

## Efek Jahe (*Zingiber officinale*) terhadap Kadar Gula dan Kadar Kolesterol Darah: Tinjauan Sistematis

Sienny Muliaty,<sup>1</sup> Lili Indrawati,<sup>2\*</sup> Zullies Ikawati<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Rumah Sakit Hermina Jatinegara, Jakarta, <sup>2</sup>Departemen Farmakologi dan Terapi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia, Jakarta, <sup>3</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Gajah Mada, Yogyakarta,

### Abstrak

Angka kematian tertinggi di Indonesia disebabkan oleh stroke (15,4%). Faktor risiko terjadinya stroke diantaranya kadar kolesterol dan gula dalam darah yang tinggi, yang saling berhubungan satu dengan yang lain. Jahe merupakan rempah dan obat tradisional yang telah lama digunakan di Indonesia bahkan diseluruh dunia, memiliki kandungan 6-Gingerol, 6-paradol dan 6-shogaol yang memiliki efek antidislipidemic dan antidiabetik. Publikasi tahun 2009 hingga 2017 dari Pubmed sebagai sumber pengumpulan data. Didapatkan 6 artikel uji klinis dan pre klinik jahe terhadap kadar lipid dalam darah, lima artikel uji klinis dan pre klinik jahe terhadap kadar glukosa darah dan tiga artikel uji klinis dan pre klinik jahe terhadap kadar lipid dan glukosa dalam darah, dan dilaporkan jahe terbukti mampu memperbaiki kadar lipid darah dengan dosis rata-rata 1-3 g dengan pemberian rata-rata 2-12 minggu. Dosis rata-rata jahe sebagai antidiabetik yang efektif yaitu 1,5-3 g/ hari dan dengan lama pemberian 4-12 minggu. Dosis 2g adalah dosis yang dapat diserap dengan cepat oleh tubuh, maka dosis yang dianjurkan tidak melebihi 2g untuk menghindari efek samping jahe. Penggunaan jahe pada ibu hamil yang mendekati waktu kelahiran atau memiliki riwayat keguguran sebelumnya, perdarahan pervaginam, atau kelainan pembekuan darah lebih baik dihindari.

**Kata Kunci:** *Zingiber officinale*; diet; dyslipidemia; hiperkholesterolemik; Diabetes Mellitus

## The effect of *Zingiber officinale* on Blood Glucose and Cholesterol level: a Systematic Review

### Abstract

The highest mortality rate in Indonesia caused by stroke (15,4 %). Risk factor of stroke are multifactorial, cholesterol and glucose level are included, and both are closely related each other. Ginger has been used as food ingredient and traditional medicine in Indonesia, even all over the world for long time ago. It contained 6-Gingerol, 6-paradol and 6-shogaol, that have antidislipidemic and antidiabetic effect. Various studies have been conducted in many countries that prove ginger can reduce cholesterol and glucose level. We undertook a systematic review of studies that prove the mechanism of ginger in reducing cholesterol and glucose rate. PubMed and other scientific journal from 2009 to 2017 were searched to identify animal preclinical and human clinical trials on the effects of ginger on cholesterol and glucose rate. Six studies contains experiment of ginger extract has antihyperlipidemic effect in human and animal, five studies contains ginger extract has antihyperglycemic effect in human and animal and the other three studies contains experiment of ginger extract has antihyperlipidemic and antihyperglycemic effect in human and animal. Results through clinical and precinic studies showed that 1-3 g of ginger extract diet caused a significant difference to reduce lipid profile in 2-12 weeks. Whereas, antihyperglycemic achieved at 1,5-3 g/day for 4-12 weeks. Nevertheless, the use of ginger to pregnant women that close to labour or in those with a history of miscarriage, vaginal bleeding, or clotting disorders better avoided.

**Key Word:** *Zingiber officinale*; diet; dyslipidemia; hiperkholesterolemik; Diabetes Mellitus

\*LI: Penulis Koresponden: E-mail: lili3043@gmail.com

## Pendahuluan

Penyebab kematian tertinggi di Indonesia adalah stroke dengan prevalensi 15,4%.<sup>1</sup> Diabetes melitus (DM) tipe-2 berisiko 5,71 × lipat lebih beresiko mengalami stroke dibandingkan bukan penderita DM. Sementara itu hiperkolesterolemia berisiko 18,6 × lipat untuk mengalami stroke dibandingkan individu dengan kadar kolesterol normal.<sup>2</sup> Menurut NCEP- ATP III batasan hiperkolesterolemi adalah kadar kolesterol total  $\geq 240$  mg /dL, LDL  $> 160$  mg / dL, HDL  $< 40$  mg /dL, dan trigliserid  $> 200$  mg / dL.<sup>3</sup> Indonesia berada di urutan ke-4 dalam hal prevalensi DM di dunia.<sup>4</sup> Dibandingkan tahun 2007, pada tahun 2013 terjadi peningkatan jumlah penderita DM sebanyak 2 × lipat.<sup>5</sup> Batasan diabetes adalah ditemukannya gejala klasik (poliuri polidipsi, dan polifagi) disertai kadar gula darah sewaktu (GDS)  $\geq 200$  mg /dL, atau gejala klasik dan kadar glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg / dL.<sup>6</sup>

Gangguan metabolisme glukosa akibat resistensi insulin adalah masalah utama pada pasien diabetes. Resistensi insulin pada jaringan perifer berhubungan erat dengan meningkatnya sirkulasi lipid dan akumulasi lipid.<sup>7</sup> Hal itu akan menghambat transport glukosa ke jaringan perifer, yang merupakan tahap awal gangguan metabolisme glukosa. Karena itu, patofisiologi dislipidemia dengan hiperglikemia berhubungan erat.<sup>8-10</sup> Dengan demikian jika ada zat yang dapat mengatasi kedua keadaan tersebut, hal itu akan menguntungkan untuk pasien.

Jahe telah lama digunakan pada pengobatan tradisional Cina dan ayurveda di India.<sup>11</sup> Indonesia merupakan negara pengekspor jahe peringkat ke - 6 di dunia,<sup>12</sup> sehingga kekayaan alam Indonesia tersebut perlu dipelajari manfaatnya.

Manfaat jahe telah banyak diteliti di negara lain, namun hingga kini belum ada pedoman baku penggunaan jahe dalam tatalaksana dislipidemi dan DM tipe 2 di

Indonesia. Kajian sistematik (*systematic review*) ini bermaksud untuk melakukan telaah literatur agar didapatkan gambaran tentang manfaat jahe dalam mengendalikan kadar gula darah dan dislipidemi serta batasan dosis yang dapat digunakan.

## Bahan dan Cara

Studi ini merupakan telaah sistematik (*systematic review*) dengan analisis kualitatif<sup>13</sup> dan sumber pustaka didapatkan dari PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).<sup>14</sup> Strategi pencarian artikel dilakukan dengan mencocokkan kata kunci menggunakan *medical subject heading* (MeSH-Terms) dan pembatasan artikel sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Kata kunci yang digunakan adalah *Zingiber officinale*, *dyslipidemia*, *hypercholesterolemic*, *hyperglycemic*, *diabetes mellitus*, dan menggunakan artikel yang dipublikasikan sejak tahun 2009 sampai 2017. Terdapat 39 publikasi tentang efek terhadap *dyslipidemia*, sembilan artikel *hyperglycemic* dan 72 artikel tentang *diabetes mellitus* (tanggal pencarian: 11 Maret 2017).

Selanjutnya digunakan kriteria inklusi untuk penyaringan lebih jauh yaitu (1) uji klinik (manusia) dan preklinik (hewan) yang memuat efek ekstrak jahe terhadap kadar lipid dan/atau kadar glukosa dalam darah, (2) diberikan secara oral baik dalam sediaan bubuk dalam kapsul maupun ekstrak jahe sebagai sediaan cair.

## Hasil

Terdapat 14 artikel yang memenuhi kriteria inklusi studi ini, yang terdiri atas enam artikel efek jahe terhadap kadar kolesterol darah, lima artikel efek jahe terhadap kadar glukosa darah, dan efek jahe terhadap keduanya tiga artikel. Validitas artikel ini dinilai dengan menggunakan *Systematic Review Appraisal Worksheet developed by Centre for Evidence-Based Medicine*.<sup>15</sup>

**Tabel 1. Efek Suplementasi Jahe terhadap Kadar Kolesterol Darah**

Rujukan	Metode uji	Subyek	Perlakuan dan Dosis	Hasil
Tabibi, <i>et al</i> , <sup>16</sup>	Uji klinis random, <i>double-blind</i> , uji plasebo terkontrol	n: 38 pasien (23 lelaki dan 15 perempuan)	dua kelompok: kelompok jahe 1000 mg bubuk jahe 4 kapsul/hari & plasebo 1000 mg tepung kanji , 4 kapsul/hari . Peserta uji diminta untuk tidak mengubah diet dan aktifitas fisik . Durasi: 10 minggu	Konsentrasi trigliserida turun bermakna sampai 15% pada grup jahe dibanding placebo ( $p < 0,05$ ), tidak ada perubahan bermakna kolesterol total, LDL-C, HDL-C, & Lp (a).-pada kedua grup Konsentrasi serum IL-6 turun signifikan pada kelompok jahe ( $p < 0,01$ )
Mahluji, <i>et al</i> , <sup>17</sup>	Uji klinis random, <i>double-blind</i> , uji plasebo terkontrol	n: 64	2 kelompok (@ 32 orang), diberikan tablet yang mengandung jahe atau plasebo 2× sehari (segera setelah makan siang dan makan malam). Durasi : 8 minggu.	Suplementasi jahe memperbaiki sensitivitas insulin dan beberapa fraksi profil lipid pada pasien DM2.
Otunola <i>et al</i> , <sup>18</sup>	Preklinik	n: 36 tikus jantan Wistar BB: 168±10 g	Enam kelompok: Kelompok 1: kontrol positif tikus dengan diet standar dan air Kelompok 2: kontrol negatif diet hiperkolesterolemi (1% kolesterol & 25% <i>soybean oil</i> ) & air 3,4,5 & 6 diberi cairan ekstrak bawang putih, jahe, lada dan campuran p.o, masing masing 200 mg/kg BB. Durasi: 4 minggu	Tikus hiperkolesterolemi yang diberi 200 mg/kgBB ekstrak bawang putih, jahe, lada dan campurannya mengalami penurunan bermakna kadar Malondialdehyde (MDA)-metabolit hasil peroksidasi lipid oleh radikal bebas ( $p < 0,05$ ) pada berbagai jaringan
El Rokh <i>et al</i> , <sup>19</sup>	Preklinik	n: 48 ekor tikus Sprague-Dawley BB:175–200 g	Kelompok hiperkolesterolemi diberi diet tinggi kolesterol: 1% bubuk kolesterol, 0,2% <i>cholic acid</i> , 10% lemak selama 8 minggu lalu dibagi menjadi, 5 kelompok: Kelompok 1: kontrol Kelompok 2, 3 dan 4, diberi ekstrak jahe (100, 200 dan 400 mg / kg, p.o) kelompok 5, tikus atorvastatin (0,18 mg/kg ) p.o.Durasi : 4 minggu	Tikus yang diberi air jahe dengan dosis 100, 200 and 400 mg/kg menunjukkan penurunan kadar kolesterol 63,72; 60,78; 59,41% setelah 2 minggu dan 70,85; 69,41; 77,46% setelah 4 minggu pemberian ekstrak jahe.

**Tabel 1. Efek Suplementasi Jahe terhadap Kadar Kolesterol Darah (Lanjutan)**

Rujukan	Metode uji	Subyek	Perlakuan dan Dosis	Hasil
Nammi <i>et al.</i> , <sup>20</sup>	Preklinik	n: 24 tikus Wistar jantan BB :140–150 g	4 kelompok masing masing 6 tikus: K-1 normal dg diet standar, K-2: diberi diet tinggi lemak (DTL) The normal K-3: DTL+Na-CMC 1% ( <i>vehicle</i> ) p.o K-4: DTL+ jahe 400 mg/kg atau rosiglitazone 3 mg/kg p.o Durasi: 6 minggu	Kadar trigliserida hati pada tikus dengan DTL (n = 6) meningkat bermakna ( $p < 0,05$ ) dibanding kontrol normal (n = 5); 1,2× dibanding diet standar selama 6 minggu. Kadar trigliserida hati pada tikus yang diberi DTL+jahe 400 mg/kg menurun bermakna ( $p < 0,01$ ) 1,4× kadar trigliserida hati dibanding tikus dengan DTL saja Pada kelompok rosiglitazone (3 mg/kg) terlihat penurunan 1,2 × DTL+jahe (400 mg/kg)
Matsuda <i>et al.</i> , <sup>21</sup>	Pre klinik Kedua group dibandingkan menggunakan Mann-Whitney's U-test	n: 18 Tikus jantan Wistar BB:324,4±2,5 g Usia 8 minggu	Tikus dibagi menjadi 3 grup tikus Kelompok kontrol diberi makan diet standar (50,6% Karbohidrat, 25% protein, 4,7% lemak, total 3,44 kcal/g) Kelompok-1 diberikan diet tinggi kolesterol (Chs) 2% kolesterol dan 0,5% <i>cholic acid</i> , 49,3% karbohidrat, 24,4% protein, 6,6% lemak, total 3,54 kcal/g) Kelompok-2 diberi diet tinggi kolestrol + jahe 500mg/hari (ChGs) Durasi : 12 minggu	Jahe cenderung menurunkan ekspresi RBP mRNA dan lemak visceral pada hiperlipidemia dan memperbaiki metabolisme lipid.

**Tabel 2. Efek Suplementasi Jahe terhadap Kadar Gula Darah**

Rujukan	Metode uji	Subyek	Perlakuan dan Dosis	Hasil
Mozaffari-Khosravi <i>et al.</i> <sup>22</sup>	Uji klinis metode random <i>double-blind</i> , placebo terkontrol	n: 88 orang	Subyek uji dibagi menjadi: Kelompok jahe (GG) mendapat 3×1g kapsul bubuk jahe Kelompok plasebo (PG) menerima 3×1 g kapsul microcrystalline 8 minggu	Mengonsumsi 3 g jahe setiap hari selama 8 minggu dapat menurunkan kadar gula darah puasa dan HbA1C pada pasien DM tipe 2 serta insulin puasa, resistensi insulin, meningkatkan sensitivitas insulin dan <i>quantitative insulin sensitivity check index</i> (QUICKI).
Shidfar <i>et al.</i> <sup>23</sup>	Uji klinis metode <i>double-blind</i> , plasebo terkontrol, randomisasi.	n = 50 DM tipe 2	Kelompok jahe: + 3g bubuk jahe/hari ( 3× / hari) Kelompok kontrol: + 3g laktosa/hari Durasi: 3 bulan	Perbedaan bermakna kadar glukosa, HbA1c, dan insulin plasma serta resistensi insulin antara kelompok perlakuan dan plasebo
Khandouzi <i>et al.</i> <sup>24</sup>	Uji klinis Randomisasi, <i>double-blind</i> , Uji klinis Plasebo terkontrol	n: 50 orang, DM tipe 2	Pasien dibagi menjadi: Kelompok uji (+jahe) & Kelompok kontrol (tanpa jahe); tidak merubah diet dan aktifitas fisik  Durasi :12 minggu	Suplementasi jahe menurunkan kadar gula darah puasa HbA1c, apolipoprotein B, apolipoprotein B/apolipoprotein A-I dan malondialdehyde secara bermakna pada Grup jahe dibanding <i>baseline</i> , Pemberian bubuk jahe secara oral dapat memperbaiki kadar gula darah puasa, HbA1c, apolipoprotein B, apolipoprotein A-I, apolipoprotein B/apolipoprotein A-I dan malondialdehyde pada pasien DM tipe 2.
Abdulrazaq <i>et al.</i> <sup>25</sup>	Pre klinik One-way ANOVA dan Tukey's post hoc test	Tikus jantan Sprague-Dawley BB: 250-300g	Hewan coba dibagi lima kelompok Kelompok-1: +dH2O Kelompok-2: +STZ (65mg/kg) Kelompok-3: + STZ & ZO (100 mg/kg) Kelompok-4: +STZ & ZO (300 mg/kg); Kelompok-5: + STZ & ZO (500 mg/kg) p.o (1×/hari) Durasi : 30 Hari	Kelompok + jahe (100, 300 & 500 mg/kg) dengan DM kadar gula darah turun signifikan ( $p < 0.05$ ) dibanding kontrol, yaitu 25,14% (hari ke-7), 38,01% (hari ke- 15), 53,26% ( hari ke- 21), 67,85% (hari ke- 30) Efek antihiperqlikemia maksimum terdapat pada kelompok jahe 500 mg/kg

**Tabel 3. Efek Supplementasi Jahe terhadap Kadar Kolesterol dan Gula Darah**

Rujukan	Metode uji	Subyek	Perlakuan dan Dosis	Hasil
Attari <i>et al.</i> , <sup>26</sup>	Uji Klinis Randomisasi tersamar ganda, uji plasebo terkontrol	n: 80 orang	terbagi dua kelompok: kelompok Jahe & kelompok placebo. diberi dua tablet jahe atau placebo per hari (30 menit sebelum makan) Peserta uji diminta untuk menjaga diet dan melakukan olahraga selama percobaan . Durasi : 12 minggu	Efek suplementasi jahe pada kadar glukosa, malondialdehyde (MDA) serum serta total antioxidant capacity (TAC) tidak bermakna Tetapi menurunkan trigliserida secara bermakna dibanding placebo.
Arablou, <i>et al.</i> , <sup>27</sup>	Uji Klinis tersamar ganda, uji statistik t-test atau Mann-Whitney test . Kolmogorov-Smirnov test untuk menilai kepatuhan subjek uji.	n: 70 orang	Dibagi dua kelompok: Kelompok jahe + 1600 mg bubuk jahe Kelompok placebo 1600 mg tepung gandum 2× 800 mg/hari sebelum makan Peserta uji diminta untuk tidak mengubah diet dan aktifitas fisik. Durasi : 12 minggu	Jahe menurunkan kadar HbA1c, insulin, HOMA-IR, kolesterol total Rasio HDL/kolesterol total meningkat signifikan pada kelompok jahe ( $p<0.05$ )
de las Heras <i>et al.</i> <sup>28</sup>	Pre klinik	n =30 Tikus Wistar jantan BB : 250 g; Usia :8 Minggu	Subyek uji dibagi 3 kelompok, masing-masing n=10 : Kelompok-1 kontrol + diet standar (3.5% lemak), Kelompok-2 + diet tinggi lemak (33.5% lemak), Kelompok-3 tikus dengan diet tinggi lemak + ekstrak jahe (250 mg/kgBB)	Ekstrak jahe memperbaiki profil lipid dan mengurangi peningkatan kadar glukosa, insulin dan leptin pada tikus dengan diet tinggi lemak. Efek tersebut berhubungan dengan ekspresi PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ dan GLUT-2 yang lebih tinggi dan peningkatan kadar adiponectin plasma.

## Diskusi

### Kandungan

Jahe organik, mengandung 63 komponen, 31 diantaranya telah dilaporkan sebagai senyawa aktif jahe dan 20 sisanya belum diketahui komposisinya. Komponen yang telah teridentifikasi diantaranya adalah turunan gingerol, shogaol, 3-dihydroshogaol,

paradol, dihydroparadol, turunan asetil dari gingerol, gingerdiols, mono- dan diasetil, gingerdiol, 1-dehydrogingerdiones, diarylheptanoids, serta turunan metil dan methyl [6]-paradol.<sup>29</sup>

Pada penelitian yang dilakukan oleh Jolad *et al.*<sup>29</sup> (2005) dilaporkan bahwa jahe kering mengandung 115 komponen, 88 komponen diantaranya telah dilaporkan sebelumnya, 45 komponen diantaranya

dilaporkan terdapat pada jahe segar, serta kandungan lainnya telah diisolasi sebelumnya oleh peneliti lain yaitu [6]- (14), [8]-, [10]- dan [12]-Gingerdion [30], serta komponen baru yang ditemukan berjumlah 31 komponen yaitu diantaranya methyl [8]-paradol, methyl [6]-isogingerol (12) dan [6]-isoshogaol(13).<sup>30</sup>

Proses pengolahan yang dilakukan diduga mempengaruhi kandungan senyawa bioaktif jahe. Konsentrasi gingerol di dalam jahe kering mengalami sedikit penurunan dibandingkan di dalam jahe segar, sedangkan konsentrasi shogaol meningkat pada jahe kering.<sup>31</sup>

### **Farmakokinetik dan Bioavailabilitas**

*Farmakokinetik* serta *metabolisme* jahe dan komponen bioaktifnya diteliti dengan pemberian dosis tunggal ekstrak jahe sebanyak 300 mg/kg secara oral kepada tikus. 8-gingerol, 10-gingerol, dan 6-shogaol terdeteksi di dalam plasma sebagai bentuk bebas, sementara 6-gingerol terutama teridentifikasi sebagai glucuronide dengan Cmax (konsentrasi maksimum) 3,86 µg/mL dan sebagai bentuk bebas pada 0,93 µg/mL sekitar 1,2 jam setelah suplementasi. Ketika komposisi 6-gingerol (50 mg/kg) diberikan secara oral pada tikus, sekitar 48% dari 6-gingerol yang diekskresikan ke dalam empedu sebagai (*S*)-(6)-gingerol-4'-*O*-β-glucuronide dalam 60 jam, dan 16% diekresikan melalui urin sebagai metabolit minor lainnya.<sup>32</sup>

Hasil inkubasi 6-gingerol dari hati tikus pada sebuah penelitian *in vitro* ditemukan 6-gingerol glucuronide dan dua metabolit lainnya, yaitu [6]-gingerdiol dan 9-hydroxy-[6]-gingerol.<sup>33</sup> Sekitar 78,5% dari [6]-shogaol diekskresikan ke dalam empedu sebagai metabolit lebih dari 48 jam setelah suplementasi.<sup>34</sup>

Konsentrasi plasma maksimum [6]-gingerol (4,24 µg/mL) didapatkan 10

menit setelah pemberian oral 240 mg/kg ekstrak jahe (mengandung 53% [6]-gingerol) dan menurun kembali setelah beberapa saat dengan pola biokspensial, yang dapat digambarkan sebagai dua kompartemen model terbuka. Konsentrasi maksimum (Cmax) [6]-gingerol terlihat pada jaringan setelah 30 menit; nilai yang paling tinggi yaitu 534 µg/g terdapat pada lambung selanjutnya konsentrasi 294 µg/g terdapat pada usus halus.<sup>35</sup>

Ketika manusia mengkonsumsi 100 mg-2 g ekstrak jahe, tidak didapatkan bentuk bebas gingerol dan shogaol yang terdeteksi di dalam plasma, namun ditemukan sebagai glucuronida dan konjugasi sulfat. Setelah 1 jam pemberian dosis 2 g ekstrak jahe yang sama, bentuk bebas 10-gingerol dan 6-shogaol, seperti metabolit glukuronida dari 6-, 8-, dan 10-gingerol dan 6-shogaol dapat teridentifikasi.<sup>36</sup> Kesimpulannya, pada dosis kurang dari 2 g, gingerol dan shogaol pada hewan dan manusia mengalami absorpsi yang cepat.

### **Mekanisme Kerja / Farmakodinamik Antidislipidemic**

Efek antidislipidemi ekstrak jahe diduga akibat kerjanya yang meningkatkan reseptor LDL dan menurunkan ekspresi HMG COA reduktase hati pada hewan coba yang diberikan diet tinggi lemak.<sup>20</sup> Selain mekanisme tersebut, pada uji preklinik ditemukan bahwa 200 mg /kg ekstrak jahe serta ekstrak rempah lain (bawang putih, lada dan campuran rempah-rempah tersebut) secara signifikan dapat menurunkan kadar MDA (maloaldehid) yang merupakan penanda kadar lipid peroksidase pada organ.<sup>18</sup>

Pada uji pre klinik lain, yang didasari pemikiran bahwa hiperlipidemia berhubungan dengan perubahan ekspresi gen dan protein yang berperan pada metabolisme lipid, yaitu diantaranya *retinoid binding*

*protein* (RBP)<sup>37-39</sup> dan *fatty acid binding proteins* (FABPs). Gen RBP mRNA diekspresikan di hati, ginjal,<sup>37</sup> dan jaringan adiposa.<sup>38</sup> Ekspresi RBP mRNA pada jaringan lemak putih meningkat pada tikus (hewan coba) obesitas.<sup>39</sup> Matsuda, pada tahun 2009 melakukan uji pre klinik tentang mekanisme kerja ekstrak jahe pada ekspresi gen dan protein tersebut. Jahe cenderung mengurangi ekspresi retinoid binding protein (RBP) mRNA pada lemak liver dan visceral pada keadaan hiperlipidemia dan memperbaiki metabolisme lipid.<sup>21</sup>

Begitu juga, Li dan Zhou<sup>40</sup> meneliti mekanisme molekular efek antidislipidemik 6-gingerol yang terdapat pada jahe dengan *small interfering RNA transfection*. Hal itu dilakukan untuk menelaah peran  $\beta$ -catenin terhadap efek antiadipogenik 6-gingerol. Penelitian ini menemukan, bahwa 6-gingerol menghambat adipogenesis dan menurunkan ekspresi kadar mRNA faktor transkripsi dan kunci enzim lipogenesis ada di dalam sel 3T3-L1 cells.

Signal Wnt/ $\beta$ -catenin secara tidak langsung menekan faktor transkripsi lipogenik dan adipogenik seperti PPAR $\gamma$  and C/EBP $\alpha$  melalui induksi paling tidak empat gen target TCF target, yaitu c-Myc, cyclin D1, Id2 and COUP-TFII (chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II). Selain itu, juga terdapat laporan mengenai fungsi negatif langsung terhadap interaksi antara  $\beta$ -catenin dan PPAR $\gamma$ . Hal itu berlawanan dengan induksi ekspresi PPAR $\delta$  yang secara negatif mengatur Wnt/ $\beta$ -catenin *signalling*. Aktifitas antara  $\beta$ -catenin dan PPARs adalah bagian terpenting selama proses diferensiasi adipositas.<sup>41</sup>

$\beta$ -catenin berinteraksi dengan faktor transkripsi metabolik (FOXO, RXR, RAR). Hal itu menunjukkan bahwa semua faktor tersebut dipengaruhi, dan atau dikendalikan oleh wnt signaling.  $\beta$ -catenin-*dependent* dan *independent* merupakan alur Wnt yang mungkin berperan pada sintesis

preadiposit.<sup>42-45</sup> Alur Wnt/ $\beta$ -catenin/TCF-*dependent* dapat dikenali dengan baik dan menunjukkan potensi dalam menghambat proses adipogenesis baik secara in vitro dan in vivo.<sup>46-47</sup>  $\beta$ -catenin telah dibuktikan dapat mengikat faktor transkripsi yang mengatur metabolisme lipid, yaitu PPAR $\gamma$  (*peroxisome-proliferator-activated receptor  $\gamma$* )<sup>48</sup>, RXR $\alpha$  (*retinoid X receptor  $\alpha$* )<sup>49</sup> dan RAR (*retinoic acid receptor*).<sup>50</sup>

Hubungan Wnt dengan partikel lipoprotein terjadi pada *Wnt-producing cells*, setelah proses endositosis dan *endosomal targeting* partikel lipoprotein ekstraselular.<sup>51</sup> Selain itu, ko-reseptor Wnt, Lrp5 dan Lrp6 adalah bagian subfamili *low-density lipoprotein receptor-LDLR* yang berhubungan secara struktural dan mengatur proses endositosis serta proses eliminasi LDL oleh hati.<sup>52,53</sup> Pengaturan homeostasis kolesterol merupakan satu-satunya fungsi *prototypical* LDLR yang diketahui. Belum diketahui apakah LRP5/6 berperan dalam proses *recycling* Wnt, namun bukti menunjukkan bahwa LRP5 diperlukan dalam metabolisme kolesterol dan sekresi insulin yang dicetuskan oleh glukosa normal.<sup>54</sup> Hal tersebut menyimpulkan bahwa Wnt berperan secara signifikan dalam proses homeostasis karbohidrat dan lipid pada *signalling* jaringan spesifik dan seluruh tubuh. Aktifasi *Wnt signal* dapat secara langsung dan tidak langsung meningkatkan *flux through glycolysis*, siklus asam trikarboksilat dan glutaminolisis. Secara kolektif proses ini mencetuskan produksi laktat dan penggunaan glukosa dan glutamin sebagai sumber karbon untuk proses biosintesis.<sup>55</sup>

Efek lain 6-gingerol yaitu pada diferensiasi adipogenik diikuti aktivasi signal Wnt/ $\beta$ -catenin. Selain itu, 6-gingerol menginduksi proses fosforilasi glikogen sintase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), dan mendorong akumulasi nuklear  $\beta$ -catenin. Efek 6-gingerol reversibel dalam menghambat diferensiasi adipogenik yang terjadi setelah



pembongkaran siRNA dari  $\beta$ -catenin. Kerja 6-gingerol juga menghambat diferensiasi adipogenik 3T3-L1 *cells* melalui aktivasi Wnt/ $\beta$ -catenin *signaling pathway*.<sup>40</sup>

Jahe dan kandungannya dapat bermanfaat untuk membantu mengatasi obesitas, diabetes, dan penyakit kardiovaskular. Efek tersebut diperantarai melalui pengaturan metabolisme lipid, menghambat penyerapan karbohidrat, serta pengaturan sekresi dan respons terhadap insulin, menghambat stress oksidatif, dan sebagai antiinflamasi, antihiperlipidemi, menurunkan tekanan darah, serta sebagai antiaterosklerosis. Pengaturan mediator dan faktor transkripsi seperti PPARs, AMPK, dan NF-B juga berperan dalam tercapainya efek terapeutik jahe.<sup>56</sup>

### Antidiabetik

Komponen bubuk jahe yang memiliki efek antidiabetes adalah 6-paradol dan 6-shogaol. 6-paradol merupakan metabolit utama 6-shogaol yang dapat menurunkan glukosa darah, kolesterol dan berat badan secara bermakna pada tikus yang diberi diet tinggi lemak. Komponen ini menunjukkan aktifitas yang kuat dalam stimulasi penggunaan glukosa oleh adiposit 3T3-L1 dan myotube C2C12. Hal tersebut berkaitan dengan meningkatnya proses fosforilasi 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) pada adiposit 3T3-L1.<sup>57</sup> AMPK mengatur keseimbangan glukosa di dalam tubuh dengan mengatur metabolisme jaringan perifer seperti pada sel otot, hati, jaringan lemak dan sel  $\beta$  pankreas, yang merupakan patogenesis utama terjadinya diabetes tipe 2.<sup>58</sup>

Pemberian [6]-Gingerol menekan peningkatan kadar gula darah puasa dan memperbaiki intoleransi glukosa pada tikus db/db mice. [6]-Gingerol mengatur ekspresi gen hepar dari enzim yang berhubungan dengan metabolisme glukosa. Hal tersebut menurunkan glukoneogenesis

dan glikogenolisis serta meningkatkan glikogenesis, sehingga mengurangi produksi glukosa hepar dan kadar glukosa darah.<sup>59</sup>

Mozaffari-Khosravi *et al.*,<sup>22</sup> meneliti efek jahe sebagai obat herbal yang memiliki efek antiinflamasi (non steroid anti inflamasi-NSAID), sehingga dapat bekerja pada alur inflamasi kronis seperti pada DM tipe 2. Hasilnya sesuai dengan hasil uji klinik yang dilakukan Shidfar *et al.*<sup>23</sup> Pada uji klinis tersebut, CRP dan PON-1 kadarnya turun pada pemberian ekstrak jahe, hal tersebut mendukung teori, kerja jahe dalam memperbaiki kadar glukosa yakni mengurangi efek radang kronik yang dicetuskan oleh glukosa. CRP merupakan penanda reaksi radang tubuh, inflamasi derajat rendah dan kronik sehingga mengaktifkan imunitas bawaan yang merupakan patogenesis diabetes melitus tipe 2.<sup>60</sup> Berkurangnya hs-CRP dapat mencegah perkembangan penyakit DM tipe 2, selain itu juga kerja PON-1 dapat mengurangi inflamasi dan stress oksidatif yang berkaitan dengan proses aterosklerosis, serta menghambat oksidasi LDL.<sup>61-63</sup> Hal itu sangat penting dalam upaya menurunkan resiko penyakit kardiovaskular pada pasien DM tipe 2, meningkatnya total antioxidant capacity-TAC dan menurunnya produksi MDA dapat menurunkan stress oksidatif dan lipid peroksidase.<sup>64-66</sup>

Ekstrak jahe memiliki efek meningkatkan kandungan glikogen tidak secara signifikan pada glikogen hati dan otot namun signifikan pada glikogen ginjal. Ekstrak jahe mengontrol glikogen jaringan dengan baik dan membatasi proses glukoneogenesis seperti insulin.<sup>25</sup>

Studi lain menunjukkan bahwa efek hipolipidemik dan peningkatan sensitifitas insulin pada ekstrak jahe diakibatkan meningkatnya ekspresi PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  dan GLUT-2 pada hati, juga mengurangi GPAT, LXR dan SREBP1c. Efek ini disertai pengurangan leptin plasma dan

meningkatkan kadar adiponektin plasma. Perubahan metabolisme lipid berkaitan dengan penumpukan lemak jaringan adipose dan resistensi insulin pada hati.<sup>67,68</sup> GPAT isoform memainkan peran penting pada terjadinya steatosis hepatic, resistensi insulin, dan obesitas.<sup>69</sup> Pemberian ekstrak jahe membuat kadar trigliserida menjadi normal karena jahe menurunkan ekspresi GPAT hepatic. G PPARs merupakan komponen penting dalam lipogenesis dan lipolisis jaringan adiposa maupun jaringan non adiposa. Koordinasi antara PPAR $\alpha$  dan PPAR $\gamma$  dibutuhkan untuk keseimbangan antara oksidasi dan sintesis asam lemak.<sup>70,71</sup> Meningkatnya ekspresi AMPK, menyebabkan hambatan produksi glukosa hepatic dan lipogenesis.<sup>72</sup> Aktifasi PPAR $\gamma$  mencetuskan lipoprotein lipase sehingga dapat mencetuskan sekresi adiponektin, dan perpindahan penyimpanan asam lemak non esterifikasi ke jaringan adipose dari hati dan otot.<sup>73</sup> Sebaliknya, adiponektin dapat meningkatkan PPAR $\gamma$  pada jaringan adipose, sehingga meningkatkan sensitifitas insulin pada jaringan adipose. Selain itu, adiponektin juga bertanggungjawab terhadap ekspresi PPAR $\alpha$  di hati. Peningkatan kadar leptin berhubungan dengan penurunan PPAR $\alpha$  dan PPAR $\gamma$ .<sup>71</sup> Keterkaitan antar ekspresi leptin, adiponektin, PPAR $\alpha$  dan PPAR $\gamma$  pada hati menjadi mekanisme efek hipolipidemi dan meningkatkan sensitifitas insulin. Peningkatan ekspresi LXR dan SREBP1c menurunkan ekspresi PPAR $\alpha$  dan PPAR $\gamma$ . Pemberian ekstrak jahe membuat ekspresi LXR dan SREBP1c kembali normal.<sup>28</sup>

### Efek Samping

Efek samping jahe pada manusia dilaporkan sangat minimal. Pada uji klinis, 12 sukarelawan sehat diberi jahe bubuk kering per oral dengan dosis 400 mg (3 $\times$ / hari, dua minggu), satu subyek mengalami diare ringan selama dua hari pertama mendapat jahe. Jahe

dapat mengakibatkan nyeri ulu hati dan pada dosis > 6 g dapat mengiritasi lambung. Jika terhirup bubuk jahe dapat mengakibatkan alergi yang diperantarai IgE.<sup>74</sup>

### Toksisitas dan Keamanan

Jahe secara umum dinilai sebagai obat herbal yang aman.<sup>75</sup> Pemberian EV.EXT 33, ekstrak jahe paten, sampai dosis 1000 mg/kgBB pada tikus hamil selama periode organogenesis, tidak menyebabkan gangguan perkembangan maupun toksisitas maternal.<sup>76</sup> Pada uji klinis dengan metode terdamar ganda yang dilakukan di berbagai negara, perempuan yang mengkonsumsi 1 - 1,5 g jahe/per hari selama kehamilan tidak menunjukkan resiko yang lebih tinggi terhadap malformasi atau kecacatan pada bayi dibandingkan populasi umum.<sup>77-78</sup>

Hasil penelitian toksikologi terhadap batas keamanan penggunaan jahe, menunjukkan toksisitas akut (LD<sub>50</sub>) ekstrak jahe yang dilarutkan dalam methanol dan ekstrak jahe yang dilarutkan dalam air, masing-masing 10,25 dan 11,75 g/kgBB pada pemberian oral terhadap tikus.<sup>79</sup> Ekstrak jahe yang dilarutkan dalam etanol diberikan secara intraperitoneal LD<sub>50</sub> menjadi 1551  $\pm$  75 mg/kgBB pada tikus.<sup>80</sup> Nilai LD<sub>50</sub> pada komponen utama jahe, [6]-gingerol dan [6]-shogaol, adalah 250 dan 687 mg/kgBB.<sup>81</sup>

Pada uji toksisitas, pemberian bubuk jahe selama 35 hari per oral sampai dengan 2 g/kgBB satu kali per hari tidak menyebabkan mortalitas maupun perubahan abnormal pada kondisi umum atau parameter hematologi pada tikus jantan maupun tikus betina. Semua parameter biokimia normal kecuali serum *lactate dehydrogenase* pada tikus jantan. Pada tikus jantan terdapat pengurangan berat testis yang cukup signifikan.<sup>82</sup> Disisi lain, pada tikus diabetes, ekstrak jahe ditemukan dapat meningkatkan indeks fertilitas dan berat organ seksual pada pemberian lebih dari 65 hari.<sup>83</sup>

## Kontraindikasi

Jahe telah ditetapkan sebagai alternatif antiemetik yang aman dan efektif, namun karena keterbatasan bukti klinis, pemberian jahe dikontraindikasikan pada perempuan hamil yang mendekati waktu kelahiran atau dengan riwayat keguguran sebelumnya, perdarahan pervaginam, atau kelainan pembekuan darah.<sup>84-85</sup>

## Interaksi

Jahe tidak berinteraksi dengan antikoagulan warfarin pada tikus maupun manusia.<sup>51,76</sup> Hal itu dibuktikan oleh penelitian Jiang *et al.*,<sup>86</sup> dengan metode *open label, threeway, crossover, random* terhadap 12 subyek sehat. Kapsul bubuk jahe 400 mg, per oral, 3×/hari, selama 1 minggu yang diberikan sebelum pemberian warfarin, dan dilanjutkan 1 minggu setelahnya. Hasilnya jahe tidak berpengaruh terhadap profil pembekuan maupun farmakokinetik dan farmakodinamik warfarin.<sup>86</sup>

Efek sinergis jahe dan nifedipine dalam antiagregasi platelet pada manusia sehat dan pasien hipertensi telah diteliti di Taiwan. Jahe memiliki efek seperti aspirin dalam potensiasi efek antiagregasi trombosit pada subyek sehat dan pasien hipertensi. Hasil tersebut menunjukkan bahwa jahe dan nifedipin memiliki efek sinergis dalam hal antiagregasi platelet. Dosis yang direkomendasikan pada kombinasi tersebut adalah 1g jahe dengan 10 mg nifedipine per hari, dapat menghambat komplikasi kardiovaskular dan serebrovaskular akibat agregasi platelet.<sup>87</sup>

## Kesimpulan

Jahe mempunyai potensi antidispilidemik dan antidiabetik yang menjanjikan, dengan efek samping minimal, baik sebagai

antidispilidemia maupun antidiabetik. Dari berbagai penelitian pada hewan coba maupun manusia dosis rata-rata jahe yang cukup efektif sebagai antidispilidemia adalah 1-3g dengan lama pemberian 2-12 minggu. Dosis rata-rata sebagai antidiabetik yang efektif ialah 1,5-3 g/ hari dengan lama pemberian 4-12 minggu. Efektifitas ekstrak jahe dalam memperbaiki kadar glukosa maupun kadar lipid dalam darah berbanding lurus dengan dosis dan lama pemberian, namun karena jahe cepat diserap tubuh, untuk menghindari efek samping, dosis yang dianjurkan tidak melebihi 2g. Penggunaan jahe sebaiknya dihindari pada ibu hamil yang mendekati waktu kelahiran atau ibu hamil dengan riwayat keguguran sebelumnya, perdarahan pervaginam, atau kelainan pembekuan darah.

## Daftar Pustaka

1. Kemkes RI. Penyakit tidak menular (ptm) penyebab kematian terbanyak di Indonesia. Diunduh dari <http://www.depkes.go.id/article/view/1637/penyakit-tidak-menular-ptm-penyebab-kematian-terbanyak-di-indonesia.html> 15 Maret 2017.
2. Rahayu. Perbedaan risiko stroke berdasarkan faktor risiko biologi pada usia produktif. Departemen Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga. Diunduh dari <http://download.portalgaruda.org/article.php?article=468068&val=7403&title=Risk%20Difference%20of%20Stroke%20Based%20on%20Biological%20Risk%20Factor%20for%20Working%20Age%20Group> 15 Maret 2017.
3. Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta: Edisi Ke- 3, Jakarta, Pusat penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 2009. h. 1987.
4. Dikti. 60 persen masyarakat Indonesia tidak sadar mengidap diabetes. Diunduh dari <http://www.dikti.go.id/60-persen-masyarakat-indonesia-tidak-sadar-mengidap-diabetes/> 15 Maret 2017.
5. Kemenkes RI. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Diunduh dari <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-diabetes.pdf> 15 Maret 2017.

6. Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata KM, Setiati S. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jakarta: Edisi Ke- 3, Jakarta, Pusat penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 2009.h.1881.
7. Denis MJ. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51:7-18.
8. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *The Lancet*. 1963; 281:785-9.
9. Roden M, Price TB, Perseghin G. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *The Journal of Clinical Investigation*. 1996; 97:2859-65.
10. Fink RI, Wallace P, Brechtel G, Olefsky JM. Evidence that glucose transport is rate-limiting for in vivo glucose uptake. *Metabolism*. 1992; 41:897-902.
11. Ali BH. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46:409-20.
12. Amisynicole. Indonesia ginger processing. Nairaland Forum. Diunduh dari <http://www.nairaland.com/3443567/indonesia-ginger-processing> 15 Maret 2017.
13. Siswanto. *Systematic Review* sebagai metode penelitian untuk mensintesis hasil-hasil penelitian: sebuah pengantar. *Bul Pen Sist Kes*. 2010; 13: 326 – 33.
14. Gillespie LD, Gillespie WJ. Finding current evidence: search strategies and common databases. *Clin Orthop Relat Res*. 2003; 413: 133 - 45.
15. Thompson M, Tiwari A, Fu R, Moe E, Buckley DI. Oregon evidence-based practice center, a framework to facilitate the use of systematic reviews and meta-analyses in the design of primary research studies. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services. 2012.
16. Tabibi H, Imani H, Atabak S, Hedayati M, Rahmani L. Effects of ginger on serum lipids and lipoproteins in peritoneal dialysis patients: A randomized controlled trial. *Perit Dial Int*. 2016; 36:140-5.
17. Mahluji S, Attari VE, Mobasseri M. Effects of ginger (*Zingiber officinale*) on plasma glucose level, HbA1c and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. 2013; 64:682-6.
18. Otunola GA, Oloyede OB, Oladiji AT, Afolayan AJ. Selected spices and their combination modulate hypercholesterolemia induced oxidative stress in experimental rats. *Biol Res*. 2014; 47(1): 5.
19. ElRokh el-SM1, Yassin NA, El-Shenawy SM. Antihypercholesterolaemic effect of ginger rhizome (*Zingiber officinale*) in rats. *Inflammopharmacology*. 2010; 18: 309-15.
20. Nammi S, Kim MS, Gavande NS. Regulation of low-density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase expression by *Zingiber officinale* in the liver of high-fat diet-fed rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010; 106:389-95.
21. Matsuda A1, Wang Z, Takahashi S. Upregulation of mRNA of retinoid binding protein and fatty acid binding protein by cholesterol enriched-diet and effect of ginger on lipid metabolism. *Life Sci*. 2009;84:903-7.
22. 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.
23. Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Khandouzi N. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on glycemic markers in patients with type 2 diabetes. *J Compl Integr Med*. 2015; 12(2):165-70.
24. Khandouzi N, Shidfar F, Rajab A. The effects of ginger on fasting blood sugar, hemoglobin a1c, apolipoprotein B, apolipoprotein a-I and malondialdehyde in type 2 diabetic patients. *Iran J Pharm Res*. 2015; 14(1):131-40.
25. Abdulrazaq NB. Beneficial effects of ginger (*Zingiber officinale*) on carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Nutr*. 2012; 108:1194-201.
26. Attari VE, Mahluji S, Jafarabadi MA. Effects of Supplementation with ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on serum glucose, lipid profile and oxidative stress in obese women: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pharm Sci*. 2015; 21:184-91.
27. Arablou T, Aryaeian N, Valizadeh 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.
28. Heras NDL, Muñoz MV, Fernández BM. Molecular factors involved in the hypolipidemic and insulin sensitizing effects of a ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) extract in rats fed a high-fat diet. Diunduh dari [www.nrcresearchpress.com](http://www.nrcresearchpress.com).

- University of Otago 17 Maret 2017.
29. Jolad SD, Lantz RC, Solyom AM. Fresh organically grown ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-induced PGE2 production. *Phytochemistry*. 2004;65:1937-54.
  30. Jolad SD, Lantz RC, Chen GJ. Commercially processed dry ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-stimulated PGE2 production. *Phytochemistry*. 2005; 66:1614-35.
  31. Ali BH. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): a review of recent research. *Food Chem Toxicol*. 2008; 46:409-20.
  32. Wang W, Li CY, Wen XD. Simultaneous determination of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol and 6-shogaol in rat plasma by liquid chromatography-mass spectrometry: application to pharmacokinetics. *J Chromatograph B*. 2009; 877(8-9):671-9.
  33. Nakazawa T, Ohsawa K. Metabolism of [6]-gingerol in rats. *Life Sci*. 2002; 70:2165-75.
  34. Asami A, Shimada T, Mizuhara Y. Pharmacokinetics of [6]-shogaol, a pungent ingredient of *Zingiber officinale* Roscoe (Part I) *J Nat Med*. 2010; 64:281-87.
  35. Jiang SZ, Wang NS, Mi SQ. Plasma pharmacokinetics and tissue distribution of [6]-gingerol in rats. *Biopharm Drug Dispos*. 2008; 29:529-37.
  36. Zick SM, Djuric Z, Ruffin MT. Pharmacokinetics of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol, and 6-shogaol and conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol Biomark Prevent*. 2008; 17:1930-6.
  37. Soprano DR, Soprano KJ, Goodman DS. Retinol-binding protein messenger RNA levels in the liver and in extrahepatic tissues of the rat. *J Lipid Res*. 1986; 27:166-171.
  38. Tsutsumi C, Okuno M, Tannous L, Piatedosi R, Allan M, Goodman DS, *et al*. Retinoids and retinoid-binding protein expression in rat adipocytes. *J Biol Chem*. 1992; 267: 1805-10.
  39. Glatz JFC, van der Vusse GC. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Progress in Lipid Research*. 1996; 35 (3), 243-82.
  40. Li C, Zhou L. Inhibitory effect 6-gingerol on adipogenesis through activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Toxicol In Vitro*. 2015; 30: 394-401.
  41. Liu J. Functional interaction between peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and  $\beta$ -catenin. *Mol Cell Biol*. 2006;26:5827-37.
  42. Kennell JA. Wnt signaling inhibits adipogenesis through  $\beta$ -catenin-dependent and -independent mechanisms. *J Biol Chem*. 2005;280:24004-10.
  43. Takada I. A histone lysine methyltransferase activated by non-canonical Wnt signalling suppresses PPAR $\gamma$  transactivation. *Nat Cell Biol*. 2007; 9:1273-85.
  44. Nishizuka M. Wnt4 and Wnt5a promote adipocyte differentiation. *FEBS Lett*. 2008; 582:3201-05.
  45. Van Tienen F H. Wnt5b stimulates adipogenesis by activating PPAR $\gamma$ , and inhibiting the  $\beta$ -catenin dependent Wnt signaling pathway together with Wnt5a. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 387:207-11.
  46. Prestwich T C. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in adipogenesis and metabolism. *Curr Opin Cell Biol*. 2007;19:612-7.
  47. Christodoulides C. Adipogenesis and WNT signalling. *Trends Endocrinol. Metab*. 2009; 20:16-24.
  48. Sharma C. Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  activation can regulate  $\beta$ -catenin levels via a proteasome-mediated and adenomatous polyposis coli-independent pathway. *J. Biol. Chem*. 2004;279:35583-94.
  49. Xiao JH. Adenomatous polyposis coli (APC)-independent regulation of  $\beta$ -catenin degradation via a retinoid X receptor-mediated pathway. *J. Biol. Chem*. 2003;278:29954-62.
  50. Easwaran V. Cross-regulation of  $\beta$ -catenin-LEF/TCF and retinoid signaling pathways. *Curr Biol* 1999; 9:1415-8.
  51. Coudreuse D. The making of Wnt: new insights into Wnt maturation, sorting and secretion. *Development* 2007;134:3-12.
  52. Herz J. Lipoprotein receptors in the nervous system. *Annu. Rev. Biochem*. 2002; 71:405-34.
  53. Li Y. Low-density lipoprotein receptor family: endocytosis and signal transduction. *Mol Neurobiol*. 2001; 23:53-67.
  54. Fujino T. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci*. 2003;100:229-34.
  55. Jaswinder K. Sethi, Antonio Vidal-Puig. Wnt signalling and the control of cellular metabolism. *Biochem J*. 2010; 427(1): 1-17.
  56. Wang J, Ke W, Bao. Beneficial effects of ginger *Zingiber officinale* Roscoe on obesity and metabolic syndrome: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1398(1):83-98.
  57. Wei CK, Tsai YH, Korinek M. 6-Paradol and 6-Shogaol, the pungent compounds of ginger, promote glucose utilization in adipocytes and

- myotubes, and 6-Paradol Reduces blood glucose in high-fat diet-fed mice. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (1).
58. Long YC, Zierath JR. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest.* 2006; 116: 1776-83.
  59. Son MJ, Miura Y, Yagasaki K. Mechanisms for antidiabetic effect of gingerol in cultured cells and obese diabetic model mice. *Cytotechnology.* 2015; 67(4):641-52.
  60. Navarro JF, Mora C. Diabetes, inflammation, proinflammatory cytokines, and diabetic nephropathy. *Sci World J.* 2006;6:908-17.
  61. Shidfar F, Heydari I, Hajimiresmaiel SJ, Hosseini S, Shidfar S, Amiri F. The effects of cranberry juice on serum glucose, apoB, apoA-I, Lp(a), and paraoxonase-1 activity in type 2 diabetic male patients. *J Res Med Sci.* 2012;17:355–60.
  62. Connelly PW, Zinman B, Maguire GF, Mamakeesick M, Harris SB, Hegele RA, et al. Association of the novel cardiovascular risk factors paraoxonase 1 and cystatin C in type 2 diabetes. *J Lipid Res* 2009;50:1216–22.
  63. Shidfar F, Eshramphosh E, Heydari I, Haghghi L, Hosseini SH, Shidfar SH, et al. Effects of soy bean on serum paraoxonase 1 activity and lipoproteins in hyperlipidemic postmenopausal women. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60:195–205.
  64. Shanmugam KR, Mallikarjuna K, Kesireddy N, Sathyavelu R. Neuroprotective effect of ginger on antioxidant enzymes in streptozotocin induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol* 2011;49:893–7.
  65. Mahluji S, Ostadrahimi A, Mobasseri M, Ebrahimzadeh V, Payaboo I. Anti-inflammatory effects of *Zingiber officinale* in type 2 diabetic patients. *Adv Pharmaceut Bull* 2013;3: 273–6.
  66. Lebda MA, Taha NM, Korshom MA, Mandour A, El-Morshedy AM. Biochemical effect of ginger on some blood and liver parameters in male New Zealand rabbits. *Online J Anim Feed Res* 2012;2:197–202.
  67. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell.* 2001;23:104:531-43.
  68. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology.* 2010;51: 679- 89.
  69. Gimeno RE, Cao J. Thematic review series: glycerolipids. Mammalian glycerol-3 phosphate acyltransferases: new genes for an old activity. *J Lipid Res.* 2008; 49: 2079-88.
  70. Martin G, Schoonjans K, Staels B, Auwerx J. Coordinate regulation of the expression of the fatty acid transport protein and Acyl-CoA synthetase genes by PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  activators. *J Biol Chem* 1997;272: 28210-17.
  71. Giby VG, Ajith TA. Role of adipokines and peroxisome proliferator activated receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Hepatol.* 2014;6: 570- 9.
  72. Jiménez-Flores LM, López-Briones S, Macías-Cervantes MH, Ramírez-Emiliano J, Pérez-Vázquez V. A PPAR $\gamma$ , NF- $\kappa$ B and AMPK-dependent mechanism may be involved in the beneficial effects of curcumin in the diabetic db/db mice liver. *Molecules.* 2014;19: 8289-302.
  73. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPAR $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001;50: 2094-99.
  74. Chrubasik S, Pittler MH, Roufogalis BD. *Zingiberis rhizoma*: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles. *Phytomedicine.* 2005;12: 684–701.
  75. Weidner MS, Sigwart K. The safety of a ginger extract in the rat. *J. Ethnopharmacol.* 2000; 73, 513-20.
  76. Weidner MS, Sigwart K. Investigation of the teratogenic potential of a *Zingiber officinale* extract in the rat. *Reprod. Toxicol.* 2001;1575-80.
  77. Borrelli F, Capasso R, Aviello G, Pittler MH, Izzo AA. Effectiveness and safety of ginger in the treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstet Gynecol.* 2005;105: 849–56.
  78. Portnoi G, Chng LA, Karimi-Tabesh L, Koren G, Tan MP, Einarson A. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1374–77.
  79. Shalaby MA, Hamowieh AR. Safety and efficacy of *Zingiber officinale* roots on fertility of male diabetic rats. *Food Chem Toxicol.* 2010;48:2920–24.
  80. Ojewole JAO. Analgesic, antiinflammatory and hypoglycaemic effects of ethanol extract of *Zingiber officinale* (Roscoe) rhizomes (Zingiberaceae) in mice and rats. *Phytother Res.* 2006; 20:764–72.
  81. Suekawa M, Ishige A, Yuasa K. Pharmacological studies on ginger. I. Pharmacological actions of pungent constituents, (6)-gingerol and (6)-shogaol. *J Pharmacobio-Dynamics.* 1984; 7:836–48.
  82. Rong X, Peng G, Suzuki T, Yang Q, Yamahara J, Li Y. A 35-day gavage safety assessment of ginger in rats. *Reg Toxicol Pharmacol.* 2009;54:118-23.

83. Linbad AJ. Ginger for nausea and vomiting of pregnancy. *ACPR Pharm DC an Fam Physician* 2016;62:145.
84. Marcus DM, Snodgrass WR. Do no harm: avoidance of herbal medicines during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105, 1119–22.
85. Vaes LP, Chyka PA. Interactions of warfarin with garlic, ginger, ginkgo, or ginseng: nature of the evidence. *Ann Pharmacother.* 2000; 34, 1478-82.
86. Jiang X, Blair EY, McLachlan AJ. Investigation of the effects of herbal medicines on warfarin response in healthy subjects: a population pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling approach. *J Clin Pharmacol.* 2005;46: 1370-78.
87. Young HY, Liao JC, Chang YS, Luo YL, Lu MC, Peng WH. Synergistic effect of ginger and nifedipine on human platelet aggregation: a study in hypertensive patients and normal volunteers. *Am J Chin Med.* 2006;34: 545-51.