

Effects of Nigella sativa on Cardiovascular Risk Factors

Saeid Hadi¹,
Parvin Mirmiran²,
Vahid Hadi³,
Somayeh Hosseinpour-Niazi¹,
Seyed Mohammadhadi Emamat¹

¹ MSc in Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Professor, Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³ MSc in Nutrition and Diet Therapy, Faculty of Nutrition Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

(Received August 9, 2015 ; Accepted November 15, 2015)

Abstract

Background and purpose: In recent years the role of nutrition and herbal medicine are considered in the control of cardiovascular risk factors. The aim of this review was to evaluate the effect of *nigella sativa* on glycemic indices, lipid profiles, markers of inflammation, oxidative stress, and anthropometric indices.

Materials and methods: An electronic literature search was conducted on websites such as Science direct, Google scholar, SID, Iranmedex, and Scopus using the following keywords: *nigella sativa*, Timokinon, type 2 diabetes, insulin resistance, blood glucose, lipid profile, metabolic syndrome, body weight, inflammation, and antioxidant. Published articles (until August 2014) in English and Persian were selected.

Results: *Nigella sativa* in various interventions improved insulin resistance, lowered blood sugar and HbA1c, increased insulin production, and decreased hepatic gluconeogenesis and glucose absorption in the intestine. *Nigella sativa* also showed improvements in lipid profile. It can improve the inflammatory status (by reducing the inflammatory cytokine and anti-inflammatory increase in the inhibition of NF-KB factor and Nitric oxide) and oxidative stress (by increasing the activity of antioxidant enzymes and reducing free radicals, such as Malondialdehyde) in treatment of diabetes. *Nigella sativa* modifies the metabolic syndrome associated with type 2 diabetes by improving anthropometric parameters.

Conclusion: *Nigella sativa* have a favorable effect on management of cardiovascular risk factors such as dyslipidemia, inflammatory markers, and oxidative stress.

Keywords: *nigella sativa*, inflammatory cytokine, dyslipidemia, oxidative stress

بررسی اثرات سیاه دانه بر عوامل خطر سندرم متابولیک یک مطالعه مروری سیستماتیک

سعید هادی^۱پروین میرمیران^۲وحید هادی^۳سمیه حسین پور نیازی^۱سید محمد هادی امامت^۱

چکیده

سابقه و هدف: در سال‌های اخیر نقش سیاه دانه در پیشگیری و درمان عوامل تشکیل دهنده سندرم متابولیک مورد بررسی قرار گرفته است. هدف از مطالعه مروری سیستماتیک حاضر، بررسی اثر سیاه دانه بر عوامل تشکیل دهنده سندرم متابولیک می‌باشد.

مواد و روش‌ها: با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Science direct، Google scholar، SID، Iranmedex، Scopus و استفاده از کلید واژه "Nigella sativa"، "Timokinon"، "Type 2 diabetes"، "Insulin resistance"، "blood glucose"، "Lipid profile"، "Metabolic syndrome"، "body weight"، "Inflammation" و "antioxidant" مقالات چاپ شده به زبان‌های فارسی و انگلیسی تا آگوست ۲۰۱۴ جمع‌آوری شدند.

یافته‌ها: مداخله با اشکال مختلف سیاه دانه سبب بهبود مقاومت به انسولین، کاهش قند خون، کاهش HbA1c، افزایش تولید انسولین، کاهش گلوکونوژنز کبدی و کاهش جذب گلوکز روده‌ای می‌شود. سیاه دانه پروفایل لیپیدی سرم را نیز بهبود می‌دهد. این ماده مغذی سبب بهبود وضعیت التهابی (از طریق کاهش سایتوکین‌های التهابی و افزایش انواع ضد التهابی آن، مهار فاکتور NF-KB و نیتریک اکسید) و استرس اکسیداتیو (از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش رادیکال‌های آزادی هم چون مالون دی آلدئید) در بیماری دیابت می‌شود. هم‌چنین سیاه دانه از طریق بهبود شاخص‌های تن سنجی، سبب تعدیل سندرم متابولیک مرتبط با دیابت نوع ۲ می‌گردد.

استنتاج: مصرف سیاه دانه اثرات مفیدی در کنترل عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی مانند اختلالات چربی خون، شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو دارد.

واژه‌های کلیدی: سیاه دانه، سایتوکین‌های التهابی، اختلالات چربی خون، شاخص‌های استرس اکسیداتیو

مقدمه

اختلال در متابولیسم درشت مغذی‌ها به دلیل نقص در ترشح انسولین و یا مقاومت بافت‌های محیطی به

انسولین در دیابت نوع ۲ ایجاد می‌شود که سبب افزایش قند خون و به دنبال آن اکسیداسیون گلوکز، گلیکوزیلاسیون

مؤلف مسئول: پروین میرمیران - تهران: شهرک غرب، بلوار فرح زادی، خیابان اروغان غربی، پلاک ۴۲، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی

E-mail: mirmiran@endocrine.ac.ir

۱. کارشناس ارشد تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. استاد، گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. کارشناس ارشد تغذیه و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۵/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۵/۱۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۸/۲۴

غیر آنزیماتیک و تشکیل محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته (Advanced Glycation End Products) می‌شود (۴-۱). در این حالت، قندهای احیا شده (۵) به راحتی با چربی‌ها و پروتئین‌ها واکنش داده و موجب افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (۶) (Reactive Oxygen Species) و کاهش فعالیت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌شود. مجموع این مکانسیم‌ها، سبب بروز استرس اکسیداتیو در افراد دیابتی و به دنبال آن بروز بیماری‌هایی مانند آترواسکلروز، نارسایی کلیوی و کبدی می‌شود (۷-۸). علاوه بر استرس اکسیداتیو، التهاب نیز از ویژگی رایج در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد (۹). Crook و Pickup نخستین کسانی بودند که عنوان کردند دیابت نوع ۲ یک وضعیت التهابی است و غلظت سیتوکین‌هایی هم‌چون فاکتور نکروزه کننده تومور آلفا (Tumor Necrosis Factor- α)، اینترلوکین ۱ بتا (Interleukin-1 beta) و پروتئین واکنش‌دهنده C (C-reactive protein) در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش می‌یابد (۱۰، ۱۱). التهاب می‌تواند به طور مستقل سبب بروز آترواسکلروز، چاقی و مقاومت به انسولین شده و در نتیجه خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی را در افراد مبتلا به دیابت افزایش دهد (۱۲). سال‌هاست که محققان به دنبال یافتن ترکیباتی هستند که دیابت را کنترل نماید و از سوی دیگر این ترکیبات عوارض بالای داروهای شیمیایی را نداشته باشد (۱۳). در این زمینه، نقش تغذیه و داروهای گیاهی بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. از جمله عوامل تغذیه‌ای که در بیماری دیابت مورد توجه قرار گرفته است، می‌توان به گیاه سیاه‌دانه (*Nigella sativa*) اشاره نمود (۱۴). سیاه‌دانه خواص درمانی زیادی از قبیل بهبود بیماری‌های التهابی، دیابت، قلبی و عروقی، کلیوی و کبدی دارد (۱۵). ترکیبات شیمیایی سیاه‌دانه حاوی روغن ثابت (۴۰-۳۵ درصد)، روغن فرار (۱-۰/۵ درصد)، پروتئین (۲۳ درصد)، اسیدهای آمینه مختلف، قندها، موسیلاژ، آلکالوئیدها، اسیدهای ارگانیک، تانن‌ها، رزین‌ها، لیپاز، فیتواسترول‌ها،

ویتامین‌ها و انواع مواد معدنی می‌باشد. از روغن فرار سیاه‌دانه موادی نظیر تیمول، تیموکوئینون (Thymoquinone) و دی تیموکوئینون به دست می‌آید. تیموکوئینون از جمله ترکیباتی است که بخش عمده‌ای از اثرات دارویی سیاه‌دانه را موجب می‌شود (۱۶). خواص ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌هیستامینی روغن و عصاره سیاه‌دانه باعث اثرات فارموکولوژیکی متعددی مانند کاهش سیتوکین‌های التهابی، کاهش قند، چربی و پرفشاری خون می‌شود (۱۷، ۱۸). سیاه‌دانه علاوه بر خاصیت ضدالتهابی، سبب کاهش استرس اکسیداتیو نیز می‌شود. بر اساس شواهد، تیموکوئینون سبب افزایش فعالیت و بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مثل گلوتاتیون، کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز و نیز باعث کاهش بیان آنزیم نیتریک اکساید سنتاز و کاهش پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود که نتیجه آن، کاهش رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو می‌باشد (۲۱-۱۹). بنابراین سیاه‌دانه با خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌تواند سبب بهبود ترشح هورمون‌های انسولین (باعث حفظ سلول‌های بتای پانکراس) و کاهش مقاومت به انسولین شود که نتیجه آن کنترل قند خون و دیابت است (۱۹). در مطالعات پیشین، تاثیرات سیاه‌دانه و یا عصاره استخراج شده از آن مورد بررسی قرار گرفت. در دو مطالعه کارآزمایی بالینی، دریافت کپسول‌های حاوی سیاه‌دانه به مقدار ۲ و ۳ گرم در روز به مدت ۱۲ هفته در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، سبب بهبود شاخص‌های گلاسمی، بهبود مقاومت به انسولین و عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و بهبود فراسنج‌های چربی خون گردید (۲۲، ۲۳). یافته‌های مطالعات در رت‌ها نشان داد دریافت روغن سیاه‌دانه سبب بهبود شاخص‌های گلاسمی، فراسنج‌های چربی خون و کاهش تولید گلوکز کبدی می‌شود (۲۶-۲۴). در دو مطالعه دیگر، دریافت تیموکوئینون در رت‌ها سبب کاهش غلظت سایتوکین‌های التهابی و افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و



تصویر شماره ۱: نحوه اجرای مطالعه سیستماتیک

مورد بررسی قرار گرفت. پودر سیاه‌دانه به صورت کپسول‌های ۵۰۰ میلی گرمی به ۳ گروه به مقدارهای یک، دو و سه گرمی به مدت ۱۲ هفته داده شد. یافته‌های این مطالعه نشان داد که در گروه‌های دریافت کننده سیاه‌دانه به ویژه مقادیر دریافتی ۲ و ۳ گرم در روز، کاهش معنی داری در قند ناشتای خون، هموگلوبین گلیکوزیله، قند ۲ ساعته پلاسمایی و کاهش مقاومت به انسولین (با استفاده از شاخص مقاومت به انسولین $HOMA-IR^1$) (۲۸) و افزایش معنی داری در عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و تولید انسولین مشاهده شد. یکی از ضعف‌های این مطالعه، عدم بررسی گروه دریافت کننده دارونما بود (۲۲). در مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۵، اثر تیموکینون بر روی تولید گلوکز کبدی در رت‌های دیابتی مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه نشان داد که در گروه دریافت کننده تیموکینون به مقدار ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم که به مدت ۳۰ روز به صورت گاواژ داده شد، سبب کاهش معنی داری در گلوکز خون، هموگلوبین گلیکوزیله و گلوکونئوزنز کبدی شد (۲۵). مطالعه

کاهش مالون دی آلدئید و نیتریک اکساید شد (۲۷، ۲۰). بنابراین با توجه به مطالعات انجام شده در زمینه فواید سیاه دانه، هدف از این مطالعه، بررسی تاثیر سیاه‌دانه بر شاخص‌های گلیسمی، فراسنج‌های چربی خون، شاخص‌های التهابی، استرس اکسیداتیو و شاخص‌های تن سنجی می‌باشد.

مواد و روش ها

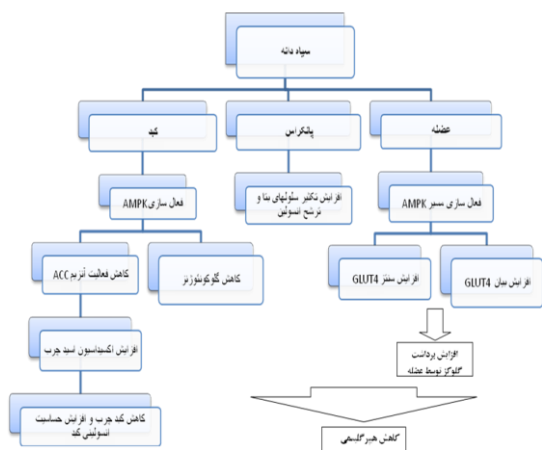
با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed، Iranmedex، Side، Google scholar، Science direct و Scopus و استفاده از کلید واژه "Nigella sativa"، "Insulin resistance"، "Type 2 diabetes"، "Timokinon"، "Metabolic syndrome"، "Lipid profile"، "blood glucose"، "body weight"، "Inflammation" و "antioxidant" مقالات چاپ شده به زبان‌های فارسی و انگلیسی تا آگوست ۲۰۱۴ جمع آوری شدند. مقالات به دست آمده بر اساس عنوان، چکیده مقاله و متن کامل آن‌ها بررسی شده و تمامی شاخص‌های مورد نظر زیر را داشته باشند: (۱) مقالات به زبان‌های فارسی و انگلیسی در ۱۵ سال اخیر چاپ شده باشند، (۲) تاثیر سیاه دانه بر شاخص‌های گلیسمی را مورد بررسی قرار داده باشند، (۳) تاثیر سیاه‌دانه بر فراسنج‌های چربی خون را مورد بررسی قرار داده باشند، (۴) تاثیر سیاه دانه بر شاخص‌های تن سنجی را مورد بررسی قرار داده باشند، (۵) تاثیر سیاه‌دانه بر شاخص‌های التهابی و آنتی‌اکسیدانی را مورد بررسی قرار داده باشند. از ۱۳۵ مقاله یافت شده که تاثیر سیاه دانه را در دیابت مورد ارزیابی قرار داده‌اند، در مجموع ۵۷ مقاله مرتبط با هدف این مطالعه، برای بررسی سیستماتیک باقی ماندند (تصویر شماره ۱).

یافته ها

نقش سیاه دانه بر شاخص‌های گلاسیمی

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۰، تاثیر پودر سیاه‌دانه بر روی کنترل قندخون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

1. Homaestasis model assessment insulin resistance



نمودار شماره ۲: مکانیسم های پیشنهادی اثرات هیپوگلیسمیک سیاه دانه (۳۲)

اثر سیاه دانه بر فراسنج‌های چربی خون

در مطالعه‌ای، تجویز پودر سیاه‌دانه روزانه ۱ گرم به مدت ۲ ماه در بیماران مبتلا به چربی خون سبب کاهش کلسترول تام، تری‌گلیسرید،^۱ LDL کلسترول و افزایش^۲ HDL کلسترول گردید (۳۳). در مطالعه بالینی دیگر، تجویز روزانه پودر سیاه‌دانه به شکل کپسول (۱ گرم) به مدت ۲ ماه در زنان یائسه مبتلا به سندرم متابولیک سبب کاهش کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL کلسترول و افزایش HDL کلسترول گردید (۳۴). در مطالعه دیگری، اثر مطلوب پودر سیاه‌دانه بر پروفایل لیپیدی در بیماران دیابت نوع دو بررسی شد و نتایج حاکی از آن بود که گروه‌های دریافت‌کننده کپسول‌های حاوی سیاه‌دانه با دوز ۲ و ۳ گرم در روز به مدت ۱۲ هفته، سبب کاهش کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL کلسترول و افزایش HDL کلسترول گردید (۲۳). هم‌چنین مکمل یاری روزانه ۲/۵ میلی‌لیتر روغن سیاه‌دانه همراه با آتروواستاتین ۱۰ میلی‌گرم و متفورمین ۵۰۰ میلی‌گرم به مدت ۶ هفته در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک منجر به کاهش معنی‌دار غلظت کلسترول تام، تری‌گلیسرید سرم و LDL کلسترول شد (۳۵). در مطالعه دیگر، دریافت تیموکوئینون

دیگری نشان داد که رت‌های دریافت‌کننده روغن سیاه‌دانه به مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن، کاهش چشمگیر تولید گلوکز کبدی و کاهش قند خون ایجاد می‌شود (۲۴). اثر سیاه‌دانه بر مهار جذب گلوکز روده‌ای و بهبود تحمل گلوکز در رت‌ها نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. در این بررسی، عصاره سیاه‌دانه روزانه به مقدار ۲ گرم بر کیلوگرم به مدت ۶ هفته تجویز شد. یافته‌های این مطالعه نشان داد که درمان با عصاره سیاه‌دانه سبب بهبود تحمل گلوکز، مهار جذب گلوکز روده‌ای و کاهش وزن می‌شود (۲۹). بنابر مطالعات به انجام رسیده، سیاه‌دانه از طرق مختلفی سبب بهبود مقاومت به انسولین و کاهش قند خون می‌گردد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که سیاه‌دانه سبب ترمیم سلول‌های بتای پانکراس شده و ترشح انسولین از آن‌ها را افزایش می‌دهد (۳۰، ۳۱). سیاه‌دانه فعالیت آنزیم‌های کبدی مرتبط با سوخت و ساز گلوکز را نیز تنظیم می‌کند و از این طریق موجب کاهش گلوکونئوژنز کبدی می‌شود. به طور نمونه، در کبد فعالیت آنزیم هگزوکیناز را افزایش می‌دهد. هم‌چنین فعالیت آنزیم‌های "گلوکز ۶- فسفاتاز" و "فروکتوز ۶، ۱- بیس فسفاتاز" را که به نوعی در گلوکونئوژنز نقش دارند، مهار می‌کند. علاوه بر این، سیاه‌دانه فعالیت آنزیم "گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز" را که در مسیر پنتوز فسفات داخل سلولی نقش دارد، افزایش می‌دهد (۲۴، ۳۰). سیاه‌دانه باعث فعال شدن آنزیم آدونوزین منو فسفات پروتئین کیناز (AMPK) نیز می‌گردد. فعال شدن آدونوزین منو فسفات پروتئین کیناز باعث مهار مسیر گلوکونئوژنز و کاهش تولید گلوکز کبدی می‌گردد. در عضله، افزایش AMPK سبب افزایش سنتز و ترجمه انتقال‌دهنده GLUT4 و متعاقباً سبب افزایش برداشت گلوکز توسط عضله می‌شود. از دیگر اثرات مفید سیاه‌دانه بر کنترل غلظت قندخون، مهار جذب روده‌ای گلوکز و افزایش ترشح انسولین می‌باشد (۲۹) (نمودار شماره ۱).

1. Low density lipoprotein
2. High density lipoprotein

استیل کوآ کربوکسیلاز، سبب کاهش تولید اسید چرب کبدی و متعاقب آن بهبود مقاومت به انسولین شود (۳۲). مکانسیم دیگر بیان شده در این زمینه، محتوای فیبر محلول (موسیلاژ) سیاه‌دانه است که سبب کاهش جذب کلسترول رژیم غذایی و تحریک سنتز اسید صفراوی می‌شود که خود منجر به دفع بیش تر کلسترول می‌گردد (۴۲).

اثر سیاه‌دانه بر شاخص‌های تن سنجی

در مطالعه‌ای، تاثیر روغن سیاه‌دانه بر پارامترهای مختلف بیوشیمیایی و بالینی در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک ارزیابی شد. در گروه مداخله، آتروواستاتین ۱۰ میلی‌گرم و متفورمین ۵۰۰ میلی‌گرم به همراه روغن سیاه‌دانه ۲/۵ میلی‌لیتر و در گروه کنترل، آتروواستاتین ۱۰ میلی‌گرم و متفورمین ۵۰۰ میلی‌گرم به مدت ۶ هفته به صورت خوراکی داده شد. این مطالعه نشان داد که دریافت روغن سیاه‌دانه سبب کاهش شاخص توده بدنی و کاهش وزن می‌شود (۳۵). در مطالعه دیگری، اثر محافظتی و ضددیابتی سیاه‌دانه بر غلظت قند خون در رت‌های مبتلا به دیابت بررسی شد. تیمو کوئینون روزانه به مقدار ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۳۲ روز به صورت تزریق داخل صفاقی تجویز شد. یافته‌های این مطالعه نشان داد که درمان با تیمو کوئینون علاوه بر کاهش قندخون سبب کاهش وزن بدن نیز می‌شود (۴۳). در مطالعه دیگری اثر حفاظتی عصاره سیاه‌دانه بر سندرم متابولیک در زنان یائسه مورد بررسی قرار گرفت. پودر سیاه‌دانه به شکل کپسول و روزانه به مقدار ۱ گرم به مدت ۲ ماه بعد از صبحانه به صورت خوراکی تجویز شد. یافته‌های این مطالعه نشان داد که درمان با پودر سیاه‌دانه در کنار کاهش قندخون و بهبود پروفایل لیپیدی، سبب کاهش وزن بدن هم می‌شود (۳۴). در مطالعه دیگری، اثر پودر سیاه‌دانه بر اختلالات متابولیکی در مردان چاق مورد بررسی قرار گرفت. کپسول‌های پودر سیاه‌دانه به مقدار ۷۵۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز به مدت ۳ ماه، سبب کاهش وزن، دور کمر و فشار خون شد (۴۴).

روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به مدت ۲ ماه در رت‌های مبتلا به هیپرکلسترولمی، منجر به کاهش معنی‌دار کلسترول تام و LDL کلسترول گردید (۳۶). در مطالعه‌ای، دریافت سیاه‌دانه روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن، به مدت ۳۰ روز در رت‌های مبتلا به دیابت سبب کاهش معنی‌دار در غلظت کلسترول تام، تری‌گلیسرید سرم و LDL کلسترول شد (۳۷). در مطالعه دیگر، تجویز روغن سیاه‌دانه روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن، به مدت ۴ هفته در رت‌های مبتلا به دیابت سبب کاهش کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL کلسترول و افزایش HDL کلسترول گردید (۲۶). در مطالعه دیگر، دریافت روزانه ۷/۵ گرم سیاه‌دانه آسیاب شده همراه با رژیم کلسترول ۰/۵ درصد به مدت ۲ ماه در خرگوش‌های هایپرلیپیدمیک، منجر به کاهش معنی‌دار غلظت کلسترول تام، تری‌گلیسرید و LDL کلسترول شد (۳۸). هم‌چنین دریافت تیمو کوئینون (ماده موثر سیاه‌دانه) در رت‌های مبتلا به دیابت به مقدار ۵۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن، به مدت ۲۰ روز منجر به کاهش معنی‌دار در کلسترول و تری‌گلیسرید خون گردید (۳۹). سیاه‌دانه از طریق چندین مکانسیم، قادر به کاهش غلظت فراسنج‌های چربی خون می‌باشد. اثرات کاهش‌دهنده چربی خون سیاه‌دانه ناشی از اثرات سینرژیک اجزای مختلف آن شامل تیمو کوئینون، فیبرهای محلول (موسیلاژ)، استرونها، فلاونوئیدها و مقادیر بالای اسیدهای چرب با چند باند دوگانه (PUFA) می‌باشد (۴۰). تیمو کوئینون یکی از ترکیبات موثر سیاه‌دانه می‌باشد که از طریق افزایش بیان ژن گیرنده LDL کبدی سبب افزایش برداشت LDL کلسترول می‌شود. از دیگر مکانسیم‌های موثر تیمو کوئینون، کاهش بیان ژن آنزیم ۳- هیدروکسی ۳- متیل گلووتاریل کوآنزیم آردوکتاز و در نتیجه مهار سنتز کلسترول کبدی می‌باشد (۴۱). هم‌چنین سیاه‌دانه سبب تنظیم بیان ژن آپو A1 و آپو B100 می‌شود (۴۰). از سوی دیگر سیاه‌دانه می‌تواند از طریق کاهش فعالیت آنزیم

مورد بررسی قرار گرفت که نتایج نشان داد که مکمل یاری تغذیه‌ای با تیموکوئینون به میزان ۲۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن سبب کاهش سایتوکین‌های التهابی $IL-1\beta$ ، $IL-6$ ، $TNF-\alpha$ و $PGE2$ و افزایش سطح سایتوکین ضدالتهابی $IL-10$ و $IL-2$ می‌شود (۵۰). در مطالعه دیگری، اثر سیاه‌دانه بر کاهش چشمگیر سایتوکین‌های التهابی $IL-1\beta$ ، $IL-4$ ، $TNF-\alpha$ به اثبات رسید (۵۱).

تیموکوئینون تولید ایکوزانوئیدها و پراکسیداسیون لیپید غشایی را از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز و ۵-لیپوکسیژناز در مسیر متابولیسم آراشیدونیک اسید مهار می‌کند و بنابراین از این طریق نقش ضدالتهابی را ایفا می‌کنند. مطالعات جدیدتری اثر سیاه‌دانه را بر مهار تولید نیتریک اکساید به عنوان یک میانجی پیش التهابی نشان می‌دهند (۲۱). تیموکوئینون به عنوان جزء اصلی فعال سیاه‌دانه نیز چنین عملکردی را در ماکروفاژ رت‌های صحرایی نشان داده است (۱۶). مهار مسیر $NF-KB$ (فاکتور رونویسی تشدیدکننده وضعیت التهابی) از طریق جلوگیری از انتقال آن از سیتوزول به هسته نیز از دیگر مکانیسم‌های یافت شده در مورد اثرات ضدالتهابی تیموکوئینون است (۵۲). تأثیر تیموکوئینون بر فاکتورهای رونویسی $NF-KB$ از طریق جلوگیری از اتصال زیر واحد $NF-KB$ به نام $P65$ به پروتومر ژن‌های بیان‌کننده عوامل التهابی و جلوگیری از فسفریله و تخریب شدن مهارکننده $NF-KB^2$ ($I-KB\alpha$) می‌باشد. هم‌چنین در مطالعات اثبات شده که اثرات محافظتی تیموکوئینون از طریق مهار مسیر $NF-KB$ و مهار فسفریلاسیون $ERK/P38$ می‌باشد و بدین طریق پاسخ ایمنی التهابی را کاهش می‌دهد (۵۳، ۵۴).

اثرات آنتی‌اکسیدانی سیاه دانه

ابتلا به هایپر گلیسمی برای مدت طولانی موجب القای استرس اکسیداتیو و کاهش ظرفیت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی شده و این امر سبب تولید رادیکال‌های

بنابر مطالعات به انجام رسیده، سیاه دانه می‌تواند بر وزن بدن و دیگر شاخص‌های تن سنجی (مخصوصاً دور کمر) و به طور کلی بر فاکتورهای سندرم متابولیک اثرات مثبتی داشته باشد و با توجه به این که فاکتورهای سندرم متابولیک به عنوان علل اصلی بروز دیابت نوع ۲ مطرح هستند، می‌توان گفت که سیاه دانه در این زمینه موثر است.

اثر سیاه‌دانه بر کنترل فشار خون

اثرات ضد التهابی سیاه دانه

دیابت یک بیماری التهابی محسوب می‌شود و غلظت فاکتور التهابی CRP^1 در این بیماران افزایش می‌یابد (۴۵، ۴۶). CRP مارکری التهابی است که توسط کبد و تحت تحریک سایتوکین‌هایی مانند فاکتور نکروزکننده تومور آلفا و اینترلوکین ۱ و ۶ ساخته می‌شود (۴۷). غلظت بالای CRP و التهاب خفیف مزمن می‌تواند به طور مستقل ریسک ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را در افراد مبتلا به دیابت افزایش دهد (۴۸). ورود سلول‌های التهابی مانند مونوسیت‌ها به دیواره عروق و تجمع نوتروفیل‌ها و چسبیدن آن‌ها به اندوتلیوم عروق در تشکیل پلاک‌ها و پیشرفت آترواسکلروز نقش مهمی را در این بیماران ایفا می‌کنند (۴۶). التهاب یکی از مکانیسم‌هایی است که احتمالاً ریسک فاکتورهای شناخته شده چاقی و مقاومت انسولینی از طریق آن باعث پیشرفت دیابت می‌شوند (۴۹).

تیموکوئینون روزانه به مقدار ۵ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۲۱ روز به صورت خوراکی تجویز شد. یافته‌های این مطالعه نشان داد که درمان با تیموکوئینون سبب کاهش سطح سایتوکین‌های التهابی $IL-6$ ، $IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$ و افزایش غلظت سایتوکین ضدالتهابی $IL-10$ می‌شود (۲۰). در مطالعه دیگری نیز اثر مکمل یاری تغذیه‌ای با تیموکوئینون در دوران حاملگی در بهبود دیابت و پاسخ سلول‌های T ایمنی در رت‌ها

1. Nuclear Factor-kB

1. C - reactive protein

مالون دی آلدیید و نیتریک اکساید، سبب کاهش عوارض قلبی ناشی از سم سیکلوسپورین می شود (۵۷).

در مطالعه دیگری، اثر سیاه دانه بر استرس اکسیداتیو و آسیب سلول‌های بتای پانکراس در رت‌های دیابتی القاء شده به وسیله استرپتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت. دریافت کننده تیمو کوئینون روزانه به مقدار ۰/۲ میلی لیتر بر کیلوگرم به مدت ۴ هفته به صورت داخل صفاقی، سبب افزایش چشمگیر فعالیت سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاهش چشمگیر سطوح سرمی گلوتکز، مالون دی آلدیید و نیتریک اکساید شد (۲۷).

بر اساس شواهد موجود، تیمو کوئینون سبب افزایش فعالیت و بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز و نیز باعث کاهش بیان آنزیم نیتریک اکساید سنتاز و پراکسیداسیون لیپیدها می شود که نتیجه آن، کاهش رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو می باشد که در دیابت نوع دو افزایش یافته است (۲۱-۱۹). هم چنین اثرات کاهنده رادیکال‌های آزاد در مورد تیمول، تیمو کوئینون و دی تیمو کوئینون موجود در سیاه دانه در کاهش واکنش‌های تولید کننده گونه‌های فعال اکسیژن مانند رادیکال‌های سوپراکسید و هیدروکسیل نشان داده شده است (۱۶). لازم به ذکر است که در تمامی مطالعات انجام شده، هیچ اثر توکسیک یا تداخلات دارویی در دوزهای مورد استفاده مشاهده نشد.

با توجه به این که سندرم متابولیک به همراه وضعیت التهابی و استرس اکسیداتیو از علل اصلی دیابت نوع ۲ برشمرده می شود و مطالعات مختلف حیوانی و انسانی، اثرات مطلوب دانه سیاه دانه به اشکال مختلف آن را بر فاکتورهای سندرم متابولیک، شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی نشان می دهند، می توان به این نتیجه رسید که مصرف سیاه دانه می تواند در پیشگیری و مدیریت دیابت نوع ۲ موثر باشد.

آزاد می شود. رادیکال‌های آزاد با لیپیدها واکنش انجام داده و منجر به تولید محصولات پراکسیداسیون لیپیدی هم چون مالون دی آلدئید می گردند (۵). ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی، شاخص اثر حفاظتی کلی آنتی‌اکسیدان‌ها در مایعات بدن، در غشاهای سلول و دیگر اجزای سلول در برابر آسیب اکسیداتیو است (۵۵). سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی هستند که موجب ترمیم آسیب‌های بیولوژیکی ناشی از رادیکال‌های آزاد می شوند. سوپراکسید دیسموتاز، کاتالیز تبدیل رادیکال سوپر اکسید به هیدروژن پراکسید و اکسیژن مولکولی را بر عهده دارد. در حالی که، کاتالاز موجب احیای هیدروژن پراکسید شده و در نتیجه از بافت‌ها علیه رادیکال‌های هیدروکسیل فعال محافظت می کند (۵۶). سیاه دانه روزانه به مقدار ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۳۰ روز به صورت خوراکی، در کنار کاهش غلظت گلوکز خون، فراسنج‌های چربی خون و محصولات پراکسیداسیون لیپیدی، سبب افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز شد (۳۷). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۸، اثرات حفاظت کننده روغن سیاه دانه در مقابل اثر سمی داروی سیکلوسپورین بر بافت قلب رت‌ها بررسی شد. در این مطالعه، رت‌ها به ۴ گروه مساوی تقسیم شدند، تجویز ۲ میلی لیتر بر کیلوگرم روغن آفتاب گردان کنترل، تجویز ۲ میلی لیتر بر کیلوگرم روغن سیاه دانه، تجویز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم سیکلوسپورین و تجویز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم سیکلوسپورین به همراه ۲ میلی لیتر بر کیلوگرم روغن سیاه دانه به مدت ۲۱ روز. یافته‌ها نشان داد که سیکلوسپورین سبب کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون و افزایش مالون دی آلدیید و نیتریک اکساید بافت قلب می شود که تجویز روغن سیاه دانه با افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون و کاهش

جدول شماره ۱: مطالعات کارآزمایی بالینی بررسی کننده اثرات سیاه دانه و تیموکینون بر شاخص های گلیسمی، فراسنج های چربی خون، شاخص های التهابی، استرس اکسیداتیو و شاخص های تن سنجی

نویسنده/گان (رفرنس)	گروه های مورد مقایسه	دوز مصرفی	مدت مطالعه	جمعیت مورد بررسی	خلاصه یافته ها
هادی و همکاران (۵۸)	۱- عصاره روغنی سیاه دانه ۲- گروه کنترل (پارافین)	۱- گرم عصاره روغنی سیاه دانه	۸ هفته	۴۳ فرد مبتلا به دیابت	سبب کاهش غلظت تری گلیسرید سرم ($p < 0.04$)، کلسترول تام ($p < 0.02$) و LDL کلسترول ($p < 0.01$) و نسبت HDL به LDL کلسترول ($p < 0.04$) در افراد دیابتی شد.
Kaatabi و همکاران (۳۳)	کیسول های حاوی پودر سیاه دانه	مقدار یک، دو، سه گرم	۱۲ هفته	۹۴ فرد مبتلا به دیابت	گروه های دریافت کننده کیسول های حاوی سیاه دانه به مقدار ۲ و ۳ گرم سبب کاهش کلسترول تام، تری گلیسرید، کلسترول و افزایش HDL کلسترول ($p < 0.05$) گردید. این مطالعه فاقد گروه دریافت کننده دارونما بوده است.
Bamosa و همکاران (۲۲)	کیسول های حاوی پودر سیاه دانه	مقدار یک، دو، سه گرم	۱۲ هفته	۹۴ فرد مبتلا به دیابت	در گروه های دریافت کننده محصوراً گروه ۲ و ۳ که سیاه دانه داده شده بودند، سبب کاهش در گلوکز خون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله، قند خون ۲ ساعه و کاهش مقاومت به انسولین و افزایش در عملکرد سلول های بنای پانکراس ($p < 0.05$) شد.
Najmi و همکاران (۳۵)	۱- روغن سیاه دانه ۲- گروه کنترل	۲۵ میلی لیتر	۶ هفته	۶۰ فرد مبتلا به سندرم متابولیک	سبب کاهش کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL کلسترول و افزایش HDL کلسترول و کاهش قند خون ناشتا، شاخص توده بدنی و وزن ($p < 0.05$) گردید.
Sultan و همکارانش (۵۴)	۱- روغن ثابت سیاه دانه ۲- روغن فرار سیاه دانه ۳- گروه کنترل	۱- مقدار ۴ درصد ۲- مقدار ۳ درصد	۸ هفته	۳۰ رت در ۳ گروه ۱۰ تا ۳۰	سبب کاهش سطح گلوکز خون، افزایش غلظت انسولین، کاهش کلسترول تام، تری گلیسرید، LDL کلسترول و افزایش HDL کلسترول ($p < 0.05$) و کاهش آسب سلولی و مالوندی آلدهید شد.
Badr و همکارانش (۵۰)	۱- کنترل غیر دیابتی ۲- کنترل دیابتی ۳- دیابتی درمان شده با تیموکینون	۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن تیموکینون	۶ هفته	۳۰ رت در ۳ گروه ۱۰ تا ۳۰	سبب کاهش سایتوکنین های التهابی IL-1 β ، IL-6، TNF- α ، PGE2 و افزایش سطح سایتوکنین ضد التهابی IL-10 ($p < 0.05$) شد.
Yonuk و همکاران (۵۵)	۱- عصاره سیاه دانه ۲- گروه کنترل	۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن	۷ روز	۴۰ رت در ۲ گروه ۲۰ تا ۲۰	افزایش چشمگیر فعالیت سوپراکسید دیسوتاز، گلوکاتیون پراکسیداز و کاهش مالوندی آلدهید (محصول پراکسیداسیون لیپیدی) و مایلوپراکسید ($p < 0.05$) در نمونه های موکوس جفا شده در گروه ملامحه با سیاه دانه در مقایسه با گروه کنترل شد. سبب بهبود تحمل گلوکز خون، مهار جذب گلوکز روده ای و کاهش وزن ($p < 0.05$) گردید.
Meddaha و همکارانش (۳۹)	۱- پودر سیاه دانه ۲- گروه کنترل	۴ گرم بر کیلوگرم وزن	۶ هفته	۳۰ رت در ۳ گروه ۱۰ تا ۳۰	سبب افزایش فعالیت سوپراکسید دیسوتاز، کاتالاز، گلوکاتیون پراکسیداز، کاتالاز و کاهش گلوکز خون، مالوندی آلدهید و تیریک اسید ($p < 0.05$) شد. هم چنین میزان انسولین سرم ($p < 0.01$) نیز افزایش یافت.
Kanter و همکارانش (۳۷)	۱- کنترل غیر دیابتی ۲- کنترل دیابتی ۳- دیابتی درمان شده با عصاره سیاه دانه	مقدار ۱/۲ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن	۴ هفته	۳۰ رت در ۳ گروه ۱۰ تا ۳۰	سبب کاهش قند خون ناشتا و کاهش وزن ($p < 0.05$) شد.
علی محمدی و همکارانش (۴۳)	۱- کنترل فرد دیابتی ۲- کنترل دیابتی ۳- دیابتی درمان شده با عصاره سیاه دانه	مقدار ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن	به صورت داخل صفتی	۲۴ رت در ۳ گروه ۸ تا ۲۴	سبب کاهش قند خون ناشتا و کاهش وزن ($p < 0.05$) شد.
Farah و همکارانش (۴۴)	۱- کنترل غیر دیابتی ۲- کنترل دیابتی ۳- گروه دیابتی درمان شده با تیموکینون ۴- گروه دیابتی درمان شده با انسولین	مقدار ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم تیموکینون	۲۰ روز	۴۰ رت در ۴ گروه ۱۰ تا ۳۰	سبب کاهش در گلوکز خون، هموگلوبین گلیکوزیله و هم چنین سبب کاهش فعالیت آنزیم های "گلوکز ۶- فسفاتاز" و "فروکتوز ۶- فسفاتاز" ($p < 0.05$) که به نوعی در گلوکونوژنز نقش دارند، شد.
Kaleem و همکاران (۳۷)	۱- گروه سیاه دانه ۲- گروه کنترل	۳۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن	۳۰ روز	۳۰ رت در ۲ گروه ۱۵ تا ۳۰	سبب کاهش معنی دار در غلظت کلسترول تام، تری گلیسرید سرم و LDL کلسترول گردید. ($p < 0.05$)
Pari و همکارانش (۳۰)	۱- کنترل غیر دیابتی ۲- غیر دیابتی درمان شده با تیموکینون ۳- کنترل دیابتی ۴- سه گروه دیابتی درمان شده با تیموکینون	به ترتیب مقدار ۱۰، ۴۰، ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن	۴۵ روز	۳۶ رت در ۶ گروه ۶ تا ۳۶	سبب کاهش در گلوکز خون، هموگلوبین گلیکوزیله و هم چنین سبب کاهش فعالیت آنزیم های "گلوکز ۶- فسفاتاز" و "فروکتوز ۶- فسفاتاز" ($p < 0.05$) که به نوعی در گلوکونوژنز نقش دارند، شد.
Farah و همکارانش (۲۵)	۱- کنترل غیر دیابتی ۲- کنترل دیابتی ۳- دیابتی درمان شده با دی-میل سولفوکساید ۴- دیابتی درمان شده با عصاره روغنی سیاه دانه	مقدار ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم	۴ هفته	۴۰ رت در ۴ گروه ۱۰ تا ۳۰	سبب کاهش تولید گلوکز کبدی، گلوکز خون و افزایش فعالیت و شاخص فاگوسیت شد ($p < 0.05$)
Ehru و همکاران (۵۷)	۱- گروه کنترل ۲- گروه روغن سیاه دانه ۳- گروه سیگلوپورین ۴- گروه سیگلوپورین به همراه روغن سیاه دانه	۲ میلی لیتر بر کیلوگرم روغن سیاه دانه، ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم سیگلوپورین	۲۱ روز	۴۰ رت در ۴ گروه ۱۰ تا ۳۰	در گروه سیاه دانه سبب افزایش فعالیت سوپراکسید دیسوتاز، کاتالاز، گلوکاتیون و کاهش مالوندی آلدهید و تیریک اسید شد.
Meral و همکارانش (۵۹)	۱- کنترل غیر دیابتی ۲- کنترل دیابتی ۳- دیابتی درمان شده عصاره روغنی سیاه دانه	۲۰ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن	۸ هفته	۱۵ خرگوش در ۳ گروه ۵ تا ۱۵	سبب کاهش سطح مالوندی آلدهید و جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش فعالیت آنزیم های مثل گلوکاتیون ($p < 0.05$) شد.

اندازه گیری از قند خون در فواصل زمانی مختلف انجام گیرد که بتوان در مورد کارایی عصاره روغنی سیاه دانه بر کنترل قند خون ناشتا به نتیجه قطعی رسید. استفاده از سایر دوزهای عصاره روغنی سیاه دانه با مدت زمان مداخله طولانی تر برای بررسی دقیق تر اثرات این گیاه بر شاخص های متابولیکی، آنتی اکسیدانی و التهابی توصیه می گردد. اندازه گیری سایر فاکتورهای التهابی و نیز مکانیسم های عملکردی آن بر فاکتورهای التهابی جهت

در تحقیقات آینده از چه متدولوژی و فاکتورهایی استفاده کنیم

از محدودیت های این مطالعات می توان به دوز کم سیاه دانه برای بررسی تاثیر دقیق آن اشاره کرد. انجام مطالعات با دوز بیش تر توصیه می شود. اندازه گیری غلظت تیموکینون در نمونه سرم خون برای ارزیابی دقیق مصرف سیاه دانه به اشکال مختلف وجود نداشت. بهتر است در مطالعات بعدی در صورت امکان، چندین

بافت چربی نیز بررسی شود. هم چنین مکانیسم اثر سیاه دانه بر شاخص های تن سنجی و فشار خون به طور کامل مشخص نشده است که نیاز به پژوهش تحقیقاتی دارد.

قضاوت دقیق تر ضروری به نظر می رسد. پیشنهاد می شود که در صورت امکان در مطالعات، اثرات عصاره سیاه دانه بر سطح سرمی آدیپونکتین و دیگر هورمون های

References

- Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009; 41(2): 86-97.
- Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12(1): 43.
- Davì G, Falco A, Patrono C. Lipid peroxidation in diabetes mellitus. *Antioxid Redox signal* 2005; 7(1-2): 256-268.
- Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Jaudon MC, Delattre J. Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes Metab* 2000; 26(3): 163-176.
- Robertson RP, Harmon JS. Diabetes, glucose toxicity, and oxidative stress: a case of double jeopardy for the pancreatic islet β cell. *Free Radic Biol Med* 2006; 41(2): 177-184.
- Jay D, Hitomi H, Griendling KK. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. *Free Radic Biol Med* 2006; 40(2): 183-192.
- Al Ghoulleh I, Khoo NK, Knaus UG, Griendling KK, Touyz RM, Thannickal VJ, et al. Oxidases and peroxidases in cardiovascular and lung disease: new concepts in reactive oxygen species signaling. *Free Radic Biol Med* 2011; 51(7): 1271-1288.
- Del Vecchio L, Locatelli F, Carini M. What we know about oxidative stress in patients with chronic kidney disease on dialysis—clinical effects, potential treatment, and prevention. *Semin Dial*. 2011; 24(1): 56-64.
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17(1):4-12.
- Crook MA, Tutt P, Pickup JC. Elevated serum sialic acid concentration in NIDDM and its relationship to blood pressure and retinopathy. *Diabetes care* 1993; 16(1): 57-60.
- Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997; 40(11): 1286-1292.
- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95(5): 2111-2119.
- Bahadoran Z, Golzarand M, Mirmiran P, Shiva N, Azizi F. Dietary total antioxidant capacity and the occurrence of metabolic syndrome and its components after a 3-year follow-up in adults: Tehran Lipid and Glucose Study. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9(1): 70.
- Schleicher P, Saleh M. Black seed cumin: the magical Egyptian herb for allergies, asthma, and immune disorders. Rochester, Vermont: Healing Arts Press. 1998.
- Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int Immunopharmacol* 2005; 5(13-14): 1749-1770.

16. Gilani A-uH, Jabeen Q, Khan MAU. A review of medicinal uses and pharmacological activities of *Nigella sativa*. *Pak J Biol Sci* 2004; 7(4): 441-451.
17. Ali B, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res* 2003; 17(4): 299-305.
18. Gheita TA, Kenawy SA. Effectiveness of *Nigella sativa* oil in the management of rheumatoid arthritis patients: a placebo controlled study. *Phytother Res* 2012; 26(8): 1246-1248.
19. Sayed-Ahmed MM, Aleisa AM, Al-Rejaie SS, Al-Yahya AA, Al-Shabanah OA, Hafez MM, et al. Thymoquinone attenuates diethylnitrosamine induction of hepatic carcinogenesis through antioxidant signaling. *Oxid Med Cell Longev* 2010; 3(4): 254-261.
20. Umar S, Zargan J, Umar K, Ahmad S, Katiyar CK, Khan HA. Modulation of the oxidative stress and inflammatory cytokine response by thymoquinone in the collagen induced arthritis in Wistar rats. *Chem Biol Interac* 2012; 197(1): 40-46.
21. El-Mahmoudy A, Matsuyama H, Borgan MA, Shimizu Y, El-Sayed MG, Minamoto N, et al. Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. *Int Immunopharmacol* 2002; 2(11): 1603-1611.
22. Bamosa AO, Kaatabi H, Lebdaa FM, Elq AM, Al-Sultanb A. Effect of *Nigella sativa* seeds on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Physiol Pharmacol* 2010; 54(4): 344-354.
23. Kaatabi H, Bamosa AO, Lebda FM, Al Elq AH, Al-Sultan AI. Favorable impact of *Nigella sativa* seeds on lipid profile in type 2 diabetic patients. *J Family Community Med* 2012; 19(3): 155-161.
24. Fararh K, Atoji Y, Shimizu Y, Shiina T, Nikami H, Takewaki T. Mechanisms of the hypoglycaemic and immunopotentiating effects of *Nigella sativa* L. oil in streptozotocin-induced diabetic hamsters. *Research in Veterinary Science* 2004; 77(2): 123-129.
25. Fararh KM, Shimizu Y, Shiina T, Nikami H, Ghanem MM, Takewaki T. Thymoquinone reduces hepatic glucose production in diabetic hamsters. *Res Vet Scie* 2005; 79(3): 219-223.
26. El-Dakhakhny M, Mady NI, Halim MA. *Nigella sativa* L. oil protects against induced hepatotoxicity and improves serum lipid profile in rats. *Arzneimittelforschung* 2000; 50(9): 832-886.
27. Kanter M, Coskun O, Korkmaz A, Oter S. Effects of *Nigella sativa* on oxidative stress and β cell damage in streptozotocin induced diabetic rats. *Anat Rec Part A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 279(1): 685-691.
28. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2220-2232.
29. Meddah B, Ducroc R, El Abbes Faouzi M, Eto B, Mahraoui L, Benhaddou-Andaloussi A, et al. *Nigella sativa* inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in rats. *J Ethnopharmacol* 2009; 121(3): 419-424.
30. Pari L, Sankaranarayanan C. Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin–nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sci* 2009; 85(23-26): 830-834.
31. Hamdy NM, Taha RA. Effects of *Nigella sativa* oil and thymoquinone on oxidative stress and neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacology* 2009; 84(3): 127-134.

32. Benhaddou-Andaloussi A, Martineau L, Vuong T, Meddah B, Madiraju P, Settaf A, et al. The in vivo antidiabetic activity of *Nigella sativa* is mediated through activation of the AMPK pathway and increased muscle Glut4 content. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011.
33. Bhatti IU, Rehman FU, Khan M, Marwat S. Effect of prophetic medicine kalonji (*Nigella sativa* L.) on lipid profile of human beings. An in vivo approach. *World Appl Sci J* 2009; 6(8): 1053-1057.
34. Ibrahim RM, Hamdan NS, Ismail M, Saini SM, Rashid SNA, Latiff LA, et al. Protective Effects of *Nigella sativa* on Metabolic Syndrome in Menopausal Women. *Adv Pharm Bull* 2014; 4(1): 29-33.
35. Najmi A, Nasiruddin M, Khan RA, Haque SF. Effect of *Nigella sativa* oil on various clinical and biochemical parameters of insulin resistance syndrome. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2008; 28(1): 11-14.
36. Ismail M, Al-Naqeep G, Chan KW. *Nigella sativa* thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. *Free Radic Biol Med* 2010; 48(5): 664-672.
37. Kaleem M, Kirmani D, Asif M, Ahmed Q, Bano B. Biochemical effects of *Nigella sativa* L seeds in diabetic rats. *Indian J Exp Biol* 2006; 44(9): 745-748.
38. Pourghassem-Gargari B, Ebrahimzadeh-Attary V, Rafrat M, Gorbani A. Effect of dietary supplementation with *Nigella sativa* L. on serum lipid profile, lipid peroxidation and antioxidant defense system in hyperlipidemic rabbits. *Journal of Medicinal Plants Research* 2009; 3(10): 815-821.
39. Fararh KM, Ibrahim AK, Elsonosy YA. Thymoquinone enhances the activities of enzymes related to energy metabolism in peripheral leukocytes of diabetic rats. *Res Vet Sci* 2010; 88(3): 400-404.
40. Ibrahim RM, Hamdan NS, Mahmud R, Imam MU, Saini SM, Rashid SN, et al. A randomised controlled trial on hypolipidemic effects of *Nigella Sativa* seeds powder in menopausal women. *J Transl Med* 2014; 12(1): 82.
41. Al-Naqeep G, Ismail M, Yazan LS. Effects of thymoquinone rich fraction and thymoquinone on plasma lipoprotein levels and hepatic low density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase genes expression. *J Functional Foods* 2009; 1(3): 298-303.
42. Talati R, Baker WL, Pabilonia MS, White CM, Coleman CI. The effects of barley-derived soluble fiber on serum lipids. *Annals Fam Med* 2009; 7(2): 157-163.
43. Alimohammadi S, Hobbenaghi R, Javanbakht J, Kheradmand D, Mortezaee R, Tavakoli M, et al. Protective and antidiabetic effects of extract from *Nigella sativa* on blood glucose concentrations against streptozotocin (STZ)-induced diabetic in rats: an experimental study with histopathological evaluation. *Diagn Pathol* 2013; 8: 137.
44. Datau EA, Wardhana, Surachmanto EE, Pandelaki K, Langi J, Fias. Efficacy of *Nigella sativa* on serum free testosterone and metabolic disturbances in central obese male. *Acta Med Indones* 2010; 42(3): 130-134.
45. Tan K. *Dyslipidaemia, inflammation and endothelial dysfunction in diabetes mellitus*. International Congress Series; Elsevier. 2004.

46. Zozulinska D, Wierusz-Wysocka B. Type 2 diabetes mellitus as inflammatory disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 74(2): S12-S16.
47. Wang Z, Hoy WE. C-reactive protein and the risk of developing type 2 diabetes in Aboriginal Australians. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76(1): 37-43.
48. Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, Ueki Y, Tominaga T, Miyake S. Inflammation and insulin resistance are independently related to all-cause of death and cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2003; 169(2): 317-321.
49. Thorand B, Löwel H, Schneider A, Kolb H, Meisinger C, Fröhlich M, et al. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. *Arch Intern Med* 2003; 163(1): 93-99.
50. Badr G, Alwasel S, Ebaid H, Mohany M, Alhazza I. Perinatal supplementation with thymoquinone improves diabetic complications and T cell immune responses in rat offspring. *Cell Immunol* 2011; 267(2): 133-140.
51. Abel-Salam BK. Immunomodulatory effects of black seeds and garlic on alloxan-induced Diabetes in albino rat. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40(6): 336-340.
52. Chehl N, Chipitsyna G, Gong Q, Yeo CJ, Arafat HA. Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells. *HPB(Oxford)* 2009; 11(5): 373-381.
53. Sethi G, Ahn KS, Aggarwal BB. Targeting nuclear factor- κ B activation pathway by thymoquinone: role in suppression of antiapoptotic gene products and enhancement of apoptosis. *Mol Cancer Res* 2008; 6(6): 1059-1070.
54. Sultan MT, Butt MS, Karim R, Iqbal SZ, Ahmad S, Zia-Ul-Haq M, et al. Effect of *Nigella sativa* fixed and essential oils on antioxidant status, hepatic enzymes, and immunity in streptozotocin induced diabetes mellitus. *BMC complementary and alternative medicine* 2014; 14(1): 193.
55. Yoruk O, Gur F, Uyanik H, Yasar M, Mutlu V, Altas E, et al. Antioxidant effects of *nigella sativa* in the treatment of experimentally induced rhinosinusitis. *Macedonian Journal of Medical Sciences* 2010; 3(2): 132-137.
56. Cemek M, Kağa S, Şimşek N, Büyükkuroğlu ME, Konuk M. Antihyperglycemic and antioxidative potential of *Matricaria chamomilla* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nat Med* 2008; 62(3): 284-293.
57. Ebru U, Burak U, Yusuf S, Reyhan B, Arif K, Faruk TH, et al. Cardioprotective Effects of *Nigella sativa* Oil on Cyclosporine A-Induced Cardiotoxicity in Rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103(6): 574-580.
58. Hadi S, Mirmiran P, Hosseinpour-Niazi S, Hedayati M, Azizi F. Effect of *Nigella sativa* oil extract on Lipid profiles in type 2 diabetic patients: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *IJEM* 2015; 16(6): 411-418.
59. Meral I, Yener Z, Kahraman T, Mert N. Effect of *Nigella sativa* on Glucose Concentration, Lipid Peroxidation, AntiOxidant Defence System and Liver Damage in Experimentally Induced Diabetic Rabbits. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2001; 48(10): 593-599.