

Effect of Nigella Sativa Oil Extract on Leptin and Adiponectin in Type 2 Diabetic Patients: A Randomized, Double Blind, Placebo controlled Clinical Trial

Somayeh Hosseinpour-Niazi¹, Saeed Hadi¹, Parvin Mirmiran^{2*}

1. Nutrition and Endocrine Research center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Department of Clinical 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

(Received: 2019/07/2

Accept: 2019/10/16)

Abstract

Background: The effects of herbal medicine in management of chronic diseases, such as diabetes, are under investigation. One of the most recent herbal medicine for the management of diabetes is nigella Sativa. The mechanism of the effect of nigella Sativa on diabetes is not clear. One of the mechanisms that improves insulin resistance among type 2 diabetes is an increase in adiponectin concentration and a decrease in serum leptin concentration, but only a few studies have examined the effect of nigella Sativa on leptin and adiponectin concentrations. The aim of the present double-blind randomized controlled clinical trial was to investigate the effect of nigella Sativa oil extract on serum leptin and adiponectin concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods: A total of 43 type 2 diabetic patients, aged 55-30 years (20 women, age: 6.3 ± 53.7 years), were randomly assigned to intervention ($n=23$) and control ($n=20$) groups. Intervention group took 2 capsules (500 mg extract of black seed oil) per day, while control group took 2 capsules (500 mg, placebo) both for 8 weeks. Leptin and adiponectin concentrations were measured at baseline and again after the 8-week intervention. To calculate changes in leptin and adiponectin, baseline and end-of-intervention values were used to compare baseline and end-of-intervention values in each group using paired t-test.

Results: Extract of black seed oil significantly decreased leptin concentrations in the intervention group (baseline 0.6 ± 7.3 ; after intervention 0.3 ± 5.2 , $p < 0.005$) compared to the control group (baseline 0.9 ± 7.6 , after intervention 0.9 ± 7.8 , $p=0.41$). There was no significant change in adiponectin concentrations after both Nigella Sativa Oil Extract and placebo consumption.

Conclusion: It seems that Nigella Sativa Oil Extract reduces serum leptin concentrations in type 2 diabetic patients; however, no significant effect on adiponectin concentrations was found.

Keywords: Nigella sativa oil extract; Leptin; Adiponectin; Type

*Corresponding author: Parvin Mirmiran

Email: mirmiran@endocrine.ac.ir

اثر عصاره روغنی سیاه دانه روی لپتین و آدیپونکتین سرم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲: کارآزمایی بالینی کنترل دار دو سو کور

سمیه حسین پور نیازی^۱، سعید هادی^۱، پروین میرمیران^{۲*}

۱- مرکز تحقیقات تغذیه در بیماری-های غدد درون-ریز، پژوهشکده علوم غدد درون-ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲- گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۷/۲۴

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۴/۱۱

چکیده:

سابقه و هدف: آثار داروهای گیاهی در کنترل بیماری‌های مزمن مانند دیابت در دست بررسی است. یکی از داروهای گیاهی که به تازگی در کنترل دیابت مورد توجه قرار گرفته است، سیاه دانه است. مکانیسم اثر سیاه دانه در کنترل دیابت چندان مشخص نیست. یکی از مکانیسم‌های مرتبط با دیابت نوع ۲ که به بهبود مقاومت به انسولین منجر می‌شود، افزایش غلظت آدیپونکتین و کاهش غلظت لپتین سرم است، ولی مطالعه‌های محدودی اثر روغنی سیاه دانه را روی غلظت لپتین و آدیپونکتین بررسی کرده‌اند. هدف از این مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل دار دو سو کور تصادفی بررسی اثر عصاره روغنی سیاه دانه بر غلظت لپتین و آدیپونکتین سرم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ است.

روش کار: در این مطالعه کارآزمایی بالینی، چهل و سه بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ با سن ۳۰ تا ۵۵ سال (زن، ۲۰؛ سن 46.3 ± 5.3 سال) به طور تصادفی به دو گروه مداخله (۲۳ نفر) و گروه کنترل (۲۰ نفر) تقسیم شدند. گروه مداخله روزانه ۲ کپسول (۵۰۰ میلی گرم عصاره روغنی سیاه دانه) و گروه کنترل روزانه دو کپسول (۵۰۰ میلی گرم دارونما) را به مدت هشت هفته مصرف کردند. غلظت لپتین و آدیپونکتین در ابتدای مطالعه و پس از هشت هفته اندازه گیری شد. برای محاسبه تغییر غلظت لپتین و آدیپونکتین سرم، از مقادیر پایان مطالعه و ابتدای مطالعه استفاده شد و مقادیر ابتدایی و پایان مطالعه با استفاده از آزمون زوجی t آنالیز شد.

نتایج: عصاره روغنی سیاه دانه به طور معناداری در گروه مداخله (مقادیر پایه 6.4 ± 7.3 ، پس از مداخله 3.3 ± 5.2 ، $P < 0.05$) در مقایسه با گروه کنترل (مقادیر پایه 9.6 ± 7.6 ، پس از مداخله 9.8 ± 7.8 ، $P < 0.41$) کاهش یافت. هیچ تغییری در غلظت آدیپونکتین پس از مصرف دارونما یا عصاره روغنی سیاه دانه مشاهده نشد.

بحث و نتیجه گیری: به نظر می‌رسد عصاره روغنی سیاه دانه سبب کاهش غلظت لپتین سرم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود، ولی تاثیر معناداری بر غلظت آدیپونکتین سرم بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ ندارد. شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT201307221640M3

واژگان کلیدی: عصاره روغنی سیاه دانه، لپتین، آدیپونکتین، دیابت نوع ۲

مقدمه:

رژیم غذایی غنی از ماهی (۱۱، ۱۲)، رژیم غذایی با نمایه گلیسمی پایین (۱۲)، کاهش دریافت ساکارز (۱۳) و رژیم غذایی کم کالری (۱۴) نیز از دیگر عوامل محیطی هستند که سبب تغییر مطلوب در غلظت لپتین و آدیپونکتین سرم می‌شوند.

داروهای گیاهی از دیگر ترکیب‌هایی است که آثار آن در کنترل بیماری‌های مزمن مانند دیابت در دست بررسی است. یکی از داروهای گیاهی که به تازگی در کنترل دیابت مورد توجه قرار گرفته است،

سیاه دانه است. یافته‌های مطالعه‌های حیوانی بیانگر آثار مطلوب سیاه دانه در کنترل استرس اکسیداتیو و کاهش مقاومت به انسولین (۱۵)، بهبود آلومینوری (۱۶) و نروپاتی (۱۷)، بهبود ترشح انسولین و ذخایر گلیکوژن کبدی (۱۸) در رت‌های مبتلا به دیابت است. یکی از ترکیب‌های مفید در روغن سیاه دانه، ماده کینونی به نام تیموکوئینون است. این ماده با نام شیمیایی ۲-ایزوپروپیل-۵-متیل-۱- و ۴- بنزوکوئینون است که تاثیر مفید

لپتین، معروف به هورمون سیری، یکی از مهم‌ترین هورمون‌های مترشحه از بافت چربی است. افزایش غلظت این هورمون از طریق کاهش حساسیت به انسولین، مهار ترشح انسولین (۱)، مهار کردن بیان ژن پروانسولین (۲) می‌تواند به بروز دیابت نوع ۲ منجر شود. آدیپونکتین دیگر هورمون مترشحه از آدیپوسیت‌هاست که دارای خاصیت ضدالتهابی دارد (۳). این هورمون رابطه معکوسی با بروز دیابت و مقاومت به انسولین دارد (۴). در مجموع، افزایش غلظت لپتین به همراه کاهش غلظت آدیپونکتین با افزایش بروز دیابت نوع ۲ همراه است (۵-۷). عوامل محیطی مانند فعالیت بدنی، داروها و سایر درمان‌های ترکیبی سبب تغییر در غلظت هورمون لپتین و آدیپونکتین می‌شوند. تغییر رژیم غذایی مانند جایگزین کردن اسیدهای چرب با یک پیوند دوگانه به جای کربوهیدرات (۸)، مصرف رژیم غذایی پرفیبر (۹، ۱۰)،

نویسنده مسئول: پروین میرمیران

پست الکترونیک: mirmiran@endocrine.ac.ir

پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسید. این مطالعه در سایت ثبت کارآزمایی بالینی با کد IRCT۲۰۱۳۰۷۲۲۱۶۴۰N۱۳ ثبت رسید. فرم رضایت نامه از تمامی شرکت کنندگان در این مطالعه گرفته شد. اطلاعات دموگرافیک مانند سن، تاریخچه پزشکی، داروها و مکمل با استفاده از پرسشنامه جمع آوری شد. فعالیت بدنی با استفاده از پرسشنامه که شامل فهرستی از فعالیت‌های معمول روزانه بود، جمع آوری شد. تعداد دفعه‌ها و مدت زمان سپری شده برای این فعالیت‌ها از شرکت کنندگان سوال شد. میزان فعالیت بدنی به صورت معادل متابولیکی در ساعت در هفته بیان شد. همچنین دریافت غذایی به صورت یادآمد ۲۴ ساعته در دو روز هفته (یک روز تعطیل و یک روز معمول) هر هفته بررسی شد.

نمونه خون وریدی پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی در ابتدا و هشت هفته پس از مداخله گرفته و پس از جداسازی لخته از سرم، نمونه‌های سرم در دمای ۷۰- سانتی‌گراد نگهداری شد. غلظت لپتین و آدیپونکتین سرم با استفاده از روش الایزا و کیت الایزا (کمپانی مرکودیا، سوئد) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییر برای آدیپونکتین ۸/۰ درصد و برای لپتین ۱/۹ درصد بود.

از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۵ برای انجام آنالیزهای آماری استفاده شد. از آزمون کلواموگروف اسمیرنوف برای بررسی نرمال بودن داده‌ها استفاده شد و به دلیل توزیع غیرنرمال داده‌های لپتین و آدیپونکتین سرم، از لگاریتم داده‌ها برای انجام آزمون استفاده شد و مقادیر میانگین ژئومتریک گزارش شد. برای محاسبه تغییر غلظت لپتین و آدیپونکتین، مقادیر انتهای مطالعه از ابتدای مطالعه کسر شد. مقادیر ابتدا و انتهای مطالعه با استفاده از آزمون تی مزدوج مقایسه شد.

یافته‌ها:

۴۳ بیمار دیابتی (۴۶/۵ درصد زن) در این مطالعه شرکت کردند. میانگین سن و نمایه توده بدن در گروه دریافت کننده عصاره روغنی سیاه دانه به ترتیب $51/4 \pm 9/2$ سال و $28/4 \pm 4/4$ کیلوگرم بر مترمربع بود. درگروه دارونما میانگین سن و نمایه توده بدن به ترتیب $56/0 \pm 3/4$ سال و $28/8 \pm 1/1$ کیلوگرم بر مترمربع بود. هیچ تغییری در وضعیت رژیم غذایی و فعالیت بدنی هنگام مطالعه در این افراد مشاهده نشد. هیچ عوارضی در مدت هشت هفته مداخله در بیماران مشاهده نشد. هیچ تفاوت آماری معناداری در سن، جنس، مدت ابتلا به دیابت و نمایه توده بدن، تحصیلات، سابقه فامیلی دیابت، و داروهای کاهنده قند خون، فشار خون و چربی خون در ابتدای مطالعه در بین دو گروه مداخله وجود نداشت (جدول ۱).

جدول ۱. ویژگی‌های عمومی و داروهای مصرفی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در بین دو گروه مداخله و دارونما در ابتدای مطالعه

آن در برخی از بیماری‌های مزمن مانند آسم، اختلال‌های سیستم ایمنی بدن، ایدز، یرقان و سرطان نشان داده شده است (۱۹). مطالعه‌های انسانی کمی در زمینه تاثیر سیاه‌دانه در کنترل دیابت انجام گرفته است. دو مطالعه کارآزمایی بالینی نشان داد که مصرف روغن سیاه‌دانه در یک دوره شش تا هشت هفته سبب بهبود عوامل خطر قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود (۲۰، ۲۱). با توجه به اثر لپتین و آدیپونکتین بر بروز دیابت نوع ۲، تاکنون مطالعه‌ای اثر روغن سیاه دانه را روی لپتین و آدیپونکتین سرم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی نکرده است. هدف از این مطالعه تعیین تاثیر مصرف عصاره روغنی سیاه دانه روی غلظت لپتین و آدیپونکتین سرم در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ است.

روش بررسی:

جزئیات این مطالعه پیش از این به طور کامل به چاپ رسیده است (۲۱). به طور خلاصه این مطالعه، یک مطالعه کارآزمایی بالینی کنترل‌دار دو سوکور تصادفی بود. ۷۵ بیمار دیابتی که از مهر تا اسفند ۱۳۹۳ به انجمن دیابت ایران مراجعه کرده بودند، برای شرکت در این مطالعه دعوت شدند. نمونه‌گیری به صورت تصادفی ساده انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۳۰ تا ۵۵ سال، نداشتن اختلال‌های تیروئیدی و بیماری‌های التهابی، سیگاری نبودن، دریافت نکردن مکمل‌هایی مانند امگا ۳ یا مکمل‌های آنتی اکسیدان و استفاده نکردن از انسولین بود. تغییر در نوع داروهای مصرفی، تغییر در فعالیت بدنی و رژیم غذایی در طول مطالعه به عنوان معیارهای خروج از مطالعه بود. از ۷۵ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲، ۵۰ نفر بر اساس معیارهای ورود به مطالعه وارد مطالعه شدند. بیماران به طور تصادفی ساده با استفاده از جدول داده‌ها به دو گروه دریافت کننده عصاره روغنی سیاه‌دانه و یا گروه دارونما تقسیم شدند. به افراد کپسول‌های حاوی عصاره روغنی سیاه‌دانه یا دارونما (پارافین) داده شد. این کپسول‌ها از شرکت باریچ اسانس کاشان تهیه شد و در هر ۱۰۰ میلی‌گرم عصاره روغنی سیاه‌دانه یک میلی‌گرم تیموکوئینون وجود داشت. هر بیمار باید دو عدد کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی را در دو نوبت، ۳۰ دقیقه قبل از نهار و شام به مدت هشت هفته مصرف می‌کرد. هفت نفر به دلیل تغییر داروی مصرفی و مراجعه نکردن در مرحله دوم خونگیری از مطالعه حذف شدند و ۴۳ بیمار دیابتی مطالعه را به پایان رساندند. توزیع مکمل و دارونما توسط فردی غیر از پژوهشگر برای بی‌اطلاع بودن وی از نوع درمان انجام گرفت. بیماران نیز از نوع درمان خود بی‌اطلاع بودند. در مدت پژوهش هر هفته یک بار با بیمار تماس گرفته شد تا از وضعیت مصرف مکمل و مشکلات احتمالی ناشی از مصرف مکمل اطلاع حاصل شود. این مطالعه در کمیته اخلاق پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم

گروه دارونما (۲۰ نفر)	گروه دریافت کننده عصاره روغنی سیاه دانه (۲۳ نفر)	P بین دو گروه
۱۰/۱۰	۱۳/۱۰	تعداد زن/مرد
$56/0 \pm 3/4$	$51/4 \pm 2/9$	سن (سال)
$28/8 \pm 1/1$	$28/4 \pm 4/4$	نمایه توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)
۱۵	۱۸	تحصیلات (فراوانی)
۵	۵	زیر دیپلم
$5/2 \pm 0/9$	$5/3 \pm 1/4$	بالای دیپلم
۶	۷	تعداد سال‌های ابتلا به دیابت
۱۸	۲۲	سابقه فامیلی دیابت (فراوانی)
۵	۶	مصرف داروهای کاهنده چربی خون (فراوانی)
۲۰	۲۳	مصرف داروهای کاهنده فشار خون (فراوانی)
		مصرف داروهای کاهنده قند خون (فراوانی)

توسط سلول‌های ماهیچه اسکلتی و سلول‌های چربی، بهبود شاخص‌های التهابی و استرس اکسیداتیو شد (۱۵، ۱۷، ۱۸). بخشی از این آثار می‌تواند به واسطه اثر سیاه‌دانه بر غلظت لپتین سرم باشد. لپتین ارتباط مستقیمی با بروز مقاومت به انسولین (۲۷)، استرس اکسیداتیو (۲۸)، و شاخص‌های التهابی (۲۹) دارد و کاهش غلظت آن می‌تواند اثر مفیدی در بهبود این عوامل خطر کاردیومتابولیک در بیماران دیابتی داشته باشد.

اثر سیاه‌دانه بر غلظت آدیپونکتین سرم متناقض است (۲۳، ۲۹). در این مطالعه، سیاه‌دانه هیچ تاثیری در غلظت آدیپونکتین سرم نداشت. همسو با یافته‌های این مطالعه، در مطالعه کارآزمایی بالینی روی افراد دارای چاقی شکمی، مصرف سیاه‌دانه به میزان ۵ گرم در روز به مدت سه ماه هیچ تاثیری در غلظت آدیپونکتین سرم نداشت (۲۳). در مطالعه دیگر که روی رت‌ها انجام شد، مصرف روغن سیاه‌دانه به میزان یک گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن به مدت ۴ هفته همراه با رژیم غذایی بزرگ، از کاهش غلظت آدیپونکتین سرم جلوگیری کرد (۲۹). تفاوت در میزان و

برای مقایسه دو گروه برای متغیرهای کمی از آزمون تی مستقل و برای متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکور استفاده شد.

وزن بدن در گروه مداخله در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری کاهش یافت. غلظت لپتین و آدیپونکتین سرم در ابتدای مطالعه و در پایان هشت هفته مداخله در دو گروه در جدول ۲ نشان داده شده است. هیچ تفاوت معناداری در غلظت لپتین و آدیپونکتین سرم در ابتدای مطالعه بین دو گروه دارونما و مداخله وجود نداشت. پس از هشت هفته مداخله، غلظت لپتین سرم به طور معناداری در گروه دریافت‌کننده سیاه‌دانه کاهش یافت. تغییر غلظت لپتین در گروه مداخله و کنترل نیز تفاوت معناداری را نشان داد (0.3 ± 2.1 در برابر 0.4 ± 0.2 ، $P=0.01$). مداخله هیچ تغییر معناداری در غلظت آدیپونکتین در گروه مداخله و کنترل پس از هشت هفته مشاهده نشد.

جدول ۲. مقادیر لپتین و آدیپونکتین سرم در دو گروه دریافت‌کننده عصاره روغنی سیاه‌دانه و گروه دارونما در ابتدا و پس از هشت هفته مداخله

گروه دریافت‌کننده عصاره روغنی سیاه‌دانه (۲۳ نفر)	گروه دارونما (۲۰ نفر)	P بین دو گروه
لپتین (نانوگرم در صد میلی لیتر)		
ابتدای مطالعه	0.6 ± 7.3	0.9 ± 7.6
انتهای مطالعه	$0.7^* \pm 5.2$	0.9 ± 7.8
میزان تغییر	-2.1 ± 0.3	0.4 ± 0.2
آدیپونکتین (میلی گرم در لیتر)		
ابتدای مطالعه	0.3 ± 5.2	0.4 ± 5.8
انتهای مطالعه	0.3 ± 5.7	0.4 ± 6.1
میزان تغییر	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.2

مدت زمان مصرف سیاه‌دانه در مطالعه‌ها می‌تواند از دلایل تناقض این یافته‌ها باشد. بنابراین مطالعه‌های کارآزمایی بالینی با دوز بیشتر روغن سیاه‌دانه و نیز مدت زمان طولانی‌مدت (بیش از هشت هفته) برای بررسی اثر این عصاره روغنی بر غلظت آدیپونکتین سرم لازم است.

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد. حجم نمونه این مطالعه بر اساس متغیر اصلی گلوکز ناشتای سرم تعیین شده است و غلظت لپتین و آدیپونکتین سرم به عنوان متغیر دوم در این مطالعه بررسی شد. هر چند یافته‌های این مطالعه نشان داد مصرف عصاره روغنی سیاه‌دانه سبب بهبود غلظت لپتین سرم می‌شود، ولی برای بررسی اثر سیاه‌دانه بر غلظت آدیپونکتین سرم نیاز به حجم نمونه و مدت زمان بیشتری است. از محدودیت‌های دیگر عدم امکان اندازه‌گیری شاخص‌های لازم مانند غلظت تیموکوئینون به دلیل گرانی این شاخص‌ها، برای بررسی تمکین بیماران از مصرف روغن سیاه‌دانه بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد عصاره روغنی سیاه‌دانه به میزان ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت هشت هفته سبب کاهش غلظت لپتین سرم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود.

قدردانی و سپاسگزاری:

از تمامی بیماران برای همکاری با این طرح، از پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم برای تامین مالی این طرح و از انجمن دیابت ایران، شرکت باریج اسانس کاشان بسیار سپاسگزاریم.

تعارض منافع: هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

مقادیر به صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد بیان شده‌اند. برای مقایسه درون گروهی از آزمون تی جفتی و برای مقایسه بین دو گروه از آزمون تی مستقل استفاده شد.

بحث:

یافته‌های این مطالعه نشان داد که مصرف عصاره روغنی سیاه‌دانه به میزان دو عدد کپسول ۵۰۰ میلی گرمی به مدت هشت هفته سبب کاهش غلظت لپتین سرم می‌شود، ولی هیچ تاثیری در غلظت آدیپونکتین سرم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نداشت.

تاکنون مطالعه‌ای اثر سیاه‌دانه را روی غلظت لپتین و آدیپونکتین سرم بررسی نکرده است. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که مصرف سیاه‌دانه سبب کاهش غلظت لپتین سرم در بیماران دیابت نوع ۲ شد. از تاثیر مفید سیاه‌دانه در کاهش غلظت لپتین سرم می‌توان به اثر مفید آن در کاهش وزن اشاره کرد. یافته‌های ما همسو با نتایج مطالعه‌های کارآزمایی بالینی است که نشان می‌دهد مصرف سیاه‌دانه سبب کاهش وزن در بیماران چاق می‌شود (۲۱-۲۳). یافته‌های یک مطالعه متاآنالیز نیز نشان داد مکمل‌یاری با سیاه‌دانه سبب کاهش معنادار وزن به میزان 2.40 (فاصله اطمینان: 3.4 تا -1.4) کیلوگرم می‌شود (۲۴). مطالعه متاآنالیز دیگر روی مطالعه‌های کارآزمایی بالینی نیز نشان داد که مصرف سیاه‌دانه سبب کاهش وزن به میزان 1.76 (فاصله اطمینان: 0.17 تا -3.34) می‌شود (۲۵). سیاه‌دانه دارای اثر ضددیابتی است و سبب کاهش گلوکز ناشتای سرم می‌شود (۲۶). در مطالعه‌های حیوانی مصرف سیاه‌دانه سبب بهبود مقاومت به انسولین، ترشح انسولین، تحریک برداشت گلوکز

منابع:

1. Fehmann HC, Berghofer P, Brandhorst D, Brandhorst H, Hering B, Bretzel R, et al. Leptin inhibition of insulin secretion from isolated human islets. *Acta Diabetol*. 1997; 34(4): 249-52.
2. Seufert J, Kieffer T, Leech C, Holz G, Moritz W, Ricordi C, et al. Leptin Suppression of Insulin Secretion and Gene Expression in Human Pancreatic Islets: Implications for the Development of Adipogenic Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(2): 670-6.
3. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(1): 595-1599.
4. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, Fukushima M, Nakamura T, Kuroe A, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2003; 52(10): 1274-8.
5. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *The Lancet* 2002; 360(9326): 57-8.
6. Lilja M, Rolandsson O, Fau - Norberg M, Norberg M, Fau - Soderberg S, Soderberg S. The impact of leptin and adiponectin on incident type 2 diabetes is modified by sex and insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012 10(2): 143-51.
7. McNeely MJ, Boyko EJ, Weigle DS, Shofer JB, Chessler SD, Leonetti DL, et al. Association between baseline plasma leptin levels and subsequent development of diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 65.
8. Chu N, Stampfer M, Spiegelman D, Rifai N, Hotamisligil G, Rimm E. Dietary and lifestyle factors in relation to plasma leptin concentrations among normal weight and overweight men. *International Journal of Obesity* 2001; 25: 106-14.
9. Grunberger G, Jen KI, Fau - Artiss JD, Artiss JD. The benefits of early intervention in obese diabetic patients with FBCx: a new dietary fibre. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007; 23(1): 56-62.
10. Kuroda M, Ohta M, Okufuji T, Takigami C, Eguchi M, Hayabuchi H, et al. Frequency of soup intake and amount of dietary fiber intake are inversely associated with plasma leptin concentrations in Japanese adults. *Appetite* 2010; 54: 538-43.
11. Winnicki M. Fish-rich diet, leptin, and body mass. *Circulation* 2002; 106: 289-91.
12. Neuhouwer ML, Schwarz Y, Wang C, Breymeyer K, Coronado G, Wang CY, et al. A low-glycemic load diet reduces serum C-reactive protein and modestly increases adiponectin in overweight and obese adults. *J Nutr* 2012; 142(2): 369-74.
13. Vahamiko S, Isolauri E, Pesonen U, Koskinen P, Ekblad U, Laitinen K. Dietary sucrose intake is related to serum leptin concentration in overweight pregnant women. *Eur J Nutr* 2009; 49: 83-90.
14. Salehi-Abargouei A, Izadi V, Azadbakht L. The effect of low calorie diet on adiponectin concentration: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res* 2015; 47(8): 549-55.
15. Balbaa M, Abdulmalek SA, Khalil O. Oxidative stress and expression of insulin signaling proteins in the brain of diabetic rats: Role of Nigella sativa oil and antidiabetic drugs. *PLoS One* 2017; 12(5): e0172429.
16. Al-Trad B, Al-Batayneh K, El-Metwally S, Alhazimi A, Ginawi I, Alaraj M, et al. Nigella sativa oil and thymoquinone ameliorate albuminuria and renal extracellular matrix accumulation in the experimental diabetic rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(12): 2680-8.
17. 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): 127-34.
18. Abdelrazek HMA, Kilany OE, Muhammad MAA, Tag HM, Abdelazim AM. Black Seed Thymoquinone Improved Insulin Secretion, Hepatic Glycogen Storage, and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Wistar Rats. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 8104165.
19. Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the Nigella sativa L. seed. *Int Immunopharmacol* 2005; 5(13-14): 1749-70.
20. 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): 11-4.
21. 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. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2015; 16(6): 411-8.
22. Mahdavi R, Namazi N, Alizadeh M, Farajnia S. Effects of Nigella sativa oil with a low-calorie diet on cardiometabolic risk factors in obese women: a randomized controlled clinical trial. *Food Funct* 2015; 6(6): 2041-8.
23. Datau EA, Wardhana, Surachmanto EE, Pandelaki K, Langi JA, Fias. Efficacy of Nigella sativa on serum free testosterone and metabolic disturbances in central obese male. *Acta Med Indones* 2010; 42(3): 130-4.
24. Namazi N, Larijani B, Ayati MH, Abdollahi M. The effects of Nigella sativa L. on obesity: A systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol* 2018; 219: 173-81.
25. Mousavi SM, Sheikh A, Varkaneh HK, Zarezaheh M, Rahmani J, Milajerdi A. Effect of Nigella sativa supplementation on obesity indices: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2018; 38: 48-57.
26. 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: 538671.
27. Namavar Jahromi B, Dabaghmanesh MH, Parsanezhad ME, Fatehpour F. Association of leptin and insulin resistance in PCOS: A case-controlled study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2017; 15(7): 423-8.
28. Li J, Shen X. Leptin concentration and oxidative stress in diabetic ketoacidosis. *Eur J Clin Invest* 2018; e13006.
29. Shi D, Liu YY, Li W, Zhang X, Sun XJ, Xu L, et al. Association between plasma leptin level and systemic inflammatory markers in patients with aggressive periodontitis. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128(4): 528-32.

diabetes