

تأثير الحبة السوداء على مستويات السكر والدهون ومضادات الأكسدة ووظائف القلب لدى مرضى السكري من النوع الثاني

الباحث الرئيسي:

د عبدالله بن عمر باموسى

أستاذ ووظائف الجهاز الدوري، قسم وظائف الأعضاء

الفريق البحثي:

د. هدى قعطبي قسم وظائف الأعضاء

د. احمد بدر أستاذ مشارك، قسم وظائف الأعضاء

د بدور أبو حذيفة أستاذ ووظائف الغدد، قسم وظائف الأعضاء

د أكرم الخضراء أستاذ، قسم الباطنة

د عبدالمحسن العلق أستاذ، قسم الباطنة

د. فاطمة لبدة أستاذ، قسم وظائف الأعضاء

د. سميح الألمعي أستاذ، قسم طب الأسرة والمجتمع

كلية الطب، جامعة الإمام عبدالرحمن بن فيصل

قال رسول الله صلى الله عليه وسلم (في الحبة السوداء شفاء من كل داء إلا السام)

المقدمة:

يعتبر مرض سكر البول من أوسع الأمراض انتشاراً وأكثرها خطورة على جسم الإنسان على المدى البعيد. ويؤثر هذا المرض على جميع أعضاء الجسم ومن أكثر الأعضاء وأخطرها تآثراً القلب حيث يؤدي مرض سكر البول إلى اعتلال عضلة القلب والخلل في وظائفه على المدى البعيد. وقد وجدنا في دراسة سابقة أن الحبة السوداء بجرعة 2 جرام يومياً، لمدة ثلاثة أشهر، تخفض من نسبة السكر والدهون في الدم لدى مرضى سكر البول. وحيث ثبت علمياً في دراسات على الحيوانات أن الحبة السوداء تحفز مضادات الأكسدة في الجسم كما أنها تزيد من قوة تقلص عضلة القلب فقد تم تصميم هذه البحث لدراسة أثر الحبة السوداء على وظائف القلب لدى مرضى داء سكر البول.

أهداف الدراسة:

تهدف هذه الدراسة إلى معرفة مدى استمرار التأثير الإيجابي للحبة السوداء على مستويات السكر والدهون عند استخدامها لمدة عام كامل بالإضافة إلى دراسة أثرها على مضادات الأكسدة والشوارد وكذلك استكشاف تأثيرها على وظائف عضلة القلب عند المرضى المصابين بالنوع الثاني من داء سكر البول الذين يعالجون بالحبوب المخفضة للسكر فقط (يستثنى مستخدمي الأنسولين).

خطة البحث:

تم استقطاب 114 مريضاً ممن لم يتمكنوا من ضبط مستوى السكر إلى الحد المطلوب برغم الانتظام في تناول الأدوية وذلك اعتماداً على مستوى النسبة المئوية للهيموجلوبين المتحد بالجلوكوز (HbA_{1c})، بحيث تم استقطاب من لديهم مستوى الهيموجلوبين المتحد بالجلوكوز من 7 إلى 9%، كما تم استثناء المرضى المصابين بمضاعفات متعلقة بالقلب أو الكلى أو الكبد. تم توزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعتين:

المجموعة الأولى: (مجموعة الدراسة) شملت 57 مريضاً وقد أعطي هؤلاء المرضى 2 جرام من الحبة السوداء، على شكل كبسولات بوردرة الحبة السوداء (500 ملجم)، كبسولتين صباحاً وكبسولتين مساءً مع استمرارهم في أخذ علاج السكري المعتاد. كما تم اختيار 30 منهم عشوائياً لإجراء اختبارات وظائف القلب.

المجموعة الثانية: (المجموعة الضابطة) اشتملت على 57 مريضاً أعطوا كبسولات الفحم النباتي المنشط (162 ملجم) والتي كانت مطابقة تماماً لكبسولات الحبة السوداء في الشكل وقد أخذ المرضى كبسولتين في الصباح وكبسولتين في المساء بعد ساعتين من أخذهم لعلاجهم المعتاد. كما تم اختيار 30 منهم عشوائياً لإجراء اختبارات وظائف القلب.

وقد تم إخضاع جميع المرضى لما يلي:

1- قياس ضغط الدم ومعدل نبض القلب ومن ثم حساب متوسط ضغط الدم وسرعة نبضات القلب، وكذلك قياس الطول ووزن الجسم ومن ثم حساب معامل كتلة الجسم.

2 - تحاليل مخبريه أجريت على عينات دم أخذت من المرضى بعد صيام 12 ساعة وقد أجريت هذه التحاليل قبل البدء في العلاج مباشرة (كتحاليل أوليه أساسيه) ثم أعيدت كل 3 أشهر (بعد 3، 6، 9 و12 شهرا من البدء بالعلاج)

وقد شملت القياسات التالية:

ا - مستوى الجلوكوز في الدم (صائم).

ب - النسبة المئوية للهيموجلوبين المتحد بالجلوكوز (HbA_{1c}).

ج - معدل السي ببتيد في الدم (C-peptide).

ومن هذه القراءات تم حساب مقاومة الجسم للانسولين وكذلك نشاط خلايا البنكرياس التي تفرز الإنسولين (خلايا بيتا) باستخدام برنامج الكمبيوتر (HOMA2)

د - كما تم قياس السكر في الدم صائم ثم بعد الاكل بساعتين باستخدام أجهزة لقياس السكر تم تزويد المرضى بها وذلك مرة في الأسبوع في المنزل.

هـ- مستويات الدهون في الدم وتشمل: الجلسريدات الثلاثية، الكولسترول الكلي، وكولسترول البروتينات الدهنية قليلة الكثافة، وكولسترول البروتينات الدهنية عالية الكثافة.

و- كما أجريت للمرضى تحاليل أخرى شملت معدلات الهيموجلوبين وكريات الدم بالإضافة إلى مؤشرات التجلط (الصفائح الدموية، وزمن البروثرومبين وزمن الثرومبوبلاستين الجزئي، ومستوى الفيبرينوجين) وكذلك اختبارات وظائف الكبد والكلى، وذلك تحسبا لأي أعراض جانبية محتملة نتيجة استخدام الحبة السوداء.

3- قياس مستويات مضادات الاكسده في الدم وشملت: إجمالي مضادات الاكسده

(Total antioxidant)، الأنزيمات المضاده للاكسده (superoxide dismutase, catalase) ومستوى تأكسد الدهون (lipid peroxidation) بالاضافه الى الانزيم المساعد (Glutathione)

4- تمت دراسة وظائف القلب الانقباضية والانبساطية وكذلك حجم عضلة البطين الايسر باستخدام جهاز التردد الصوتي (Echocardiography) وكذلك تخطيط القلب الكهربائي (ECG) وذلك قبل البدء بالدراسه ثم بعد ذلك بستة أشهر وإثنا عشرة شهرا.

النتائج: اثبتت الدراسه فعالية استخدام الحبة السوداء في تنظيم مستويات السكر والدهون عند مرضى السكري من النوع الثاني مع بقاء هذا التأثير خلال مدة الدراسه عاما كاملا، بحيث انخفض مستوى السكر الصائم الى مستويات ذات دلالة احصائيه وكذلك الهيموجلوبين المتحد بالسكر وكذلك انخفضت درجة مقاومة الجسم للانسولين مع ازدياد نشاط خلايا بيتا في مجموعة الدراسه خلال العام مقارنة بمستوياتها قبل العلاج. وبالمقابل فإن هذا التغيرات لم تلاحظ في المجموعه الضابطه.

كذلك انخفضت الى مستويات ذات دلالة احصائية مستويات الدهون في مجموعة الدراسة ممثلة بالكولسترول الكلي، وكولسترول البروتينات الدهنية قليلة الكثافة، وكذلك نسبة الكولسترول الكلي إلى كولسترول البروتينات الدهنية عالية الكثافة و نسبة كولسترول البروتينات الدهنية قليلة الكثافة إلى كولسترول البروتينات الدهنية عالية الكثافة. بينما لم يكن انخفاض الجلسريدات الثلاثية ذا دلالة احصائية وكذلك ارتفاع مستوى كولسترول البروتينات الدهنية عالية الكثافة الذي بلغ مستوى ذا دلالة في الشهر التاسع من الدراسة. اما في المجموعة الضابطة فلم يلاحظ أي تحسن في أي من هذه المتغيرات مقارنة بمستوياتها قبل العلاج.

كذلك لوحظ ارتفاعاً ذا دلالة احصائية في مستويات إجمالي مضادات الاكسده وإنزيماتها بينما انخفضت نسبة تأكسد الدهون، وفي المقابل لم تحدث هذه التغيرات الايجابية في المجموعه الضابطة.

أظهرت نتائج وظائف القلب باستخدام جهاز التردد الصوتي (Echocardiography) مؤشرا نحو تدني وظيفة القلب اثناء الانبساط في المجموعة الضابطة مع عدم تغير قوة الانقباض، اضافة الى ازدياد حجم عضلة البطين الايسر وذلك مقارنة بالمستويات قبل العلاج اما في مجموعة الدراسة فلم يلاحظ تدني مستوى الانبساط ولوحظ تحسنا ذا دلالة في قوة الانقباض مع الحفاظ على حجم عضلة البطين الايسر كما قبل العلاج. أما باستخدام تخطيط القلب الكهربائي ECG فلم تظهر أي تغيرات في كلا المجموعتين.

إضافة الى ذلك أظهرت الدراسة تحسنا ملحوظا في مستوى ضغط الدم الانقباضي والانبساطي وكذلك انخفاض معدل ضربات القلب في مجموعة الدراسة مقارنة بمستوياتها قبل العلاج بينما لم يحدث التحسن في المجموعة الضابطة.

الخلاصة:

اثبتت هذه الدراسة فعالية الحبة السوداء في الحفاظ على مستويات منخفضة للسكر والدهون خلال عام كامل إضافة إلى رفع مستويات مضادات الأكسدة خلال هذه الفترة. كما بينت هذه الدراسة قدرة الحبة السوداء على حماية القلب من تأثيرات مرض السكري على عضلة القلب ممثلة في الحفاظ على الوظيفة الانبساطية والحماية من تضخم عضلة القلب بالإضافة الى تحسين قوة انقباض عضلة القلب وزيادة دفع الدم. هذا التأثير للحبة السوداء ربما يكون ناتجا بشكل غيرمباشر عن طريق تحسين مستوى السكر والدهون وضغط الدم وهي عوامل مؤثرة سلبا على وظائف القلب أو بشكل مباشر من خلال تحسين مضادات الأكسدة وتخفيض الشوارد التي يعزى إليها حدوث مضاعفات داء السكري في جميع اعضاء الجسم. وكذلك ربما كان لها تأثيرا مباشرا على عمل عضلة القلب.

من خلال نتائج هذه الدراسة نوصي بمتابعة دراسة تأثير الحبة السوداء في وظائف القلب وذلك على أعداد أكبر من المرضى ومقارنة تأثيرها على القلب لدى الأصحاء. وكذلك نوصي بدراسة تأثير الحبة السوداء على عضلة القلب على مستوى الخلية لمعرفة آلية هذا التأثير.

Abstract

Background:

Nigella sativa has been studied extensively for its effects on blood sugar, lipids and antioxidants in animal models. The purpose of this study was to verify the maintenance of effects of *Nigella sativa* on glycemic control and blood lipid levels and to explore its effects on antioxidant status and cardiac functions in uncontrolled Type 2 diabetic patients on oral hypoglycemic drugs.

Methods:

Type 2 diabetics (n=114, 63 males), aged 18- 60 years with HbA1c >7%, on oral hypoglycemic drugs and without major cardiovascular complications were recruited by convenience and assigned conveniently into two groups. Control group (n=57, 30 males, mean \pm SEM for the age was 46.1 ± 0.85 and for disease duration was 5.96 ± 0.57) received activated charcoal as placebo while the test group (n=57, 33 males, mean \pm SEM for the age was 46.8 ± 1.14 and for disease duration was 7.25 ± 0.51) received powdered *N. sativa* in a dose 2g /day. All patients received the drugs in two divided doses/day for one year. In addition they continued on their hypoglycemic drugs. 60 patients (30 from each group) were selected to test their cardiac functions by ECG and echocardiography.

Fasting Blood Sugar (FBS), HbA1c, C-peptide, lipid profile, total antioxidant capacity, antioxidant enzymes, lipid peroxidation marker (TBARS) as well as blood pressure and pulse were measured and HOMA insulin resistance, HOMA β cell activity, ratios of total cholesterol/HDL-cholesterol as well as LDL-cholesterol/ HDL-cholesterol and BMI were calculated before intervention and in 4 scheduled visits 3 months apart thereafter. In addition FBS and Random Blood sugar (RBS) were measured by the patients weekly at home using self monitoring glucometers. Echocardiography was used to evaluate diastolic and systolic functions and left ventricular mass. In addition ECG measurements of PR, QT intervals and hypertrophy criteria of left ventricle were taken before intervention and then at 6th and 12th months of treatment. Data of patients were compared to their baseline values and to the other group to determine statistical significance

Results:

N. sativa treatment produced a significant decrease in both HbA1c and fasting blood glucose in

all readings (3, 6, 9, & 12 months). This was associated with lowering of insulin resistance and elevation of β cell activity for the same time points compared to their corresponding baseline values. On the other hand, no improvement was observed in these variables in the placebo group.

Lipid profile in *N. sativa* group was also improved. There was significant reduction in total cholesterol and LDL-c levels at all timepoints of treatment. Both ratios of total cholesterol/HDL-c and LDL-c/ HDL-c were lower after 3, 6, 9 and 12 months compared to their corresponding baseline values. HDL-c was significantly higher in the second half of the study reaching significant level at the 9 months reading. However no changes were seen in triglycerides levels. These changes were not observed in the placebo group.

In *N. sativa* group the total antioxidant capacity and antioxidant enzyme catalase were higher at all readings compared to the corresponding baseline values. This was associated with lower lipid peroxidation levels in all timepoints. The antioxidant enzyme, superoxide dismutase, and glutathione became significantly higher after 9 and 12 months of treatment compared to their corresponding baseline values. No improvement was observed in these variables in the placebo group.

Echocardiographic assessment of cardiac function in the control group showed impairment in diastolic function after 12 months ($p < 0.02$) and trend towards impairment in systolic function manifested in larger left ventricle internal dimension at systole after 6 ($p < 0.002$) and 12 ($p < 0.04$) months with no significant changes in fractional shortening or ejection fraction. Left ventricular mass and Left ventricular mass index were significantly increased also increased after 6 and 12 months placebo treatment compared to their baseline values. These increments were associated with significantly larger Left ventricle internal dimension at diastole. No significant changes were seen in posterior wall thickness, interventricular septum thickness or relative wall thickness compared to the baseline values.

In *N. sativa* group no significant changes were found in diastolic function or in left ventricle mass or left ventricle mass index. Left ventricular dimension at systole was decreased while fractional shortening and ejection fraction were increased after 6 and 12 months compared to baseline values indicating improved systolic function in this group.

No significant changes were observed in the ECG in both groups. However in *N. sativa* group there was a consistent decrease in heart rate, systolic and diastolic pressures, and mean

arterial pressure after 3, 6, 9 and 12 months of treatment compared to their corresponding baseline values. No significant changes in these variables were observed in the control group.

Conclusion:

One year supplementation of *Nigella sativa* to type 2 diabetic patients had numerous beneficial outcomes including; decreasing blood glucose and insulin resistance, improving β cells activity, shifting serum lipids towards anti-atherogenic profile, improving redox status, lowering blood pressure and heart rate, improving cardiac systolic function, and protecting from diastolic dysfunction and from increased ventricular mass.

Table - 1: Changes in glycemic variables ; fasting blood sugar (FBS), hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), C-peptide, insulin resistance and β cell activity at different treatment durations compared to their corresponding base line values, in the placebo group (Group1).

Variables	Duration of treatment															
	Baseline		3 months		Baseline		6 months		Baseline		9 months		Baseline		12 months	
	<i>n</i> = 52		<i>n</i> = 51		<i>n</i> = 48		<i>n</i> = 48									
FBS (mg/dL)																
Mean \pm SEM	180 \pm 5.75	184 \pm 5.81	178 \pm 5.53	185 \pm 5.59	180 \pm 5.79	183 \pm 5.41	177 \pm 5.48	180 \pm 5.59								
p	0.13		0.06		0.35		0.54									
HbA_{1c} (%)																
Mean \pm SEM	8.2 \pm 0.12	8.3 \pm 0.12	8.2 \pm 0.12	8.3 \pm 0.13	8.2 \pm 0.13	8.5 \pm 0.15	8.2 \pm 0.12	8.5 \pm 0.14								
p	0.28		0.04*		0.01*		0.06									
C- Peptide (ng/ml)																
Mean \pm SEM	2.9 \pm 0.20	2.9 \pm 0.19	2.9 \pm 0.21	3 \pm 0.22	2.8 \pm 0.19	3.1 \pm 0.19	2.9 \pm 0.18	2.8 \pm 0.17								
p	0.73		0.47		0.04*		0.82									
Insulin resistance																
Mean \pm SEM	2.5 \pm 0.17	2.6 \pm 0.16	2.5 \pm 0.17	2.7 \pm 0.19	2.4 \pm 0.16	2.7 \pm 0.16	2.4 \pm 0.15	2.5 \pm 0.15								
p	0.08		0.05		0.002*		0.31									
Beta cell activity (%)																
Mean \pm SEM	59.4 \pm 4.93	57.8 \pm 4.1	59.4 \pm 4.93	58.3 \pm 4.34	59.3 \pm 4.89	59.7 \pm 4.15	59.1 \pm 4.75	56.6 \pm 3.51								
p	0.55		0.69		0.89		0.44									

Means were compared using student's t- test for paired data

n= number of patients

*Differences are significant if P < 0.05

Table 2: Changes in glycemic variables; fasting blood sugar (FBS), hemoglobin A_{1c}(HbA_{1c}), C- peptide, insulin resistance and β cell activity at different treatment durations compared to their corresponding base line values, in *N. sativa* group (group 2).

Variables	Duration of treatment															
	Baseline		3 months		Baseline		6 months		Baseline		9 months		Baseline		12 months	
	<i>n</i> = 51		<i>n</i> = 50		<i>n</i> = 50		<i>n</i> = 48									
FBS (mg/dL)																
Mean \pm SEM	195 \pm 6.57	163 \pm 6.31	197 \pm 7.00	164 \pm 5.97	193 \pm 6.51	176 \pm 6.59	192 \pm 6.55	172 \pm 5.83								
p	0.000*		0.000*		0.018*		0.007*									
HbA_{1c} (%)																
Mean \pm SEM	8.6 \pm 0.13	7.9 \pm 0.18	8.5 \pm 0.13	7.8 \pm 0.22	8.5 \pm 0.13	7.9 \pm 0.19	8.6 \pm 0.14	8.2 \pm 0.14								
p	0.000*		0.001*		0.002*		0.005*									
C- Peptide (ng/ml)																
Mean \pm SEM	2.9 \pm 0.20	2.85 \pm 0.18	2.9 \pm 0.21	2.69 \pm 0.17	2.9 \pm 0.19	2.7 \pm 0.19	2.9 \pm 0.19	2.8 \pm 0.17								
p	0.66		0.16		0.31		0.18									
Insulin resistance																
Mean \pm SEM	2.95 \pm 0.24	2.5 \pm 0.16	2.96 \pm 0.24	2.4 \pm 0.17	2.9 \pm 0.22	2.48 \pm 0.19	2.9 \pm 0.22	2.5 \pm 0.18								
p	0.016*		0.012*		0.008*		0.006*									
Beta cell activity (%)																
Mean \pm SEM	45.8 \pm 3.73	58.7 \pm 5.17	45.2 \pm 3.89	57.6 \pm 4.77	45.9 \pm 3.78	54.9 \pm 3.39	47.8 \pm 3.83	58.6 \pm 4.61								
p	0.005*		0.003*		0.014*		0.014*									

Means were compared using student's t- test for paired data

n= number of patients

*Differences are significant if P < 0.05

Table - 3: Changes in lipid profile variables; Triglycerides, Total cholesterol (Total-c), Low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), High density lipoprotein cholesterol (HDL-c), Total-c/HDL-c ratio and LDL-c/ HDL-c ratio, at different treatment durations compared to their corresponding base line values, in the placebo group (group1).

Variables	Duration of treatment							
	Baseline	3 months	Baseline	6 months	Baseline	9 months	Baseline	12 months
	n = 52		n = 51		n = 48		n = 48	
Triglycerides (mg/dL)								
Mean ± SEM	186 ±17.77	186±15.41	185 ±17.82	193 ±15.44	175 ±18.15	184±16.63	184 ±19.03	190 ±16.59
p	0.99		0.37		0.17		0.36	
Total-c (mg/dL)								
Mean ± SEM	198 ±6.53	199±6.36	196 ±6.50	201±6.07	195 ±6.57	196 ±4.99	196 ±6.86	199 ±5.67
p	0.74		0.27		0.77		0.50	
LDL-c (mg/dL)								
Mean ± SEM	125 ±4.66	128±4.164	123 ±4.56	129 ±5.03	122 ±4.53	121 ±4.00	121 ±4.84	121±3.89
p	0.25		0.15		0.67		0.92	
HDL-c (mg/dL)								
Mean ± SEM	42.9 ±1.42	42.2 ±1.36	43 ±1.45	41.7 ±1.18	43.1±1.52	43.3 ±1.61	43.5±1.49	43.8 ±1.42
p	0.19		0.05		0.83		0.61	
Total-c /HDL-c ratio								
Mean ± SEM	4.8 ±0.17	4.9±0.18	4.7 ±0.17	5 ±0.18	4.6 ±0.17	4.7 ±0.16	4.7 ±0.17	4.8±0.17
p	0.15		0.02*		0.35		0.38	
LDL-c / HDL-c ratio								
Mean ± SEM	3.0 ±0.13	3.2 ±0.13	3 ±0.13	3.2 ±0.14	2.9 ±0.13	2.9 ±0.13	2.9±0.13	2.9 ±0.11
p	0.05		0.02*		0.84		0.94	

Means were compared using student's t-test for paired data

n= number of patients

*Differences are significant if P < 0.05

Table -4 : Changes in lipid profile variables; Triglycerides, Total cholesterol (Total-c), Low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), High density lipoprotein cholesterol (HDL-c), Total-c/HDL-c ratio and LDL-c/ HDL-c ratio, at different treatment durations compared to their corresponding base line values in *N. sativa* group (group 2)

Variables	Duration of treatment															
	Baseline		3 months		Baseline		6 months		Baseline		9 months		Baseline		12 months	
	<i>n</i> = 52		<i>n</i> = 51		<i>n</i> = 48		<i>n</i> = 48									
Triglycerides (mg/dL)																
Mean ± SEM	170 ±12.29	168±12.94	178 ±15.12	167 ±15.38	167±12.64	162 ±12.03	178 ±15.26	170 ±14.81								
P	0.88		0.29		0.56		0.35									
Total-c (mg/dL)																
Mean ± SEM	196 ±5.83	186 ±5.73	195 ±5.97	178 ±5.83	194 ±6.00	180 ±6.08	195 ±6.17	181±6.05								
p	0.02*		0.000*		0.01*		0.01*									
LDL-c (mg/dL)																
Mean ± SEM	128 ±4.87	114 ±4.94	126 ±4.93	107±5.16	126 ±5.02	115 ±5.45	129 ±4.84	114 ±4.99								
P	0.000*		0.000*		0.02*		0.002*									
HDL-c (mg/dL)																
Mean ± SEM	43.1 ±1.45	43 ±1.45	42.7 ±1.49	42.7 ±1.51	42.8 ±1.48	45 ±1.51	42.5 ±1.53	44 ±1.51								
P	0.85		0.98		0.01*		0.13									
Total-c /HDL-c ratio																
Mean ± SEM	4.8 ±0.19	4.5 ±0.19	4.8 ±0.19	4.4 ±0.19	4.7±0.19	4.2±0.17	4.8±0.19	4.3±0.19								
P	0.04*		0.002*		0.000*		0.002*									
LDL-c / HDL-c ratio																
Mean ± SEM	3.2 ±0.16	2.8 ±0.16	3.1 ±0.16	2.7 ±0.15	3.1 ±0.16	2.7 ±0.16	3.2 ±0.16	2.8 ±0.14								
P	0.001*		0.000*		0.001*		0.001*									

Means were compared using student's t-test for paired data

n= number of patients

*Differences are significant if P < 0.05

Table -5: Changes in Total antioxidants level (T. antioxidant), antioxidant enzymes: Superoxide dismutase (SOD) and Catalase (CAT) activity, Glutathione and Lipid peroxidation index (Thio-barbituric acid reactive substances-TBARS) at different treatment durations compared to their corresponding baseline values, in placebo group (group1)

Variable	Duration of treatment							
	Baseline 3 months		Baseline 6 months		Baseline 9 months		Baseline 12 months	
	<i>n = 51</i>		<i>n = 50</i>		<i>n = 50</i>		<i>n = 48</i>	
T. antioxidant (mM)								
Mean ± SEM	2.5 ±0.15	2.7 ±0.13	2.5 ±0.15	2.5 ±0.16	2.4 ±0.15	2.2 ±0.13	2.4 ±0.15	2.3 ±0.19
p	0.19		0.93		0.09		0.74	
SOD activity (U/ml)								
Mean ± SEM	2.3±0.24	2.3 ±0.25	2.2 ±0.23	2.4 ±0.26	2.2 ±0.23	2.3 ±0.26	2.2 ±0.23	2.3 ±0.28
p	0.76		0.27		0.42		0.19	
CAT activity (nmol/min/ml)								
Mean ± SEM	66.6±4.98	68.6 ±6.61	67.2 ±5.07	59 ±5.17	63.8 ±5.32	63 ±6.87	67.5 ±5.20	65.3 ±5.18
p	0.66		0.02*		0.84		0.38	
Glutathione (µM)								
Mean ± SEM	3.3 ±0.22	3.2 ±0.24	3.3 ±0.22	2.7 ±0.29	3.3 ±0.22	3 ±0.20	3.3 ±0.23	3 ±0.21
p	0.61		0.04*		0.20		0.22	
TBARS (µM)								
Mean ± SEM	48.3± 6.89	53.7 ±5.77	48.3 ±7.00	54.2 ±5.95	46.2 ±7.37	48.4 ±5.86	48.1 ±7.38	52.9 ±5.82
p	0.06		0.04*		0.49		0.14	

Means were compared using student's t-test for paired data

n= number of patients

*Differences are significant if P < 0.05

Table -6: Changes in Total antioxidants level (T.antioxidant), antioxidant enzymes: Superoxide dismutase (SOD) and Catalase (CAT) activity, Glutathione and Lipid peroxidation index (Thio-barbituric acid reactive substances-TBARS) at different treatment durations compared to their corresponding baseline values, in *N. sativa* group (group2)

Variable	Duration of treatment							
	Baseline 3 months		Baseline 6 months		Baseline 9 months		Baseline 12 months	
	<i>n</i> = 51		<i>n</i> = 50		<i>n</i> = 50		<i>n</i> = 48	
T. antioxidant (mM)								
Mean ± SEM	2.1±0.17	2.8 ±0.16	2.1 ±0.16	2.8 ±0.14	2.1±0.17	2.8 ±0.18	2.1±0.17	2.9 ±0.12
p	0.003*		0.000*		0.002*		0.000*	
SOD activity (U/ml)								
Mean ± SEM	1.7 ±0.18	1.8 ±0.17	1.6 ±0.18	1.9 ±0.22	1.6 ±0.18	1.9 ±0.18	1.7±0.19	2 ±0.19
p	0.70		0.08		0.04*		0.02*	
CAT activity (nmol/min/ml)								
Mean ± SEM	55 ±4.39	66.6 ±4.25	55.4 ±4.42	68.1 ±3.88	53.8 ±4.27	67.5 ±4.40	55.8 ±4.65	71.7 ±4.64
p	0.02*		0.01*		0.000*		0.003*	
Glutathione (µM)								
Mean ± SEM	3.6 ±0.26	3.8 ±0.26	3.7 ±0.26	3.7 ±0.25	3.6 ±0.27	4.4 ±0.28	3.6 ±0.26	4.3 ±0.23
p	0.48		0.97		0.03*		0.01*	
TBARS (µM)								
Mean ± SEM	54.1 ±4.64	44.6 ±4.52	52.6 ±4.71	37 ±3.04	53.2 ±4.75	41.2 ±3.33	52.2 ±4.86	41.9 ±3.16
p	0.05		0.001*		0.02*		0.02*	

Means were compared using student's t-test for paired data

n= number of patients

*Differences are significant if $P < 0.05$

Table -7: Changes in echocardiographic variables of diastolic function [Ratio of left ventricle early filling phase velocity E to late filling phase velocity A (E/A ratio), left atrial volume index (LAVI)], and systolic function [left ventricular internal dimension at systole (LVID_s), fractional shortening (FS) and ejection fraction (EF)] at different treatment durations compared to their corresponding base line values in the placebo group (group 1).

Variable	Duration of treatment			
	Baseline	6 months	Baseline	12 months
Diastolic function	<i>n= 25</i>		<i>n= 25</i>	
E/A ratio				
Mean ± SEM	1.24 ± 0.09	1.14 ± 0.08	1.24 ± 0.09	1.06 ± 0.06
p	0.08		0.02*	
LAVI				
Mean ± SEM	10.53 ± 0.65	11.13 ± 0.67	10.77± 0.95	11.61 ± 0.85
p	0.19		0.29	
Systolic function	<i>n= 25</i>		<i>n= 25</i>	
LVID_s (cm)				
Mean ± SEM	2.96 ± 0.07	3.06 ± 0.06	2.92 ± 0.06	3.02 ± 0.06
p	0.002*		0.04*	
FS%				
Mean ± SEM	35.84 ± 0.86	35.09 ± 0.66	36.57 ± 0.97	35.95 ± 0.86
p	0.37		0.36	
EF%				
Mean ± SEM	66.82 ± 0.89	65.58 ± 1.24	67.94 ± 0.99	66.85 ± 1.33
p	0.39		0.39	

Means were compared using student's t- test for paired data

n= number of patients

*Differences are significant if P < 0.05

Table 8:Changes in echocardiographic variables of diastolic function [Ratio of left ventricle early filling phase velocity E to late filling phase velocity A (E/A ratio), left atrial volume index (LAVI)], and systolic function [left ventricular internal dimension at systole (LVIDs), fractional shortening (FS) and ejection fraction (EF)] at different treatment durations compared to their corresponding base line values in N.sativa group (group 2).

Means

Variables	Duration of treatment			
	Baseline	6months	Baseline	12months
Diastolic function	<i>n= 25</i>		<i>n= 25</i>	
E/A ratio				
Mean ± SEM	1.29 ± 0.09	1.34 ± 0.07	1.25 ± 0.09	1.32 ± 0.08
p	0.55		0.32	
LAVI				
Mean ± SEM	10.95± 0.68	10.92 ± 0.78	10.98± 0.68	10.91± 0.81
p	0.96		0.90	
Systolic function	<i>n= 25</i>		<i>n= 25</i>	
LVIDs (cm)				
Mean ± SEM	2.90 ± 0.07	2.80 ± 0.08	2.93 ± 0.08	2.76 ± 0.08
p	0.01*		0.000*	
FS%				
Mean ± SEM	38.29 ± 0.98	39.52 ± 0.93	38.00 ± 1.02	39.15 ± 1.01
p	0.03*		0.03*	
EF%				
Mean ± SEM	66.82 ± 0.58	69.13 ± 0.96	66.35 ± 0.63	68.69 ± 0.91
p	0.02*		0.02*	

were

compared using student's t- test for paired data

n= number of patients

*Differences are significant if P <0.05

Table -9: Changes in echocardiographic variables: left ventricular internal dimension (LVIDd), posterior wall thickness (PWT), interventricular septum thickness (IVS), corrected left ventricular mass (LVMc), left ventricular mass index (LVMI) and relative wall thickness (RWT) at different treatment durations compared to their corresponding base line values in the placebo group (group1)

Variable	Duration of treatment			
	Baseline	6months	Baseline	12months
	<i>n=25</i>		<i>n=25</i>	
LVIDd(cm)				
Mean ± SEM	4.61 ±0.09	4.79 ± 0.09	4.60 ± 0.09	4.85 ± 0.08
p	0.01*		0.005*	
LVPW (cm)				
Mean ± SEM	0.94 ± 0.02	0.97 ± 0.02	0.95 ± 0.03	0.99 ± 0.06
p	0.09		0.11	
IVS (cm)				
Mean ± SEM	0.99 ± 0.03	0.98 ± 0.03	1.00 ± 0.04	0.98 ± 0.03
p	0.72		0.41	
LVMc (gram²)				
Mean ± SEM	153.70 ± 7.81	166.62 7.72	157.09 ± 8.87	173.96±8.66
p	0.004*		0.005*	
LVMI(g/cm²)				
Mean ± SEM	78.05 ± 2.89	84.92 ± 2.81	79.13 ± 3.29	87.78 ± 3.03
p	0.002*		0.005*	
RWT				
Mean ± SEM	0.41 ± 0.01	0.41 ± 0.01	0.42 ± 0.01	0.41 ± 0.01
p	0.92		0.52	

Means were compared using student's t- test for paired data

n= number of patients

*Differences are significant if P < 0.05

Table-10: Changes in echocardiographic variables of left ventricular internal dimension (LVIDd), posterior wall thickness (PWT), interventricular septum thickness (IVS), corrected left ventricular mass (LVMc), left ventricular mass index (LVMI) and relative wall thickness (RWT) at different treatment durations compared to their corresponding base line values, in N. sativa group (group2)

Variables	Duration of treatment			
	Baseline	6months	Baseline	12months
	<i>n=25</i>		<i>n=25</i>	
LVIDd(cm)				
Mean ± SEM	4.70 ± 0.08	4.65 ± 0.08	4.72 ± 0.08	4.65 ± 0.08
p	0.14		0.06	
LVPW (cm)				
Mean ± SEM	1.00 ± 0.03	0.97 ± 0.03	1.01 ± 0.03	1.00 ± 0.04
p	0.39		0.61	
IVS (cm)				
Mean ± SEM	1.04 ± 0.04	1.03 ± 0.04	1.02 ± 0.04	1.00 ± 0.05
p	0.50		0.49	
LVMc (gram²)				
Mean ± SEM	173.14±10.80	161.78±11.84	173.36±10.79	161.20± 13.83
p	0.09		0.11	
LVMI(g/cm²)				
Mean ± SEM	86.52±4.74	80.43±5.18	87.47±4.67	80.24±5.84
p	0.06		0.07	
RWT				
Mean ± SEM	0.43 ± 0.01	0.42 ± 0.01	0.43 ± 0.01	0.43 ± 0.01
p	0.81		0.93	

Means were compared using student's t- test for paired data

n= number of patients

*Differences are significant if P < 0.05

Table - 11: Changes in systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), pulse rate and body mass index (BMI) at different treatment durations compared to their corresponding base line values in the placebo group (group1).

Variable	Duration of treatment							
	<i>Baseline</i> 3 <i>months</i>		<i>Baseline</i> 6 <i>months</i>		<i>Baseline</i> 9 <i>months</i>		<i>Baseline</i> 12 <i>months</i>	
	<i>n=52</i>		<i>n=52</i>		<i>n=48</i>		<i>n=48</i>	
SBP (mmHg)								
Mean ± SEM	132 ±1.85	132 ±2.04	133 ±1.78	132 ±1.85	134 ±2.02	134 ±2.07	132 ±1.95	134±2.21
p value	0.45		0.24		0.83		0.26	
DBP (mmHg)								
Mean ± SEM	77.8 ±1.0	78.3 ±0.75	78.1 ±1.0	78.5 ±0.98	79.6 ±1.06	80.4±1.03	78.9 ±1.08	79.9±1.14
p value	0.46		0.59		0.059		0.23	
MAP (mmHg)								
Mean ± SEM	95.9 ±0.99	96.2 ±1.1	96.2 ±1.02	95.7 ±1.1	97.8 ±1.14	98.8 ±1.21	96.8 ±1.09	98.±1.36
p value	0.53		0.47		0.04*		0.08	
Pulse rate (beats/ min)								
Mean ± SEM	87.7 ±1.13	87.6 ±1.07	88.2 ±1.12	88.2 ±1.07	87.5±1.33	88.5 ±1.32	87.9 ±1.22	88.2±1.12
p value	0.75		0.94		0.07		0.64	
Body mass index								
Mean ± SEM	32.1 ±0.54	32.2 ±0.52	32.2 ±0.55	32.3 ±0.16	32 ±0.59	32.1 ±0.12	32.1±0.61	32.3 ±0.6
p value	0.43		0.16		0.12		0.32	

Means were compared using student's t-test for paired data

n= number of patients

*Differences are significant if P <0.05

Table- 12: Changes in systolic blood pressure(SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), pulse rate and body mass index (BMI) at different treatment durations compared to their corresponding base line values in *N. sativa* group (group 2).

Variable	Duration of treatment							
	<i>Baseline 3months</i> <i>n=52</i>		<i>Baseline 6 months</i> <i>n=52</i>		<i>Baseline 9 months</i> <i>n=48</i>		<i>Baseline 12months</i> <i>n=48</i>	
SBP (mmHg)								
Mean ± SEM	139 ±2.25	134±2.64	138 ±2.28	133 ±2.83	137 ±2.05	132 ±2.29	139 ±2.26	129 ±2.52
p value	0.007*		0.005*		0.002*		0.000*	
DBP (mmHg)								
Mean ± SEM	79.9 ±1.18	76.3±1.18	79.5 ±1.14	76.1±1.23	79.6 ±1.15	77.2 ±0.94	80.4 ±1.19	76.7±1.13
p value	0.001*		0.002*		0.018*		0.000*	
MAP (mmHg)								
Mean ± SEM	99.2 ±1.27	95.3 ±1.44	98.9 ±1.25	95.1 ±1.49	98.8 ±1.15	95.7 ±1.24	100±1.27	94 ±1.41
p value	0.001*		0.001*		0.002*		0.000*	
Pulse rate (beats/ min)								
Mean ± SEM	86.1 ±0.96	84.1 ±0.86	86 ±0.99	84 ±1.03	86.3 ±0.96	84.3 ±0.97	85.6 ±0.87	82 ±1.03
p value	0.005*		0.012*		0.008*		0.003*	
Body mass index								
Mean ± SEM	30.7 ± 0.57	30.7 ±0.54	30.7 ±0.58	30.8 ±0.53	30.7 ±0.54	30.7±0.52	30.7±0.54	30.9±0.51
p value	0.82		0.88		0.85		0.36	

Means were compared using student's t-test for paired data

n= number of patients

*Differences are significant if P < 0.05