دو نفر به دلیل مسافرت و دو نفر به دلیل عدم تمایل به ادامه همکاری) از مطالعه خارج شدند و ۴۴ نفر شامل ۲۳ نفر در گروه مداخله و ۲۱ نفر در گروه کنترل وارد آنالیز نهایی شدند. هشتاد و هشت درصد بیماران شرکت کننده در مطالعه ۱۲ هفته مداخله را با موفقیت به پایان رساندند. هیچ تفاوت معنی داری بین دریافت های تغذیه ای (میزان دریافت انرژی، سلنیم، ویتامین D، ویتامین E، ویتامین C، امگا ۳ و امگا ۶) و فعالیت فیزیکی بین دو گروه در شروع مطالعه دیده نشد. بعد از تعدیل نتایج نسبت به متغیرهای مخدوش گر (شاخص توده بدنی (BMI)، نسبت دور کمر به دور باسن (WHR)، انرژی دریافتی و میزان فعالیت فیزیکی) سطوح قند خون ناشتا و شاخص مقاومت نسبت به انسولین در هر دو گروه دریافت کننده مکمل زنجبیل و پلاسبو نسبت به ابتدای مطالعه کاهش یافت ولی این کاهش در گروه زنجبیل بیشتر بود ($P < 0/05$) (جدول ۲). همچنین مکمل یاری با زنجبیل سبب کاهش معنی دار و بیشتری در سطوح فاکتورهای التهابی $TNF-\alpha$ ($P = 0/02$) و hs-CRP ($P = 0/032$) نسبت به دارونما شد (جدول ۳). در مقایسه با دارونما مکمل زنجبیل سطوح تری گلیسرید را به طور معنی داری کاهش داد ($P = 0/003$)، با این وجود تفاوت معنی داری بین سطوح توتال کلسترول، HDL کلسترول و LDL بین دو گروه دیده نشد.

جدول شماره ۱: ویژگی های فردی و اندازه های تن سنجی دو گروه پیش از مداخله *

متغیرها	گروه مداخله نفر ۲۴	گروه شاهد نفر ۲۲	^a P-value
سن (y)	۴۵/۴۵ \pm ۲/۳۱	۴۵ \pm ۲/۱۴	۰/۸۸۶
قد (cm)	۱۶۸/۳۳ \pm ۲/۰۶	۱۶۰/۱۴ \pm ۲/۴۸	۰/۰۱۵
وزن (kg)	۸۶/۴۹ \pm ۳/۵۹	۸۱/۳۶ \pm ۲/۹۶	۰/۲۸۵
دور کمر (cm)	۱۰۹/۵۹ \pm ۱/۱۹	۱۰۲/۵۴ \pm ۱/۲۹	۰/۳۲۳
دور باسن (cm)	۱۰۹/۵۹ \pm ۱/۴۶	۱۰۶/۷۳ \pm ۱/۰۷	۰/۱۲۲

* مقادیر بصورت میانگین \pm انحراف معیار و سایر موارد بصورت درصد گزارش شده اند.

^a Student's t-test

جدول شماره ۲: تغییرات ویژگی های بالینی بیماران در طول مطالعه بر اساس گروه های مداخله و کنترل*

متغیر	گروه مداخله (۲۳ نفر)		گروه شاهد (۲۱ نفر)		^a P-value	^b P-value
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه		
قند خون ناشتا (mg/dl)	۱۰۱/۱۶ ± ۲۰/۱۶	۹۲/۸۸ ± ۳/۹۷	۱۰۳/۸۶ ± ۱۸/۲۹	۱۰۰/۶۲ ± ۲۶/۲۸	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱
تری گلیسرید (mg/dl)	۲۱۸/۰۴ ± ۱۷/۱۲	۱۶۳/۴۰ ± ۱۱/۳۰	۲۱۴/۳۱ ± ۱۱/۹	۲۰۴/۸۱ ± ۱۲/۹۱	۰/۰۰۳	۰/۰۰۳
توتال کلسترول (mg/dl)	۲۰۸/۶۳ ± ۹/۹۷	۱۸۷/۶۷ ± ۸/۵۲	۱۶۶/۸۷ ± ۷/۹۰	۱۵۲/۵۴ ± ۷/۶۵	۰/۳۹۱	۰/۰۴۴
HDL سرم (mg/dl)	۴۱/۳۶ ± ۱/۵۴	۴۳/۲۷ ± ۱/۲۷	۴۴/۰۴ ± ۱/۱۲	۴۴/۱۳ ± ۱/۲۸	۰/۳۱	۰/۶۴
LDL سرم (mg/dl)	۱۲۲/۴۱ ± ۸/۶۷	۱۰۹/۵ ± ۶/۵۹	۹۲/۰۷ ± ۸/۹۲	۹۱/۹۱ ± ۱۰/۱۴	۰/۵۰۳	۰/۸۰۸
انسولین سرم (pmol/l)	۷۱/۳۹ ± ۳۳/۳۴	۵۷/۹۲ ± ۲۹/۱۷	۷۵/۶۳ ± ۲۴/۳۱	۶۸/۸۲ ± ۲۲/۹۲	۰/۰۱	۰/۰۱۴
HOMA-IR	۲/۵۹ ± ۱/۵	۱/۹۴ ± ۱/۱	۲/۸ ± ۱/۱	۲/۴۲ ± ۰/۹	۰/۰۴۶	۰/۰۵

* مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند.

^a P-value برای اثر بخشی مکمل با آزمون Student's t-test برای گروه مداخله و کنترل^b P-value برای اثر بخشی مکمل پس از تعدیل با آزمون ANCOVA تعدیل شده برای WHR، BMI، انرژی و میزان فعالیت بدنی.

تفاوت نسبت به ابتدای پژوهش با آزمون Paired t-test برای گروه مداخله و کنترل

جدول شماره ۳: تغییرات میزان شاخص های التهابی در طول مطالعه بر اساس گروه های مداخله و کنترل*

متغیر	گروه مداخله (۲۳ نفر)		گروه شاهد (۲۱ نفر)		^a P-value	^b P-value
	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه	انتهای مطالعه		
hs-CRP (ng/mL)	۴/۶۲ ± ۰/۱۴	۳/۴۲ ± ۰/۱۲	۴/۷۹ ± ۰/۱۸	۴/۴۴ ± ۰/۱۶	۰/۰۰۵	۰/۰۳۲
TNF-α (pg/mL)	۴/۶۸ ± ۰/۳۷	۳/۵۲ ± ۰/۳۸	۳/۰۳ ± ۰/۲۱	۲/۸۸ ± ۰/۲۱	۰/۰۳	۰/۰۲

* مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده اند.

^a P-value برای اثر بخشی مکمل با آزمون Student's t-test برای مقایسه میانگین بین دو گروه^b P-value برای اثر بخشی مکمل پس از تعدیل با آزمون ANCOVA تعدیل شده برای WHR، BMI، انرژی و میزان فعالیت بدنی.

تفاوت نسبت به ابتدای پژوهش با آزمون Paired t-test برای مقایسه بین دو گروه

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه اولین کارآزمایی بالینی دو سوکور بود که اثر مکمل یاری با پودر زنجبیل را بر روی ریسک فاکتورهای بیماری های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی مورد ارزیابی قرار داد. در این مطالعه مکمل یاری با پودر زنجبیل در مقایسه با پلاسبو سبب کاهش معنی دار در سطوح فاکتورهای التهابی، قندخون ناشتا، مقاومت به انسولین و میزان تری گلیسرید سرم شد. مطالعات گذشته ارتباط معنی داری بین کبد چرب غیرالکلی و ریسک فاکتورهای بیماری های قلبی عروقی نشان داده اند (۲۵). مقاومت به انسولین یکی از ریسک فاکتورهای مهم در پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی می باشد. اختلال در عملکرد انسولین سبب آسیب به مسیر متابولیسم کربوهیدرات ها و چربی ها شده و زمینه را برای سرازیر شدن اسیدهای چرب به سمت کبد، افزایش سنتز و ذخیره تری گلیسرید و نهایتاً افزایش سطوح التهاب و استئاتوز در

کبد فراهم می کند (۲۶). در مطالعه ای که بر روی بیماران دیابتی انجام شد نشان داده شد که مصرف مکمل زنجبیل سبب تعدیل سطوح شاخص های مرتبط با مقاومت به انسولین می شود (۲۲). همچنین مظفری و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که مصرف روزانه ۲ گرم مکمل پودر زنجبیل سبب کاهش سطوح قند خون ناشتا و شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR) شد (۲۷).

نوع رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی تاثیر به سزایی در بهبودی بیماری کبد چرب و ریسک فاکتورهای قلبی عروقی مرتبط با آن دارد (۲۸). از این رو در این مطالعه جهت تعدیل اثر این دو متغیر و نیز رعایت اخلاق در پژوهش به هر دو گروه توصیه های تغذیه ای و فعالیت فیزیکی کاملاً مشابهی داده شد. در این مطالعه تغییر در رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی سبب کاهش سطوح برخی ریسک فاکتورهای مرتبط با بیماری های قلبی عروقی در گروه مداخله و کنترل شد، با این وجود این

کاهش در گروه دریافت کننده مکمل زنجبیل بیشتر بود.

یکی دیگر از عواملی که در شکل گیری کبد چرب غیرالکلی نقش مهمی ایفا می کند سطوح فاکتورهای التهابی می باشد. مطالعات پیشین نشان داده اند که در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی پلی مورفیسم 238 $TNF-\alpha$ شایع می باشد و میزان بیان آن در این بیماران افزایش پیدا می کند (۲۹). $TNF-\alpha$ از طریق مکانیسم های مختلفی مانند اختلال در عملکرد رستپورهای انسولین و تشدید التهاب سیستمیک در بدن زمینه را برای مقاومت به انسولین و افزایش تولید فراورده های جانبی ناشی از اکسیداسیون اسید های چرب آزاد مانند مالون دی آلدئید فراهم می کند (۳۰). بنابراین کاهش سطوح $TNF-\alpha$ و سایر فاکتورهای التهابی می تواند یکی از اهداف درمانی در بیماران NAFLD باشد. در پژوهش حاضر مصرف مکمل زنجبیل سبب کاهش معنی داری در سطوح فاکتورهای التهابی $TNF-\alpha$ و hs-CRP شد که این یافته موافق با مطالعات پیشین بود (۳۱، ۳۲). اختلال پروفایل لیپیدی در بیماری کبد چرب به ویژه در مراحل پیشرفته بیماری شایع می باشد. افزایش LDL-C و کاهش HDL-C در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی شایع می باشد. علل مختلفی برای این موضوع عنوان شده است که مقاومت به انسولین یکی از مهمترین آن ها می باشد (۳۳، ۳۴). در مطالعه عربلو و همکاران بر روی بیماران دیابتی، مصرف روزانه ۱۶۰۰ میلی گرم مکمل زنجبیل برای مدت ۱۲ هفته سبب کاهش معنی داری در سطوح تری گلیسرید و کلسترول توتال سرم شد اما سطوح LDL-C و HDL-C تغییری معنی داری نکرد (۲۱). در مطالعه حاضر میزان تری گلیسرید سرم

در گروه دریافت کننده مکمل زنجبیل کاهش بیشتری نسبت به گروه کنترل نشان داد ولی این کاهش برای سطوح توتال کلسترول، LDL-C و نیز افزایش HDL-C معنی دار نبود. از محدودیت های این مطالعه می توان به عدم استفاده از بیوپسی برای تشخیص NAFLD که روش استاندارد تشخیص این بیماری است، اشاره کرد. در واقع از آنجایی که بیوپسی یک روش تهاجمی است ما قادر به اجرای آن نبودیم و درجه فیروز و استئاتوز کبدی توسط دستگاه فایبراسکن (الاستوگرافی اولتراسونیک) اندازه گیری شد. این تکنیک به آسانی و بطور غیر تهاجمی متوسط میزان سختی (Stiffness) کبد را اندازه گیری می کند (۳۵). تعیین سازوکار دقیق اثر مکمل زنجبیل بر سطوح شاخص های مرتبط با ریسک فاکتور های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی نیازمند انجام مطالعات بیشتر و با جمعیت آماری بالاتر می باشد. تاکنون هیچ مطالعه انسانی اثر مکمل زنجبیل بر روی بیماری کبد چرب غیرالکلی را بررسی نکرده است و پژوهش حاضر برای اولین بار نشان داد مکمل یاری با پودر زنجبیل بعد از ۱۲ هفته سبب کاهش معنی داری در سطوح برخی پارامترهای مرتبط با ریسک فاکتورهای بیماری های قلبی عروقی در بیماران با کبد چرب می شود.

سپاسگزاری

از مسئولین محترم دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز تحقیقات کبد و گوارش بیمارستان بقیه الله برای تأمین هزینه ها و نیز شرکت گیاهان سبز زندگی جهت تأمین مکمل های این طرح سپاسگزاری می شود. این طرح برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد می باشد.

References

1. Baranova A, Younossi Z. Adipokines in non-alcoholic fatty liver diseases. Totowa NJ Humana Publication 2006; p.232.
2. Dewit NJ, Afman LA, Mensink M, Muller M. Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2012; 57:1370-3.

3. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. Clin liver Dis 2007; 11:1-16.
4. Kelishadi R, Farajian S, Mirlohi M. Probiotics as a novel treatment for non-alcoholic Fatty liver disease a systematic review on the current evidences. Hepat Month 2013; 13:41-6.

5. Dadamo E, Cali AM, Weiss R, Santoro N, Pierpont B, Northrup V, et al. Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents. *Diabetes Care* 2010;33:1817-22.
6. Kotronen A, Ykijarvinen H. Fatty liver a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:27-38.
7. Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:473-80.
8. Schindhelm RK, Diamant M, Bakker SJ, Van Dijk RA, Scheffer PG, Teerlink T, et al. Liver alanine aminotransferase insulin resistance and endothelial dysfunction in normotriglyceridaemic subjects with type 2 diabetes mellitus. *European J Clin Invest* 2005;35:369-74.
9. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Zoppini G, Falezza G. Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care* 2004;27:498-500.
10. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1045-50.
11. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Zenari L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest* 2006;29:55-60.
12. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, Knobler H, Azoulai O, Lutaty G, et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:949-55.
13. Perseghin G, Lattuada G, Decobelli F, Esposito A, Belloni E, Ntali G, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 2008;47:51-8.
14. Mirbagheri SA, Rashidi A, Abdi S, Saedi D, Abouzari M. Liver: an alarm for the heart? *Liver Int* 2007;27:891-4.
15. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation* 2008;118:277-83.
16. Moreira DdL, Teixeira SS, Monteiro MHD, Deoliveira ACA, Paumgarten FJ. Traditional use and safety of herbal medicines. *Rev Brasileira Farmaco* 2014;24:248-57.
17. Sahebkar A. Potential efficacy of ginger as a natural supplement for nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2011;17:271-2.
18. Thomson M, Alqattan K, Alsawan S, Alnaqeeb M, Khan I, Ali M. The use of ginger *Zingiber officinale* Rosc as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. *Prosta Leukot Essent Fatty Acids* 2002;67:475-8.
19. Bhandari U, Kanojia R, Pillai KK. Effect of ethanolic extract of *Zingiber officinale* on dyslipidaemia in diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2005;97:227-30.
20. Grzanna R, Lindmark L, Frondoza CG. Ginger-an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *J Med Food* 2005;8:125-32.
21. 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;65:515-20.
22. 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 Comple Integ Med* 2015;12:165-70.
23. 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. Diges Dis Sci2012;57:545-53.
24. Turner M, Burns SM, Knight L, Ward K, Garo A, Morris T, et al. Weight management practices among heart and vascular health care providers in an ambulatory setting. Medsurg Nurs2012;21:222.
25. Cronk CE, Roche AF. Race and sex specific reference data for triceps and subscapular skinfolds and weight/stature. Am J Clin Nut1982;35:47-54.
26. Schwimmer JB, Deutsch R, Rauch JB, Behling C, Newbury R, Lavine JE. Obesity, insulin resistance, and other clinicopathological correlates of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. J Pediatr 2003;143:500-5.
27. Mozaffarikhosravi 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. Comple Therap Med 2014;22:9-16.
28. Ferolla SM, Silva LC, Ferrari Mde L, da Cunha AS, Martins Fdos S, Couto CA, et al. Dietary approach in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. World J Hepatol2015;7:2522-34.
29. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Santorelli G, Branchi A, Taioli E, et al. Tumor necrosis factor α promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;122:274-80.
30. Mendezsanchez N, Arrese M, Zamora- Valdes D, Uribe M. Treating nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int 2007;27:1157-65.
31. Habib SH, Makpol S, Abdul Hamid NA, Das S, Ngah WZ, Yusof YA. Ginger extract Zingiber officinale has anti cancer and anti-inflammatory effects on ethionine-induced hepatoma Rats. Clinics Sao Paulo 2008;63:807-13.
32. Lee T Y, Lee KC, Chen SY, Chang HH. 6-Gingerol inhibits ROS and iNOS through the suppression of PKC- α and NF- κ B pathways in lipopolysaccharide-stimulated mouse macrophages. Biochem Biophys Res Commun2009;382:134-9.
33. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 1999;94:2467-74.
34. Naik A, Rozman D. Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. Genomics 2013;102:84-95.
35. Malekzadeh R, Poustchi H. Fibroscan for assessing liver fibrosis an acceptable alternative for liver biopsy fibroscan an acceptable alternative for liver biopsy. Hepat Mon2011;11:157.



The Effects of Ginger Supplementation on Cardiovascular Risk Factors in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study

Rahimlou M^{1, 2}, Ahmadnia H³, Hekmatdoost A⁴, Alavian M², Keshavarz A^{1*}

(Received: September 28, 2015 Accepted: December 5, 2015)

Abstract

Introduction: Nonalcoholic fatty liver is a very common chronic liver disease that is caused by some factors such as insulin resistance, central obesity, type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia. The beneficial effects of ginger on metabolic disorders have been shown previously. The aim of this study was to investigate the effect of ginger supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Materials & methods: In this randomized controlled clinical trial study, 50 patients with non-alcoholic fatty liver disease participated in the intervention and placebo groups. For 12 weeks the intervention and placebo groups received 2 gram of ginger or placebo, respectively. Both groups were advised to follow a balanced diet and physical activity recommendations. Levels

of inflammatory biomarkers, lipid profile, fasting blood glucose, insulin and insulin resistance were measured at the beginning and end of the study.

Findings: Ginger supplementation reduced inflammatory biomarkers, fasting blood glucose, insulin resistance and triglyceride levels more than placebo, but there were no significant changes in total cholesterol, HDL and LDL in each group.

Discussion & conclusions: Ginger supplementation reduced levels of some cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver, Cardiovascular diseases, Ginger, Inflammatory biomarkers, Insulin resistance

1. Dept of nutrition science, Faculty of Nutrition and Dietetic, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 Gastroenterology and Hepatology Research Center of Baqiyatallah Hospital, Tehran, Iran

3 Dept of Health Sciences in Nutrition, Faculty of Nutrition, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

4. Depat of Clinical Nutrition, Faculty of Nutrition and Dietetic, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Correspondin author Email: s_akeshavarz@yahoo.com