

## The Effect of Two Different Doses of Cuminum Cyminum Extract on Serum Glycemic Indices and Inflammatory Factors in Patients with Diabetes Type II: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial

Jafari S<sup>1</sup>, Mehdizadeh A<sup>2</sup>, Ghavamzadeh S\*<sup>1</sup>

1. Department of Nutrition, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

2. Department of Internal Medicine, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

\* *Corresponding author.* Tel: +989124372878 Fax: +984432770397 E-mail: Ghavamzadeh@hotmail.com

Received: Apr 7, 2016

Accepted: Jun 2, 2016

### ABSTRACT

**Background & objectives:** Type 2 diabetes is a metabolic disorder considered as one of the most common chronic diseases in many countries, including Iran. One of the reducing factors in insulin sensitivity is increased serum levels of inflammatory factors like hsCRP and TNF- $\alpha$ . On the other hand, in recent years, Cuminum Cyminum is known as one of the potent herbs in the treatment of diabetes type 2 in animal studies. The aim of this study was to evaluate the effect of two doses of 50 and 100 mg of Cuminum Cyminum extract on glycemic indices and indicators of inflammation in human subjects with type 2 diabetes mellitus.

**Methods:** This study is a double blind randomized clinical trial performed in Urmia city on 2015. Samples were selected based on inclusion criteria and randomly divided into 3 groups: two groups receiving Cuminum Cyminum extract of 50 and 100 mg per day and the control (placebo) group. Before and 8 weeks after intervention, fasting blood sugar, serum insulin and inflammatory profile of hsCRP and TNF- $\alpha$  were measured. Data were analyzed by SPSS and the effect of supplementation was studied.

**Results:** The mean age of the all participants was  $47.33 \pm 6.36$ . Results showed that the mean fasting blood sugar (FBS), glycosylated hemoglobin (HbA1c), and serum insulin reduced significantly in the both groups receiving Cuminum extract of 50 and 100 mg ( $p < 0.01$ ), but increased in the placebo group. Average hsCRP and TNF- $\alpha$  levels have shown significant reduction at the beginning and end of the study in either group receiving 50 and 100 mg of supplementation ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** This study indicates that short-term daily supplementation of Cuminum Cyminum extract at the doses of 50 or 100mg in patients with type 2 diabetes during 8 weeks may act to reduce the serum levels of insulin, blood glucose, glycosylated hemoglobin and hsCRP and TNF- $\alpha$  levels, and also may be fruitful for control of this disease.

**Keywords:** Cuminum Cyminum; Type 2 Diabetes; Glycemic Profile; Inflammatory Indices.

## تأثیر دو دوز مختلف عصاره زیره سبز بر نمایه‌های گلیسمیک و فاکتورهای التهابی سرم در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲: کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور

سحر جعفری<sup>۱</sup>، علیرضا مهدی زاده<sup>۲</sup>، سعید قوام زاده<sup>۱\*</sup>

۱. گروه علوم تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۲. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۲۴۳۷۲۸۷۸ فاکس: ۰۴۴۳۲۷۷۰۳۹۷ پست الکترونیک: Ghavamzadeh@hotmail.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** دیابت نوع ۲ نوعی بیماری اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها می‌باشد که یکی از بیماری‌های مزمن شایع در بسیاری از کشورها از جمله ایران به حساب می‌آید. یکی از عوامل کاهش دهنده حساسیت به انسولین، افزایش سطح فاکتورهای التهابی نظیر hsCRP و TNF- می‌باشد. از طرفی در سال‌های اخیر اثر زیره سبز در مطالعات بر روی جانوران آزمایشگاهی، به عنوان یکی از گیاهان دارویی در درمان دیابت نوع ۲ شناخته شده است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرمی عصاره زیره سبز بر شاخص‌های گلیسمیک و شاخص‌های التهابی در نمونه‌های انسانی مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

**روش کار:** مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور می‌باشد که در شهر ارومیه و در سال ۱۳۹۴ انجام شد. پس از انتخاب افراد بر اساس معیارهای ورود به صورت تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند: ۱- گروه مصرف‌کننده ۱۰۰ میلی گرم در روز عصاره زیره سبز، ۲- گروه مصرف‌کننده ۵۰ میلی گرم در روز عصاره زیره سبز، ۳- گروه شاهد (دریافت‌کننده دارونما). ابتدا از این بیماران نمونه خونی گرفته شد و قند خون ناشتا، سطح انسولین سرم، هموگلوبین گلیکوزیله و نمایه‌های التهابی شامل hsCRP و TNF- اندازه‌گیری شد. سپس به مدت ۸ هفته مکمل یاری ادامه یافته و پس از پایان زمان مکمل‌یاری مجدداً نمونه خونی گرفته شده و نمایه‌های فوق اندازه‌گیری شد. سپس تمامی این اطلاعات وارد SPSS شده و به بررسی اثر مکمل‌یاری پرداخته شد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی کل افراد شرکت‌کننده  $47/33 \pm 6/36$  سال بود. یافته‌ها نشان داد میانگین قند خون ناشتا (FBS)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) و انسولین سرم، در گروه دریافت‌کننده مکمل ۱۰۰ میلی گرمی عصاره زیره سبز ( $p < 0/01$ ) و در گروه دریافت‌کننده مکمل ۵۰ میلی گرمی عصاره زیره سبز ( $p < 0/01$ ) کاهش معنی‌دار داشته ولی در گروه دریافت‌کننده دارونما افزایش نشان داده است. میانگین شاخص‌های hsCRP و TNF- در ابتدا و انتهای مطالعه در هر دو گروه دریافت‌کننده مکمل ۱۰۰ میلی گرمی ( $p < 0/01$ ) و دریافت‌کننده مکمل ۵۰ میلی گرمی ( $p < 0/01$ ) کاهش معنی‌داری نشان داده است.

**نتیجه‌گیری:** تجویز کوتاه مدت مکمل ۱۰۰ یا ۵۰ میلی گرمی زیره سبز در افراد دیابتی نوع ۲ ممکن است بتواند در کاهش سطح سرمی انسولین، قندخون ناشتا، هموگلوبین گلیکوزیله و نیز شاخص‌های التهابی hsCRP و TNF- موثر واقع شده و سبب کنترل بیماری در آنان شود.

**واژه‌های کلیدی:** زیره سبز، دیابت نوع ۲، نمایه‌های گلیسمیک، نمایه‌های التهابی

دریافت: ۹۵/۱/۱۹ پذیرش: ۹۵/۳/۱۳

## مقدمه

دیابت به گروهی از بیماری‌های متابولیک اطلاق می‌شود که با هیپرگلیسمی ناشی از اختلال تراوش انسولین، عملکرد انسولین و یا هر دو شناخته می‌شود. دیابت نوع ۲، ۹۵-۹۰ درصد افراد دیابتی را در بر گرفته و وابسته به انسولین نمی‌باشد [۱]. شیوع دیابت نوع ۲ طی سال‌های اخیر تاکنون در حال افزایش بوده است [۲]. دیابت نوع ۲ از عوامل خطر ابتلا به انواع بیماری‌های مزمن از جمله بیماری‌های قلبی و کلیوی می‌باشد [۳، ۴]. اولین قدم در درمان دیابت، کنترل سطح گلوکز خون می‌باشد [۵، ۶] که این امر از طریق رژیم درمانی، فعالیت فیزیکی، استفاده از داروهای کاهنده قند خون و انسولین درمانی امکان پذیر است [۷-۹]. انسولین درمانی نیز عوارضی از جمله لیپوهایپرتروفی و لیپوآتروفی را در پی دارد [۱۰، ۱۱]. یکی از راه‌های مدیریت این بیماری، بهره‌گیری از درمان‌های گیاهی است [۱۲، ۱۳]. کومینوم کایمینوم یا زیره سبز، گیاهی از خانواده چتریان بوده و منطقه بومی آن هند، ایران، مناطق مدیترانه‌ای و مصر می‌باشد [۱۴]. این گیاه دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی بوده و به عنوان محرک، ضدنفخ و ضدخونریزی کاربرد دارد [۱۵]. در بررسی روی جانوران آزمایشگاهی دیده شده که عصاره زیره سبز دارای خاصیت ضددیابتی است [۱۶]. از طرفی مواد کارآمد درونی آن، شامل کومین آلدهید، گاما ترپنین، ساینین، آلفا فلاندرن و آلفا کادینین می‌باشد [۱۷]. مهمترین ماده موثر آن، کومین آلدهید یا ۴-ایزوپروپیل بنز آلدهید است. این ماده، بازدارنده دو آنزیم آلفا گلوکوزیداز و آلدوز ردوکتاز در مسیر متابولیسم کربوهیدرات‌ها بوده و احتمال می‌رود به همین علت، خاصیت ضد دیابتی داشته باشد [۱۸].

در مطالعات دیده شده است که در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، سطح خونی TNF-<sup>۱</sup> و CRP<sup>۲</sup> افزایش می‌یابد [۱۹، ۲۰]. همچنین در یک مطالعه انجام شده بر روی رت‌های مبتلا به پرفشاری خون، دیده شده است که مکمل یاری با زیره سبز، موجب کاهش عوامل التهابی از جمله TNF-<sup>۱</sup> و hsCRP می‌شود [۲۱]. تاکنون مطالعات انجام شده در بررسی اثر زیره سبز بر دیابت نوع ۲، اکثراً بر روی جانوران آزمایشگاهی بوده است و نتایج یک مطالعه مشابه مطالعه حاضر در نمونه انسانی مبتلا به دیابت نوع ۲ [۲۲] با تعداد نمونه ۱۰ نفر در هر گروه و جمعاً ۲۰ نفر، حاکی از آن بود که زیره سبز بر میزان گلوکز سرم در حالت ناشتا اثر مثبت و معنادار دارد. در حالی که در مطالعه‌ای دیگر، تأثیر معناداری از زیره سبز بر گلوکز پلاسما در حالت ناشتا در نمونه‌های انسانی دچار اضافه وزن، دیده نشد [۲۳]. از آنجایی که تاکنون اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه، بر روی جانوران آزمایشگاهی بوده [۲۹-۲۴] و دو مطالعه انجام شده بر روی نمونه انسانی، نتایج ضد و نقیضی به دست داده است، لذا مقایسه اثر بخشی بین دوزهای مختلف عصاره زیره سبز ضروری بود. همچنین با توجه به مدت مداخله ۸ هفته‌ای در این مطالعه، اثر مکمل زیره سبز بر هموگلوبین گلیکوزیله نیز مورد بررسی واقع شد تا وضعیت گلوکز خون افراد در ۲ الی ۳ ماه اخیر نیز مشخص شود. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرمی عصاره زیره سبز در مقایسه با دارونما، بر روی نمایه‌های گلیسمیک و برخی نمایه‌های التهابی (TNF-<sup>۱</sup> و hsCRP) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ طراحی گردید.

<sup>1</sup> Tumor Necrosis Factor-

<sup>2</sup> High Sensitivity C-Reactive Protein

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور و کنترل شده با دارونما طی مدت ۸ هفته می‌باشد که روی ۹۹ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام پذیرفت. نمونه‌ها از میان بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان امام خمینی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه در مهرماه سال ۱۳۹۴، شناسایی و انتخاب شدند. شرایط ورود به مطالعه، قند خون ناشتای بالاتر از ۱۲۶ و کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی لیتر، تحت کنترل بودن نمونه‌ها از نظر وضعیت گلوکز و چربی خون، عدم تغییری در دوزاژ داروهایشان در طول مطالعه، داشتن برنامه دارویی واحد از نظر نوع داروهای مصرفی، عدم استفاده از انسولین درمانی، عدم استعمال دخانیات و الکل، عدم ابتلاء نمونه‌ها به بیماری‌های مزمن، عدم وجود بارداری و شیردهی، عدم ورود نمونه‌های خانم به دوره یائسگی، عدم هورمون درمانی در نمونه‌ها، عدم پیروی از رژیم‌های کاهش وزن و نیز عدم استفاده از مکمل‌های عصاره زیره سبز. شرایط خروج از مطالعه، حساسیت به عصاره زیره سبز، باردار شدن در طول مدت مطالعه، تغییر در دوزاژ داروها در طول مدت مطالعه، ابتلا به یکی از بیماری‌های فوق‌الذکر در طول مدت مطالعه و نیز عدم تمایل به ادامه همکاری.

پس از انتخاب نمونه‌ها، پرسشنامه‌های اطلاعات عمومی و یادآمد ۲۴ ساعته‌ی خوراک، تکمیل گردید. تمامی نمونه‌ها، رضایتنامه آگاهانه را پس از توضیح درباره اهداف مطالعه، شرایط ورود به مطالعه، شرایط خروج از مطالعه، معایب و مضرات آن، که در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تأیید شده بود، امضا کردند. سپس نمونه‌ها به صورت تصادفی به سه گروه ۳۳ نفره تقسیم شدند، یک گروه دریافت‌کننده مکمل ۱۰۰ میلی‌گرمی عصاره زیره سبز، یک گروه دریافت‌کننده مکمل ۵۰ میلی‌گرمی عصاره زیره سبز و گروه دیگر دریافت‌کننده

دارونمای حاوی پارافین خوراکی مشابه از نظر شکل و رنگ ظاهری به مکمل عصاره زیره سبز به عنوان گروه شاهد بودند. مکمل‌های عصاره زیره سبز از شرکت باریج اسانس و دارونما از شرکت زهرای تهیه شدند. از تمامی افراد ۱۰ سی سی خون پس از ۱۲ ساعت ناشتایی از ورید براکیال جهت انجام تست-های بیوشیمیایی شامل اندازه‌گیری شاخص‌های گلیسمی (قند خون ناشتا یا FBS<sup>۱</sup>، انسولین سرم و هموگلوبین گلیکوزیله) و نمایه‌های التهابی (hsCRP و TNF- $\alpha$ ) گرفته شد. کیت‌های آزمایشگاهی TNF- $\alpha$  از شرکت Koma Biotech، hsCRP از شرکت Diagnostic Biochem Canada، گلوکز از پارس آزمون، انسولین از شرکت Monobind و HgA1c<sup>۲</sup> از Paadco تهیه شدند. ارزیابی رژیم غذایی افراد، با استفاده از یادآمد ۲۴ ساعته خوراک در هفته‌های صفر، ۲، ۴ و ۶ و تحلیل بررسی مصرف نیز با نرم‌افزار Nutritionist IV (v.15) انجام شد.

در طی ۸ هفته، هر یک از گروه‌ها، مکمل مورد بررسی خود را پیش از وعده نهار و شام مصرف می‌کردند. از بیماران خواسته شد که رژیم معمول، فعالیت بدنی و شرایط زندگی خود را در طول مطالعه تغییر ندهند و در صورت تغییر هر یک از موارد فوق، اعلام شود. همچنین پیگیری مداخلات در افراد از طریق تماس تلفنی، انجام شد. پس از پایان ۸ هفته مجدداً از هر گروه ۱۰ سی سی خون پس از ۱۲ ساعت ناشتایی از شریان براکیال به صورت ناشتا جهت تکرار آزمایش‌های بیوشیمیایی گرفته شد. نمونه‌ها در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد تا زمان آنالیز نگهداری شدند. قندخون به روش گلوکز اکسیداز و انسولین سرم، HgA1c، غلظت سرمی hsCRP و TNF- $\alpha$  به روش الیزا اندازه‌گیری شد.

در این مطالعه از ۹۹ نمونه شرکت‌کننده، ۳ نمونه به علت تغییر در دوز دارو، یک نمونه به علت حساسیت

<sup>۱</sup> Fasting Blood Glucose

<sup>۲</sup> Glycosylated Hemoglobin

دستگاه گوارش و ۶ نمونه به علت عدم تمایل به همکاری از مطالعه خارج شدند و اطلاعات ۹۰ نمونه در SPSS-22 وارد و تحلیل شدند. در این مطالعه مقدار  $p$  کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. تمامی متغیرهای کمی بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (mean $\pm$ SD) و متغیرهای کیفی بصورت تعداد (درصد) گزارش شد. به منظور تعیین نرمال بودن داده‌ها از تست کولموگوروف اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnov) استفاده شد. برای مقایسه میانگین در پیش و پس از مداخله در داده‌های با توزیع نرمال از آزمون تی زوجی و داده‌هایی با توزیع غیرنرمال از آزمون ویلکاکسون استفاده شد. برای مقایسه میانگین در سه گروه از روش ANOVA، و برای تعدیل عوامل مخدوشگر

مانند سن، متغیرهای مورد بررسی پیش از مداخله و دریافت غذایی، از MANCOVA و رگرسیون استفاده شد. برای بررسی معنی‌داری دریافت‌های غذایی در طی ۴ بار اندازه‌گیری در طول دوره مداخله، از روش تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری و آزمون‌های تعقیبی استفاده شد. سطح اطمینان برای تمام متغیرها ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

میانگین سنی کل افراد شرکت‌کننده ۴۶/۳۳ $\pm$ ۶/۳۶ سال بود (جدول ۱). میانگین دریافت روزانه انرژی افراد در ۴ مرحله اندازه‌گیری در طی دوره مطالعه تغییر معناداری نداشت که در جدول ۲ آورده شده است ( $p > 0/05$ ).

جدول ۱. ویژگی‌های عمومی نمونه‌ها در هر گروه

متغیر	گروه مکمل ۱۰۰ گرمی		گروه مکمل ۵۰ گرمی		گروه شاهد		جمع کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
جنس	۱۲	۴۰/۰	۹	۳۰/۰	۷	۲۳/۳	۲۸	۳۱/۱
زن	۱۸	۶۰/۰	۲۱	۷۰/۰	۲۳	۷۶/۷	۶۲	۶۸/۹
میانگین سنی (سال) (Mean $\pm$ SD)	۴۶/۹۳ $\pm$ ۵/۹۸		۴۷/۵۶ $\pm$ ۵/۷۶		۴۷/۵۰ $\pm$ ۷/۴۱		۴۷/۳۳ $\pm$ ۶/۳۶	

جدول ۲. میانگین دریافت غذایی شرکت‌کنندگان در طول مطالعه

متغیر	گروه مکمل ۱۰۰ گرمی (n=30)	گروه مکمل ۵۰ گرمی (n=30)	گروه شاهد (n=30)	p
انرژی (kcal/d)	۲۰۳۰/۷ $\pm$ ۲۶۱/۲	۲۰۲۸/۶ $\pm$ ۳۱۵/۳	۱۹۶۹/۰ $\pm$ ۲۱۴/۴	۰/۸۵
کربوهیدرات (g/d)	۲۶۵/۴ $\pm$ ۴۰/۷	۲۶۳/۹ $\pm$ ۵۶/۲	۲۵۵/۱ $\pm$ ۴۹/۳	۰/۶۸
پروتئین (g/d)	۵۸/۹ $\pm$ ۱۰/۵	۵۹/۰ $\pm$ ۱۱/۰	۶۱/۷ $\pm$ ۱۴/۱	۰/۸۵
چربی (g/d)	۷۵/۶ $\pm$ ۱۵/۴	۷۵/۶ $\pm$ ۱۳/۴	۷۱/۳ $\pm$ ۱۳/۴	۰/۴۷

<sup>۱</sup> محاسبه شده با استفاده از آزمون ANOVA

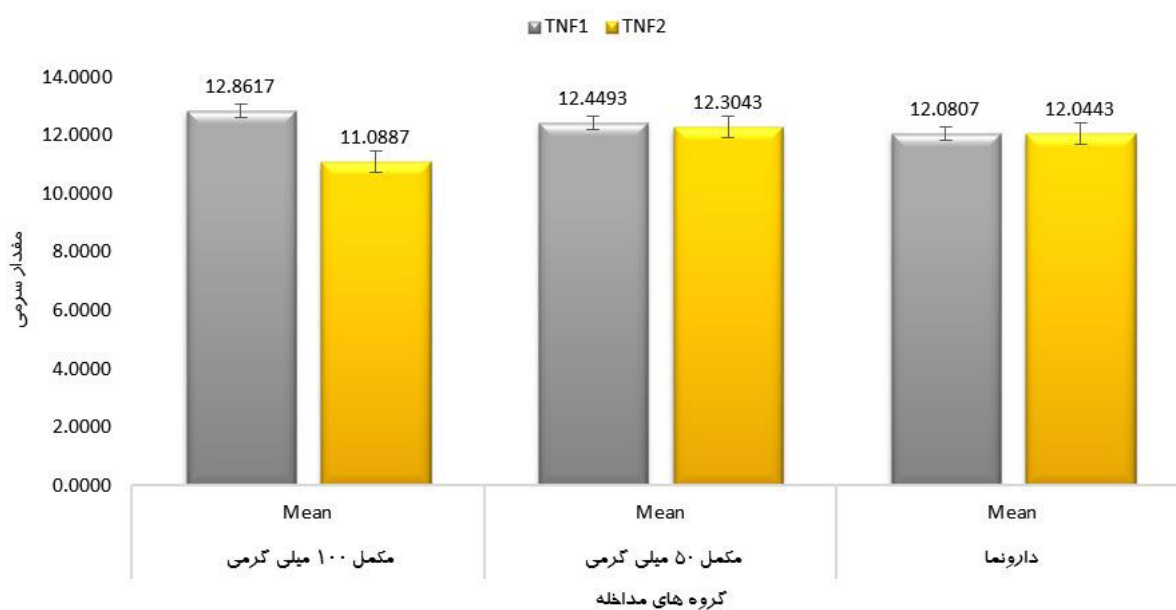
یافته‌ها نشان داد میانگین و انحراف معیار شاخص‌های گلیسمیک قند خون ناشتا (FBS)، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) و انسولین سرم، در گروه دریافت‌کننده مکمل ۱۰۰ میلی‌گرمی ( $p < 0/001$ ) و در گروه دریافت‌کننده مکمل ۵۰ میلی‌گرمی کاهش معنی‌دار داشته، ولی در گروه دریافت‌کننده دارونما افزایش داشته است. در مورد شاخص‌های التهابی،

نتایج در دو گروه دریافت‌کننده مکمل و دارونما نشان داد میانگین شاخص hsCRP و TNF- در ابتدا و انتهای مطالعه در گروه دریافت‌کننده مکمل ۱۰۰ میلی‌گرمی ( $p < 0/001$ ) و دریافت‌کننده مکمل ۵۰ میلی‌گرمی ( $p < 0/001$ ) کاهش معنی‌داری داشته است. در گروه دریافت‌کننده مکمل ۵۰ میلی‌گرمی میزان انحراف معیار hsCRP ثابت ماند. داده‌های مربوط به

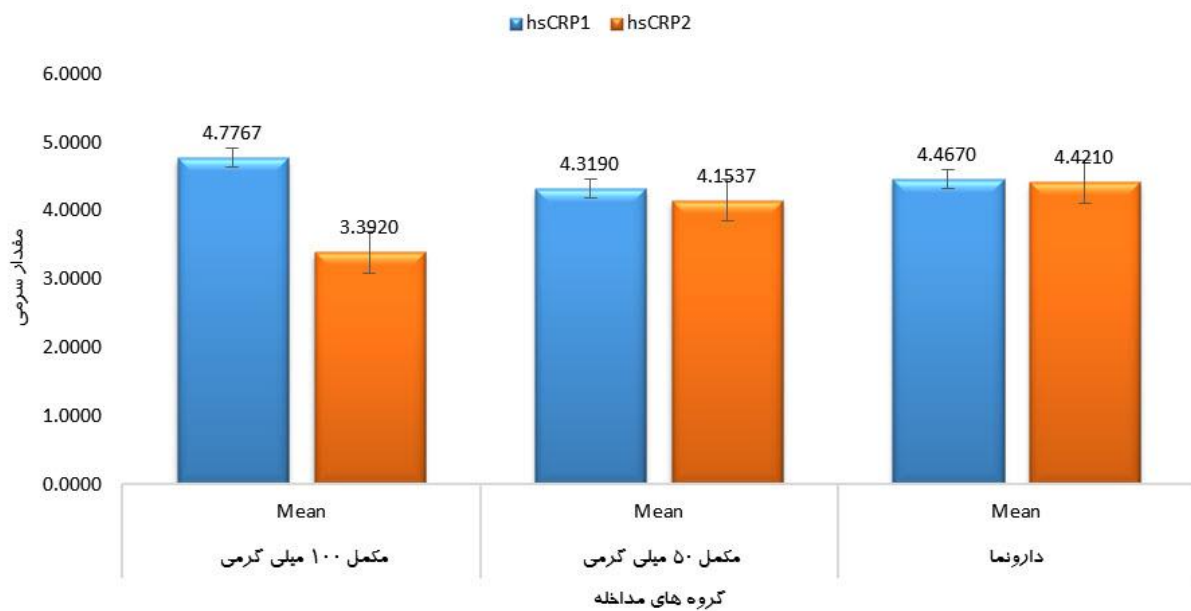
مقایسه میانگین متغیرهای مورد نظر در سه گروه در جدول ۳ و نمودار ۱ و ۲ نشان داده شده است.

جدول ۳. مقایسه میانگین متغیرها در سه گروه دریافت کننده مکمل ۱۰۰ و ۵۰ میلی گرمی زیره سبز و دارونما در ابتدا و انتهای مطالعه

متغیر	گروه دریافت کننده مکمل ۱۰۰ میلی گرمی زیره سبز (Mean±SD)			گروه دریافت کننده مکمل ۵۰ میلی گرمی زیره سبز (Mean±SD)			گروه دریافت کننده دارونما (Mean±SD)		
	قبل	بعد	P-value	قبل	بعد	P-value	قبل	بعد	P-value
قند خون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۷۰/۳۳±۲۹/۱۹	۱۱۴/۴۳±۲۱/۸۶	۰/۰۰ <sup>۱</sup>	۱۶۹/۸۶±۲۸/۰۳	۱۶۳/۶۳±۲۳/۰۱	۰/۰۰ <sup>۲</sup>	۱۵۹/۵۶±۳۱/۱۹	۱۶۵/۲۶±۳۲/۴۲	۰/۰۴۶ <sup>۲</sup>
هموگلوبین گلیکوزیله (%)	۷/۹±۰/۷۹	۵/۳۱±۰/۷۰	۰/۰۰ <sup>۱</sup>	/ ±۱/۱۸	۷/۲۷±۱/۱۵	۰/۰۴۴ <sup>۲</sup>	۶/۷۲±۱/۳۲	۶/۷۳±۱/۳۵	۰/۴۹۸
انسولین سرم (میلی واحد در لیتر)	۱۵/۱۷±۱/۷۸	۱۰/۴۵±۱/۰۵	۰/۰۰ <sup>۱</sup>	۱۴/۶۵±۲/۰۰	۱۳/۸۸±۱/۶۱	۰/۰۱۵ <sup>۲</sup>	۱۲/۶۱±۲/۵۲	۱۳/۱۴±۲/۳۸	۰/۰۰۳ <sup>۲</sup>
hsCRP (نانوگرم در میلی لیتر)	۴/۷۷±۰/۵۲	۳/۳۹±۰/۵۸	۰/۰۰ <sup>۱</sup>	۴/۳۱±۰/۵۴	۴/۱۵±۰/۵۴	۰/۰۰۸ <sup>۱</sup>	۴/۴۶±۰/۵۱	۴/۴۴±۰/۷۱	۰/۹۵۱ <sup>۱</sup>
TNF- (پیکوگرم در میلی لیتر)	۱۲/۸۶±۰/۴۵	۱۱/۰۸±۰/۵۲	۰/۰۰ <sup>۱</sup>	۱۲/۴۴±۰/۶۳	۱۲/۳۰±۰/۶۴	۰/۱۷۳ <sup>۲</sup>	۱۲/۰۸±۰/۶۳	۱۲/۰۴±۰/۶۸	۰/۶۳۷ <sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> آزمون ویلکاکسون<sup>۲</sup> آزمون T زوجی

نمودار ۱. مقایسه TNF- (Pg/ml) در گروه‌ها پیش و پس از مداخله



نمودار ۲. مقایسه hsCRP (Mg/L) در گروه‌ها پیش و پس از مداخله

سرم به شکل معناداری افزایش یافت که با نتایج حاصل از مطالعه حاضر ناهمسو می باشد و ممکن است علت آن نا مشخص بودن چگونگی حصول اطمینان از دریافت زیره ی سبز در نمونه ی آزمایشگاهی باشد [۲۶]. در مطالعه دانداپانی<sup>۲</sup> نیز مکمل زیره سبز سبب کاهش معناداری در سطح گلوکز خون شده و سطح هموگلوبین A1c نیز پس از دریافت مکمل زیره سبز کاهش یافت که نتایج این مطالعه نیز با مطالعه حاضر همسو می باشد. در این مطالعه مشخص شد اثر کاهنده مکمل زیره سبز بیشتر از گلی بن گلامید بوده است. در هر دو مطالعه اخیر نحوه مکمل رسانی به رت‌ها نامشخص است و اطمینان از دریافت دوزهای تعیین شده مبهم می باشد [۲۴]. در مطالعه ای بر روی جانوران آزمایشگاهی توسط پاتیل<sup>۳</sup>، نتایج مشابه پژوهش های فوق و همسو با نتایج حاصل از مطالعه حاضر دیده شد. با دریافت زیره سبز در رت های دیابتی، سطح انسولین سرم به سمت نرمال رفته و سطح گلوکز

همچنین با استفاده از آزمون ANCOVA و رگرسیون و با حذف اثر مخدوش کنندگی انسولین، FBS، HbA1c، hsCRP و TNF- $\alpha$  پیش از مداخله، دریافت های غذایی و نیز سن، سطح سرمی این متغیرها پس از مداخله بین سه گروه، دارای اختلاف معناداری از نظر آماری بود ( $p < 0.001$ ).

### بحث

در مطالعه حاضر مکمل یاری روزانه با کپسول زیره سبز در دو دوز ۱۰۰ و ۵۰ میلی گرمی، به مدت ۸ هفته در مقایسه با دارونما، در سطح سرمی انسولین، FBS، HbA1c، hsCRP و TNF- $\alpha$  تغییر معنی داری ایجاد کرد. مطالعات انجام شده تاکنون بیشتر بر روی جانوران آزمایشگاهی بوده و اثر مکمل زیره سبز روی رت های سالم و دیابتی نشان داده شده است. در مطالعه جگتاپ<sup>۱</sup> و همکاران، مشابه مطالعه حاضر، اثر مکمل در سه دوز مختلف زیره سبز به ازای وزن بدن در رت های دیابتی و نرمال انجام شد، نتایج نشان داد پس از درمان با زیره سبز، سطح انسولین

<sup>2</sup> Dhandapan

<sup>3</sup> Patil

<sup>1</sup> Jagtap

خون ناشتا نیز کاهش نشان داد. همچنین مشاهده شد افزایش سطح انسولین سرم به دوز مصرف شده از زیره سبز بستگی دارد، به گونه‌ای که در دوزهای بالاتر همانند نتایج حاصل از مطالعه حاضر، تأثیر در عین معناداری، چشمگیرتر بود [۱۶]. نتیجه پژوهش ویلگاموا<sup>۱</sup> روی رت‌های دیابتی مشابه مطالعات ذکر شده و همسو با نتایج مطالعه حاضر، اثر معناداری در کاهش FBS و سطح انسولین سرم داشت، اما روی شاخص‌های فوق در رت‌های سالم تغییری نشان نداد [۲۷]. مطالعات اردکانی بر روی رت‌ها نیز موجب بهبود شاخص‌های گلیسمیک به شکل معناداری گردید، اما در این پژوهش‌ها، کوتاه بودن زمان مطالعه و مشخص نبودن وضعیت نمونه‌ها از لحاظ ابتلا به بیماری دیابت و هیپرگلیسمیک بودن رت‌های مورد آزمایش، و نیز عدم محدودیت میزان سطح گلوکز خون در رت‌های انتخابی می‌تواند از عوامل مخدوشگر مطالعه بوده و نتایج را اندکی متفاوت نشان دهد [۲۹، ۲۸]. به این ترتیب یافته‌های مطالعات بر روی جانوران آزمایشگاهی در مورد اثر زیره سبز روی شاخص‌های گلیسمیک همانند مطالعه حاضر، معنادار است، اما میزان تأثیر دوزهای مختلف زیره سبز با توجه به روش‌های مختلف عصاره‌گیری، ضد و نقیض است.

در یک بررسی بر روی انسان توسط عاصمی و همکاران، بررسی اثر مکمل زیره سبز و اورلیستات روی افراد دچار اضافه وزن، سطح گلوکز خون ناشتا تغییر معنی‌دار نداشت که با نتایج سایر مطالعات حیوانی و نیز مطالعه حاضر متفاوت می‌باشد [۳۰]. احتمال می‌رود علت ناهمسو بودن این مطالعه با مطالعه حاضر، وضعیت میزان قند خون افراد مورد مطالعه مشخص نمی‌باشد و برای آن، محدوده‌ای تعریف نشده است، گمان می‌رود این پراکندگی نمونه‌ها به لحاظ وضعیت قند خون، عامل اصلی مخدوشگر در این مطالعه باشد که استناد به نتایج

آن، مبنی بر اثر عصاره زیره سبز بر شاخص‌های گلیسمیک را با مخاطره مواجه می‌کند. در مطالعه دیگری بر روی انسان، آندولا<sup>۲</sup> نیز اثر زیره سبز بر شاخص‌های گلیسمیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را تأیید نمود، اما گروه کنترل داروی کاهنده قند خون و گروه نمونه تنها از مکمل استفاده می‌کردند که می‌تواند در نتایج مطالعه تأثیر داشته باشد. همچنین در این مطالعه کم بودن تعداد افراد نمونه، شفاف نبودن روش نمونه‌گیری و شیوه مصرف مکمل یا پودر زیره سبز از عوامل محدودکننده بوده و ممکن است در نتایج، خطا ایجاد کرده باشد [۲۲]. با توجه به کاهش سطح سرمی هر دو متغیر انسولین و FBS، احتمال می‌رود که این اثر ناشی از افزایش حساسیت سلول‌ها نسبت به انسولین باشد. احتمال می‌رود، بهبود عملکرد انسولین به وسیله زیره تا حدودی به علت نقش زیره سبز در حفظ یکپارچگی سلول‌های پانکراس است که باعث افزایش چشمگیر در ترشح انسولین شده است. این کار همچنین باعث افزایش حساسیت هیپاتوسیت به انسولین می‌شود [۳۱]. مکانیسم احتمالی دیگر در بهبود سطح انسولین، مربوط به استرول‌های موجود در زیره سبز است که در بدن منجر به سنتز تستسترون می‌شوند. سپس تستسترون ممکن است شبیه به تیازولی دیندیون‌ها عمل کند که به نوبه خود می‌تواند باعث افزایش تعداد و فعالیت انتقال دهنده گلوکز -<sup>۳</sup> گردد [۳۳، ۳۲]. در مطالعه دیگری که توسط بدر و همکاران انجام شد، نشان داده شد که مکمل‌های غذایی دیابتی همراه با تیموکینون (یکی از اجزای فعال زیره) در حین حاملگی و شیردهی در رت‌های دیابتی شده، از فرزند آنها در برابر گسترش ترکیبات دیابتی جلوگیری می‌کند و باعث می‌شود تا میزان انسولین به صورت چشمگیری کاهش یابد [۳۴].

<sup>2</sup> Andallu<sup>3</sup> Glucose Transporter-4<sup>1</sup> Willatgamuwa



این مطالعه ۸ هفته بود که ممکن است در مدت زمان بیشتر اثر مکمل روی فاکتورهای مورد بحث بیشتر شده و یا در دوزهای کمتر تأثیر بهتر و بیشتری مشاهده شود.

### نتیجه گیری

با توجه به این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت مکمل زیره سبز می‌تواند موجب بهبودی وضعیت گلیسمیک در بیماران دیابتی شده و از عوارض این بیماری و هزینه‌های تحمیلی آن بر جامعه جلوگیری عمل آورد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه بخشی از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد رشته علوم تغذیه تحت عنوان «اثر عصاره زیره سبز (Cuminum Cyminum) بر نمایه‌های گلیسمیک، hsCRP، TNF- $\alpha$ ، الگوی لیپیدی سرم و نمایه‌های تن سنجی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲» با کد ثبت IRCT2015101113678N9 بوده و تحت حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه و در مراکز درمانی آن انجام پذیرفته است. از همکاری شرکت کنندگان در این طرح، صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

از آنجایی که مهمترین ماده موثر زیره سبز، کومین آلدئید یا ۴-ایزوپروپیل بنز آلدئید است، مکانیسم احتمالی دیگر در جهت بهبود شاخص‌های گلیسمیک، اثر این ماده، بازدارندگی دو آنزیم آلفا گلوکوزیداز و آلدوز ردوکتاز در مسیر متابولیسم کربوهیدرات‌ها بوده و احتمال می‌رود به همین علت خاصیت ضددیابتی داشته باشد [۱۸]. در میان مطالعات انجام شده بر روی زیره سبز، تاکنون مطالعه‌ای به بررسی اثر زیره سبز بر فاکتورهای التهابی نپرداخته است، اما در مطالعه حاضر، زیره سبز منجر به کاهش معنادار در سطوح سرمی TNF- $\alpha$  و hsCRP در هر دو گروه دریافت کننده دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرمی عصاره زیره سبز در مقایسه با دارونما گردید. از آنجایی که کاهش حساسیت به انسولین، منجر به افزایش سطوح سرمی TNF- $\alpha$  و hsCRP می‌شود (۳۶،۳۵) و طبقه مطالعات انجام شده و مطالعه حاضر، مکمل یاری با عصاره زیره سبز، موجب بهبود سطح سرمی انسولین می‌گردد، احتمال می‌رود بهبود وضعیت انسولین، به روشی نامشخص، منجر به کاهش سطح فاکتورهای التهابی می‌شود. از نقاط قوت این مطالعه، بررسی بر روی نمونه انسانی، بررسی دوزهای مختلف عصاره زیره سبز و اندازه گیری اثر آن بر شاخص‌های التهابی در کنار شاخص‌های گلیسمیک بود، اما مدت زمان بررسی در

### References

- 1- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28 Suppl 1:S37-42.
- 2- Esteghamati A, Meysamie A, Khalilzadeh O, Rashidi A, Haghazali M, Asgari F, et al. Third national Surveillance of Risk Factors of Non-Communicable Diseases (SuRFNCD-2007) in Iran: methods and results on prevalence of diabetes, hypertension, obesity, central obesity, and dyslipidemia. *BMC Public Health*. 2009 May 29;9:167.
- 3- Barrett-Connor E. Diabetes and heart disease. *Diabetes Care*. 2003 Oct;26(10):2947-58.
- 4- Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res*. 2003 Nov;11(11):1278-89.
- 5- Farshchi A, Esteghamati A, Sari AA, Kebriaeezadeh A, Abdollahi M, Dorkoosh FA, et al. The cost of diabetes chronic complications among Iranian people with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2014 Mar 4;13(1):42.

- 6- Abdollahi M, Farshchi A, Nikfar S, Seyedifar M. Effect of chromium on glucose and lipid profiles in patients with type 2 diabetes; a meta-analysis review of randomized trials. *J Pharm Sci.* 2013;16(1):99-114.
- 7- Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
- 8- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
- 9- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care.* 2013 Jan;36 Suppl 1:S11.
- 10- Chowdhury TA, Escudier V. Lesson of the week: Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. *BMJ.* 2003 Aug 16;327(7411):383-4.
- 11- Matteucci E, Giampietro O. Oxidative stress in families of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000 Aug;23(8):1182-6.
- 12- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972 Jun;18(6):499-502.
- 13- Kadish AH, Litle RL, Sternberg JC. A new and rapid method for the determination of glucose by measurement of rate of oxygen consumption. *Clin chem.* 1968 May;14(2):116-31.
- 14-Group UPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
- 15-Thippeswamy N, Naidu KA. Antioxidant potency of cumin varieties—cumin, black cumin and bitter cumin—on antioxidant systems. *Eur Food Res Technol.* 2005 Jan;220(5-6):472-6.
- 16-Patil SB, Takalikar SS, Joglekar MM, Haldavnekar VS, Arvindekar AU. Insulinotropic and  $\beta$ -cell protective action of cuminaldehyde, cuminol and an inhibitor isolated from *Cuminum cyminum* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Nutr.* 2013 Oct;110(8):1434-43.
- 17-Parthasarathy VA, Chempakam B, Zachariah TJ. *Chemistry of spices: CABI; 2008,p.217-227.*
- 18-Lee H-S. Cuminaldehyde: aldose reductase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitor derived from *Cuminum cyminum* L. seeds. *J Agric Food Chem.* 2005 Apr 6;53(7):2446-50.
- 19-Mugabo Y, Li L, Renier G. The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. *Curr Diabetes Rev.* 2010 Jan;6(1):27-34.
- 20-Mirza S, Hossain M, Mathews C, Martinez P, Pino P, Gay JL, et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine.* 2012 Jan;57(1):136-42.
- 21-Kalaivani P, Saranya RB, Ramakrishnan G, Ranju V, Sathiya S, Gayathri V, et al. *Cuminum cyminum*, a dietary spice, attenuates hypertension via endothelial nitric oxide synthase and no pathway in renovascular hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 2013 Feb;35(7):534-42.
- 22-Andallu B, Ramya V. Antihyperglycemic, cholesterol-lowering and HDL-raising effects of cumin (*Cuminum cyminum*) seeds in type-2 diabetes. *J Nat Remedies.* 2007 Jan;7(1):142-9.
- 23-Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z, Esmailzadeh A. Effect of the *Cuminum cyminum* L. intake on weight loss, metabolic profiles and biomarkers of oxidative stress in overweight subjects: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Ann Nutr Metab.* 2015 Mar;66(2-3):117-24.
- 24-Dhandapani S, Subramanian VR, Rajagopal S, Namasivayam N. Hypolipidemic effect of *Cuminum cyminum* L. on alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacol Res.* 2002 Sep;46(3):251-5.
- 25-Shahnaz H, Hifza A, Bushra K, Khan J. Lipid studies of *Cuminum cyminum* fixed oil. *Pak J Bot.* 2004 Apr;36(2):395-402.
- 26-Jagtap A, Patil P. Antihyperglycemic activity and inhibition of advanced glycation end product formation by *Cuminum cyminum* in streptozotocin induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol.* 2010 Aug-Sep;48(8-9):2030-6.
- 27-Willatgamuwa S, Platel K, Saraswathi G, Srinivasan K. Antidiabetic influence of dietary cumin seeds (*Cuminum cyminum*) in streptozotocin induced diabetic rats. *Nut Res.* 1998 Jan;18(1):131-42.

- 28-Mohiti Ardekani J, Akbarian Z, Nazarian A. Effects of Cumin (*cuminum cyminum* l) oil on serum glucose and lipid levels of rats. *SSU Journals*. 2011 Jul-Aug;19(3):388-97.
- 29-Mohiti-Ardekani J, Akbarian Z, Piri-Ardekani MR, Mohiti-Ardekani A. Comparison of the Effects of *Cuminum Cyminum*l and Sibutramine on Weight, Serum Leptin, Glucose and Lipids in Rat. *IJDO*. 2012 May;4(2):74-8.
- 30-Asemi Z, Zare Z, Shakeri H, Sabihi S, Esmailzadeh A. Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Ann Nutr Metab*. 2013 Jul;63(1-2):1-9..
- 31-El-Dakhkhny M, Mady N, Lembert N, Ammon H. The hypoglycemic effect of *Nigella sativa* oil is mediated by extrapancreatic actions. *Planta Med*. 2002 May;68(5):465-6..
- 32-Sacks FM, Campos H. Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and cardiovascular disease: time to widen our view of the mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):398-400.
- 33-Datau E, Surachmanto E, Pandelaki K, Langi J. Efficacy of *Nigella sativa* on serum free testosterone and metabolic disturbances in central obese male. *Acta Med Indones*. 2010 Jul;42(3):130-4.
- 34-Badr G, Mahmoud MH, Farhat K, Waly H, Al-Abdin OZ, Rabah DM. Maternal supplementation of diabetic mice with thymoquinone protects their offspring from abnormal obesity and diabetes by modulating their lipid profile and free radical production and restoring lymphocyte proliferation via PI3K/AKT signaling. *Lipids Health Dis*. 2013 Mar 18;12:37.
- 35-Borst SE. The role of TNF- $\alpha$  in insulin resistance. *Endocrine*. 2004 Mar-Apr;23(2-3):177-82.
- 36-Yaturu S, Rains J, Jain SK. Relationship of elevated osteoprotegerin with insulin resistance, CRP, and TNF- $\alpha$  levels in men with type 2 diabetes. *Cytokine*. 2008 Oct;44(1):168-71.