

De biologische werking van gember

(Zingiber officinale Roscoe)

Gember is de wortelstok van de gemberplant, *Zingiber officinale*, een overblijvende plant uit de familie van de Zingiberaceae. De geslachtsnaam *Zingiber* omvat ongeveer 85 species. Gember is oorspronkelijk afkomstig uit India en is wereldwijd, naast zwarte peper, het meest gebruikte kruid dat traditioneel ingezet werd voor de behandeling van o.a. reuma, zenuwziekten, gingivitis, diabetes en digestieve problemen (Ali et al. 2008; Ghosh et al. 2011; Khodaie & Sadeghpour 2015; Kubra & Rao 2012; Mishra et al. 2012).

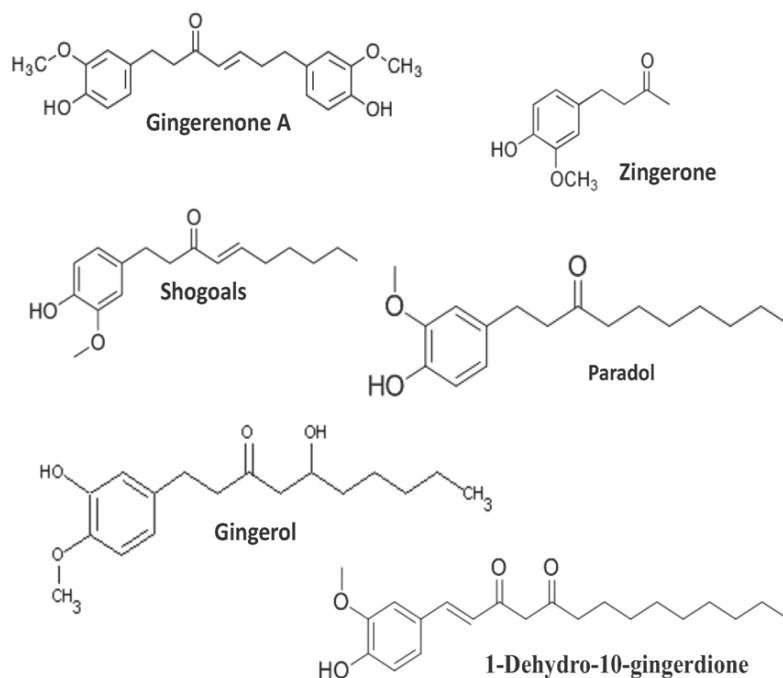
Er worden tegenwoordig verscheidene farmacologische eigenschappen aan gember toegeschreven en hieronder brengen we een summier overzicht (Ali et al. 2008; Ghosh et al. 2011; Khodaie & Sadeghpour 2015; Kubra & Rao 2012; Mishra et al. 2012; Rahmani et al. 2014).

Fytochemie

Gember bevat talrijke componenten, waarvan de samenstelling varieert in functie van de geografische oorsprong van de plant, de extractiemethode, en van de verse of droge toestand van het rhizoom (Ali et al. 2008; Kubra & Rao 2012).

De geur van de gember wordt veroorzaakt door zijn etherische olie, die meer dan 50 componenten bevat. Het zijn vooral monoterpenen [(+)-kamfeen, β -fellandreen, cineol, geraniol, curcumeen, citral, neral, terpineol, borneol] en sesquiterpenen [α -zingiberen, β -sesquifellandreen, β -bisaboleen, (E-E)- α -farneseen, ar-curcumeen, zingiberol] (Ali et al. 2008; Kubra & Rao 2012).

De scherpe smaak van verse gember is voornamelijk te wijten aan de gingerolen. Dit zijn fenolen, waarvan [6]-gingerol de meest voorkomende is, gevolgd door [8]- en [10]-gingerol. De scherpe smaak van gedroogde gember is vooral afkomstig van de shogaolen, zoals [6]-, [8]- en [10]-shogaol. Shogaolen ontstaan door dehydratatie van gingerolen tijdens thermische behandeling (Ali et al. 2008; Kubra & Rao 2012; Mishra et al. 2012).



Dispepsie, nausea, braken, bewegingsziekte

Dyspepsie (DP) is het meest voorkomende symptoom ter hoogte van de bovenste gastro-intestinale tractus. Het omvat epigastrische pijn, ongemak, branderig gevoel, vlugge verzadigdheid, nausea, braken en oprispen. Functionele dyspepsie (FDP) wordt gedefinieerd als het optreden van dyspeptische symptomen (zoals bij DP), zonder dat er organische laesies of ziekten van het bovenste gastro-intestinaal stelsel vastgesteld kunnen worden. FDP wordt verder nog ingedeeld in postprandiaal distress syndroom (PDS) (met o.a. postprandiaal gevoel van volheid en vlugge verzadigdheid), en epigastrisch pijnsyndroom (EPS) (met o.a. epigastrische pijn, branderigheid). De prevalentie van DP wordt geschat op 5-12 % en deze van FDP op 11,5-14,7 % (Fujiwara & Arakawa 2014; Karamanolis & Tack 2012).

Door de aard van de definities van DP, FDP en zijn subgroepen is het niet uit te sluiten dat diagnoses van DP, FDP, PDS en EPS elkaar overlappen. Er is bovendien overlapping van de verschillende vormen van dyspepsie en andere aandoeningen, zoals prikkelbare darmsyndroom (PDS), fibromyalgie, chronisch vermoeidheidssyndroom, interstitiële cystitis (Fujiwara & Arakawa 2014). Bij 40-60 % van de patiënten met FDP wordt ook *Helicobacter pylori* gastritis vastgesteld (Futagami et al. 2011).

Er zijn verscheidene pathogene mechanismen voor dyspeptische aandoeningen beschreven zoals abnormale gastro-intestinale motiliteit, viscerale hypersensitiviteit, perifere immunactivering, infecties (o.a. *H. pylori*), lage graad-inflammatie, genetische factoren, psychologische stress (Fujiwara & Arakawa 2014).

Auteur	Plant	Duur	Aantal proefpers.	Dagdosis	Resultaat
Groslashtvedab et al. 1988	Gember	4 uur na inname op ruwe zee	jonge mariniers met bewegingsziekte	1 g	braken ↓ vertigo ↓ nausea ↓ koud zweet ↓
Fischer-Rasmussen et al. 1991	gember	4 dagen	vrouwen met zwangerschapsbraken en nausea	250 mg poeder	sign. ↓ bij 70,4 % deelnemers
Vutyavanich et al. 2001	gember	4 dagen		4 x 250 mg poeder	symptomen nausea en braken ↓ geen invloed op bevallingstijd, geen anomalieën of spontane abortus
Willets et al. 2003	gember	4 dagen		4 x 1,5 g poeder	sign. daling ochtendmisselijkheid, geen invloed op geboortegewicht of Apgar scores, geen anomalieën
Pongrojpraw et al. 2007	gember	7 dagen		2 x 500 mg poeder	even effectief als dimenhydraat 50 mg, 2x per dag
Marx. et al 2013	gember	3 dagen		nausea en braken na chemo (CNB)	1 g 2 g

Giacosa et al. 2015	gember (30% shogaol) artisjok	4 weken	126 patiënten met functionele dyspepsie	100 mg artisjokextract 20 mg gemberextract	sign. verbetering nausea, epigastrische volheid, pijn en opgeblazenheid
---------------------	-------------------------------	---------	---	---	---

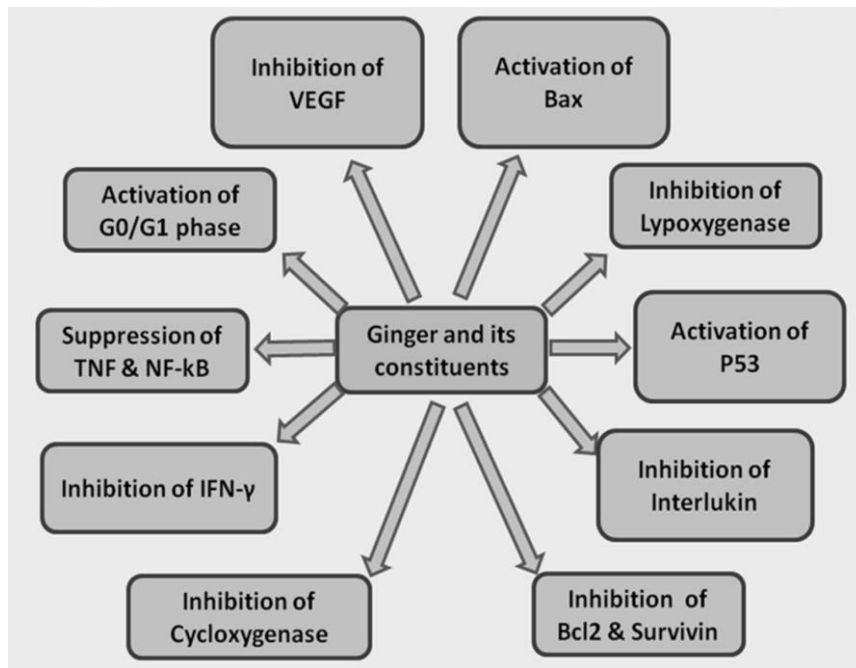
Inflammatie, pijn

De vergelijking kan gemaakt worden met aspirine, omdat gember ook inwerkt op het cyclo-oxygenase enzym, in het bijzonder CoX-2. Door de bevordering van de doorbloeding en het pijnstillend en anti-inflammatoir effect, ontspant en verlicht gember de symptomen van artritis, reuma en spierpijnen, die optreden als gevolg van melkzuuropstapeling.

In het jaar 2001 werd een studie uitgevoerd op 250 artrose patiënten. Tweemaal dagelijks kregen ze in rauwe of gekookte vorm gember toegediend of een placebo. Na 6 weken stelde men vast dat 2/3e van de met gember behandelde groepen een verbetering hadden van de pijn en de ontstekingen.

In een ander onderzoek werd de effectiviteit van rauwe of gedroogde gember gedurende 11 dagen nagegaan op het verlichten van experimenteel geïnduceerde spierpijn bij 74 studenten. De studenten werden onderverdeeld in 3 groepen, de rauwe gember, de droge gember en een placebogroep. De resultaten toonden aan dat zowel de rauwe als de droge gember de spierpijnintensiteit met respectievelijk 25 en 23 % verlaagde (The Journal of Pain 2010).

Auteur	Plant	Onderwerp	Resultaat
Van Breemen et al. 2011	gingerol shogaol	human recombinant COX-2, ovine COX-1, arachidonic acid, PGE2, d4-PGD2 en d2-PGE2	COX-2 ↓ geen remming van COX-1
Lantz et al. 2007	6-, 8-, 10- gingerol 6-shogaol	LPS-geïnduceerde cellen	PGE2 (IC50 >0,1 µg/ml) ↓ gingerol : COX-2 expressie ↓ inhibitie lipo-oxygenase: leukotrieën ↓
Ribel-Madsen et al. 2012	gemberextract	TNF-α stimulatie celculturen: ↑ secretie van cytokines IL-1β, IL-6 en IL-8	ontstekingsremmend effect vergelijkbaar met beta-methasone



Overzicht moleculaire werkingsmechanismen van gember (Rahmani et al. 2014)

Diabetes

Bij type 2 diabetici hebben spieren een gereduceerd vermogen hebben om suikers op te nemen. De oorzaak ligt in een gestoorde insuline signaaloverdracht naar de spiercellen. De gingerolen zorgen dat bepaalde eiwitten, die verantwoordelijk zijn voor deze signaaloverdracht, zich beter kunnen vastzetten zodanig dat de spieren een verhoogd vermogen hebben om glucose op te nemen en te verwerken (Planta Medica 2012).

In vitro, in vivo en klinische testen hebben het anti-diabetische effect van gember aangetoond. De mechanismen die hier aan de basis liggen worden geassocieerd met de insuline-afgifte, een verbeterde koolhydraten- en vetstofwisseling (Li en al. 2012).

De verhoogde afgifte van insuline en de insulinesensitiviteit kan verklaard worden als een gevolg van de interactie van shogaol en gingerol met de serotoninereceptoren. Shogaol en gingerol werken in op het serotonine-complex door binding op een modulerende plaats die verschillend is van de serotonine bindingsplaats (Heimes en al. 2009). Een studie waarin gembersap een antidiabetische activiteit vertoonde bij type I diabetes ratten en een verlaging van serum cholesterol, triglyceriden en bloeddrukteweegbracht, suggereerde een eventuele betrokkenheid van de serotonine receptoren (Al-Amin Z et al. 2006, Abdulraqaz 2011).

Auteur	Plant	Duur	Aantal proefpers.	Dagdosis	Resultaat
Li en al. 2014	ethanolisch gemberextract	10 weken	ratten met vetrijk hoog-koolhydraten dieet	200 mg / kg	sign. verbetering van insulinegevoeligheid
	S) - [6]-gingerol	/	in vitro	/	↑ AMPK α -subeenheid ↓ skeletspier vetzuuroxidatie ↑ spierglucose-opname ↑ pancreatische beta-cellen
Khosravi-Mozaffari et al. 2014	gemberpoeder	8 weken	88 patiënten met diabetes type 2	3 g/dag	- NBGW ↓: 10,5% (placebo: ↑ 21%) - hemoglobine A1c : ↓ 6,10 % (placebo: ↑ 18,4%) - QUICKI ↑ bij gember

Khandouzi et al. 2015	gemberpoeder	12 weken	41 patiënten met diabetes type 2	2 g/dag	NBGW ↓: 12,02 % hemoglobine A1c ↓: 10,45 %
Ojewole 2006	ethanolisch gemberextract	4 uur	streptozotocine (STZ) geïnduceerde type 1 diabetes ratten	800mg/kg	bloedsuikerconcentratie ↓ na 1u hoogste piek na 4 uur ↓ 24 à 53%
Akhani 2004	gembersap	6 weken	STZ geïnduceerde type I diabetische ratten	4 ml/kg per dag	↓ bloedsuikerspiegel ↑ insulineproductie
Priya Rani et al. 2011	gember	/	in vitro	/	↓ α-amylase en α-glucosidase correlatie met concentratie van gingerol en shogaol

NBGW: nuchtere bloedglucosewaarden QUICKI : kwantitatieve insuline sensitiviteit check index
AMPK : adenosine mono phosphate-activated protein kinase

Metabool syndroom

In een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblind studie namen 41 patiënten met DT2, 2 g/dag gemberpoeder of placebo gedurende 12 weken. In de studiegroep daalde de serumwaarde van apolipoproteïne B (Apo B) significant van 92,95 mg/dl naar 80,50 mg/dl (- 13,39 %), terwijl de serumwaarde van apolipoproteïne A-1 (Apo A-1) steeg van 141,36 mg/dl naar 161,91 mg/dl (+ 14,54 %). De ratio Apo B/Apo A-1 daalde van 0,72 naar 0,52 (- 27,78 %). In de placebogroep waren er geen significante veranderingen (Khandouzi et al. 2015).

Auteur	Plant	Duur	Aantal proefpers.	Dagdos	Resultaat
Nammi et al. 2009	ethanolisch gemberextract	6 weken	vette ratten	100, 200 en 400 mg/kg lichaamsgewicht per os	↓ lichaamsgewicht, bloedsuikerconcentratie, insulineniveau, totale cholesterol, LDL, triglyceriden, vrije vetzuren en fosfolipiden
Madkor et al. 2010	gemberpoeder	28 dagen	STZ en nicotinamide geïnduceerde ratten type 2 diabetes	200 mg /kg lichaamsgewicht	↓ metabool syndroom (80-90%) ↑ insulineproductie (26-37%) ↑ antioxidantcapaciteit (31-52%, vooral glutathion) ↓ lipidenperoxidatie (60-97%)

Carcinogenese

Gember is een uitstekende bron van bioactieve fenolische verbindingen zoals de gingerolen, paradolen, shogaolen en gingeronen. De gembercomponenten, zoals [6] -gingerol en [6] -shogaol, hebben anti-inflammatoire, antioxidatieve en antitumorale eigenschappen. In vitro werden antiangiogenetische werkingen aangetoond. De β-elementen hebben anti-proliferatieve effecten op sommige kankercellen en leiden tot apoptose. Ook zerumbone inhibeert verschillende cellulaire signaal- en stofwisselingswegen, stimuleert de apoptose en vermindert de invasie van de tumorcellen (Murakami et al. 2002).

Gember inhibeert de Bcl-2, Bcl-xl, β-Catenine, c-myc, COX-2, Cyclin B1, D1, Cytochroom C, Icam, NF- κB, MAPK, MMP2,9, NAG-1, P-Glycoprotein, Survivin, TNF- α, VEGF en activeert de Apaf-1, Bax, Caspase 3,7,9, COX-1, Cytochrom C, Fas, Fas-L, ROS, p21, p53.

Auteur	Plant	Duur	Aantal	Dagdos	Resultaat
Tahir et al. 2015	gemberextract	24 u	humane colorectale adenocarcinoom cellen	2-10 mg/ml	IC50 : 5,2 mg/ml
	gemberextract en Maleisische Gelamhoning	/		/	IC50 : 3 mg/ml gember 27 mg/ml honing apoptose ↑/ expressie caspase 9- en IκB-genen ↑/ expressie van KRAS-, ERK-, AKT-, Bcl-xL- en NF-κB-genen ↑

Ling et al. 2010	6-Shogaol	/	humane borstkankercellen	/	- ↓ invasief potentieel dosis-afhankelijk - ↓ extracellulaire secretie matrix metallo- proteïnase-9 (totale inhibitie: 20 µM) - ↓ JNK-siginaalweg - ↓ transcriptiefactor NF-κB
Akimoto et al. 2015	ethanolisch gemberextract	/	humane pancreaskanker cellen	/	- inhibitie celcyclus door apoptose - ↑ LC3-II/LC3-I-ratio - ↓ SQSTM1/p62 proteïne - ↑ vacuolisering cytoplasma - ↑ AMPK (positieve autofagieregulator) - ↓ mTOR (negatieve autofagieregulator) - ↑ productie ROS
		20 dagen	muizen met pancreaskanker	80 mg/kg intraperi- toneaal	- ↑ sign. overleving (p = 0,0069) - ↓ sign. tumorgroei (p < 0,01) - geen bijwerkingen
Karna et al. 2012	ethanolisch gemberextract	72u	prostaatcancer cellijnen	(1-1000 µg/ml)	- IC50 tussen 75 µg/ml tot 512 µg/ml - inhibitie van celcyclus in de G1- en S-fase - ↑ apoptose
		8 weken	muizen met PC-3 xenograft	100 mg/kg extract	- sign. ↓ tumorgroei en tumorvolume (56%) - goede tolerantie
Zick et al. 2011	gemberextract (equiv. 20 g verse gemberwortel)	28 dagen	30 gezonde vrijwilligers	2 g/dag	- sign. ↓ van PGE2 en 5-HETE - ↓ van 12-HETE en 15-HETE - geen verschil in totaal aan eicosanoïden
Hsu et al. 2010	6-dehydro- gingerdione	/	MCF-7/MDA-MB- 231 humaan	/	- ↓ tumorale celgroei - ↑ apoptose
Huang et al. 2011	6-gingerol	/	B16F10 huidmelanoom	/	- ↓ tyrosinase - ↓ melanogenese (huidbleekmiddel)
Elkady et al. 2012	gemberextract	/	B-cel lymfoom	/	↓ Bcl-2 (apotoseremmer)
Manju et al. 2006	gemberpoeder	30 weken	ratten met geindu. darmkanker	50 mg/kg	- ↓ aantal tumoren - ↓ beta-glucuronidase - ↓ mucinase in colon
Kim et al. 2009	gemberpoeder	7 dagen	85 muizen met geinduc. darm- en longkanker	100/250/500 ppm	- ↓ darm – en longcarcinoom - ↓ NF-κB/ ↓ HO-1 (hemoxygenase) - ↑ apoptose

Leverprotectie

Gember heeft ook een beschermende werking op de lever en nieren door daling van de activiteit van de ontstekingsfactoren TNFα IL-6 en NF-KB (Li 2012). In een placebo gecontroleerde studie werd gedurende 30 dagen 1 en 2% gemberextract gegeven aan ratten bij wie diabetes geïnduceerd werd. Deze groep vertoonde naast een verlaging van het bloedsuiker niveau een duidelijke verlaging van de superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathion peroxidase (GPx) and glutathion reductase (GR) in de hepatische en renale weefsels. Het beschermend effect van gember op de weefsels werd in verband gebracht met een daling van de oxidatieve stress (Shanmugam 2011).

Bij diabetische ratten die gedurende 30 dagen behandeld werden met een gemberextract (200mg/kg) onderzocht men de renale cytosolische en mitochondriale enzymactiviteiten. De glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD), succinaatdehydrogenase (SDH), malaatdehydrogenase (MDH) en glutamaat dehydrogenase (GDH) waren verlaagd en de lactaat dehydrogenase activiteit verhoogd. Alle waarden werden genormaliseerd. Gember heeft een regenererende werking op de tubuli, glomeruli en verminderde de vette infiltratie (Ramudu en al. 2011).

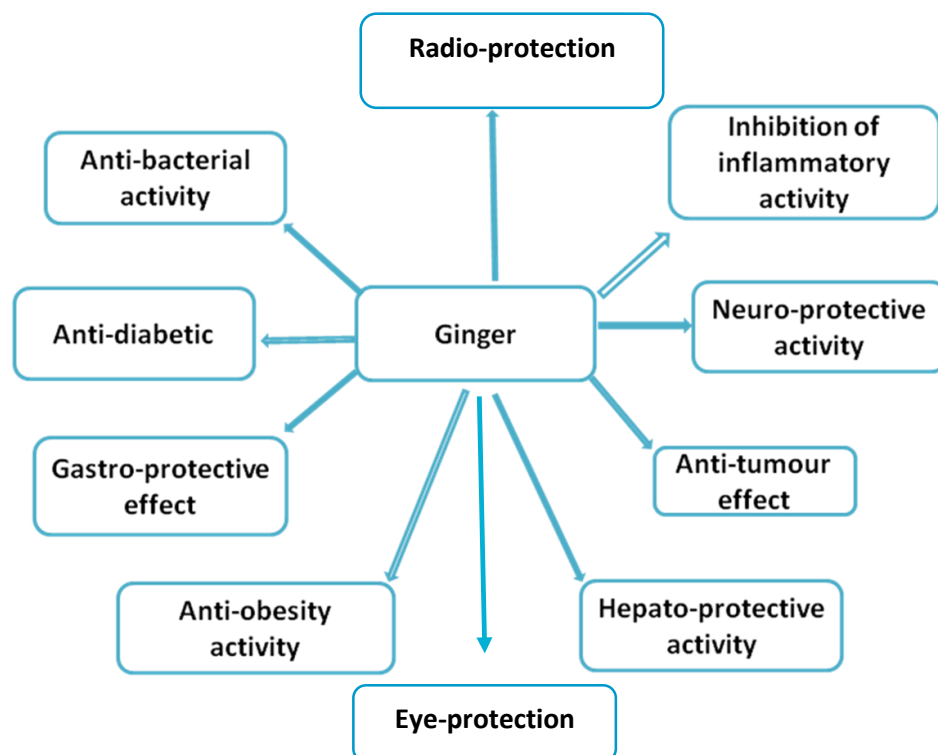
Neuroprotectie

De neuroprotectieve eigenschappen van een ethanolisch gemberextract op STZ geïnduceerde diabetische ratten zijn te wijten aan de stimulerende werking op superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathion peroxidase (GPx), en glutathion reductase (GR) en daling van het malondialdehyde (MDA) niveau in de cerebrale cortex, cerebellum, hippocampus en hypothalamus (Shanmugam K 2011).

Ratten met diabetes ondergingen een chronische constrictie van de rechter nervus sciaticus gedurende 21 dagen. Gedurende die periode kregen zij 0, 100, 200 of 300 mg/kg van een hydroalcoholisch extract van maïs en gember (verhouding 1:4). In de groepen die het extract toegediend kregen, waren er significante verbeteringen van de sciatische functie-index, de "paw withdrawl treshold intensity", de "paw withdrawl latency" en de snelheid van de zenuwconductie. In de laesie van de zenuw was er ook een verbetering van de oxidatieve stress en de axondensiteit. De effecten waren niet dosisafhankelijk (Wattanathorn et al. 2015).

Oogprotectie

Vorming van Advanced Glycation End Products (AGE) leidt tot de ontwikkeling van diabetische complicaties. Diabetes werd geïnduceerd in Wistar-ratten door intraperitoneale injectie van streptozotocine. Een deel van de diabetes geïnduceerde ratten ontving een standaarddieet. De anderen kregen daarbovenop 0,5 en 3% gemberextract. Na afloop van twee maanden bleek dat gember niet alleen het begin, maar ook de progressie van cataract reduceerde. De analyses gaven aan dat gember de vasculaire calcificatie met de vorming van AGE producten waaronder carboxymethyllysine, in de ooglens deed dalen. Gember werkte ook de hyperglycemie geïnduceerde osmotische stress in de lens tegen (Saraswat en al. 2010).



Overzicht biologische eigenschappen van gember (Rahmani et al. 2014)

