



Comparison the Effect of Hydroalcoholic Extract of *Nigella Sativa* L. Seed and Metformin on Blood Biochemical Parameters in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Abbasnezhad A.A.¹ MSc,
Niyazmand S.* PhD,
Mahmoud Abadi M.¹ PhD,
Soukhtanloo M.² PhD,
Rezaee S.A.³ PhD,
Mousavi S.M.¹ MSc

How to cite this article

Abbasnezhad AA, Niyazmand S, Mahmoud Abadi M, Soukhtanloo M, Rezaee SA, Mousavi SM. Comparison the Effect of Hydroalcoholic Extract of *Nigella Sativa* L. Seed and Metformin on Blood Biochemical Parameters in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Horizon of Medical Sciences*. 2015;20(4):243-248.

*Physiology Department, Medicine Faculty, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
¹Physiology Department, Medicine Faculty, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
²Biochemistry Department, Medicine Faculty, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
³Immunology Department, Medicine Faculty, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Correspondence

Address: Physiology Department, Medicine Faculty, Mashhad University of Medical Sciences, Azadi Square, Mashhad, Iran
Phone: +985138002225
Fax: +985138828564
niazmands@mums.ac.ir

Article History

Received: October 19, 2014

Accepted: December 29, 2014

ePublished: February 19, 2015

ABSTRACT

Aims Diabetes mellitus is associated by increased blood glucose level resulting from lack of Insulin or Insulin resistance in peripheral tissues or both. The aim of this study was to investigate the effects of *Nigella sativa* L. seed hydroalcoholic extract on blood biochemical parameters in STZ-induced diabetic rats.

Materials & Methods This interventional study was done on 60 male Wistar rats. Animals were randomly divided into 6 groups (n=10) including control, diabetic (receiving saline), groups receiving 100, 200 and 400mg/kg doses of the extract and positive control (receiving 300mg/kg Metformin). Animals were treated for 6 weeks with gavage from start (zero), 24 and 45 days of the study. Glucose, cholesterol, triglycerides, HDL and LDL were measured after 12hours of fasting. Data were analyzed by SPSS 16 software and One-way ANOVA, Tukey and Paired-T tests.

Findings Blood sugar levels in diabetic rats receiving 200mg/kg dose of the extract was reduced more significantly than other treated groups (p<0.01). There was a significant difference in cholesterol and triglyceride at day 45 in all treated groups compared to diabetic group (p<0.001). No significant difference was observed in HDL in groups. A significant reduction in LDL was observed in diabetic group treated with Metformin and *Nigella* extract at day 45.

Conclusion *Nigella sativa* L. extract reduces glucose, cholesterol, triglyceride, and LDL levels in diabetic rats.

Keywords Diabetes Mellitus; *Nigella sativa*; Blood; Rats

CITATION LINKS

[1] Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and ... [2] Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Iran and its relationship with ... [3] *Nigella sativa*: Blessed ... [4] Epidemiology of diabetes and ... [5] The occurrence of diabetic ketoacidosis in ... [6] Diagnosis and classification of ... [7] From medical herbalism to phytotherapy in dermatology: back to ... [8] A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle ... [9] Pharmacological and toxicological properties of ... [10] Animal models to test drugs with potential antidiabetic ... [11] Animal models of diabetes mellitus: Physiology and ... [12] Effects of methanolic extract and commercial oil of *Nigella sativa* L. on blood glucose and antioxidant ... [13] Effect of *Nigella sativa* (black seed) and thymoquinone on ... [14] Antidiabetic Indian plants: A good source of potent amylase inhibitors Evid Based ... [15] Ginseng on hyperglycemia: effects and ... [16] Insulin-sensitizing and anti-proliferative effects of ... [17] *Nigella sativa* inhibits intestinal glucose absorption and improves glucose tolerance in ... [18] Mechanisms of the hypoglycaemic and immunopotentiating effects of *Nigella sativa* ... [19] The In Vivo Antidiabetic Activity of *Nigella sativa* Is Mediated through Activation of the AMPK Pathway and Increased Muscle Glut4 ... [20] Long-term effects of *Nigella sativa* L. oil on some physiological parameters in normal and streptozotocin-induced diabetic ... [21] Streptozotocin-induced vascular and biochemical changes in rats: Effects of rosiglitazone ... [22] Metformin inhibition of glycation ... [23] Cellular mechanism of action of ... [24] Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin ... [25] Lipids, diabetes, and coronary heart disease: Insights from the Framingham ... [26] Biochemical effects of *Nigella sativa* L seeds in diabetic ... [27] Antiatherogenic potential of *Nigella sativa* seeds and oil in diet-induced hypercholesterolemia in ... [28] The effect of aqueous extract of *Nigella sativa* L. Seeds in ... [29] Effect of *Nigella sativa* oil on various clinical and ... [30] Cholesterol lowering effect of metformin in combined hyperlipidemia ...

مقایسه اثر عصاره آبی - الکی تخم سیاه‌دانه و متفورمین بر پارامترهای بیوشیمیایی خون در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

کلیدواژه‌ها: دیابت؛ سیاه‌دانه؛ خون؛ موش

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۷/۲۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۹/۱۶

*نویسنده مسئول: niazmands@mums.ac.ir

مقدمه

دیابت، چهارمین بیماری شایع در جهان است که منجر به مرگ می‌شود. رشد این بیماری از سال ۱۹۸۵ گسترش چشمگیری داشته است و تخمین زده می‌شود که تعداد کل افراد مبتلا به دیابت، از ۲۸۵ میلیون نفر در سال ۲۰۱۰ به ۴۳۹ میلیون نفر در سال ۲۰۳۰ خواهد رسید^[1]. آخرین مقالات منتشرشده، شیوع دیابت در ایران، در افراد بزرگسال را ۵/۵ و ۷/۷٪ گزارش کرده‌اند^[2]. دیابت قندی از بیماری‌های سوخت‌وسازی مزمن است که مشخصه آن، افزایش سطح گلوکز، چربی و اسید آمینه‌های خون ناشی از فقدان انسولین یا مقاومت بافت‌های محیطی به انسولین و یا هر دو است^[3].

دو نوع عمده دیابت قندی، تحت عنوان دیابت نوع I و دیابت نوع II وجود دارند. در دیابت نوع I با شیوع ۵ تا ۱۰٪، در نتیجه تخریب سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس لوزالمعده، فقدان تولید انسولین وجود دارد. شایع‌ترین شکل دیابت قندی، دیابت نوع II است با شیوع ۹۰ تا ۹۵٪ است که در آن، مقاومت به انسولین همراه با جبران ناقص ترشح انسولین دیده می‌شود^[4].

عوارض حاد دیابت قندی شامل کتواسیدوز دیابتی و اسمولاریته بالا ناشی از هیپرگلیسمی است^[5]. عوارض مزمن دیابت قندی بسیاری از اندام‌های بدن را تحت تاثیر قرار داده و مسئول قسمت اعظم عوارض و مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری است. عوارض مزمن را می‌توان به دو دسته عروقی و غیرعروقی تقسیم کرد. عوارض عروقی خود به دو دسته میکروواسکولار (رتینوپاتی، نفرپاتی و نورپاتی) و ماکروواسکولار (بیماری شراین کرونر، بیماری عروق محیطی و بیماری عروق مغز) تقسیم می‌شوند^[6]. در این بیماری، اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها، چربی‌ها و پروتئین‌ها وجود دارد که به دنبال فقدان یا کاهش چشمگیر ترشح انسولین و یا کاهش فعالیت بیولوژیک آن ایجاد می‌شود^[5]. مصرف داروهای گیاهی و گیاهان دارویی در کشورهای مختلف در حال افزایش است و این به دلیل اثربخشی بسیاری از این مواد و نگرانی از عوارض داروهای شیمیایی است^[7].

سیاه‌دانه (*Nigella Sativa* L.) از خانواده آلاله (*Ranunculaceae*) گیاهی دارویی است که به‌طور وسیع برای مقاصد درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مواد موثره اصلی در عصاره آبی - الکی سیاه‌دانه تیموکینون (با بیشترین فعالیت دارویی)، دی‌تیموکینون، تیموهیدروکینون و تیمول هستند. ۳۶ تا ۳۸ وزن سیاه‌دانه را چربی تشکیل می‌دهد. علاوه بر چربی، پروتئین، ویتامین‌ها، مواد معدنی و کربوهیدرات‌ها نیز در دانه سیاه‌دانه وجود دارد^[8].

عباسعلی عباس‌نژاد MSc

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

سعید نیازمند* PhD

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

مریم محمودآبادی PhD

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

محمد سوختانلو PhD

گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

سیدعبدالرحیم رضایی PhD

گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

سیدمجتبی موسوی MSc

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

چکیده

اهداف: بیماری دیابت با افزایش سطح قندخون ناشی از فقدان انسولین یا مقاومت بافت‌های محیطی به انسولین و یا هر دو همراه است. هدف از این مطالعه، بررسی اثرات عصاره آبی - الکی تخم سیاه‌دانه بر پارامترهای بیوشیمیایی خون در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مداخله‌ای با استفاده از ۶۰ سر موش صحرایی نر انجام شد. حیوانات به‌طور تصادفی به ۶ گروه ۱۰ تایی کنترل، دیابت (دریافت‌کننده نرمال سالین)، دریافت‌کننده دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره و کنترل مثبت (دریافت‌کننده متفورمین ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تقسیم شدند. گروه‌های مورد مطالعه، به‌مدت ۶ هفته به‌صورت گاوژ تحت تیمار قرار گرفتند و در روزهای شروع، ۲۴ و ۴۵ مطالعه، میزان گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسیرید، HDL و LDL خون بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی اندازه‌گیری شد. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS 16 و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه، تعقیبی توکی و T زوجی آنالیز شدند.

یافته‌ها: کاهش سطح قندخون در گروه دیابتی دریافت‌کننده دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره سیاه‌دانه، نسبت به سایر گروه‌های درمانی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0/01$). تفاوت معنی‌داری در تمام گروه‌های درمانی در غلظت کلسترول و تری‌گلیسیرید خون در روز ۴۵ نسبت به گروه دیابتی وجود داشت ($p < 0/01$). تفاوت معنی‌داری در غلظت HDL خون در گروه‌ها مشاهده نشد. در گروه‌های دیابتی درمان‌شده با متفورمین و عصاره سیاه‌دانه در روز ۴۵، غلظت LDL خون نسبت به گروه دیابتی کاهش معنی‌داری نشان داد.

نتیجه‌گیری: عصاره سیاه‌دانه در موش‌های صحرایی دیابتی سطح گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسیرید و LDL پلاسما را کاهش می‌دهد.

مقایسه اثر عصاره آبی-الکلی تخم سیاه‌دانه و متفورمین بر پارامترهای بیوشیمیایی خون در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین ۲۴۵

عطاری در مشهد تهیه شد و پس از تایید توسط متخصصان گیاه‌شناسی دانشگاه فردوسی مشهد وزن و آسیاب شدند و سپس در ۱۸۰۰ میلی‌لیتر محلول اتانول ۵۰٪ به مدت ۷۲ ساعت در دمای ۴۰°C آنکوبه شدند. بعد از ۷۲ ساعت، محلول به دست آمده با استفاده از صافی و در نهایت کاغذ صافی، صاف شد. برای حذف حلال، محلول به دست آمده در داخل آون در دمای ۴۰°C قرار داده شد تا حلال تبخیر شده و عصاره خشک به دست آید. برای تهیه مقادیر مختلف برای استفاده در آزمایش، عصاره به دست آمده در آب مقطر حل شد.

گروه کنترل به مدت ۶ هفته از شروع آزمایش روزانه سالیین دریافت کردند. به گروه دیابت، ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم^[10] تک‌دوز استرپتوزوتوسین (سیگما؛ آلمان) به صورت داخل صفاقی تجویز شد؛ در صورت بیشتر بودن سطح گلوکز خون از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در ۴۸ ساعت بعد از تزریق استرپتوزوتوسین، در ادامه مطالعه، این گروه روزانه به صورت گاواژ سالیین را به مدت ۶ هفته دریافت کردند. گروه‌های دریافت کننده عصاره دوزهای تعیین شده عصاره را به صورت گاواژ از شروع دیابت به مدت ۶ هفته دریافت کردند. گروه کنترل مثبت ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین (ثامن؛ ایران) را روزانه به صورت گاواژ از شروع دیابت به مدت ۶ هفته دریافت کرد. در تمام گروه‌های مورد مطالعه، در روز شروع (صفر)، روز ۲۴ام و روز ۴۵ام مطالعه، به دنبال ۱۲ ساعت ناشتا، نمونه خون از سینوس چشمی تهیه شد و پس از سانتریفیوژ و جدا کردن سرم خون، سطح گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسیرید، HDL و LDL خون با استفاده از کیت (پارس‌آزمون؛ ایران) تعیین شد (سطح گلوکز خون در روز سوم نیز سنجیده شد).

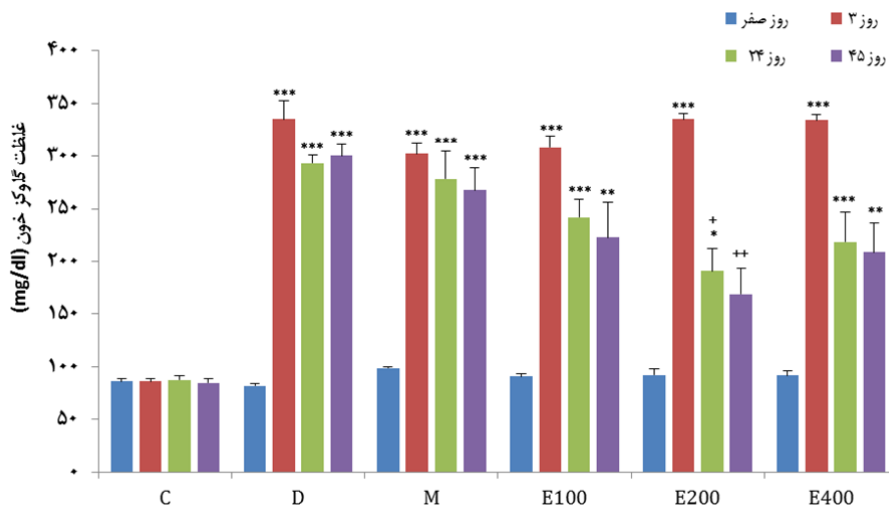
از اثرات دارویی عصاره دانه سیاه‌دانه می‌توان به اثر کاهش قند، افزایش چربی و فشارخون، ضدالتهابی، آنتی‌هیستامینی، ضد میکروبی و ضدانگلی، تقویت کننده سیستم ایمنی و محافظت بافت‌های مختلف بدن اشاره نمود^[9].

هدف از این مطالعه، بررسی اثرات عصاره آبی-الکلی تخم سیاه‌دانه بر پارامترهای بیوشیمیایی خون مثل سطح گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسیرید، HDL و LDL در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مداخله‌ای در سال ۹۳-۱۳۹۲، روی ۶۰ سر موش صحرایی نر ویستار با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم که از حیوان‌خانه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تهیه شده بودند، انجام شد. حیوانات به طور تصادفی به ۶ گروه ۱۰ تایی کنترل (C)، دیابت (D)، دریافت کننده ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره (E100)، دریافت کننده ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره (E200)، دریافت کننده ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره (E400) و کنترل مثبت (M) تقسیم شدند. حیوانات طی مدت آزمایش، تحت شرایط استاندارد، در دمای ۲۲±۲°C و چرخه ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی در اتاق حیوانات دانشکده پزشکی نگهداری مشهد شدند. حقوق حیوانات در پژوهش بر اساس دستورالعمل کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی مشهد رعایت شد.

برای تهیه عصاره آبی-الکلی سیاه‌دانه از روش خیساندن که در آن بازده ۲۰٪ بود، استفاده شد. ابتدا ۲۰۰ گرم از تخم‌های سیاه‌دانه از



نمودار ۱) اثر عصاره آبی-الکلی تخم سیاه‌دانه (۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و متفورمین (۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر سطح گلوکز خون در روزهای شروع (صفر)، سوم، ۲۴ام و ۴۵ام در مقایسه با گروه کنترل و گروه دیابتی (تفاوت با گروه کنترل؛ $p < 0.05$ ؛ ** تفاوت با گروه کنترل؛ $p < 0.01$ ؛ *** تفاوت با گروه کنترل؛

$p < 0.001$ ، تفاوت با گروه دیابتی؛ $p < 0.05$ ؛ * تفاوت با گروه دیابتی؛ $p < 0.01$ ؛ ** تفاوت با گروه دیابتی؛ $p < 0.001$)

متابولیسم گلوکز و چربی است، در هیپاتوسیت‌ها و عضله اسکلتی فعال و برداشت گلوکز توسط عضله اسکلتی را تحریک می‌کند [24]. مطالعات نشان داده که دیابت سطوح کلسترول، تری‌گلیسیرید و LDL خون را افزایش و سطح HDL خون کاهش می‌دهد [25]. عصاره سیاه‌دانه بعد از ۶ هفته سطح کلسترول، تری‌گلیسیرید و LDL خون را کاهش داد. سطح HDL خون نسبت به گروه دیابتی کاهش کمتری داشت و در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ تقریباً این کاهش متوقف شد. بیشترین کاهش نسبت LDL به HDL بین گروه‌های دیابتی درمان‌شده، مربوط به عصاره ۴۰۰ بود. مطالعات نشان می‌دهند که تجویز خوراکی عصاره سیاه‌دانه به موش‌های صحرایی دیابتی، گلوکز خون را به حد طبیعی رسانده و به طور معنی‌داری سطح لیپید پلازما را کاهش و سطح انسولین پلازما را در مقایسه با گروه دیابتی درمان‌نشده افزایش می‌دهد [26]. سیاه‌دانه بعد از ۸ هفته در خرگوش‌های هایپرلیپیدمی به طور معنی‌داری سطوح کلسترول، LDL را کاهش و HDL را در مقایسه با گروه کنترل مثبت، افزایش می‌دهد [27]. عصاره سیاه‌دانه با دوز ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثرات معنی‌داری بر گلوکز، تری‌گلیسیرید، کلسترول دارد [28]. سیاه‌دانه سطح HDL را در سندرم مقاومت به انسولین افزایش و سطح قند خون ناشتا، کلسترول تام و LDL را کاهش می‌دهد [29].

متفورمین نیز باعث کاهش معنی‌داری در سطح کلسترول، LDL و تری‌گلیسیرید در موش‌های صحرایی دیابتی شد و روی سطح HDL تأثیری نداشت. ولی در مطالعه‌ای که از متفورمین در دیابت استفاده شد با وجود کاهش معنی‌داری در سطح کلسترول و LDL، اثرات معنی‌داری روی تری‌گلیسیرید و HDL نداشت [30]. از آنجا که این مطالعه محدودیت قابل‌ذکری نداشت، صرفاً پیشنهاد می‌شود که در مطالعات بعدی طول مدت درمان مورد ارزیابی دقیق‌تر قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

عصاره سیاه‌دانه در موش‌های صحرایی دیابتی سطح گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسیرید و LDL پلازما را کاهش می‌دهد.

تشکر و قدردانی: نویسندگان بر خود لازم می‌دانند که از حمایت‌های بی‌دریغ معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد سپاسگزاری نمایند. همچنین از کارکنان محترم مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشکده پزشکی به‌ویژه سرکار خانم آقای که در امر عصاره‌گیری مساعدت نمودند کمال تشکر را داریم.

تعارض منافع: موردی تعارض توسط نویسندگان گزارش نشده است.

دیابت قندی همراه با افزایش سطح گلوکز، چربی و اسیدآمینه‌های خون ناشی از فقدان انسولین یا مقاومت بافت‌های محیطی به انسولین و یا هر دو است. در این مطالعه، اثرات عصاره سیاه‌دانه بر پارامترهای بیوشیمیایی خون در موش‌های صحرایی نر بررسی شد. سطح گلوکز خون در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل، در طول مدت آزمایش افزایش یافت.

بعد از تجویز استرپتوزوتوسین، پاسخ سه مرحله‌ای در گلوکز خون ایجاد می‌شود. در مرحله اول (۲ ساعت اول) گلوکز خون افزایش می‌یابد که احتمالاً ناشی از شکسته شدن ناگهانی گلیکوژن کبدی است. در مرحله دوم (حدود ۶ ساعت بعد از تجویز) کاهش گلوکز خون ناشی از آزاد شدن انسولین از سلول‌های بتای تخریب‌شده جزایر لانگرهانس لوزالمعده اتفاق می‌افتد و در مرحله سوم (۱۲-۱۰ ساعت بعد از تجویز) به علت کاهش میزان انسولین، گلوکز خون افزایش می‌یابد [11]. سطح گلوکز خون در گروه‌های دیابتی درمان‌شده با متفورمین و عصاره سیاه‌دانه به تدریج از روز ۳ تا روز ۴۵ کاهش یافت که این کاهش سطح گلوکز خون در گروه دیابتی دریافت‌کننده ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره سیاه‌دانه، نسبت به سایر گروه‌های درمانی بیشتر بود.

مطالعات مختلف نشان داده است که تجویز سیاه‌دانه در حیوانات دیابتی گلوکز خون را کاهش می‌دهد [12, 13]. سیاه‌دانه با چندین مکانیسم [14] از جمله افزایش حساسیت به انسولین [15] مهار آمیلاز روده‌ای [16]، مهار جذب الکتروژنیک روده‌ای گلوکز [17]، کاهش تجمع (Advanced Glycation End-18AGE Products)، فعال کردن مسیر AMPK (AMP-Activated AMPK Protein Kinase) و افزایش بیان گلوکز ترانسپورتر ۴ (Glut4) عضله از طریق افزایش فسفریلاسیون استیل‌کوآکربوکسیلاز [19]، گلوکز خون را کاهش می‌دهد. تجویز روغن سیاه‌دانه به مدت ۷ هفته در موش‌های صحرایی دیابتی با استرپتوزوتوسین به طور معنی‌داری سطح گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسیرید و LDL پلازما را کاهش می‌دهد [20].

تجویز متفورمین به صورت خوراکی در موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با استرپتوزوتوسین باعث کاهش سطح افزایش‌یافته گلوکز پلازما شده و آن را به نزدیک حالت طبیعی می‌رساند [21]. متفورمین می‌تواند با کاهش سطح متیل‌گلیکوزال و تولید AGE، گلیکاسیون را مهار کند و عوارض مزمن دیابت را کاهش دهد [22]. متفورمین از طریق کاهش جذب گلوکز از روده، تحریک ترشح انسولین و کاهش تولید گلوکز کبدی باعث کاهش گلوکز خون می‌شود. همچنین، متفورمین در نمونه‌های انسانی و حیوانی برداشت گلوکز به داخل عضله اسکلتی و سلول‌های چربی توسط انسولین را تحریک می‌کند [23]. متفورمین AMPK را که یک تنظیم‌کننده

mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009;6(4):423-7.

16- Samane S, Noel J, Charrouf Z, Amarouch H, Haddad PS. Insulin-sensitizing and anti-proliferative effects of *Argania spinosa* seed extracts. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2006;3(3):317-27.

17- 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):419-24.

18- 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. *Res Vet Sci.* 2004;77(2):123-9.

19- 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

20- Al-Logmani A, Zari T. Long-term effects of *Nigella sativa* L. oil on some physiological parameters in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes Mellitus.* 2011;1(3):46-53.

21- Saleh DO, Bayoumi AR, El-Eraky WI, El-Khatib AS. Streptozotocin-induced vascular and biochemical changes in rats: Effects of rosiglitazone vs. metformin. *Bull Faculty Pharm Cairo Univ.* 2013;51(2):131-8.

22- Beisswenger P, Ruggiero-Lopez D. Metformin inhibition of glycation processes. 2003;29(4 Pt 2):6S95-103

23- Klip A, Leiter LA. Cellular mechanism of action of metformin. *Diabetes Care.* 1990;13(6):696-704.

24- Zhou G1, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.* 2001;108(8):1167-74.

25- Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J.* 1985;110(5):1100-7.

26- 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):745-8.

27- Al-Naqeeq G, Al-Zubairi AS, Ismail M, Amom ZH, Esa NM. Antiatherogenic potential of *Nigella sativa* seeds and oil in diet-induced hypercholesterolemia in rabbits. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:213628.

28- Hadjzadeh M-AL-R, Pilavarian AA, Hydari AA, Behnam Rassouli F. The effect of aqueous extract of *Nigella sativa* L. Seeds in streptozocin induced diabetic rat. *Pharmacologyonline.* 2008;3:986-91.

29- 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.

30- Pentikainen PJ, Voutilainen E, Aro A, Uusitupa M, Penttila I, Vapaatalo H. Cholesterol lowering effect of metformin in combined hyperlipidemia: placebo controlled double blind trial. *Ann Med.* 1990;22(5):307-12.

تأییدیه اخلاقی: از کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی

مشهد اخذ شده است.

منابع مالی: این مقاله بخشی از پایان‌نامه دکتری است و از

حمایت‌های مالی معاونت محترم دانشگاه علوم پزشکی مشهد برخوردار بوده است.

منابع

1- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):4-14.

2- Azimi-Nezhad M, Ghayour-Mobarhan M, Parizadeh MR, Safarian M, Esmacili H, Parizadeh SM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Iran and its relationship with gender, urbanisation, education, marital status and occupation. *Singapore Med J.* 2008;49(7):571-6.

3- Momin M, Momin S, Kurhade S, Butte K. *Nigella sativa*: Blessed seed. *Res Phytochem Pharmacol.* 2013;3(2):78-84.

4- Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Therapy.* 2008;88(11):1254-64.

5- Yan SH, Sheu WH, Song YM, Tseng LN. The occurrence of diabetic ketoacidosis in adults. *Am J Med.* 1996;101(1):19-24.

6- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(Suppl 1):62-9.

7- Dattner AM. From medical herbalism to phytotherapy in dermatology: back to the future. *Dermatol Ther.* 2003;16(2):106-13.

8- Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, Khan SA, Najmi AK, Siddique NA, et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2013;3(5):337-52.

9- Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res.* 2003;17(4):299-305.

10- Frode TS, Medeiros YS. Animal models to test drugs with potential antidiabetic activity. *J Ethnopharmacol.* 2008;115(2):173-83.

11- Bell RH Jr, Hye RJ. Animal models of diabetes mellitus: Physiology and pathology. *J Surg Res.* 1983;35(5):433-60.

12- Houcher Z, Boudiaf K, Benboubetra M, Houcher B. Effects of methanolic extract and commercial oil of *Nigella sativa* L. on blood glucose and antioxidant capacity in alloxan-induced diabetic rats. *Pteridines.* 2007;18(1):8-18.

13- Hawsawi ZA, Ali BA, Bamosa AO. Effect of *Nigella sativa* (black seed) and thymoquinone on blood glucose in albino rats. *Ann Saudi Med.* 2001;21(3-4):242-4.

14- Bhat M, Zinjarde SS, Bhargava SY, Kumar AR, Joshi BN. Antidiabetic Indian plants: A good source of potent amylase inhibitors *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;2011:810207.

15- Luo JZ, Luo L. Ginseng on hyperglycemia: effects and