

Research Paper

Investigation of the Effect of Artichoke (*Cynara Scolymus L.*) on Characteristics of the Fatty Liver



Ramazan Kalvandi¹, *Mohsen Rajabi¹, Zohreh Kahramfar², Tahereh Chaleh Cheleh¹

1. Department of Natural Resources, Agricultural and Natural Resources Research Center, Agricultural Research Education and Extension Organization, Hamedan, Iran.
2. Clinical Research Development Unit of Shahid Beheshti Hospital, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran.



Citation: Kalvandi R, Rajabi M, Kahramfar Z, Chaleh Cheleh T. [Investigation of the Effect of Artichoke (*Cynara Scolymus L.*) on Characteristics of the Fatty Liver (Persian)]. *Complementary Medicine Journal*. 2020; 10(2):134-147. <https://doi.org/10.32598/cmja.10.2.891.1>

<https://doi.org/10.32598/cmja.10.2.891.1>



Article Info:

Received: 12 Mar 2020

Accepted: 25 May 2020

Available Online: 01 Sep 2020

Key words:

Fatty liver, Artichoke, *Cynara scolymus*, Liver enzymes

ABSTRACT

Objective Fatty liver causes progression in liver damage and accelerates liver fibrosis. Fatty liver may enhance AST and ALT enzymes in blood. Infiltration of lipid in liver is associated with an increasing in its echogenicity, depending on the severity of the lipid infiltration.

Methods This study is a randomized non-blind clinical trial in order to investigate the effect of Artichoke (*Cynara Scolymus L.*) herbal tea. The leaves of the plant were consumed twice a day (one tablespoon in a glass of boiling water for 20 minutes on indirect heat) for 45 days. Using Pokak analytical sampling formula, 70 patients (47 females and 23 males) aged 25 to 63 years were finally tested and the effect of this plant on parenchymal echogenic levels of liver, AST, and ALT of their liver was investigated. Liver enzymes and abdominal ultrasound were performed at the beginning and after treatment and studied people were grouped according to the ultrasound criteria for fatty liver disease after obtaining informed consent. The means were compared using paired t-test and data were analyzed by SPSS V.18 software.

Results Results showed that studied people, for fatty liver disease were grouped as follows: mild (23 patients, %32.86) as grade 1, moderate (38 patients, %54.28) as grade 2, and severe (9 patients, %12.86) as grade 3. At the end of this study, fatty liver grade was decreased in 51 patients ($P \leq 0.05$). However, 19 women didn't show expected change in the grade of fatty liver. The Mean \pm SD of the enzymes measured in all patients before and after treatment were 52.49 ± 26.76 and 36.13 ± 96.01 for ALT, and 41.14 ± 20.46 and 31.76 ± 12.26 for AST. Statistical analysis of the results by t-test showed significant decreasing for ALT and AST levels ($P \leq 0.01$).

Conclusion The results of this study showed that it seems this plant can be used to improve the laboratory symptoms of fatty liver.

Extended Abstract

F

1. Introduction

Fatty liver is one of the most important causes of chronic liver disease in hu-

mans. Non-alcoholic fatty liver disease is a disease that has a wide range of clinical symptoms and, if left untreated, can eventually lead to liver cell cancer and death [1, 2]. Many serum enzymes have been suggested for detecting liver cell degradation, of which Aspar-

* Corresponding Author:

Mohsen Rajabi, MSc.

Address: Department of Natural Resources, Agricultural and Natural Resources Research Center, Agricultural Research Education and Extension Organization, Hamedan, Iran.

Tel: +98 (918) 3195340

E-mail: m.rajabi@areeo.ac.ir

tate Aminotransferase (AST) and Alanine Aminotransferase (ALT) are of particular importance [9].

Therapeutic effects of the artichoke plant (*Cynara scolymus* L.) include liver supportive, antimicrobial, cholesterol-lowering and lipid-lowering effects, stimulation of nitric oxide synthetase gene expression, and stimulation and improvement of endothelial cells in atherosclerosis healing [16]. In this study, the use of Artichoke as a suitable treatment for fatty liver disease without the mentioned complications was investigated.

2. Materials and Methods

This study is a randomized non-blind clinical trial based on informed consent and no placebo. The statistical population in this study was the patients referred to Imam Khomeini Hospital in Hamadan. Artichoke plant was prepared from the garden of medicinal plants of Bu-Ali Sina in Hamedan. The parts used in this plant were dried, in the shade, ground, and powdered. Then, the required number was packaged and they were asked to brew and drink a tablespoon of plant leaves with a glass of boiling water twice a day for 20 minutes on indirect heat for 20 minutes, 45 days.

At the end of this study, the results of ultrasound and blood tests of 70 people were finally analyzed. Data collection tools included a questionnaire and ultrasound and personal and demographic information of the samples, condition, and severity of fatty liver and symptoms and comorbidities were completed by the subjects. Finally, the collected data were analyzed by SPSS V. 22 software. Paired t-test was also used to compare the means.

3. Results

The results showed that the Mean±SD age of the subjects was 47.46±12.10 and patients between the ages of 46-60 had the highest frequency (45.7%) (Table 1). The Mean±SD of weight and height of the subjects were 76.83±16.70 and 166.56±24.65, respectively. Most of the subjects were female (47=67.1%), with primary literacy (n=28; 40%), and with housekeeping as occupation (n=44; 62.9%) were. The results showed that the Mean±SD of the patients' enzymes measured before and after using the Artichoke plant for ALT enzyme was 52.49±26.76 and 36.96±13.01 ($P \leq 0.005$). These values for AST enzyme were: 41.20±14.46 and 31.76±14.46 ($P \leq 0.005$), respectively (Table 1).

Based on the results of sonography, 51 patients (72.86%) showed a decrease in the degree or grade of fatty liver ($P \leq 0.01$). The mean total grade of fatty liver decreased from 1.67 to 1.0 (Figure 1). Also, the amount of sugar decreased from 111.58 (before treatment) to 103.58 (after treatment) and cholesterol decreased from 209.28 (before treatment) to 151.23 (after treatment), which as a result of consumption of this plant during 45 days showed a significant decrease ($P \leq 0.045$ and $P \leq 0.007$, respectively). Triglyceride also decreased from 185.81 to 164.81 which showed no significant changes (Table 1). The results showed that with increasing the amount of blood cholesterol, the Grade of fatty liver also increased (Figure 2).

4. Discussion

The results of the study showed that the drinking of Artichoke tea can be effective in reducing the grade of fatty liver. Many studies have shown that the compounds in plants' extracts can prevent toxic effects on

Table 1. Comparison of the Mean±SD of the studied variables using statistical test

| Variables | Group | Mean±SD | | P |
|----------------------------------|-------|---------------|-----------------|--------|
| | | Pre-treatment | After Treatment | |
| AST (Aspartate Aminotransferase) | | 41.20±14.46 | 31.79±14.46 | <0.002 |
| ALT (Alanine Aminotransferase) | | 52.49±26.76 | 36.96±13.01 | <0.007 |
| Blood sugar | | 111.58±21.12 | 103.58±10.09 | <0.045 |
| Triglyceride | | 158.81±30.08 | 164.81±28.17 | <0.561 |
| Cholesterol | | 209.28±36.18 | 151.23±19.78 | <0.005 |

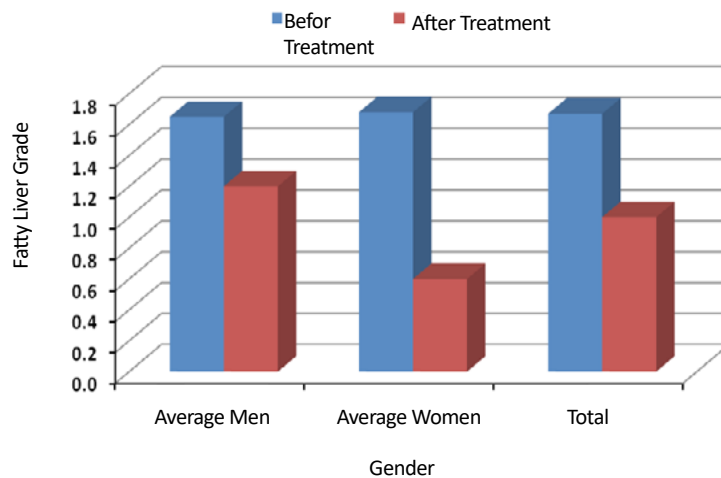


Figure 1. Effect of Artichoke on the grade of fatty liver before consumption and 45 days after consumption

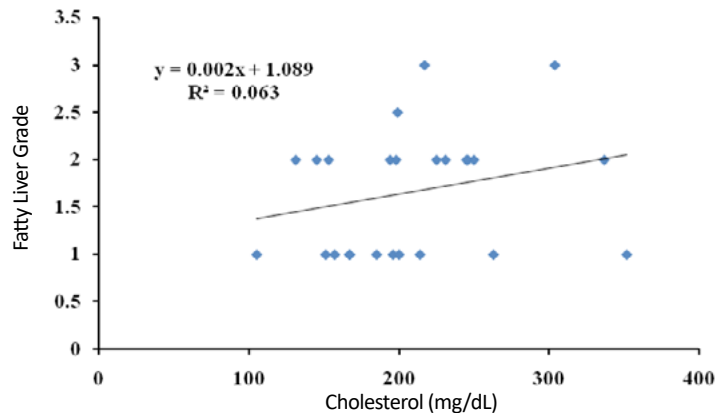


Figure 2. Regression relationship between blood cholesterol levels and grade of fatty liver

the liver and reduce liver enzymes, which is consistent with the results of the present study.

The prevalence of fatty liver in women (67.1%) in this study was about twice that of men (32.9%). Also, Savadkoobi et al. reported that the rate of fatty liver among women is 3.5 times higher than men, which is consistent with the results of this study [26]. The results also showed that the rate of reduction of the grade of fatty liver and thus improving the effects of fatty liver in women was more than men, which is probably as a result of the subjects' occupation (housewives, 67.3%), who usually on time in drinking herbal tea. According to traditional medicine experts, women are more prone to fatty liver than men due to their cold temper and phlegmatic temperament.

On the other hand, lowering blood sugar, triglyceride, and cholesterol levels showed the positive effects of this plant in reducing and improving liver function and

treatment of hyperlipidemia [35]. Studies have shown that this plant reduces lipids and lipoproteins by interfering with the biosynthesis of cholesterol and also affects the production and secretion of bile in the liver. They have also indicated that this plant reduces lipids and lipoproteins by interfering with the biosynthesis of cholesterol and also affects the production and secretion of bile in the liver. It seems that the existence of flavonoid compounds in this plant is responsible for its effects, especially in improving liver's function [40, 41].

5. Conclusion

The results of this clinical trial study showed that it seems that this plant can be used to improve the laboratory symptoms of fatty liver; moreover, can be used as a herbal supplement, with no significant side effects, in reducing the complications of this disease.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study approved by the Vice Chancellor for Education of Hamadan University of Medical Sciences (Code: No.4785/9/35/16/ and dated: 10/3/1493); and this research is a clinical trial conducted by the Iranian Clinical Trial website (Code: RCT20130126012278N3).

Funding

This study did not receive any specific assistance from funding agencies in the public, commercial, or private sectors.

Authors' contributions

Conceptualization, research method and sampling: Zohreh Kahramofar, Tahereh Chaleh Chaleh; Data analysis, article writing and review: Mohsen Rajabi; Project supervision and management: Ramadan Klondi.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

We hereby thank the Deputy for Education of Hamadan University of Medical Sciences and the Ethics Committee, and also the officials of the Iranian Clinical Trial Site for registering this research.

This Page Intentionally Left Blank

بررسی اثر گیاه دارویی آرتیشو بر شاخص‌های کبد چرب

رمضان کلوندی^۱، *محسن رجیبی^۱، زهره کهرام‌فر^۲، طاهره چاله چاله^۱

۱. گروه منابع طبیعی، مرکز تحقیقات و آموزش کشاورزی و منابع طبیعی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج وزارت جهاد کشاورزی، همدان، ایران.

۲. واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

چکیده

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۲ اسفند ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۰۵ خرداد ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۱ شهریور ۱۳۹۹

مقدمه: چرب شدن کبد باعث پیشرفت در آسیب و تسریع فیبروز کبدی می‌شود. کبد چرب ممکن است آنزیم‌های AST و ALT را در خون افزایش دهد. نفوذ چربی در کبد با افزایش میزان آکوزنیک، بستگی به شدت نفوذ آن دارد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی کور نشده تصادفی به منظور بررسی تأثیر دمنوش گیاه آرتیشو است. برگ گیاه، روزانه دو نوبت (یک قاشق غذا خوری در یک لیوان آب جوش به مدت ۲۰ دقیقه روی حرارت غیرمستقیم دم شد) و به مدت ۴۵ روز مصرف شد. با استفاده از فرمول نمونه‌گیری تحلیلی پوکاک تعداد ۷۰ بیمار (۴۷ زن و ۲۳ مرد) در سنین ۲۵ تا ۶۳ سال مورد آزمایش نهایی قرار گرفتند و اثر این گیاه بر سطوح آکوزن پارانشیمال کبد، AST و ALT کبد آن‌ها بررسی شد. آنزیم‌های کبد و سونوگرافی شکم در ابتدا و پس از درمان انجام شد و افراد مورد مطالعه، پس از کسب رضایت آگاهانه، بر اساس معیار اولتراسوند برای بیماری کبد چرب گروه‌بندی شدند. مقایسه میانگین‌ها با استفاده از آزمون تی زوجی انجام شد و داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد، افراد مورد مطالعه برای بیماری کبد چرب به سه گروه خفیف (۲۳ بیمار، ۳۲/۸۶ درصد) به عنوان درجه ۱، متوسط (۳۸ بیمار، ۵۴/۲۸ درصد) به عنوان درجه ۲ و شدید (۹ بیمار، ۱۲/۸۶ درصد) به عنوان درجه ۳ تقسیم شدند. در پایان مطالعه، درجه کبد چرب ۵۱ بیمار کاهش نشان داد ($P \leq 0.05$)، با این حال، ۱۹ زن تغییری در میزان چربی کبد نشان ندادند. میانگین آنزیم‌های اندازه‌گیری شده در همه بیماران قبل و بعد از درمان به ترتیب $52/49 \pm 26/76$ و $36/13 \pm 96/01$ برای ALT، $41/14 \pm 20/46$ و $31/76 \pm 12/26$ برای AST بود. تجزیه و تحلیل آماری نتایج توسط آزمون تی، کاهش معنی‌داری برای ALT و AST ($P \leq 0.01$) را نشان داد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد به نظر می‌رسد بتوان از این گیاه در بهبود علائم آزمایشگاهی کبد چرب استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها:

کبد چرب، Cynara scolymus آنزیم‌های کبدی، کنگر فرنگی

مقدمه

گزارش شده است و ارتباط قابل توجه آن با مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی و مغزی، این بیماری را باید به عنوان یک پدیده زاینده زندگی پیشرفته ماشینی، جدی گرفت و برنامه درمانی مناسب و آموزش‌های گسترده برای پیشگیری از افزایش شیوع آن تدارک دید [۳، ۴].

غالباً این بیماری همراه با چاقی، مقاومت به انسولین و حتی در مواردی بدون ابتلا به دیابت دیده می‌شود. در این بیماری مقاومت به انسولین و بیماری‌های قلبی-عروقی نیز از شیوع بالایی برخوردار است. خوشبختانه اکثر موارد بیماری کبد چرب با آزمایشات ساده کبدی در نمونه خون افراد و یا با انجام روش‌های تصویربرداری ساده مانند سونوگرافی کبد و MRI قابل تشخیص است. مقاومت به انسولین اختلالات در متابولیسم لیپید را تشدید می‌کند و در

کبد چرب یکی از دلایل مهم بیماری مزمن کبدی در انسان به حساب می‌آید. درحقیقت بیماری کبد چرب غیرالکلی یک بیماری است که دامنه گسترده‌ای از علایم بالینی (از کبد چرب بدون علامت تا التهاب شدید کبد به همراه فیبروز و گاهی سیروز) را دربر می‌گیرد که در صورت عدم درمان، می‌تواند نهایتاً به سرطان سلول‌های کبدی و مرگ منجر شود. کبد چرب غیرالکلی که در فقدان مصرف الکل ایجاد می‌شود، به عنوان یک مشکل عمده مرتبط با سلامت شناخته شده است [۱، ۲]. با توجه به شیوع گسترده بیماری کبد چرب در جهان که در مطالعات مختلف بین ۱۰ تا ۲۴ درصد در افراد سالم و ۵۷/۵ تا ۷۴ درصد در افراد چاق و بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (در ایران ۲/۰۹ تا ۲/۹ درصد)

* نویسنده مسئول:

محسن رجیبی

نشانی: همدان، گروه منابع طبیعی، مرکز تحقیقات و آموزش کشاورزی و منابع طبیعی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج وزارت جهاد کشاورزی.

تلفن: ۳۱۹۵۳۴۰ (۹۱۸) ۰۹۸+

پست الکترونیکی: m.rajab@areo.ac.ir

مواد و روش‌ها

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی کور نشده تصادفی مبتنی بر رضایت آگاهانه و فاقد دارونماست. جامعه آماری در این مطالعه مراجعه‌کنندگان به بیمارستان امام خمینی (ره) همدان بودند. در این مطالعه حجم نمونه ۹۰ نفر بود. با استفاده از مطالعه آگروال و همکاران [۲۱] و فرمول نمونه‌گیری تحلیلی پوکاک و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد، حجم نهایی نمونه ۵۸ نفر برآورد شد که با توجه به احتمال ریزش نمونه، جهت افزایش دقت پژوهش، حجم نمونه به ۷۰ نفر افزایش یافت.

معیارهای ورود به مطالعه: افراد بالای ۲۵ سال، افرادی که در بررسی‌های آزمایشگاهی و سونوگرافی برایشان تشخیص کبد چرب داده شده باشد و متغیرهایی شامل سن، وزن، BMI و جنس و سابقه بیماری‌های دیابت، فشار خون و علائم مورد بررسی قرار گرفته باشد.

شرایط خروج از مطالعه: بیمارانی که در طول دوره درمان بستری می‌شوند و بنابراین قادر به ادامه درمان نیستند و بیمارانی که به هر دلیل نتوانستند گیاه را مصرف کنند از این پژوهش کنار گذاشته شدند. بیمارانی که دارای هیپرلیپیدمی تحت درمان یا هیپرلیپیدمی شدید، بارداری و شیردهی، مشکلات انعقادی، بیماری‌های تیروئید، سیروز، هپاتیت و ویروسی بودند و بیمارانی که در حال مصرف داروهایی بودند که متابولیسم یا آنزیم‌های کبدی را تحت تأثیر قرار می‌دهند و بیماران دارای نارسایی کلیه (Cr) بالاتر از ۱/۵) وارد تحقیق نشدند.

نحوه تهیه گیاه و مصرف آن: گیاه آرتیشو با هماهنگی مجری اصلی طرح، از باغ گیاهان دارویی بوعلی سینای همدان تهیه شد. نمونه هرباریومی (به شماره ۵۱۶۷) از آن تهیه شد و نام علمی آن توسط گیاه‌شناس بخش منابع طبیعی مرکز تحقیقات کشاورزی و منابع طبیعی استان همدان مورد تأیید قرار گرفت. بخش‌های مورد استفاده این گیاه در سایه خشک شد و به کمک آسیاب خرد شده و به صورت پودر درآمد. برگ خردشده گیاه خشک‌شده آرتیشو (برگ‌های نقره‌ای کرک‌آلود)، به صورت بسته‌بندی به تعداد مورد نیاز در اختیار افراد مورد مطالعه قرار گرفت و از آنان خواسته شد ۴۵ روز، در دو نوبت (شب قبل از خواب؛ یعنی دو ساعت بعد از صرف شام و نوبت دوم صبح ناشتا یک ساعت قبل از صرف صبحانه) یک قاشق غذاخوری از برگ گیاه را با یک لیوان آب جوش به مدت ۲۰ دقیقه روی حرارت غیرمستقیم و در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد دم و میل کنند. دمنوش مدنظر تلخ و رنگش زرد است. از بین بیماران تعداد شش نفر از ادامه مصرف این دمنوش انصراف دادند. در اوایل مصرف برخی حالت تهوع داشته که در ادامه برطرف می‌شد. بر اساس هماهنگی به عمل آمده، در پایان دوره درمان، مجدداً سونوگرافی

نتیجه منجر به افزایش رسیدن اسیدهای چرب آزاد به کبد، اختلال در بتا اکسیداسیون میتوکندریایی، لیپوژنز جدید و کاهش خروج چربی از کبد می‌شود که همه این موارد منجر به ایجاد کبد چرب می‌شوند [۵].

کاهش وزن و تنظیم میزان چربی خون بیماران در پیشگیری از پیشرفت آسیب کبدی مؤثر است [۸-۶]. بسیاری از آنزیم‌های سرم خون به عنوان ملاک‌هایی برای تشخیص تخریب سلول‌های کبدی پیشنهاد شده است که از میان آن‌ها آسپارات آمینو ترانسفراز (AST) و آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند. تقریباً در تمام بیماری‌ها و آسیب‌های کبدی، مقادیر سرمی این آنزیم‌ها تا حدودی افزایش می‌یابد. بالاترین مقادیر در شرایطی ایجاد می‌شود که نکرور شدید کبد وجود دارد [۹].

داروی خاصی برای درمان این بیماری وجود ندارد. برخی پزشکان برای بیمار ویتامین E تجویز می‌کنند، ولی هنوز تأثیر این ویتامین برای این بیماری مشخص نشده است؛ زیرا میزان دُز ویتامین E که برای درمان کبد چرب تجویز می‌شود بسیار بالاست و خطر سکت قلبی و تصلب شریانی را افزایش می‌دهد [۱۰]. مطالعات گذشته نشان داده است که رژیم‌های حاوی منابع آنتی‌اکسیدان و عوامل ضدالتهاب مانند ترکیبات فعال موجود در گیاهان دارویی می‌تواند در درمان کبد چرب غیر الکلی مؤثر باشد [۱۱-۱۳].

گیاه کنگر فرنگی^۱ متعلق به خانواده کاسنی^۲ است و در زبان فارسی به ارده شاهی نیز معروف است. گیاه کنگر فرنگی حمایت‌کننده کبد، ضد میکروب، پایین‌آورنده کلسترول و چربی خون، تحریک‌کننده بیان ژن نیتریک اکساید سنتتاز و بهبوددهنده سلول‌های اندوتلیال در آترواسکلروز است [۱۴-۱۶]. برگ‌های کنگر فرنگی حاوی ترکیبات فنولی، فلاونوئیدی و اسیدی هستند. اسید کافئیک و استرهای اسید کافئیک، کلروژنیک و پسودوکلروژنیک اسید که صدمات کبدی و مقاومت به انسولین را با مکانیسم سرکوب اتوفاژی از طریق غیرفعال کردن مسیر JNK^۳ در مدل موش NAFLD^۴ بهبود می‌بخشد. نئوکلروژنیک اسید، سینارین و دی کافئیل کینیک اسید نیز از ترکیبات عمده گیاه محسوب می‌شوند که دارای اثرات بهبوددهنده کبد، صفراآور، پایین‌آورنده کلسترول و چربی خون هستند [۱۷، ۱۸].

استفاده از گیاه دارویی آرتیشو عوارضی ندارد و همچنین از پیشرفت این بیماری به سمت فیبروز و سیروز کبدی جلوگیری می‌کند [۲۰، ۱۹]، بنابراین در این تحقیق استفاده از گیاه آرتیشو یا کنگر فرنگی به عنوان درمان مناسب برای بیماری کبد چرب بدون عوارض یادشده مورد بررسی قرار گرفت.

1. Cynara scolymus L

2. Asteraceae

3. C-Jun N-terminal Kinase

4. NAFLD Nonalcoholic Fatty Liver Disease به عنوان رایج‌ترین نوع بیماری مزمن کبدی در دنیاست و شیوع جهانی آن در بین جمعیت عمومی ۵۲ درصد است.

درصد) بودند. سایر مشخصات جمعیت‌شناختی و بالینی بیماران در **جدول شماره ۱** آورده شده است.

نتایج آزمایش نشان داد میانگین Δ انحراف استاندارد آنزیم‌های اندازه‌گیری شده بیماران قبل و بعد از استفاده از گیاه دارویی برای آنزیم ALT به میزان $52/26 \pm 49/76$ و $36/96 \pm 13/01$ بود ($P \leq 0/005$). این مقدار برای آنزیم AST به ترتیب عبارت بود از: $41/20 \pm 14/46$ و $31/76 \pm 14/46$ ($P \leq 0/005$) (جدول شماره ۲). براساس نتایج سونوگرافی، ۵۱ بیمار (۷۲/۸۶ درصد) کاهش درجه یا گرید کبد چرب را نشان دادند ($P \leq 0/01$). میانگین کل درجه کبد چرب از ۱/۶۷ به میزان ۱/۰ کاهش پیدا کرده بود (تصویر شماره ۱).

در بین افراد موردمطالعه پنج نفر درجه کبد چرب ۳ (۷/۱۴ درصد)، ۲۹ نفر درجه کبد چرب ۲ (۴۱/۴۳ درصد) و ۳۶ نفر درجه کبد چرب ۱ (۵۱/۴۳ درصد) را نشان دادند. همچنین میزان قند (از ۱۱۱/۵۸ قبل از درمان به ۱۰۳/۵۸ بعد از درمان) و کلسترول (از ۲۰۹/۲۸ قبل از درمان به ۱۵۱/۲۳ بعد از درمان) در اثر مصرف این گیاه در طی ۴۵ روز کاهش معنی‌داری نشان داد (به ترتیب $P \leq 0/007$ و $P \leq 0/045$). تری‌گلیسیرید (از ۱۸۵/۸۱ قبل از درمان به ۱۶۴/۸۱ بعد از درمان) نیز کاهش نشان داد که معنی‌دار نبود (جدول شماره ۲).

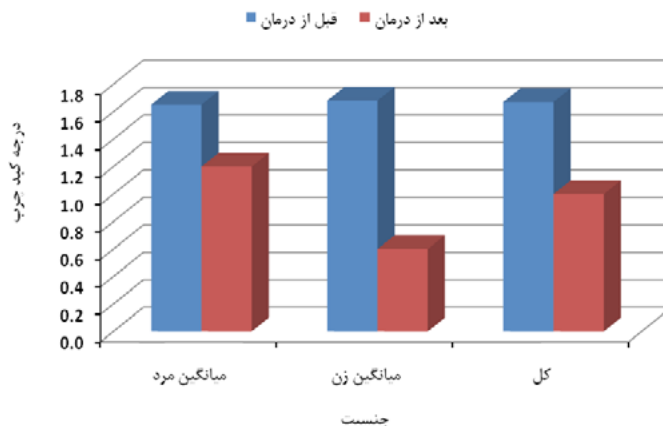
همچنین نتایج نشان داد بیشتر افراد موردمطالعه ورزش حرفه‌ای نمی‌کردند (۶۸ نفر=۹۷/۱۴ درصد). در بین افراد موردمطالعه ۲۸/۵۷ درصد (۵۴ نفر) از داروی فشار استفاده می‌کردند و ۲۸/۵۷ درصد، افراد سابقه کبد چرب در بستگان نزدیک را بیان کردند. از بین افراد موردمطالعه ۸/۵۷ درصد دارای مصرف دخانیات بودند. هیچ موردی از تجمع آب و تورم طحال در مطالعه وجود نداشت. در بین افراد ۲۸/۵۷ درصد نیز دارای حساسیت خارش در کف دست بودند. نتایج نشان داد با افزایش مقدار تری‌گلیسیرید و کلسترول خون میزان درجه کبد چرب (Grade) نیز افزایش نشان داده است (تصاویر شماره ۲ و ۳).

و آزمایش خون (آنزیم‌های ALT و AST) بدون تحمیل هزینه اضافی به بیماران انجام شد. در ضمن، بیماران پیش از درمان در رابطه با این شیوه توسط کارشناس فنی مجری طرح توجیه شدند و در صورت اعلام رضایت کتبی در طرح وارد شدند. با وجود بی‌خطر بودن این داروی گیاهی، جهت اطمینان خاطر بیماران و همچنین مجریان طرح یک خط تلفن همراه به بیماران معرفی شد تا مشکلات احتمالی خود را مطرح و راهنمایی دریافت کنند. در پایان این تحقیق نتایج سونوگرافی و آزمایش خون ۷۰ نفر مورد تجزیه و تحلیل نهایی قرار گرفت.

ابزار گردآوری اطلاعات شامل پرسش‌نامه و سونوگرافی بود و اطلاعات فردی و جمعیت‌شناختی نمونه‌ها، وضعیت و شدت کبد چرب و علائم و بیماری‌های همراه توسط افراد مورد مطالعه تکمیل شد. جهت بررسی اعتبار علمی پرسش‌نامه از روش اعتبارسنجی با مشاوره چهار نفر از متخصصان رشته داخلی استفاده شد و برای محتوا و بررسی پایایی پرسش‌نامه از آزمون کرونباخ استفاده شد. جهت ارزیابی تغییر شدت کبد چرب، سونوگرافی مجدد (توسط شخص ثابتی) یک هفته بعد از آخرین روز استفاده از دارو انجام شد و توسط پزشک متخصص مورد تفسیر قرار گرفت. در نهایت داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل شد. همچنین برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون تی زوجی و برای رسم نمودار از نرم‌افزار Excel ۲۰۰۷ استفاده شد.

یافته‌ها

در بین افراد موردمطالعه ۷۰ نفر دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند. نتایج نشان داد میانگین و انحراف معیار سن افراد موردمطالعه $47/46 \pm 12/10$ بود و بیماران بین ۴۶-۶۰ سال بیشترین فراوانی (۴۵/۷ درصد) را داشتند (جدول شماره ۱). متوسط وزن و قد افراد مطالعه نیز به ترتیب $76/13 \pm 16/70$ و $166/56 \pm 24/65$ بود. بیشترین فراوانی قد افراد موردمطالعه کمتر از ۱۶۰ سانتی متر بود (۳۴/۲ درصد). بیشتر افراد موردمطالعه زن (۴۷ نفر=۶۷/۱ درصد) با سطح سواد ابتدایی (۲۸ نفر=۴۰ درصد) و خانه‌دار (۴۴ نفر=۶۲/۹



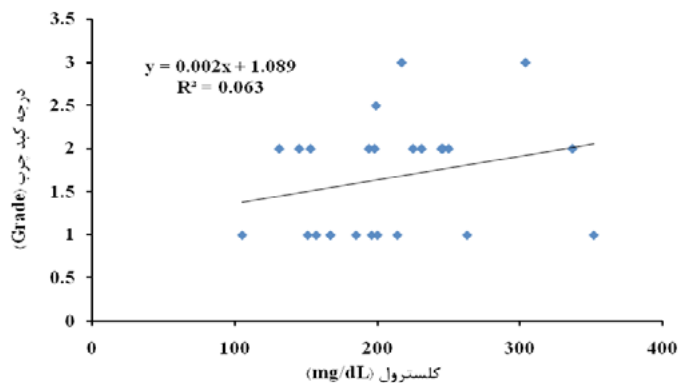
تصویر ۱. اثر گیاه دارویی آرتیشو بر درجه کبد چرب قبل از مصرف و ۴۵ روز بعد از مصرف

جدول ۱. مقایسه فراوانی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی در نمونه مورد مطالعه

| P | تعداد (درصد) | متغیرها |
|--------|--------------|------------------|
| <۰/۰۱ | ۱۰ (۱۴/۳) | ۳۰ > |
| | ۲۲ (۳۱/۴) | ۳۱-۴۵ |
| | ۳۲ (۴۵/۷) | ۴۶-۶۰ |
| | ۶ (۸/۶) | ۶۱ ≤ |
| <۰/۳۳ | ۲۲ (۳۱/۴۳) | ۲۵ < |
| | ۴۸ (۶۸/۵۷) | ۲۵ ≥ |
| <۰/۰۱۸ | ۴ (۵/۷) | ۵۵ > |
| | ۱۰ (۱۴/۳) | ۵۶-۶۵ |
| | ۱۶ (۲۲/۸) | ۶۶-۷۵ |
| | ۳۲ (۴۵/۷) | ۷۶-۸۵ |
| P<۰/۲۲ | ۲۴ (۳۴/۲) | ۱۶۰ > |
| | ۶ (۸/۶) | ۱۶۱-۱۶۵ |
| | ۲۰ (۲۸/۶) | ۱۶۶-۱۷۱ |
| | ۲۰ (۲۸/۶) | ۱۷۲ ≤ |
| <۰/۰۱ | ۴۷ (۶۷/۱) | زن |
| | ۲۳ (۳۲/۹) | مرد |
| <۰/۵۶۰ | ۶۴ (۹۱/۴) | متاهل |
| | ۶ (۸/۶) | مجرد |
| <۰/۰۴۱ | ۲۸ (۴۰/۰) | ابتدایی |
| | ۱۸ (۲۵/۷) | سوم راهنمایی |
| | ۱۸ (۲۵/۷) | دیپلم |
| | ۲ (۲/۹) | فوق دیپلم |
| <۰/۰۰۱ | ۴ (۵/۷) | فوق لیسانس |
| | ۱۲ (۱۷/۱) | کارگر و شغل آزاد |
| | ۴ (۵/۷) | کارمند |
| | ۶ (۸/۶) | بازنشسته |
| <۰/۰۰۱ | ۴۴ (۶۲/۹) | خانهدار |
| | ۴ (۵/۷) | کشاورز |

جدول ۲. مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی با استفاده از آزمون آماری

| P | میانگین ± انحراف معیار | | گروه | متغیر |
|--------|------------------------|----------------|------|--------------------------------|
| | بعد از درمان | قبل از درمان | | |
| <۰/۰۰۲ | ۳۱/۷۶ ± ۱۲/۲۶ | ۴۱/۲۰ ± ۱۴/۴۶ | | AST (آسپاراتات آمینوترانسفراز) |
| <۰/۰۰۷ | ۳۶/۹۶ ± ۱۳/۰۱ | ۵۲/۴۹ ± ۲۶/۷۶ | | ALT (آلانین آمینوترانسفراز) |
| <۰/۰۴۵ | ۱۰۳/۵۸ ± ۱۰/۰۹ | ۱۱۱/۵۸ ± ۲۱/۱۲ | | قند |
| <۰/۵۶۱ | ۱۶۴/۸۱ ± ۲۸/۱۷ | ۱۸۵/۸۱ ± ۳۰/۰۸ | | تری گلیسیرید |
| <۰/۰۰۵ | ۱۵۱/۲۳ ± ۱۹/۷۸ | ۲۰۹/۲۸ ± ۳۶/۱۸ | | کلسترول |



تصویر ۲. رابطه رگرسیونی میزان تری گلیسرید خون و درجه کبد چرب (Grade)

بحث

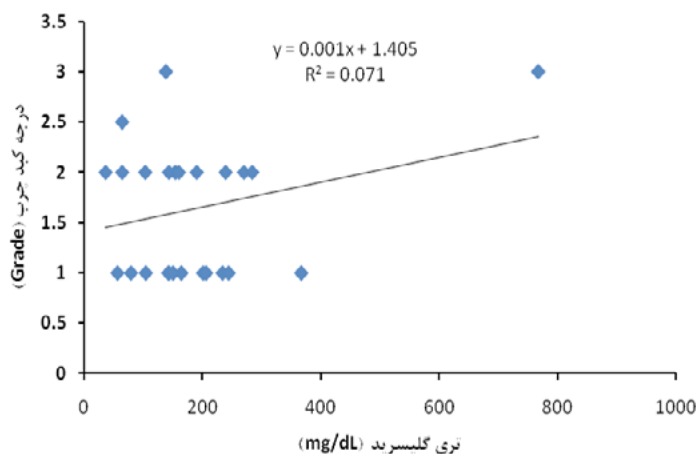
نتایج مطالعه حاضر نشان داد مصرف دمنوش گیاه کنگر فرنگی می‌تواند در کاهش درجه کبد چرب مؤثر باشد. بسیاری از مطالعات نشان داده است ترکیبات فنلی موجود در عصاره گیاهان می‌توانند از اثرات سمی بر کبد جلوگیری کرده و باعث کاهش آنزیم‌های کبدی شود که با نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر مطابقت دارد. وجود ترکیبات فنلی مانند اسید کافئیک و فلاونوئیدها در برگ گیاه کنگر فرنگی تأیید شده است. این ترکیبات با اعمال اثر حفاظتی بر کبد، موجب افزایش جذب گلوکز در بافت‌های محیطی (دارا بودن فعالیت شبه‌انسولینی)، کاهش جذب روده‌ای گلوکز با داشتن اثر مهارتی بر آنزیم‌های گوارشی و ترمیم و بازسازی سلول‌های بتا می‌شوند و به این ترتیب می‌توانند موجب اصلاح قند و سطح برخی چربی‌های خون شوند [۲۲]. در خصوص داروهای با منشأ گیاهی نیز مطالعاتی انجام شده است. عصاره بذر گیاه خارمریم که به آن سیلیمارین^۵ گفته می‌شود، ترکیبی از فلاونوئیدهاست و اثر حفاظتی بر سلول‌های کبدی دارد؛ مطالعات قبلی بر روی این گیاه اثر آن را بر کاهش



کلسترول پلاسما و محتوای کلسترول کبد نشان داده است [۲۴]. خلیلی و همکاران نیز در مطالعه خود نشان دادند اثر گیاه گزنه، بر کاهش میزان کلسترول، LDL و آنزیم‌های کبدی و جلوگیری از ایجاد آسیب‌های کبدی می‌تواند به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی این گیاه باشد؛ بنابراین، فلاونوئیدها دارای اثرات حفاظتی در برابر آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد، همچنین سموم کبدی هستند [۲۵].

میزان ابتلای زنان (۶۷/۱ درصد) به کبد چرب در این تحقیق حدوداً دو برابر مردان (۳۲/۹ درصد) بود. سوادکوهی و همکاران نیز گزارش کردند که میزان ابتلای زنان ۳/۵ برابر مردان است و با نتایج این تحقیق در خصوص احتمال بیشتر وجود این عارضه در خانم‌ها مطابقت دارد [۲۶]. از طرفی همان‌طور که اغلب تحقیقات ذکر کرده‌اند، بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی دارای اضافه‌وزن و چاقی هستند، کاهش وزن ممکن است برای کاهش کبد چرب غیرالکلی مفید باشد [۲۷]. این امر در نتایج این تحقیق نیز مشهود بود که اغلب بیماران مبتلا به کبد چرب بیشترین وزن را دارا بودند (۴۷/۱ درصد بیش از ۷۶ کیلوگرم وزن داشتند) (جدول شماره ۱).

5. Silymarin



تصویر ۳. رابطه رگرسیونی میزان کلسترول خون و درجه کبد چرب (Grade)



۴۰ درصد بیش از ۷۵ کیلوگرم وزن داشتند) نیز نشانگر یکی از دلایل تأثیر وزن بالا بر ابتلا به کبد چرب است که عدم تحرک (خانه‌دار بودن خانم‌های مورد مطالعه) و همچنین بالا بودن میزان تری‌گلیسیرید و کلسترول خون می‌تواند دلیل محتمل آن باشد. شاخص توده بدنی بیشتر افراد مورد مطالعه (۶۷/۶ درصد) بیش از ۲۵ بود و بررسی‌ها نشان می‌دهد افراد با شاخص توده بدنی بیش از ۲۵، حدود ۳۰ برابر بیشتر از افراد با شاخص توده بدنی کمتر از ۲۵ احتمال ابتلا به کبد چرب غیرالکلی را دارند [۳۳].

سبک زندگی متعادل به عنوان درمان کلیدی و راهگشای اصلی برای بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی به شمار می‌رود. مطالعه داسیلوا و همکارانش که به صورت مقطعی از سال ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۱ با هدف مقایسه میزان فعالیت بدنی افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی و افراد سالم انجام شد، نشان داد میزان فعالیت بدنی در مبتلایان به کبد چرب غیرالکلی در مقایسه با گروه کنترل پایین‌تر است و فقط ۵۳/۱ درصد از بیماران مبتلا در مقابل ۸۴/۶ درصد از گروه کنترل، فعالیت بدنی مطابق با توصیه را داشتند [۳۴].

نتایج این پژوهش نشان داد رابطه مستقیم و مثبت ضعیفی بین افزایش میزان کلسترول ($R^2=0/063$) و تری‌گلیسیرید ($R^2=0/071$) و میزان درجه کبد چرب وجود دارد؛ به طوری که با افزایش میزان هر کدام از این ترکیبات در خون، درجه کبد چرب هم افزایش یافته بود؛ یعنی افزایش یک درجه میزان تری‌گلیسیرید (mg/dL) باعث افزایش ۰/۰۰۱ درجه کبد چرب شد. این تغییر در مورد کلسترول باعث افزایش ۰/۰۰۲ درجه کبد چرب شد (تصاویر شماره ۲ و ۳).

از طرف دیگر کاهش میزان قند خون، تری‌گلیسیرید و کلسترول پس از مصرف ۴۵ روزه گیاه دارویی آرتیشو نشان‌دهنده اثرات مثبت کاهشی این گیاه در بهبود عملکرد کبد و درمان چربی خون بوده است. در نتایج مطالعه حیدریان و همکاران درباره تأثیر مصرف عصاره همین گیاه روی رت‌های دیابتی نیز نتایج مشابهی به دست آمد [۳۵]. نتایج مشابه کاهشی دیگری را نیز صهبائی جلالی و همکاران با بررسی اثر ترکیبی عصاره گیاهان شاهتره، بیدمشک، کاسنی و گشنیز روی قند خون و کلسترول بیماران دارای کبد چرب گزارش کردند. در تحقیق ایشان عصاره ترکیبی روی تری‌گلیسیرید تأثیر معنی‌داری نداشت که با نتایج این تحقیق همسوست [۳۶].

نتایج ما در بخش اثر آرتیشو بر میزان کلسترول سرمی با نتایج ویندر و همکاران نیز مشابه بود که اثر بالینی عصاره را بر بیماران هیپرکلسترولمی مورد بررسی قرار دادند [۳۷]. نتایج تحقیقات مختلف نشان داده است که میزان بالای تری‌گلیسیرید و کلسترول خون می‌تواند زمینه‌ساز ابتلا به کبد چرب در افراد شود؛ به طوری که محصولات پروبیوتیکی و آنتی‌اکسیدان‌ها اخیراً برای درمان کبد چرب غیرالکلی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و نتایج مثبتی در کنترل

در مطالعه پورشمس و همکاران با استفاده از سونوگرافی، ۶۳ درصد از بیماران دارای کبد چرب Grade I، ۳۰/۴ درصد دارای Grade II و ۶/۶ درصد دارای Grade III بیماری کبد چرب غیرالکلی بودند. این نتایج با نتایج حاصل از این پژوهش همسو است و نشان می‌دهد بیشترین میزان ابتلا به کبد چرب دارای درجه ۱ و کمترین آن درجه ۳ است که افراد می‌توانند با کنترل سالانه آنزیم‌های کبدی و سونوگرافی از ابتلا به این عارضه یا پیشرفت درجه این بیماری جلوگیری کنند [۲۸]. نتایج مرادی کلارده و همکاران نشان داد مصرف مکمل کورکومین تأثیری در درجه کبد چرب نشان ندارد، در حالی که بر اساس نتایج تحقیق حاضر ۷۲/۸۶ درصد نمونه‌ها کاهش درجه یا گرید کبد چرب را نشان دادند و میانگین کل درجه کبد چرب از ۱/۶۷ به میزان ۰/۱ کاهش پیدا کرده بود که می‌تواند مزیت نسبی این گیاه را نسبت به این مکمل نشان دهد [۲۹]. همچنین نتایج نشان داد میزان کاهش درجه کبد چرب و در نتیجه بهبود اثرات کبد چرب در خانم‌ها بیشتر از آقایان بود که می‌تواند به این دلیل باشد که بیشتر افراد مورد مطالعه خانم‌های خانه‌دار (۶۷/۳ درصد) بوده‌اند و دمنوش گیاه را در زمان دقیق آن مورد مصرف قرار داده‌اند، در حالی که آقایان به دلیل مشغله کاری ممکن است مصرف این دمنوش را به طور روزانه در فاصله زمانی منظم استفاده نکرده باشند (تصویر شماره ۱).

نتایج تحقیقات مرادی کهنکی و همکاران نیز نشان داد ارتباط معنی‌داری بین متغیرهای سطح سرمی ALT و AST با درجه کبد چرب غیرالکلی وجود دارد که می‌تواند تأییدی بر نتایج پژوهش حاضر باشد که با افزایش درجه کبد چرب، سطح آنزیم‌های فوق در خون افزایش یافت. همچنین در تحقیقات ایشان مشخص شد بیشترین و کمترین میزان درصد درجه کبد چرب به ترتیب مربوط به Grade I و Grade III (به ترتیب ۵۴/۸ و ۱۱/۶) بود که با نتایج این تحقیق (به ترتیب ۵۱/۴۳ و ۷/۱۴ درصد) مطابقت دارد و نشان می‌دهد بیشترین افراد دارای کبد چرب از نوع خفیف هستند [۳۰].

اصلاحی و همکاران در تحقیقات خود نشان دادند عصاره اتانلی سه گیاه عناب، کنگر فرنگی و کاسنی در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم توانست آنزیم‌های کبدی (ALT، AST و ALP) موش‌های صحرایی نر مبتلا به کبد چرب را کاهش دهد. اگرچه دریافت دوز ۱۰۰ میلی‌گرم از عصاره توانست میزان کلسترول و LDL را کاهش دهد، بر میزان تری‌گلیسیرید و HDL تأثیری نداشت [۳۱].

نتایج آزمایش حاضر نیز کاهش معنی‌داری در میزان آنزیم‌های کبدی (ALT و AST) نشان داد که با تحقیقات رحیملو و همکاران درباره اثر زنجبیل بر روی این آنزیم‌ها هم‌خوانی دارد [۳۲].

همچنین با مشورت متخصصان طب سنتی عنوان شد که بدن خانم‌ها به دلیل داشتن طبع سرد و مزاج بلغمی بیشتر از آقایان مستعد ابتلا به کبد چرب است. بالا بودن وزن افراد مورد مطالعه

دیابت نوع ۲ و کاهش کلسترول نشان داده‌اند تا بتوانند جایگزین غذاهای پرچربی در جیره غذایی افراد شود و آمار ابتلا به کبد چرب را کاهش دهد [۳۸، ۳۹].

بررسی‌های انجام شده نشان داد این گیاه در کاهش لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها از طریق دخالت در مسیر بیوسنتز کلسترول و همچنین اثر بر تولید و ترشح صفرا در کبد عمل می‌کند و به نظر می‌رسد وجود ترکیبات فلاونوئیدی موجود در این گیاه پاسخگوی تأثیرات آن بر موارد ذکر شده و به‌خصوص بهبود عملکرد کبد باشد [۴۰، ۴۱].

نتیجه‌گیری

نتایج این کارآزمایی بالینی نشان داد به نظر می‌رسد بتوان از این گیاه در بهبود علائم آزمایشگاهی کبد چرب استفاده کرد و این گیاه می‌تواند به عنوان یک مکمل دارویی گیاهی، بدون اثر جانبی قابل ملاحظه، در کاهش عوارض این بیماری در نظر گرفته شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

کد اخلاق این پژوهش به شماره ۱۶/۳۵/۹/۴۷۸۵ پ مورخه ۱۳۹۳/۱۰/۳ از معاونت آموزشی دانشگاه علوم پزشکی همدان اخذ شد و این تحقیق در سایت کارآزمایی بالینی ایران (کد RCT20130126012278N3) ثبت شد.

حامی مالی

این تحقیق هیچ گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی، روش پژوهش و نمونه‌گیری: زهره کهرام‌فر، طاهره چاله‌چاله؛ تحلیل داده‌ها، نگارش مقاله و بازبینی: محسن رجبی؛ نظارت و مدیریت پروژه: رمضان کلوندی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت آموزشی دانشگاه علوم پزشکی همدان بابت ارائه مجوز کمیته اخلاق و نیز مسئولین سایت کارآزمایی بالینی ایران به جهت ثبت این تحقیق تقدیر و تشکر می‌کنیم.



References

- [1] Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of insulin resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2019; 70(2):711-24. [DOI:10.1002/hep.30429] [PMID]
- [2] Lonardo A, Nascimben F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23(36):6571-92. [DOI:10.3748/wjg.v23.i36.6571] [PMID] [PMCID]
- [3] Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2017; 37 Suppl 1:81-4. [DOI:10.1111/iv.13299] [PMID]
- [4] Barikani A, Pashaeypoor Sh. [Lifestyle in non-alcoholic fatty liver: A review (Persian)]. *Iranian Journal of Nursing Research*. 2019; 13(6):39-47. <http://ijnr.ir/article-1-2215-en.html>
- [5] Oliveira CP, de Lima Sanches P, de Abreu-Silva EO, Marcadenti A. Nutrition and physical activity in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Diabetes Research*. 2016; 2016:4597246. [DOI:10.1155/2016/4597246] [PMID] [PMCID]
- [6] Contos MJ, Sanyal AJ. The clinicopathologic spectrum and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Advances in Anatomic Pathology*. 2002; 9(1):37-51. [DOI:10.1097/00125480-200201000-00005] [PMID]
- [7] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 346(16):1221-31. [DOI:10.1056/NEJMra011775] [PMID]
- [8] Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic Steatohepatitis: Summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology*. 2003; 37(5):1202-19. [DOI:10.1053/jhep.2003.50193] [PMID]
- [9] Forestor WC, Tedesco FJ, Starnes EC, Shaw CT. Marked elevation of serum transaminase activity associated with extrahepatic biliary tract disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1985; 7(6):502-5. [DOI:10.1097/00004836-198512000-00012] [PMID]
- [10] Dongiovanni P, Lanti C, Riso P, Valenti L. Nutritional therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2016; 29:1-11. [DOI:10.1016/j.jnutbio.2015.08.024] [PMID]
- [11] Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva T, Kondro M, Beregova T, Bodnar P, et al. Cerium dioxide nanoparticles possess anti-inflammatory properties in the conditions of the obesity-associated NAFLD in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; 90:608-14. [DOI:10.1016/j.biopha.2017.03.099] [PMID]
- [12] Ahmed IA, Mikail MA. Paradigm shift: Focusing on plant-based natural antimicrobials. *Journal of Microbiology & Experimentation*. 2017; 5(2):00145. [DOI:10.15406/jmen.2017.05.00145.]
- [13] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic Steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(18):1675-85. [DOI:10.1056/NEJMoa0907929] [PMID] [PMCID]
- [14] Zhu X, Zhang H, Lo R. Phenolic compounds from the leaf extract of artichoke (*Cynara scolymus* L.) and their antimicrobial activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004; 52(24):7272-8. [DOI:10.1021/jf0490192] [PMID]
- [15] Li H, Xia N, Brausch I, Yao Y, Forstermann U. Flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) up-regulate endothelial-type nitric-oxide synthase gene expression in human endothelial cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004; 310(3):926-32. [DOI:10.1124/jpet.104.066639] [PMID]
- [16] Lupattelli G, Marchesi S, Lombardini R, Roscini AR, Trinca F, Gemelli F, et al. Artichoke juice improves endothelial function in hyperlipemia. *Life Sciences*. 2004; 76(7):775-82. [DOI:10.1016/j.lfs.2004.07.018] [PMID]
- [17] Wittemer SM, Ploch M, Windeck T, Müller SC, Drewelow B, Derendorf H, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of caffeoylquinic acids and flavonoids after oral administration of artichoke leaf extracts in humans. *Phytomedicine*. 2005; 12(1-2):28-38. [DOI:10.1016/j.phymed.2003.11.002] [PMID]
- [18] Yan H, Gao YQ, Zhang Y, Wang H, Liu GS, Lei JY. Chlorogenic acid alleviates autophagy and insulin resistance by suppressing JNK pathway in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Biosciences*. 2018; 43(2):287-94. [DOI:10.1007/s12038-018-9746-5] [PMID]
- [19] Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal medicine: Expanded commission E monographs. Newton, MA: Integrative Medicine Communications; 2000.
- [20] Sambaiah K, Srinivasan K. Influence of spices and spice principles on hepatic mixed function oxygenase system in rats. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*. 1989; 26(4):254-8. [PMID]
- [21] Aggarwal R, Nagi M, Kochhar A. Effect of nutrition education on blood glucose and lipid profile of non insulin dependent female diabetics. *Journal of Human Ecology*. 2007; 22(4):323-6. [DOI:10.1080/09709274.2007.11906042]
- [22] Thomas CMG, Bastiaans LA, Rolland R. Effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$, Indomethacin, and estradiol on ovum transport and pregnancy in the golden hamster. *Biology of Reproduction*. 1980; 23(4):687-98. [DOI:10.1095/biolreprod23.4.687] [PMID]
- [23] Schütz K, Kammerer D, Carle R, Schieber A. Identification and quantification of caffeoylquinic acids and flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) heads, juice, and pomace by HPLC-DAD-ESI/MSⁿ. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004; 52(13):4090-6. [DOI:10.1021/jf049625x] [PMID]
- [24] Iranikah A, Shapouri J, Heidari A, Aghaali M, Hajian H. [Effects of silymarin on nonalcoholic fatty liver disease in children: A crossover clinical trial (Persian)]. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2017; 26(144):119-26. <http://jmums.mazums.ac.ir/article-1-9244-en.html>
- [25] Khalili M, Sahraee H, Hassanpour Ezati M. [Anti-inflammatory effect of alcoholic stinging nettle extract in male NMRI rats (Persian)]. *Journal of Medicinal Plants*. 2007; 6(22):46-53. <http://jmp.ir/article-1-615-en.html>
- [26] Savadkoobi F, Hosseini Tabatabaei SMT, Shahabi Nezhad S. [The frequency of fatty liver in sonography of patients without liver diseases background and its correlation with blood cholesterol and triglyceride (Persian)]. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2003; 5(3):177-83. <https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?ID=15476>
- [27] Romero-Gómez M, Zelber-Sagi Sh, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Journal of Hepatology*. 2017; 67(4):829-46. [DOI:10.1016/j.jhep.2017.05.016] [PMID]
- [28] Pourshams A, Malekzadeh R, Monavari A, Akbari MR, Mohamadkhani A, Yarahmadi Sh, et al. Prevalence and etiology of persistently elevated alanine aminotransferase levels in healthy Iranian blood donors. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2005; 20(2):229-33. [DOI:10.1111/j.1440-1746.2004.03511.x] [PMID]
- [29] Moradi Kelardeh B, Azarbayjani MA, Peeri M, Matin Homaei H. [Effect of curcumin supplementation and resistance training in patients with nonalcoholic fatty liver disease (Persian)]. *Journal of Medicinal Plants*. 2016; 15(60):161-72. <http://jmp.ir/article-1-1511-en.html>

- [30] Moradi Kohnaki Z, Asadollahi Kh, Abangah Gh, Sayehmiri K. [Risk factors of nonalcoholic fatty liver disease: A case-control study (Persian)]. Tehran University Medical Journal. 2016; 74(9):645-56. <http://tums.ac.ir/article-1-7808-en.html>
- [31] Eslahi M, Mohammadifar M, Taghizadeh M, Khamechian T, Mehran M, Talaei SAR. [Effects of Ziziphus jujube Mill., Cynara scolymus L. and Cichorium intybus L. combination extract on non-alcoholic fatty liver disease in rats (Persian)]. Koomesh. 2018; 20(4):741-7. <http://koomesh-journal.semums.ac.ir/article-1-4312-en.html>
- [32] Rahimlou M, Yari Z, Hekmatdoost A, Alavian SA, Keshavarz SA. [Effect of ginger supplementation on liver enzymes, hepatic fibrosis and steatosis in nonalcoholic fatty liver disease: A double blind randomized-controlled clinical trial (Persian)]. Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology. 2016; 11(2):1-8. <http://nsft.sbmu.ac.ir/article-1-2008-en.html>
- [33] Jun DW. [The role of diet in non-alcoholic fatty liver disease (Korean)]. The Korean Journal of Gastroenterology. 2013; 61(5):243-51. [DOI:10.4166/kjg.2013.61.5.243] [PMID]
- [34] Da Silva HE, Arendt BM, Noureldin SA, Therapondos G, Guindi M, Allard JP. A cross-sectional study assessing dietary intake and physical activity in Canadian patients with nonalcoholic fatty liver disease vs healthy controls. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2014; 114(8):1181-94. [DOI:10.1016/j.jand.2014.01.009] [PMID]
- [35] Heidarian E, Soofiniya Y, Hajhosseini R. [The effect of aerial part of Cynara scolymus extract on the hyperlipidemia, plasma antioxidant capacity, and superoxide dismutase activity in diabetic rats (Persian)]. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences. 2011; 13(5):1-9. <http://journal.skums.ac.ir/article-1-912-en.html>
- [36] Sahbayi Ejlali E. [Comparing the effect of combined extract of Fumaria parviflora, Salix aegyptiaca, Taraxacum officinale, Coriandrum sativum L versus Vit E on liver enzymes level in patients with fatty liver disease (Persian)] [MD. thesis]. Sabzevar: Sabzevar University of Medical Sciences; 2017. <https://fa.irct.ir/trial/27025>
- [37] Wider B, Pittler MH, Thompson-Coon J, Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolemia. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009; (4):CD003335. [DOI:10.1002/14651858.CD003335.pub2] [PMID]
- [38] Bonyadi F, Tukmechi A, Mohebalian H. [An overview of probiotics and their role in cancer management (Persian)]. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2014; 24(112):128-40. <http://jmums.mazums.ac.ir/article-1-3122-en.html>
- [39] Dehghan P, Miwechi M, Izadi E, Mohammadi F, Sohrabi MR. [Comparison of nutritional behaviors and body mass index in patients with and without non-alcoholic fatty liver disease (Persian)]. Commun Health. 2015; 1(2):81-8. <https://www.sid.ir/fa/Journal/ViewPaper.aspx?id=248716>
- [40] Salehisahlabadi A, Khoshgoftar M, Asadi E, Jadidi H. [The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Iranian children and adolescents: A systematic review and meta-analysis (Persian)]. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences. 2018; 25(4):486-94. http://jsums.medsab.ac.ir/article_1094_en.html
- [41] Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2007; 30(5):1212-8. [DOI:10.2337/dc06-2247] [PMID]