

## The Effect of Two Combined Herbal Supplements on Health-related Quality of Life in Type2 Diabetes Patients

Shima Nematollahi\*  
Fatemeh Borazjani\*\*  
Gholam Reza Pishdad\*\*\*

Mehrnoosh Zakerkish\*\*\*\*  
Forough Namjoyan\*\*\*\*\*  
Kambiz Ahmadi Angali\*\*\*\*\*

### Introduction

Increased prevalence of diabetes due to increased unhealthy eating habits, and a sedentary lifestyle increases inflammation and imbalance of glycemic status and consequently decreases the quality of life.

### Method

A randomized controlled clinical trial was performed on 50 patients with type 2 diabetes. Participants in the intervention group who received 3 capsules of 500 mg (300 mg of berberine + 200 mg of fenugreek seed powder) or a placebo daily for 12 weeks were randomly selected.

### Results

68% of each study group was female. Most dimensions of quality of life were significantly increased in the intervention group and the placebo group at the end of the study was significant in only 3 of the dimensions. The mean physical component summary score (PCS) from baseline to week 12 was significantly approximately similar in the intervention and placebo groups. In contrast, the mean changes within the group's mental component summary score (MCS) at the beginning of the study in the intervention group ( $P = 0.001$ ) were

\* Master of Sciences, Nutrition and Metabolic Diseases Research Center and Clinical Sciences Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

\*\* Assistant Professor, Nutrition and Metabolic Diseases Research Center, and Research Institute of Clinical Sciences, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran and Department of Nutrition, School of Paramedical Sciences, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. *Corresponding Author:* [fa.borazjani@gmail.com](mailto:fa.borazjani@gmail.com)

\*\*\* Professor of Endocrine and Metabolism Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

\*\*\*\* Associated Professor Health Research Institute, Diabetes Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

\*\*\*\*\* Associated Professor, Research center for traditional medicine and history of medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran. Department of Pharmacognosy and Department of Traditional Pharmacy of Iran, School of Pharmacy, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

\*\*\*\*\* Associated Professor, Social Determinant of Health Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. Department of Statistics and Epidemiology, Faculty of Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

greater than the placebo group ( $P = 0.4$ ). While no significant relationship was observed between the two groups at the beginning and end of the intervention.

### Discussion

The current study assessed for the first time the combined effect of berberine and fenugreek seed on glycemic indices, inflammatory factors, lipid profiles health-related quality of life in T2DM patients. One of the main reasons for the difference in the results of this study and the lack of significant effect following supplementation with berberine and fenugreek on various factors, unlike the results of previous studies, was related to the dose used. We used the lower dose of these two plants with the aim of better gastrointestinal tolerance, and it seems that this dose does not have a significant effect on some biochemical factors. Diabetes obviously could affect both the health and quality of life of patients. Likewise, type 2 diabetes patients have a lower quality of life than those healthy persons. Accordingly, health-related quality of life would be assessed through several domains including physical and psychological health. In the current study, the SF-12 subscale in the intervention group significantly improved scores for general health (GH), vitality (VT), mental health (MH), physical functioning (PH), Role physical (RP), social functioning (SF), role emotional (RE), physical component summary (PCS) score and also increased the mental component summary (MCS) score. Similarly, in other clinical studies, intervention with herbal medicine, date, and synbiotics augmented the quality of life scores for some of the subscales. The finding of a recent Meta-analysis showed physiological or clinical outcomes, and westernize diet was associated with the QOL of type 2 diabetes patients. The combination of berberine and fenugreek seeds can improve the quality of life in diabetic patients by improving their metabolic status, so it can support the anti-diabetic and anti-inflammatory role of berberine and fenugreek seeds.

**Keywords:** Berberine, Fenugreek, Glycemic status, Quality of life, Type 2 diabetes

**Author Contributions:** Shima Nematollahi, Foroogh Namjoyan, and Fatemeh Borazjani designed the concept and research question. Shima Nematollahi, Mehrnoosh Zakerkish, and Gholam Reza Pishdad Supervised the recruitment of managements and participants. Data input and statistical analysis were under Kambiz Ahmadi Angali supervision. The manuscript was written by Fatemeh Borazjani and Shima Nematollahi. All authors read and approved the final manuscript.

**Acknowledgments:** We thank all the participants in the present study. In addition, the Vice Chancellor for Research and Technology and the Nutrition and Metabolic Diseases Research Center, the Clinical Science Research Institute of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, the Diabetes Research and Training Association of Shiraz University of Medical Sciences, and the Arjuna Kerala Pharmaceutical Company, India, used the supplement. The berberine-fenugreek and placebo, which helped the researchers in this research, are appreciated.

**Conflicts of interest:** The authors acknowledge that there is no conflict of interest in this article.

**Funding:** This research was supported by the Research Deputy of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences and Nutrition and Metabolic Diseases Research Center and clinical sciences research institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences.



معنی‌دار شد. میانگین نمره خلاصه مؤلفه جسمی (PCS) از ابتدا تا هفته ۱۲ به‌طور قابل توجهی تقریباً در دو گروه مداخله ( $6/05 \pm 49/26$ ) و دارونما ( $5/30 \pm 49/28$ ) مشابه بود. تغییرات میانگین درون گروهی نمره خلاصه مؤلفه ذهنی (MCS) در ابتدای مطالعه در گروه مداخله ( $P=0/001$ ) بیشتر از گروه دارونما ( $P=0/4$ ) بود. از ابتدا تا انتهای اجرای پژوهش و مصرف مکمل ترکیبی در دو مؤلفه ارتباط معنی‌داری یافت نشد. ترکیب مکمل بربرین و دانه سنبله می‌تواند منجر به بهبود کیفیت زندگی بیماران دیابتی شده و در نتیجه می‌توان از نقش ضد دیابتی و ضد التهابی آن حمایت کرد.

**کلید واژگان:** بربرین، دیابت نوع ۲، سنبله، کیفیت زندگی، وضعیت گلیسمیک

### مقدمه

افزایش شیوع دیابت نوع ۲ یک نگرانی و چالش جهانی است (Wang et al., 2019). بر اساس گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت، در سراسر جهان، ۴۱۵ میلیون بزرگسال مبتلا به دیابت تشخیص داده شده‌اند (Hu & Jia, 2018). دیابت ملیتوس یک مشکل عمده بهداشت عمومی است که با اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، پروتئین و چربی به دلیل ترشح ناپایدار انسولین، ترشح مقاومت به انسولین یا هر دو مشخص می‌شود (DeFronzo et al., 2015). در دهه گذشته، شیوع دیابت به دلیل افزایش میانگین سنی جامعه، زمینه ارثی، عادات غذایی ناسالم، سبک زندگی کم‌تحرک و افزایش چاقی همگام با رشد شهرنشینی به سرعت افزایش یافته است (Haghdoust et al., 2009; Zhang et al., 2017). در ایران، شیوع دیابت در بزرگسالان ۲۵-۷۰ ساله ۱۱/۹ درصد در سال ۲۰۱۱ گزارش شده است که نسبت به سال ۲۰۰۵ افزایش ۳۵ درصدی را نشان می‌دهد. تخمین زده می‌شود که در سال ۲۰۳۰ نزدیک به ۹/۲ میلیون ایرانی به احتمال زیاد دیابت داشته باشند (Saeedi et al., 2019). اغلب بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، ۲ تا ۴ برابر احتمال افزایش بروز بیماری‌های قلبی عروقی و خطر مرگ در حدود ۲ تا ۵ برابر افزایش می‌یابد (Barr et al., 2007). نتایج مطالعه مرور نظام‌مند و سیستماتیک در ایران حاکی از افزایش شیوع عوارض میکروواسکولار عمده دیابت نوع دو (type 2 diabetes) در ایران است (Moradi et al., 2019). یافته‌های تحقیقی نشان می‌دهند بیماران با کنترل مناسب قند خون و مدیریت آن می‌توانند کیفیت زندگی بهتری را تجربه نمایند. بهبود کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ در راهنمای درمانی دیابت مورد تأکید قرار گرفته است. یکی از اهداف اولیه کنترل دیابت، بهبود کیفیت زندگی است (Timareh et al., 2012). کیفیت زندگی با نمایه‌های قند خون رابطه معنی‌داری دارد و حتی سطح بالاتر کیفیت زندگی با کنترل بهتر قند خون در افراد

دیابتی همراه است (Arian et al., 2012) کیفیت زندگی مرتبط با سلامت، معیاری است برای سنجش بهتر زیستن افراد با توجه به سلامت جسمانی، وضعیت سلامت عمومی، نگرانی در مورد سلامتی، و تأثیر یک وضعیت خاص سطح سلامت بر عملکرد فیزیکی، اجتماعی و عاطفی می‌باشد (Hilliard et al., 2020). با این حال، ارزیابی کیفیت زندگی به ندرت بخشی از عملکرد معمول بالینی دیابت است (Delamater et al., 2018) درحالی‌که سنجش و بررسی کیفیت زندگی یک پارامتر مهم در ارزیابی و مراقبت از افراد مبتلا به دیابت بشمار می‌آید (Han et al., 2016).

مطالعات مختلف نشان می‌دهند که کیفیت زندگی بیماران از نظر بهبود جسمی، عاطفی و عملکردی پس از دریافت داروهای گیاهی در مقایسه با بیماران با مراقبت روزانه تفاوت‌های معنی‌داری دارد (Han et al., 2016). داروهای گیاهی سنتی در بسیاری از جوامع سابقه استفاده طولانی دارند. منابع گیاهی منبع تقریباً نیمی از طب مدرن امروزی بوده و سبب ارتقاء سبک زندگی سالم است (Hou et al., 2020). دانه شنبلله گیاهی است که در سراسر جهان کشت می‌شود (Geberemeskel et al., 2019) و بربرین از ریشه خشک زرشک به دست می‌آید و یک ترکیب آکالوئیدی است که در طیف وسیعی از داروها بکار می‌روند (Khashayar et al., 2021). در مطالعات اخیر دیده شده که هم دانه شنبلله و هم بربرین دارای اثرات ضدالتهابی، ضددیابتی و آنتی‌اکسیدانی هستند، و از آن‌ها به‌عنوان یک عامل ضددیابت در طب سنتی از دوران باستان استفاده می‌شود (Tavakoly et al., 2018).

در بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که بربرین دارای فعالیت‌های درمانی چند بُعدی است. ممکن است در درمان بیماری‌های مزمن مختلف، از جمله دیابت (آنتی هیپرگلیسمی)، بیماری‌های قلبی عروقی، آنتی‌هایپرلیپیدمیا و آنتی‌هایپرتنشن، سرطان، اثرات مهاری برای تکثیر برخی از میکروارگانیزم‌های تومورژنیک و ویروس‌ها، افسردگی و بیماری‌های التهابی (ضد انعقاد) فعالیت التهابی استفاده شود (Vuddanda et al., 2010). شواهد حاصل از مطالعات انسانی نشان می‌دهد که با توجه به خواص بیولوژیکی پودر دانه شنبلله، در مصرف خوراکی آن، اثرات هیپوگلیسمی و ضد هیپرلیپیدمی و ضدالتهابی دیده می‌شود. دانه شنبلله حاوی ۳۰ درصد فیبر محلول و ۲۰ درصد فیبر نامحلول است که می‌تواند سرعت جذب گلوکز را کاهش دهد، سایر اجزای موجود در شنبلله عبارتند از: ۴- هیدروکسی ایزولوسین که یک اسیدآمین

است که باعث افزایش ترشح انسولین، کاهش تری‌گلیسیرید پلاسما و سطح کلسترول تام می‌شود. گالاکتومانان کربوهیدراتی است که ۶۰-۴۵ درصد دانه شنبلیله را تشکیل می‌دهد. یافته‌های پژوهش (Ota and Ulrich, 2017) نشان می‌دهند که آنزیم‌های هیدرولیز کربوهیدرات و لیپید را در سیستم گوارش مسدود می‌کند و در نتیجه سطح گلوکز پس از غذا را کاهش می‌دهد. در مطالعات بالینی، مداخله با داروهای گیاهی و سین بیوتیک و خرما سبب افزایش نمرات کیفیت زندگی برای برخی از مقیاس‌ها دیده شد. در حالی که، عدم مصرف در گروه گواه بر کیفیت زندگی افراد مبتلا به دیابت نوع دوم تأثیر مشابهی نداشت (Alalwan et al., 2020; Horvath et al., 2020; Tajaddini et al., 2021; Uchio et al., 2019). علاوه بر این، یافته‌های متاآنالیز اخیر با گنجاندن هجده مطالعه به این نتیجه رسیدند که نتایج بالینی و رژیم غذایی غربی با کیفیت زندگی بیماران دیابتی نوع ۲ مرتبط است (Jing et al., 2018). در مطالعه مقطعی در شهر یزد، وضعیت کیفیت زندگی در بین افراد دیابتی مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی روستایی مورد سنجش قرار گرفته و بالاترین نمره در ابعاد کیفیت زندگی مربوط به عملکرد جسمانی و پایین‌ترین نمره مربوط به سلامت عمومی می‌باشد (Zareipour et al., 2017). مطالعات قبلی به‌طور مجزا تأثیر گیاه بربرین و دانه شنبلیله را در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی نموده‌اند و به‌صورت همزمان و ترکیب دو گیاه، تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است. با توجه به اهمیت کنترل قند خون و حفظ وضعیت کاردیومتابولیک در بیماران دیابتی و ارتباط آن با کیفیت زندگی، عدم وجود مطالعه مشابه در استان خوزستان، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر همزمان بربرین و دانه شنبلیله بر شاخص‌های گلیسمیک، عوامل التهابی و پروفایل لیپیدی کیفیت زندگی در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار گرفت.

## روش

### جامعه آماری، نمونه و روش نمونه‌گیری

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل‌شده دوسوکور است که در انجمن پژوهشی و آموزشی دیابت دانشگاه علوم پزشکی شیراز، بین سال‌های ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۱، در شیراز انجام شد. افراد شرکت‌کننده در مطالعه از مراجعین انجمن تحقیقات آموزشی دیابت شیراز با تشخیص دیابت نوع دو (type 2 diabetes) انتخاب و وارد مطالعه شدند. مطالعه حاضر بر اساس بیانیه (Consolidated Standards of Reporting Trials) برای کارآزمایی‌های بالینی

تصادفی شده طراحی شده است (Boutron et al., 2008). ۶۲ بیمار دیابتی در ابتدا مورد ارزیابی قرار گرفتند و ۵۰ نفر از آنها واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. ۱۲ بیمار به دلیل زندگی در شهر دیگری، مصرف داروهای افسردگی و بیماری قلبی - عروقی و همچنین کرونا در این مطالعه شرکت نکردند. در نهایت ۵۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع دوم به طور تصادفی به دو گروه با استفاده از روش تصادفی سازی بلوکی ۲۵ بیمار در گروه مداخله و گروه دارونما به نسبت مساوی تقسیم شدند. تیم تحقیق و شرکت کنندگان نسبت به شرایط ارایه مکمل ها کورسازی صورت گرفت. شرکت کنندگان از طریق گروه واتساپ و پیامک تلفنی جهت یادآوری های روزانه و همچنین بازگرداندن بطری های حاوی مکمل های استفاده نشده نظارت شدند.

ملاک های ورود به مطالعه شامل افراد بالای ۲۰ تا ۶۵ ساله که حداقل یک سال پیش ابتلا به دیابت ۲ آن ها تشخیص داده شده، دارا بودن هموگلوبین  $A1c (HbA1c) > 7.0$  درصد یا قند خون ناشتا  $(FBG) > 7.0$  میلی مول در لیتر، شاخص توده بدنی (BMI) بیش از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع و کمتر از  $35/4$ ، وارد مطالعه شدند. ملاک های خروج از مطالعه شامل عدم تمایل به همکاری، داشتن سابقه پزشکی دیابت نوع ۱، قلبی - عروقی، تیروئید، بیماری کلیوی، سرطان، اختلالات روانی و مصرف داروهای مرتبط با بیماری های مذکور، وجود بارداری یا شیردهی برای بیماران زن، بیماران با BMI بالاتر از ۳۵ را که کمتر از شش ماه تحت رژیم های کاهش وزن بوده اند یا مکمل های کاهش وزن مصرف کرده اند، تغییر رژیم دارویی در طول مطالعه، داشتن سابقه آلرژی به شنبلیله یا بربرین، تزریق انسولین، استعمال دخانیات و الکل و مصرف داروهای روان گردان با اطلاع به فرد پژوهشگر از مطالعه خارج می گردید. همه بیماران رضایت نامه آگاهانه کتبی را امضا کردند.

### ابزار پژوهش

پرسش نامه کیفیت زندگی SF-12: این پرسشنامه توسط Ware et al. (1996) تهیه شده است. این ابزار شامل ۱۲ سؤال و ۸ خرده مقیاس است که کیفیت زندگی را از نظر درک کلی از سلامتی خود، عملکرد جسمانی (۲ سؤال)، ایفای نقش جسمی (۲ سؤال)، دردهای بدنی (۱ سؤال)، سلامت عمومی (۱ سؤال)، انرژی و نشاط (۱ سؤال)، عملکرد اجتماعی (۱ سؤال)، ایفای نقش عاطفی (۲ سؤال) و سلامت روحی - روانی (۲ سؤال) مورد بررسی قرار می دهد. نمره کسب شده

بین ۴۸-۳۷ نشان‌دهنده کیفیت زندگی خوب، نمره بین ۳۶-۲۵ نشان‌دهنده کیفیت زندگی متوسط و نمره بین ۲۴-۱۲ کیفیت زندگی ضعیف را نشان می‌دهد. نمرات بالاتر نشان‌دهنده کیفیت زندگی بهتر است. روایی سازه و پایایی این پرسشنامه توسط Kontodimopoulos et al. (2007) و آلفای کرونباخ محاسبه شده برای بُعد جسمانی ۰/۸۹ و برای بُعد روانی نیز ۰/۷۶ گزارش شد. (Habibi Sola et al. (2008) روایی این ابزار را از طریق آزمون مجدد به فاصله یک هفته ( $r=0/9$ ) گزارش نمود. (Montazeri et al. (2009) در مطالعه‌ای نشان داد که آلفای کرونباخ برای میانگین خلاصه نمره سلامت جسمی و میانگین خلاصه نمره سلامت روان به ترتیب ۰/۸۵ و ۰/۸۳ گزارش شد. میانگین خلاصه نمره سلامت روان با پرسش‌نامه سلامت بیمار و مقیاس فشار روانی کسلر (Psychological Distress Scale) همبستگی زیادی نشان داد. در مطالعه حاضر ضریب پایایی برای سلامت جسمی و سلامت روان با استفاده از آلفای کرونباخ در بین بیماران دیابتی نوع دو به ترتیب ۰/۷۲ و ۰/۶ به دست آمد.

### روش اجرای پژوهش

فرم ثبت مشخصات دموگرافیک بیماران در ابتدای مطالعه ثبت شد و فعالیت بدنی آن‌ها توسط نسخه کوتاه پرسش‌نامه بین‌المللی فعالیت بدنی (IPAQ) در ابتدا و انتهای ارزیابی شد. در هفته اول و دوازدهم مطالعه، وزن هر بیمار با دقت ۱۰۰ گرم و با لباس سبک با استفاده از وزنه Seca مدل ۷۶۹ ساخت کشور آلمان، اندازه‌گیری شد و قد آن‌ها بدون کفش با متر نصب‌شده روی دیوار با دقت ۰/۵ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری‌های آنترپومتریک (قد، وزن، دور باسن و دور کمر (WC)) برای هر شرکت‌کننده در ابتدا (هفته صفر) و پایان مطالعه هفته دوازدهم ارزیابی شد. BMI با تقسیم وزن بر حسب کیلوگرم بر مجذور قد بر حسب متر مربع محاسبه شد. به منظور ارزیابی رژیم غذایی بیماران، یادآمد ۲۴ ساعته رژیم غذایی ۳ روزه، شامل یک روز تعطیل و دو روز کاری از طریق مصاحبه تلفنی یا حضوری در ابتدا و انتهای مطالعه تکمیل شد. تجزیه و تحلیل یادآمد ۲۴ ساعته با استفاده از نرم‌افزار Nutritionist IV (N4) انجام شد.

پس از اندازه‌گیری‌های اولیه، شرکت‌کنندگان کپسول ۵۰۰ میلی‌گرم سه‌بار در روز، ترکیبی از بربرین و دانه شنبلیله (۳۰۰ میلی‌گرم بربرین + ۲۰۰ میلی‌گرم پودر دانه شنبلیله)، توسط شرکت



Arjuna Natural Pvt. Ltd، کرالا کشور هندوستان) و بیماران در گروه دارونما ۳ کپسول حاوی آرد گندم که از نظر شکل، اندازه و وزن شبیه مکمل‌ها بود دریافت کردند. همچنین به شرکت‌کنندگان در هر دو گروه توصیه شد که مکمل‌ها را نیم ساعت قبل از وعده‌های غذایی اصلی طی ۱۲ هفته مصرف کنند. ۴۵ بیمار مدت زمان مطالعه را تکمیل کردند (گروه مداخله = ۲۳، گروه دارونما = ۲۲ بیمار) ولی با توجه به رویکرد قصد به درمان (ITT) همه داده‌ها در هر گروه در نظر گرفته شد. ۶۸ درصد (تعداد ۱۷ نفر) از هر گروه مورد مطالعه زن بودند. در ابتدای مطالعه، بین دو گروه مورد مطالعه از نظر سن، جنس، مدت بیماری، تحصیلات و فعالیت زندگی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. در ابتدا و انتهای مطالعه، نمونه خون ناشتا پس از ۸ تا ۱۲ ساعت ناشتا از همه بیماران جهت سنجش وضعیت گلاسمیک در حالت ناشتا، پروتین واکنش‌گر C و پروفایل لیپیدی گرفته شد.

برای توصیف متغیرهای کمی از میانگین  $\pm$  انحراف معیار و برای توصیف متغیرهای کیفی از تعداد و درصد استفاده شد. همچنین برای مقایسه شاخص‌های مورد بررسی در هر گروه قبل و بعد از مداخله از آزمون تی زوجی و یا معادل ناپارامتری آن آزمون من-ویتنی و برای مقایسه شاخص‌ها در دو گروه قبل از مداخله و بعد از انجام مداخله از آزمون تی-زوجی و یا معادل ناپارامتری آن آزمون ویلکاکسون استفاده شد. کلیه تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS-18 انجام شد. کلیه مراحل مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز (کد IR.AJUMS.REC. 1398.735) تأیید و در دفتر ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (شماره ثبت IRCT: IRCT20191229045937N1) ثبت گردید.

## یافته‌ها

جدول ۱ مشخصات پایه و اندازه‌گیری‌های تن سنجی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ ارائه شده است.

مدت زمان ابتلا به دیابت و سطح تحصیلات و جنسیت در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین میانگین اندازه‌گیری‌های آنترپومتریک شامل وزن، دور باسن، دور کمر، توده نمایه بدنی بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشت. پس از مداخله میانگین دورکمر در هر دو گروه مورد مطالعه کاهش معنی‌داری داشت ( $P=0/03$ ) در گروه مداخله

و ( $P=0/02$ ) در گروه دارونما)، همچنین دور باسن در گروه مداخله ( $P=0/04$ ) و توده نمایه بدنی در گروه دارونما ( $P=0/03$ ) و میانگین فعالیت فیزیکی در هر دو گروه مورد مطالعه کاهش یافت. اما این تغییرات قابل توجه نبود. بین دو گروه از نظر میزان هموگلوبین گلیکولیزه A1C، قند خون ناشتا، انرژی و دریافت چربی تفاوت معنی‌داری وجود داشت.

Table 1.

Basic characteristics and anthropometric indices of patients with type 2 diabetes

Characteristics	Intervention group (n=25)	Placebo group (n=25)	P-value a
Duration of disease (years)	9.92 (4.78)	8.96 (4.95)	0.4
Sex, female, n (%)	17 (68)	17 (68)	0.6
Illiterate and under diploma	10 (40)	11 (44)	0.8
Diploma	8 (32)	7 (28)	
Academic	7 (28)	7 (28)	
Weight (kg)			
Education, n (%)	Baseline 71.51 (10.87)	75.06 (11.16)	0.2
	End of trial 70.82 (11.52)	74.18 (9.72)	0.1
	P-value b 0.1	0.1	
WC (cm)	Baseline 100.08 (9.77)	97.28 (13.89)	0.2
	End of trial 99.32 (10.05)	96.32 (13.58)	0.3
	P-value b 0.03	0.02	
HC (cm)	Baseline 103.32 (11.12)	103.4 (11.67)	0.9
	End of trial 102.78 (11.16)	102.72 (11.61)	0.9
	P-value b 0.04	0.06	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Baseline 27.56 (4.07)	27.62 (3.31)	0.6
	End of trial 27.15 (4.17)	27.17 (3.11)	0.6
	P-value b 0.06	0.03	
PA (MET minutes/week)	Baseline 1806.02 (2319.45)	1708.58 (4563.89)	0.1
	End of trial 1043.98 (1170.32)	641.78 (909.87)	0.07
	P-value b 0.9	0.8	

\* Mean (SD)

BMI: body mass index; HC: hip circumference; PA: physical activity; WC: waist circumference; MET metabolic equivalent of task

P-value a: P values denote significance of between-group difference ( $P < 0.05$ , independent samples t-test or U Mann Whitney).

P-value b: P values denote significance of within-group changes ( $P < 0.05$ , paired samples t-test or Wilcoxon).

در جدول ۲، میانگین و انحراف معیار ابعاد مختلف پرسش‌نامه کیفیت زندگی SF-12 در دو

گروه مداخله و دارونما در ابتدا و پایان مداخله مشاهده می‌شود.

نتایج جدول ۲ نشان داد که در اغلب ابعاد کیفیت زندگی در گروه مداخله افزایش

معنی‌داری مشاهده شد و در گروه دارونما در پایان مطالعه فقط در ۳ مورد از ابعاد معنی‌دار

شد. تغییرات نمره خلاصه مؤلفه جسمی (PCS) از ابتدا به هفته ۱۲ به طور قابل توجهی تقریباً در دو گروه مداخله و دارونما مشابه بود. در مقابل، تغییرات امتیاز خلاصه مؤلفه ذهنی (MCS) در ابتدای مداخله در گروه مداخله ( $P=0/001$ ) بیشتر از گروه دارونما بود ( $P=0/4$ ). در حالی که ارتباط معنی داری بین دو گروه در ابتدا و پایان مداخله دیده نشد.

Table 2. Baseline and end of trial scores for the SF-12 domains short-form health survey with berberine and fenugreek seed intervention

	SF-12 domains	Placebo group (n=25)	Intervention group (n=25)	Pb-value
Physical functioning	Baseline	80.00±35.35	78.00±34.09	0.8
	End of trial	85.22±22.70	84.78±23.52	0.9
	Pa- value	0.3	0.03	
Role physical	Baseline	70.00±26.51	69.00±31.48	0.9
	End of trial	84.09±16.44	88.04±15.29	0.4
	P- value	0.001	0.001	
Bodily pain	Baseline	84.00±23.80	84.00±21.50	0.8
	End of trial	88.63±16.77	91.30±12.17	0.7
	P- value	0.1	0.08	
General Health	Baseline	37.00±20.56	36.00±24.02	0.7
	End of trial	54.54±16.16	58.69±14.31	0.3
	P- value	0.002	0.00001	
Vitality	Baseline	78.00±27.30	54.00±35.11	0.01
	End of trial	76.13±29.35	69.56±30.11	0.3
	P- value	0.7	0.03	
Social functioning	Baseline	81.00±26.29	68.00±30.20	0.09
	End of trial	81.81±22.06	88.04±14.82	0.4
	P- value	0.4	0.001	
Role emotional	Baseline	79.00±31.19	67.50±33.07	0.1
	End of trial	77.84±25.56	85.86±20.05	0.3
	P- value	0.7	0.002	
Mental health	Baseline	79.00±22.45	74.00±21.01	0.3
	End of trial	86.00±16.77	90.76±10.80	0.5
	P- value	0.006	0.001	
Mental component summery	Baseline	53.18±11.37	46.29±11.32	0.02
	End of trial	53.26±8.80	55.64±7.15	0.3
	P- value	0.4	0.00001	
physical component summery	Baseline	44.92±7.96	45.68±8.84	0.6
	End of trial	49.28±5.30	49.26±6.05	0.9
	P- value	0.003	0.001	

Pa- value: within groups, Pb-value: between groups.  
Data are expressed as Mean (SD) of quality of life subscales.

جدول ۳، ارتباط همبستگی بین مؤلفه جسمی و ذهنی پرسشنامه کیفیت زندگی SF-12 و فاکتورهای گلاسیمیک، لیپیدی و التهابی را نشان می‌دهد و هیچ یک از همبستگی‌ها معنی دار دیده نشد.

Table 3.

Correlation between physical and mental components of quality of life and glycemic, lipid and inflammatory factors among type 2 diabetics

SF-12 constructs	Summary of the physical component score		Summary of the mental component score	
	Intervention group Number = 25	Control group Number = 25	Intervention group Number = 25	Control group Number = 25
Glycemic, inflammatory and lipid factors				
FBS (mg/dl)	0.298	-0.310	-0.096	0.387
HbA1C (%)	0.232	-0.272	-0.217	-0.012
LDL-C (mg/dl)	0.294	-0.067	0.086	-0.006
TG (mg/dl)	0.253	-0.136	0.132	0.079
Total cholesterol (mg/dl)	0.301	-0.006	-0.004	-0.116
HDL-C (mg/dl)	-0.181	0.346	0.102	-0.293
hs. CRP (mg/ml)	0.360	0.321	-0.065	0.017
Fasting insulin ( $\mu$ U/ml)	0.335	0.306	0.206	0.089

P-value &gt;0.05

### بحث و نتیجه‌گیری

داده‌های به‌دست‌آمده از مطالعه بالینی حاضر نشان داد که مصرف همزمان ۱۵۰۰ میلی‌گرم بربرین و شنبلیله در روز در بیماران دیابتی نوع ۲ به مدت ۱۲ هفته به کاهش معنی‌دار فاکتورهای گلاسمیک، التهابی کمک کرد. امروزه سطح کیفیت زندگی بیماران، بیانگر سطح سلامتی و نشانگر وضعیت کنترل و مراقبت بیماران دیابتی محسوب می‌شود. بیماران دیابتی در مقایسه با افراد سالم، کیفیت زندگی پایین‌تری برخوردارند. به همین منظور بهبود کیفیت زندگی بیماران یکی از اهداف درمان بشمار می‌آید.

ارزیابی کیفیت زندگی یکی از گسترده‌ترین پیامدهای درمانی برای ارزیابی خود، اثرات مدیریت بیماری مزمن بر سطح سلامت، و نظارت بر جنبه‌های فیزیکی، روانی و اجتماعی سلامت شخصی است. که تحت تأثیر انتظارات، باورها، ادراکات و تجربیات فردی قرار می‌گیرد (Megari, 2013). قابل ذکر است که برخی از متغیرها مانند نوع دیابت، مصرف انسولین، سن، عوارض ناشی از دیابت، موقعیت اجتماعی، عوامل روانی، قومیت، سطح تحصیلات، آگاهی از بیماری، نوع کمکی که از دیگران دریافت کرده‌اند ممکن است در کیفیت زندگی این بیماران اثرگذار باشد (Kiadaliri et al., 2013).

در مطالعه حاضر، اکثر مقیاس‌های کیفیت زندگی مربوط به پرسش‌نامه SF-12 در گروه مداخله به‌طور قابل توجهی بالاتر از گروه دارونما بودند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که مصرف

روزانه مکمل توأم بربرین و شنبلله قادر است التهاب مزمن را کاهش دهد و موجب کنترل بهتر بیماری همراه با کاهش وضعیت گلاسمیک و بهبود کیفیت زندگی مرتبط با سلامت گردد. نتیجه حاصل از این پژوهش با یافته‌های Graco et al. (2012) و Peyrot et al. (2011)، Arian et al. (2012)، Haidari et al. (2017) و Abedini et al. (2020) همسو می‌باشد.

مطالعات Graco et al. (2012) و Peyrot et al. (2011) رابطه ضعیفی بین کاهش هموگلوبین گلیکولیزه A1C و بهبود خودکارآمدی و کیفیت زندگی شناسایی کرده‌اند. به‌علاوه، در دو مطالعه Arian et al. (2012) و Haidari et al. (2017) نشان دادند که بین برخی ابعاد کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی و نمایه‌های قند خون مانند قند خون ناشتا، انسولین و فرکتوزآمین و هموگلوبین گلیکولیزه A1C رابطه معنی‌داری وجود دارد و ممکن است سطح بالاتر کیفیت زندگی با کنترل بهتر قند خون در افراد دیابتی همراه باشد. همچنین Abedini et al. (2020) میانگین نمرات کیفیت زندگی در زنانی که داروهای خوراکی مصرف می‌کردند به‌طور قابل توجهی بالاتر از مصرف‌کنندگان انسولین بود. همچنین نمره کیفیت زندگی در مردان با هموگلوبین گلیکولیزه کمتر از ۷ درصد در مقایسه با افراد با هموگلوبین گلیکولیزه بیشتر از ۷ درصد بالاتر بود (Abedini et al., 2020). طبق گزارش مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های ایالات متحده (CDC) کیفیت زندگی یک مفهوم چند بُعدی است که شامل ارزیابی جنبه‌های مثبت و منفی زندگی یک فرد می‌شود و کیفیت زندگی شامل ادراکات سلامت جسمی و روانی و عملکردهایی که بر آن تأثیر می‌گذارد را به عنوان "سلامت جسمی و روانی درک شده یک فرد یا گروه در طول زمان" تعریف کرده است (Gandek et al., 2004). لذا کنترل بیماری در مراحل اولیه و پیشگیری از شدت عوارض ثانویه بیماری دیابت نوع دو، کیفیت زندگی بیماران دیابتی متأثر از سطح سلامت جسمی و حرکتی و عاطفی آنان خواهد بود.

در ارزیابی خطر بیماری با استفاده از (hs-CRP) پروتئین واکنش‌گر فاز حاد با حساسیت بالا C سرم انجام شده است. hs-CRP نشان داده است که بیماری قلبی عروقی و دیابت با التهاب سیستمیک در طول پیشرفت بیماری همبستگی مثبت دارند (Nowakowski, 2014; Nowakowski et al., 2016). برخی از مطالعات با استفاده از CRP سرم نشان داده‌اند که التهاب مزمن ممکن است تأثیر منفی قابل توجهی بر کیفیت زندگی داشته باشد (Malenica et al., 2001; Pradhan et al., 2017). یکی از دلایل اصلی تفاوت در نتایج این مطالعه و عدم

تأثیر معنی‌دار مصرف مکمل بربرین و شنبلیله بر عوامل مختلف، برخلاف نتایج مطالعات قبلی، مربوط به دوز مصرفی بود. با توجه به اینکه ما با هدف تحمل بهتر گوارشی از دوز کمتر این دو گیاه استفاده کردیم ولی به نظر می‌رسد این دوز تأثیر قابل توجهی بر برخی عوامل بیوشیمیایی نداشته باشد.

این مطالعه با محدودیت‌هایی مواجه بود. ابتدا، مطالعه حاضر در اپیدمی کرونا انجام شد. علی‌رغم توصیه‌های ما برای اجتناب از تغییر سبک زندگی در طول مداخله، به‌ویژه فعالیت فیزیکی و دریافت رژیم غذایی، فعالیت فیزیکی آن‌ها نسبت به ابتدای مطالعه کاهش یافت و این می‌تواند بر دقت نتایج تأثیر بگذارد. مطالعات قبلی همچنین تأیید می‌کند که فعالیت فیزیکی در طول پاندمی کووید-۱۹ کاهش یافته است (Amini et al., 2020). بنابراین تعمیم نتایج باید با احتیاط صورت پذیرد. مصرف توأمان بربرین و شنبلیله راهکار مناسبی برای بهبود علائم و کیفیت زندگی بیماران دیابتی به نظر می‌رسد. در مطالعه حاضر امکان اندازه‌گیری عوامل التهابی بیشتر فراهم نبود، همچنین عدم تمدید مدت مداخله به بیش از ۱۲ هفته به دلیل محدودیت‌های مالی، افزایش معیارهای خروج، برای کاهش اثر متغیرهای مخدوش‌کننده، بنابراین، قادر نبودیم این اثرات را برای همه بیماران دیابتی تعمیم دهیم. طراحی مطالعات بیشتر بدون محدودیت مطالعه حاضر با دوره مداخله بیش از ۱۲ هفته، در نظر گرفتن مراکز درمانی متعدد و افزایش حجم نمونه و افزایش تعداد گروه‌های تحت مطالعه با در نظر گرفتن دوز مجزای هر دو گیاه پیشنهاد می‌شود.

**سهم مشارکت نویسندگان:** شیما نعمت‌اللهی، فروغ نامجویان و فاطمه برازجانی در تدوین محتوا، مبانی تئوری تحقیق؛ شیما نعمت‌اللهی، مهرانوش ذاکرکیش و غلامرضا پیشداد بررسی اولیه شرکت کنندگان و مدیریت پژوهش، کامبیز احمدی انگالی تجزیه و تحلیل آماری؛ فاطمه برازجانی و شیما نعمت‌اللهی در نگارش، ارسال مقاله؛ همه نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مورد بررسی قرار داده و تأیید نموده‌اند

**تشکر و قدردانی:** از کلیه شرکت‌کنندگان در پژوهش حاضر کمال تشکر را داریم. به علاوه از معاونت تحقیقات و فناوری و مرکز تحقیقات تغذیه و بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم بالینی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، هم‌چنین انجمن پژوهشی و آموزشی دیابت دانشگاه علوم پزشکی شیراز، و شرکت داروسازی Arjuna کرالا، کشور هندوستان، به‌منظور تهیه مکمل استفاده شده بربرین-شنبلیله و دارونما، که در انجام این پژوهش محققین را یاری رساندند تشکر و قدردانی می‌گردد.

**منابع مالی:** این پژوهش با حمایت مالی معاونت تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز و مرکز تحقیقات تغذیه و بیماری‌های متابولیک، پژوهشکده علوم بالینی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، با کد اخلاق (IR.AJUMS.REC.1398.735) صورت گرفت.

**تضاد منافع:** نویسندگان اذعان دارند که در این مقاله هیچگونه تعارض منافی وجود ندارد.

**References**

- Abedini, M. R., Bijari, B., Miri, Z., Shakhs Emampour, F., & Abbasi, A. (2020). The quality of life of the patients with diabetes type 2 using EQ-5D-5 L in Birjand. *Health and Quality of Life Outcomes*, 18(1), 1-9.
- Alalwan, T. A., Perna, S., Mandeel, Q. A., Abdulhadi, A., Alsayyad, A. S., D'Antona, G., ... & Rondanelli, M. (2020). Effects of daily low-dose date consumption on glycemic control, lipid profile, and quality of life in adults with pre-and type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Nutrients*, 12(1), e217.
- Amini, H., Isanejad, A., Chamani, N., Movahedi-Fard, F., Salimi, F., Moezi, M., & Habibi, S. (2020). Physical activity during COVID-19 pandemic in the Iranian population: A brief report. *Heliyon*, 6(11), e05411.
- Arian, V., Farvid, M., Montazeri, A., & Yavari, P. (2012). Association between health-related quality of life and glycemic control in type 2 diabetics. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 14(4), 318-324. [Persian]
- Barr, E. L., Zimmet, P. Z., Welborn, T. A., Jolley, D., Magliano, D. J., Dunstan, D. W., ... & Shaw, J. E. (2007). Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*, 116(2), 151-157.
- Boutron, I., Moher, D., Altman, D. G., Schulz, K. F., Ravaud, P., & Consort Group. (2008). Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: Explanation and elaboration. *Annals of internal Medicine*, 148(4), 295-309.
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ... & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 1-22.
- Delamater, A. M., de Wit, M., McDarby, V., Malik, J. A., Hilliard, M. E., Northam, E., & Acerini, C. L. (2018). ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Psychological care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 19, 237-249.
- Gandek, B., Sinclair, S. J., Kosinski, M., & Ware Jr, J. E. (2004). Psychometric evaluation of the SF-36 health survey in medicare managed care. *Health Care Financing Review*, 25(4), 5-25.
- Geberemeskel, G. A., Debebe, Y. G., & Nguse, N. A. (2019). Antidiabetic effect of fenugreek seed powder solution (*Trigonella foenum-graecum* L.) on hyperlipidemia in diabetic patients. *Journal of Diabetes Research*, 1-8.
- Graco, M., Hutchinson, A., Barker, A., Lawlor, V., Wong, R., & Fourlanos, S. (2012). Glycemic outcome not predicted by baseline psychological measures in a diabetes management program. *Population Health Management*, 15(3), 163-167.
- Habibi Sola, A., Nikpour, S., Sohbat zadeh, R., & Haqqani, H. (2008). Quality of life in elderly people of west of Tehran. *Iranian Journal of Nursing Research*, 2(7), 29-35.

- Haghdoost, A. A., Rezazadeh Kermani, M., Sadghirad, B., & Baradaran, H. R. (2009). Prevalence of type 2 diabetes in the Islamic Republic of Iran: systematic review and meta-analysis. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 15(3), 591-599.
- Haidari, F., Mansoori, E., Zakerkish, M., & Haghhighizadeh, M. (2017). The relationship between metabolic factors and quality of life aspects in type 2 diabetes patients. *Practitioner*, 47, 17-90.
- Han, Y., Wang, H., Xu, W., Cao, B., Han, L., Jia, L., ... & Yang, G. (2016). Chinese herbal medicine as maintenance therapy for improving the quality of life for advanced non-small cell lung cancer patients. *Complementary Therapies in Medicine*, 24, 81-89.
- Hilliard, M. E., Minard, C. G., Marrero, D. G., de Wit, M., Thompson, D., DuBose, S. N., ... & Anderson, B. J. (2020). Assessing health-related quality of life in children and adolescents with diabetes: Development and psychometrics of the type 1 diabetes and life (T1DAL) measures. *Journal of Pediatric Psychology*, 45(3), 328-339.
- Horvath, A., Leber, B., Feldbacher, N., Tripolt, N., Rainer, F., Blesl, A., ... & Stadlbauer, V. (2020). Effects of a multispecies synbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *European Journal of Nutrition*, 59(7), 2969-2983.
- Hou, Q., He, W. J., Wu, Y. S., Hao, H. J., Xie, X. Y., & Fu, X. B. (2020). Berberine: A traditional natural product with novel biological activities. *Alternative Therapies in Health & Medicine*, 26, 20-27.
- Hu, C., & Jia, W. (2018). Diabetes in China: Epidemiology and genetic risk factors and their clinical utility in personalized medication. *Diabetes*, 67(1), 3-11.
- Jing, X., Chen, J., Dong, Y., Han, D., Zhao, H., Wang, X., ... & Ma, J. (2018). Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes*, 16(1), 1-14.
- Khashayar, A., Bahari, Z., Elliyeh, M., & Ghasemi, M. (2021). Therapeutic effects of berberine in metabolic diseases and diabetes mellitus. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 31(3), 272-281.
- Kiadaliri, A. A., Najafi, B., & Mirmalek-Sani, M. (2013). Quality of life in people with diabetes: A systematic review of studies in Iran. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 12(1), 1-10.
- Kontodimopoulos, N., Pappa, E., Niakas, D., & Tountas, Y. (2007). Validity of SF-12 summary scores in a Greek general population. *Health and Quality of Life Outcomes*, 5(1), 1-9.
- Malenica, M., Silar, M., Dujic, T., Bego, T., Semiz, S., Skrbo, S., ... & Causevic, A. (2017). Importance of inflammatory markers and IL-6 for diagnosis and follow up of patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicinski Glasnik*, 14(2), 169-175.
- Mathern, J. R., Raatz, S. K., Thomas, W., & Slavin, J. L. (2009). Effect of fenugreek fiber on satiety, blood glucose and insulin response and energy intake in obese subjects. *Phytotherapy Research*, 23(11), 1543-1548.



- Megari, K. (2013). Quality of life in chronic disease patients. *Health Psychology Research, 1*(3), 141-148.
- Montazeri, A., Vahdaninia, M., Mousavi, S. J., & Omidvari, S. (2009). The Iranian version of 12-item Short Form Health Survey (SF-12): Factor structure, internal consistency and construct validity. *BMC Public Health, 9*(1), 1-10.
- Moradi, Y., Baradaran, H. R., Djalalinia, S., Chinekesh, A., Khamseh, M. E., Dastoorpoor, M., ... & Qorbani, M. (2019). Complications of type 2 diabetes in Iranian population: An updated systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 13*(3), 2300-2312.
- Nowakowski, A. C. (2014). Chronic inflammation and quality of life in older adults: A cross-sectional study using biomarkers to predict emotional and relational outcomes. *Health and Quality of Life Outcomes, 12*(1), 1-12.
- Nowakowski, A. C., Graves, K. Y., & Sumerau, J. E. (2016). Mediation analysis of relationships between chronic inflammation and quality of life in older adults. *Health and Quality of Life Outcomes, 14*(1), 1-10.
- Ota, A., & Ulrich, N. P. (2017). An overview of herbal products and secondary metabolites used for management of type two diabetes. *Frontiers in Pharmacology, 8*, 436.
- Peyrot, M., Rubin, R. R., Chen, X., & Frias, J. P. (2011). Associations between improved glucose control and patient-reported outcomes after initiation of insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technology & Therapeutics, 13*(4), 471-476.
- Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E., & Ridker, P. M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama, 286*(3), 327-334.
- Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., ... & IDF Diabetes Atlas Committee. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Research and Clinical Practice, 157*, 107843.
- Tajaddini, A., Roshanravan, N., Mobasser, M., Aeinehchi, A., Sefid-Mooye Azar, P., Hadi, A., & Ostadrahimi, A. (2021). Saffron improves life and sleep quality, glycaemic status, lipid profile and liver function in diabetic patients: A double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *International Journal of Clinical Practice, 75*(8), e14334.
- Tavakoly, R., Maracy, M. R., Karimifar, M., & Entezari, M. H. (2018). Does fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seed improve inflammation, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus? A parallel group randomized clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine, 18*, 13-17.
- Timareh, M., Rahimi, M. A., Abbasi, P., Rezaei, M., & Hyaidarpoor, S. (2012). Quality of life in diabetic patients referred to the Diabetes research Center in Kermanshah. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences, 16*(1), 78883.

- Uchio, R., Muroyama, K., Okuda-Hanafusa, C., Kawasaki, K., Yamamoto, Y., & Murosaki, S. (2019). Hot water extract of *Curcuma longa* L. improves serum inflammatory markers and general health in subjects with overweight or prehypertension/mild hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, *11*(8), 1822.
- Vuddanda, P. R., Chakraborty, S., & Singh, S. (2010). Berberine: A potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, *19*(10), 1297-1307.
- Wang, E., Hu, H., Mao, S., & Liu, H. (2019). Intrinsic motivation and turnover intention among geriatric nurses employed in nursing homes: The roles of job burnout and pay satisfaction. *Contemporary Nurse*, *55*(2-3), 195-210.
- Ware, J. E., Kosinski, M. Y., & Keller, S. D. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care*, *34*, 220-233.
- Zareipour, M., Ghelichi Ghojogh, M., Mahdi-akhgar, M., Alinejad, M., & Akbari, S. (2017). The quality of life in relationship with glycemic control in people with type2 diabetes. *Journal of Community Health Research*, *6*(3), 141-149.
- Zhang, N., Yang, X., Zhu, X., Zhao, B., Huang, T., & Ji, Q. (2017). Type 2 diabetes mellitus unawareness, prevalence, trends and risk factors: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2010. *Journal of International Medical Research*, *45*(2), 594-609.

