مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال یازدهم، شماره 3، پاییز 1395، صفحات 20-11

اثر عصاره هیدرو الکلی زعفران (*Crocus sativus* L.) در درمان افسردگی – اضطراب خفیف تا متوسط توأم در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2: یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده سه سوکور

علیرضا میلاجردی[1]، شاهین آخوندزاده[2]، شیما جزایری[3]، الهام شیرزادی[4]، نجمه هاشم زاده[5]، ژاله درخشان[6]، ابوالقاسم جزایری[7]، علیرضا رعیتی[8]
محمود محمودی[9]

1- دانشجوی دکتری تخصصی علوم تغذیه، دانشکده تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
2- استاد روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات روان‌پزشکی، بیمارستان روان‌پزشکی روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
3- استادیار گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ایران
4- روان‌پزشک، مرکز دیابت نطنز، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، نطنز، ایران
5- کارشناس پرستاری، مرکز دیابت نطنز، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، نطنز، ایران
6- متخصص داخلی، مرکز دیابت نطنز، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، نطنز، ایران
7- نویسنده مسئول: استاد گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و رژیم شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران. پست الکترونیکی: jazaiers@tums.ac.ir
8- کارشناس ارشد روانشناسی، دانشگاه پیام نور واحد نطنز، نطنز، ایران
9- استاد آمار زیستی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

تاریخ دریافت: 94/9/12 تاریخ پذیرش: 94/12/17

چکیده

سابقه و هدف: افسردگی و اضطراب از جمله مشکلات عمده سلامتی در سراسر جهان هستند که ممکن است به‌طور هم‌افزا و توأمان عمل کنند. دیابت نوع 2 می‌تواند سبب بروز بیماری‌های روحی روانی از جمله افسردگی و اضطراب شده و آن‌ها را تشدید نماید. زعفران به عنوان یک گیاه دارویی ممکن است افسردگی و اضطراب توأم را تعدیل نماید.

مواد و روش‌ها: تعداد 54 بیمار سرپایی مبتلا به افسردگی و اضطراب خفیف تا متوسط توأم که با کمک ابزار طبقه‌بندی رفتارهای ناهنجار روانی 4 (DSM-IV) تشخیص داده شده بودند، با پرسشنامه‌های افسردگی و اضطراب بک و همیلتون مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران این کارآزمایی بالینی سه سوکور تصادفی کنترل شده با دارونما، به‌طور تصادفی روزانه دو عدد کپسول 15 میلی‌گرمی عصاره زعفران و یا دارونما به مدت 8 هفته دریافت کردند.

یافته‌ها: پس از مداخله، افسردگی، اضطراب و افسردگی و اضطراب توأم به‌طور معنی‌داری ($p<0/05$) در گروه زعفران تعدیل پیدا کرده بودند (به ترتیب 18، 30 و 25 درصد در معیار بک و 19، 36 و 24 درصد در معیار همیلتون)، در حالی که تغییرات در گروه دارونما معنی‌دار نبودند. علاوه بر این دریافت‌های غذایی و فعالیت فیزیکی بیماران دو گروه در طول مداخله تغییر معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان می‌دهند که زعفران اثرات تعدیل‌کننده‌ای بر افسردگی و اضطراب خفیف تا متوسط توأم در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 دارد.

واژگان کلیدی: افسردگی و اضطراب توأم، دیابت نوع 2، زعفران، *Crocus sativus L.*

• مقدمه

افسردگی یک مشکل سلامتی عمده در سراسر جهان است، به‌طوری که پیش‌بینی می‌شود در سال 2020 بیماری‌های مرتبط با افسردگی دومین عامل بار بیماری‌ها در سراسر جهان باشند (1). بر طبق تعریف انجمن روان‌پزشکان آمریکا، افسردگی یک اختلال هتروژن است که اغلب با علائمی در سطوح روانشناسی، رفتاری و فیزیولوژیک مشخص می‌شود. محققین بر این باورند که افسردگی از تغییرات بیوشیمیایی در مغز ناشی می‌شود (2). حدود 11/3 % کل بزرگسالان هر ساله

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

به افسردگی مبتلا می‌شوند. شیوع افسردگی را در کشورهای پیشرفته برای تمام عمر 21% می‌دانند (3). در مورد شیوع افسردگی در ایران توافقی بین مطالعات وجود ندارد، اما یک مطالعه مروری جدید شیوع افسردگی را در کشور ما 25 % برآورد کرده است (4).

اضطراب پاسخ مغز به خطر است که ارگانیسم را برای مقابله با آن تحریک می‌کند (5). اختلالات اضطرابی شایع‌ترین کلاس از بیماری‌های ذهنی به حساب می‌آیند. میانگین شیوع این اختلالات در طول زندگی 25 % تخمین زده می‌شود (6). در ایران مطالعه‌ای شیوع اختلالات اضطرابی را 20/8 % اعلام کرده است (7).

برخی مطالعات نشان می‌دهند که افسردگی و اضطراب در برخی از بیماران به صورت توأم وجود دارند. علاوه بر این به نظر می‌رسد یک رابطه سینرژیک بین افسردگی و اضطراب وجود دارد (9، 8). لذا این وضعیت را می‌توان افسردگی و اضطراب توأم نام نهاد. مطالعات متعددی وجود دارند که نشان می‌دهند شیوع افسردگی و اضطراب در بیماران مبتلا به دیابت بیشتر از افراد سالم است (10). علاوه بر این، وجود افسردگی و اضطراب ممکن است عوارض دیابت را تشدید و کنترل این بیماری را با مشکل روبرو کند.

اگرچه درمان‌های کنونی برای افسردگی و اضطراب درمان‌های دارویی و روان‌پزشکی هستند، گیاهان دارویی ممکن است یک درمان جایگزین ایمن و مؤثر برای این بیماری‌ها باشند (12، 11). اهمیت این موضوع زمانی روشن می‌شود که بدانیم بسیاری از داروهای گیاهی اثرات درمانی قابل مقایسه‌ای با داروها دارند و در کنار آن عوارض جانبی بسیار کمتری را سبب می‌شوند (3، 1).

زعفران (Crocus sativus L.) گران‌ترین ادویه سنتی و گیاه آن گران‌ترین گیاه کشت شده در جهان است. زعفران خشک شده سال‌ها به عنوان چاشنی غذایی مورد استفاده قرار گرفته است (14، 13). ایران 76% تولید سالیانه زعفران جهان را به خود اختصاص داده است (16، 15). علاوه بر ارزش سنتی به عنوان چاشنی غذایی، زعفران به عنوان تسکین دهنده درد معده، دارای اثرات ضد گرفتگی عضلانی، کمک کننده به هضم، برطرف کننده دردهای کولیک کلیوی، از بین برنده افسردگی و افزایش دهنده اشتها، در طب سنتی ایران کاربرد داشته است (18، 17). پر کاربردترین بخش زعفران، برای مصرف روزانه غذایی و یا مصرف درمانی، کلاله آن است. ارزش درمانی کلاله خشک شده زعفران به علت وجود سه متابولیت ثانویه اصلی به نام‌های کروسین محلول در آب (مونوگلوکوزیل یا دی گلوکوزیل پلی ان استرها) و مشتقات آن که مسئول رنگ قرمز زعفران هستند، پیکروکروسین (مونوترپن گلیکوزید پیش ساز سافرانال و محصول تجزیه زئازانتین) که مسئول طعم تلخ زعفران است و سافرانال که مسئول عطر و بوی زعفران است، می‌باشد (20، 19، 17). تاکنون اثرات درمانی زیادی از زعفران در مطالعات دیده شده است، که عمده این اثرات مفید را به خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی عصاره زعفران و اجزای فعال تشکیل دهنده آن نسبت می‌دهند (21، 20).

مطالعه آخوندزاده و همکاران در سال 2004 اثر عصاره زعفران را در کاهش معنی‌دار افسردگی با مقیاس همیلتون در 40 بیمار در طی 6 هفته مشاهده کرده‌اند. اثر کاهش‌دهنده افسردگی عصاره زعفران در این مطالعه مشابه ایمیپرامین بود (22). مطالعه مشابهی توسط آخوندزاده و همکاران در سال 2005 اثر کاهنده افسردگی عصاره زعفران را در مقایسه با دارونما نشان داده است (3). مطالعه نوربالا و همکاران در سال 2005 با همین روش اثر کاهنده افسردگی زعفران را مشابه با فلوکستین یافته‌اند (23). مطالعه مشیری و همکاران در سال 2006 به جای 6 هفته در 8 هفته اثر کاهنده افسردگی عصاره زعفران را در مقایسه با دارونما نشان داده است (24). مطالعه Pitsikas و همکاران در سال 2008 اثر کروسین زعفران را با دیازپام در موش‌های صحرایی تحت اضطراب مقایسه کرده‌اند. کروسین در دَز 50 میلی‌گرم/کیلوگرم به اندازه دیازپام اضطراب موش صحرایی را کاهش داده‌اند (25). مطالعه حسین زاده و نورایی در سال 2009 در موش فعالیت خوابیدن و اضطراب را در حضور زعفران، سافرانال و کروسین بررسی کرده‌اند که بهبود خواب و کاهش اضطراب را در حضور زعفران و اجزای آن مشاهده کرده‌اند (26). با این وجود مطالعه‌ای تا به امروز اثرات زعفران را بر افسردگی و اضطراب توأم، به خصوص در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 بررسی نکرده است. بنابراین این مطالعه کارآزمایی بالینی سه سو کور به منظور بررسی اثر عصاره هیدرو الکلی زعفران بر علائم افسردگی و اضطراب توأم در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 طراحی و انجام شده است.

• مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی 8 هفته‌ای تصادفی سه سوکور است. مطالعه روی بیماران سرپایی مرکز دیابت نطنز در فاصله بین تیرماه تا اسفندماه سال 93 انجام گرفت.

پیش از مداخله اصلی، یک غربالگری روی بیماران مرکز دیابت نطنز انجام شد. کلیه بیماران مرکز (365 نفر) به منظور

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

غربالگری افسردگی و اضطراب دعوت شدند. در ابتدا یک پرسشنامه اطلاعات عمومی از کلیه بیماران تکمیل گردید. این پرسشنامه شامل پرسش‌هایی راجع به سن، جنس، نژاد، وضعیت تأهل، تحصیلات، شغل، وضعیت اقتصادی خانواده، مذهب، سیگار کشیدن، سطح فعالیت فیزیکی، تعداد اجزای خانواده، سابقه خانوادگی بیماری‌های روان‌پزشکی در اقوام درجه اول، داروهای مصرفی، و بیماری‌های سایر بیماران بود. پرسشنامه بررسی افسردگی 21 سؤالی بک (BDI-II) و پرسشنامه بررسی اضطراب 21 سؤالی بک (BAI) برای غربالگری افسردگی و اضطراب از بیماران تکمیل شدند (28، 27). به منظور یکسان‌سازی در بیماران با سواد و بی‌سواد کلیه پرسشنامه‌ها توسط یک روانشناس آموزش دیده برای بیماران قرائت و تکمیل شد. بیماران با نمره افسردگی بالاتر از 10 و با نمره اضطراب بالاتر از 8 جدا شدند.

بیماران به منظور تشخیص افسردگی و اضطراب مورد بررسی طبقه‌بندی رفتارهای ناهنجار روانی (DSM-I□) توسط یک روان‌پزشک آموزش دیده قرار گرفتند. پس از این مرحله، از بیماران دارای افسردگی و اضطراب توأم پرسشنامه‌های مقیاس همیلتون برای افسردگی (HRSD، 17 آیتمی) (29)، و مقیاس همیلتون برای اضطراب (HAM-A، 14 آیتمی) (30)، توسط روان‌پزشک تکمیل شد تا شدت افسردگی و اضطراب مشخص شود. داشتن حداقل نمره 18 و حداکثر 22 در پرسشنامه افسردگی و حداقل 7 و حداکثر 24 در پرسشنامه اضطراب به عنوان افسردگی و اضطراب خفیف تا متوسط مدنظر قرار گرفت. بدین ترتیب بیماران مبتلا به افسردگی و اضطراب توأم به شرط معیارهای ورود برای مطالعه برگزیده شدند. معیارهای ورود: دیابت نوع 2، 40 تا 65 ساله، دارای افسردگی و اضطراب توأم، قند خون ناشتا کمتر از 170 میلی‌گرم/دسی لیتر، نمایه توده بدنی (BMI) بین 18/5 تا 40. معیارهای عدم ورود: سن کمتر از 40 یا بیش از 65 سال، مصرف داروهای مؤثر بر سیستم عصبی (مانند داروهای ضد افسردگی و ضد اضطراب)، افسردگی و اضطراب شدید، مصرف سیگار و دخانیات، مصرف انسولین، عدم کنترل قند خون، فعالیت فیزیکی شدید، سابقه استرس شدید، شکست عاطفی یا بستری شدن در گذشته نزدیک، بارداری، شیردهی یا قصد بارداری در آینده نزدیک، سایر بیماری‌ها علاوه بر افسردگی و اضطراب، سابقه مشکلات روانی در بستگان درجه اول، BMI کمتر از 18/5 یا بیشتر از 40. پروسه گزینش بیماران در شکل 1 نشان داده شده است.

عصاره هیدرو الکلی کلاله زعفران به روش زیر تهیه شد. کلاله خشک پودر شده (120 گرم) به وسیله پرکولاسیون با اتانول 80% جدا شد. اتانول در ظرف پرکولاسیون روی کلاله خشک شده ریخته شد و زعفران حل شده از پایین ظرف جمع‌آوری گشت. پرکولاسیون سه بار صورت گرفت. پس از آن عصاره جمع‌آوری شده در دمای 35 تا 40 درجه به وسیله دستگاه تقطیر در خلأ کنستانتره شد. کلاله کنستانتره شده سپس به همراه نشاسته، لاکتوز، منیزیم استئارات، و ژلاتین گرانوله شد و به کمک دستگاه کپسول پر کن در کپسول‌های 15 میلی‌گرمی قرار گرفت. هر کپسول حاوی 0/30 تا 0/35 میلی‌گرم سافرانال بود. کپسول‌های دارونما از نظر ظاهر، رنگ و اندازه مشابه کپسول زعفران بودند. کپسول‌های دارونما حاوی نشاسته، لاکتوز، منیزیم استئارات، ژلاتین و اسانس زعفران بودند. زعفران مورد استفاده در این مطالعه توسط شرکت گیاهان سبز زندگی (IMPIRAN) اهدا شده بود. کپسول‌های زعفران و دارونما نیز توسط شرکت گیاهان سبز زندگی تهیه و برچسب گذاری شده بودند. کپسول‌های زعفران و دارونما تا پایان تجزیه و تحلیل داده‌ها از مجریان مطالعه، شرکت‌کنندگان و تجزیه و تحلیل‌کنندگان آماری پنهان ماندند (32، 31).

پیش از شروع مطالعه بیماران برای یک جلسه توجیهی دعوت شدند. پس از تشریح جزئیات مطالعه بیماران یک فرم رضایت‌نامه کتبی را امضا کردند. روند مطالعه و رضایت‌نامه کتبی مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران قرار گرفته است. کارآزمایی بالینی حاضر در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت شده است (IRCT2015082623776N1; www.irct.ir).

در میان بیماران واجد شرایط، 54 بیمار به صورت تصادفی برای مداخله انتخاب شدند. حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی که به‌طور میانگین کاهش 30 درصدی نمره افسردگی را در گروه مصرف کننده عصاره زعفران مشاهده کرده بودند، و با در نظر گرفتن 20% اضافه به دلیل احتمال خروج تعدادی از بیماران در طول مطالعه انتخاب شده است (33، 22، 3-1).

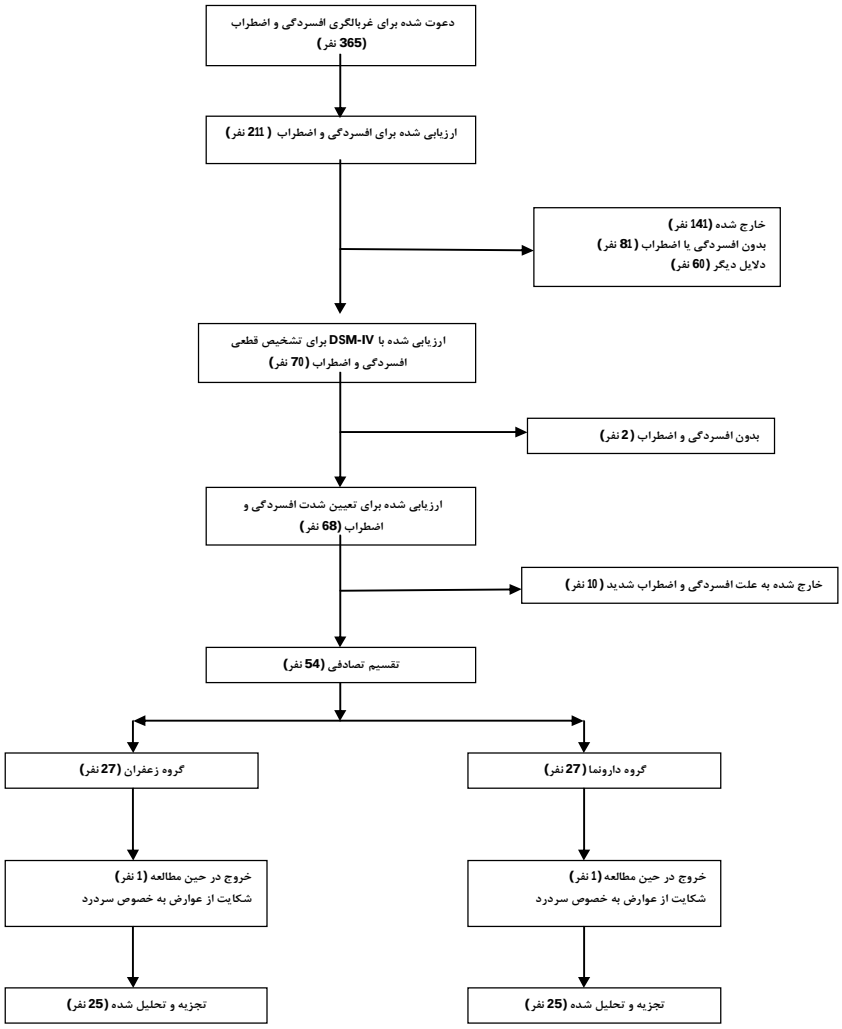
به منظور رعایت مسائل اخلاقی، کلیه بیماران منتخب برای یک جلسه آموزش راه‌های عمومی مقابله با افسردگی و اضطراب توسط روانشناس دعوت شدند. در همان روز قد، وزن، و دور کمر کلیه بیماران اندازه‌گیری شد. وزن به وسیله یک ترازوی دیجیتالی (Seca 707, Hamburg, Germany) با دقت 100 گرم در حالی که لباس سبک پوشیده بودند و بدون کفش بودند، قد به وسیله قدسنج ایستاده

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

(Seca, Hamburg, Germany) بدون کفش و با دقت 0/1 سانتی‌متر، و دور کمر از کمترین فاصله به وسیله یک متر نواری غیر قابل ارتجاع اندازه‌گیری شدند. BMI از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مربع قد (مترمربع) محاسبه شد. در همان روز یک یادآمد 24 ساعته و پرسشنامه بین‌المللی فعالیت فیزیکی (IPAQ) با پرسش از بیماران توسط کارشناس تغذیه آموزش دیده ثبت گردید.

بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مشابه تقسیم شدند (n=27). هر گروه روزانه دو کپسول حاوی 15 میلی‌گرم زعفران یا دارونما به مدت 8 هفته دریافت کردند. این تقسیم‌بندی از کلیه مجریان مطالعه کور شده بود و توسط پزشک مرکز صورت گرفت.

از بیماران خواسته شد که رژیم غذایی، فعالیت فیزیکی، و داروی مصرفی خود را در طول مطالعه تغییر ندهند. بیماران هر دو هفته در طول مداخله برای گرفتن کپسول‌های مورد نیاز برای دو هفته بعد به مرکز مراجعه می‌کردند (هفته‌های 2، 4، 6 و 8). بیماران در هر مراجعه قوطی حاوی کپسول‌ها را با خود می‌آوردند تا از این طریق تعداد کپسول مصرفی تعیین شود. در هر کدام از این ملاقات‌های دوره‌ای، بیماران توسط روانشناس ویزیت می‌شدند و وزن، قد، و دور کمر آن‌ها اندازه‌گیری می‌شد. علاوه بر این عوارض مصرف کپسول‌ها نیز با پرسش از بیماران ثبت می‌گردید. در هفته چهارم یک یادآمد 24 ساعته برای بار دوم از بیماران تکمیل شد. پس از 8 هفته مداخله، بیماران برای تکرار آزمایش‌ها به آزمایشگاه دعوت شدند. در همان روز، وزن، قد، و دور کمر بیماران اندازه‌گیری شده و پرسشنامه IPAQ و یادآمد 24 ساعته نیز برای بار دیگر ثبت گردیدند. همچنین پرسشنامه‌های افسردگی و اضطراب همیلتون و بک برای بار دوم از بیماران تکمیل شدند. فلوچارت روند اجرای مطالعه در شکل 1 به نمایش گذاشته شده است.



شکل 1. فلوچارت روند انجام مطالعه

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از Kolmogorov–Smirnov بررسی شد. اطلاعات بر پایه میانگین ± انحراف معیار بیان شدند. آزمون T زوجی (Paired-Samples T Test) برای مقایسه اضطراب، افسردگی و نمرات افسردگی + اضطراب در داخل هر دو گروه مورد استفاده قرار گرفت.

به منظور آنالیز فعالیت فیزیکی، فعالیت اندازه‌گیری شده با IPAQ به معادل‌های متابولیک (METs) تبدیل شد (32، 31). مقایسه ویژگی‌های ابتدایی بیماران و فعالیت فیزیکی آن‌ها (بر اساس METs) از طریق آزمون T مستقل (Independent-Samples T Test) صورت گرفت. مقایسه صفات کیفی ابتدایی دو گروه با کمک آزمون دقیق فیشر صورت پذیرفت. مقایسه دو گروه در پایان مطالعه پس از تعدیل برای اعداد پایه با استفاده از آزمون آنالیز کوواریانس انجام شد.

دریافت‌های غذایی بیماران با کمک نرم‌افزار نوتریشنیست 4 (N4) تعیین شد. اثر زمان بر شاخص‌های تغذیه‌ای با کمک آزمون آنالیز واریانس مکرر تعیین شد. مقایسه دریافت‌های غذایی بین دو گروه در ابتدای مطالعه با استفاده از آزمون T مستقل صورت پذیرفت.

$P<0/05$ به لحاظ آماری معنی‌دار فرض شد. تمامی آنالیزهای آماری توسط نرم‌افزار SPSS نسخه 18 (SPSS Inc., Chicago, IL) انجام گرفتند.

• یافته‌ها

پس از انجام آنالیزهای آماری، کپسول‌های حاوی دارونما و زعفران توسط کارشناسان شرکت گیاهان سبز زندگی برای مجریان مطالعه معین شدند. ویژگی‌های ابتدایی بیماران در جدول 1 نشان داده شده است. تفاوت معنی‌داری در ویژگی‌های ابتدایی بین دو گروه مشاهده نشد. کلیه بیماران فارس و مسلمان شیعه بودند.

جدول 1. مقایسه ویژگی‌های کمی و کیفی ابتدایی بیماران در دو گروه زعفران و دارونما

متغیرها	گروه زعفران	گروه دارونما	P V [a]
سن، سال (میانگین±انحراف معیار)	6/96±54/57	55/42±7/58	0/67*
BMI، کیلوگرم/(سانتی‌متر)^2 (میانگین±انحراف معیار)	11/89±23/84	3/24±28/30	0/29*
وزن، کیلوگرم (میانگین±انحراف معیار)	31/64±63/10	9/01±66/34	0/71*
دور کمر، سانتی‌متر (میانگین±انحراف معیار)	10/08±98/25	8/13±96/51	0/60*
تعداد اعضای خانواده (میانگین±انحراف معیار)	1/27±3/46	1/25±3/00	0/19*
جنسیت			
مرد	6	6	1/00*
زن	12	12	
شغل			
بی‌کار	0	0	0/18**
کارمند	0	1	
شغل آزاد	1	3	
کشاورز	0	0	
خانه‌دار	18	20	
بازنشسته	7	2	
از کار افتاده	0	0	
دارو			
متفورمین	9	5	0/40**
گلیبن کلامید	7	7	
متفورمین + گلیبن کلامید	10	14	
تأهل			
مجرد	0	0	0/68**
متأهل	22	23	
بیوه	4	3	
مطلقه	0	0	
تحصیلات			
بی‌سواد	2	9	0/16**
تحصیلات ابتدایی	14	13	
دیپلم	6	3	
دانشگاهی	4	1	
درآمد			
کم	11	16	0/22**
متوسط	15	9	
زیاد	0	1	

[a] P.Value برای مقایسه بین دو گروه ($p<0/05$). محاسبه شده آزمون T مستقل (*) و آزمون دقیق فیشر (**)

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

پنجاه و دو بیمار مطالعه را به پایان رساندند. یک بیمار از گروه دارو نما و یک بیمار از گروه زعفران به‌طور اختیاری در طول مداخله از مطالعه خارج شدند.

آزمون T مستقل نشان داد که تفاوت معنی‌داری در دریافت‌های غذایی بین دو گروه در ابتدای مطالعه وجود نداشته است. علاوه بر این، تغییر معنی‌داری در این پارامترها در طول مطالعه در هیچ کدام از دو گروه مشاهده نشد و در پایان مطالعه نیز پس از تعدیل برای مقادیر پایه، تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبود (جدول 2).

نتایج مطالعه کاهش معنی‌دار افسردگی، اضطراب، و نمرات افسردگی + اضطراب را در گروه زعفران در طول مطالعه نشان داد (P<0/05). با این وجود کاهش‌ها در گروه دارونما معنی‌دار نبودند (جدول 3). اگرچه نمرات افسردگی، اضطراب، و افسردگی + اضطراب در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نداشتند، امّا در پایان مطالعه پس از تعدیل برای مقادیر پایه به جز نمره افسردگی، بقیه به‌طور معنی‌داری در گروه زعفران نسبت به گروه دارونما کمتر بودند. کاهش افسردگی در معیار بک حدود 18 درصد و در معیار همیلتون 19 درصد است. علاوه بر این کاهش اضطراب در معیار بک حدود 30 درصد و در معیار همیلتون 36 درصد بوده است. علاوه بر این کاهش نمرات افسردگی + اضطراب بک حدود 25 درصد و همیلتون حدود 24 درصد است.

علاوه بر این، فعالیت فیزیکی بیماران (بر مبنای METs) در ابتدای مطالعه و در پایان تفاوت معنی‌داری بین گروه زعفران و دارونما نداشت، و به‌طور معنی‌داری نیز در دو گروه در طول مطالعه تغییر نکرد (جدول 3).

نتایج مطالعه همچنین نشان می‌دهد که اندازه‌های تن‌سنجی شامل دور کمر، وزن و BMI به‌طور معنی‌داری در طول مداخله در گروه زعفران (P به ترتیب 0/57، 0/83 و 0/90) و گروه دارونما (P به ترتیب 0/87، 0/88 و 0/93) تغییر نکرده است.

جدول 2. تفاوت در دریافت‌های غذایی در داخل و بین گروه زعفران و دارونما

متغیرها	گروه زعفران (میانگین±انحراف معیار)				گروه دارونما (میانگین±انحراف معیار)				شروع مطالعه	پایان مطالعه
	ابتدای مطالعه	میانه مطالعه	انتهای مطالعه	P_a	ابتدای مطالعه	میانه مطالعه	انتهای مطالعه	P_a	P_b	P_c
انرژی (کیلوکالری)	2363/40±424/07	2321/20±384/00	2456/40±497/28	0/87	2488/80±503/70	2303/80±390/34	2625/40±468/48	0/14	0/35	0/33
کل کربوهیدرات (گرم)	216/60±74/85	189/98±62/69	223/05±90/54	0/76	237/75±92/89	196/37±51/61	248/76±74/62	0/75	0/38	0/62
کل پروتئین (گرم)	56/67±18/52	54/99±15/40	63/78±31/12	0/47	58/91±20/97	55/22±20/35	66/54±19/74	0/13	0/69	0/93
کل چربی (گرم)	35/29±16/22	36/35±17/45	35/86±16/94	0/90	36/93±21/69	37/19±18/77	45/07±17/77	0/27	0/76	0/08

P_a: P.Value برای تغییرات در طول مداخله در داخل گروه. محاسبه شده با آزمون اندازه‌گیری مکرر آنوا.

P_b: P.Value برای مقایسه متغیر بین دو گروه در ابتدای مطالعه. محاسبه شده با آزمون T مستقل.

P_c: P.Value برای مقایسه متغیر بین دو گروه در انتهای مطالعه پس از تعدیل برای مقادیر پایه. محاسبه شده با آزمون کواریانس

جدول 3. تغییرات در نمرات افسردگی و اضطراب به واسطه مداخله در داخل و بین گروه زعفران و گروه دارونما

تغییرات	گروه زعفران (میانگین±انحراف معیار)			گروه دارونما (میانگین±انحراف معیار)			پیش از مداخله	پس از مداخله
متغیرها	پیش از مداخله	پس از مداخله	P_a	پیش از مداخله	پس از مداخله	P_a	P_b	P_c
افسردگی - بک	6/92±15/88	5/64±12/92	0/00	5/40±15/38	7/05±14/19	0/37	0/77	0/28
افسردگی- همیلتون	11/44±30/30	9/17±24/57	0/00	9/45±29/96	13/58±27/76	0/39	0/90	0/23
اضطراب - بک	9/89±19/50	7/17±13/11	0/00	7/46±16/07	7/29±16/23	0/88	0/16	0/00
اضطراب- همیلتون	6/11±16/34	6/52±10/76	0/00	5/92±14/73	6/38±14/88	0/87	0/33	0/00
(افسردگی + اضطراب)- بک	15/45±35/38	11/49±26/03	0/00	11/50±31/46	12/59±30/42	0/61	0/30	0/01
(افسردگی + اضطراب)- همیلتون	16/29±46/65	13/87±35/34	0/00	13/75±44/69	17/93±42/65	0/61	0/64	0/03
* METs (کیلوکالری)	621/21±1193/80	555/17±1181/50	0/87	435/49±942/33	341/42±872/89	0/44	0/09	0/10

P_a: P.Value برای تغییرات متغیر در طول مداخله در داخل گروه. محاسبه شده با آزمون T جفتی.

P_b: P.Value برای مقایسه متغیر بین دو گروه در ابتدای مداخله. محاسبه شده با آزمون T مستقل.

P_c: P.Value برای مقایسه بین دو گروه در پایان مداخله پس از تعدیل برای مقادیر پایه. محاسبه شده با آزمون آنالیز کواریانس.

* معادل‌های متابولیک (Metabolic Equivalents)

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

• بحث

نتایج مطالعه نشان می‌دهند که عصاره هیدرو الکلی کلاله زعفران اثرات کاهنده‌ای بر افسردگی، اضطراب، و نمره افسردگی + اضطراب در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 دارد. جالب توجه این است که این کاهش‌ها بر مبنای مقیاس‌های بک و همیلتون بسیار مشابهت دارند. با این حال نمرات افسردگی بیماران گروه زعفران و دارونما در پایان مطالعه تفاوت معنی‌داری ندارد. این عدم معنی‌داری را می‌توان به توان کم مطالعه نسبت داد. اما به نظر می‌رسد به دلیل ادغام اثرات زعفران بر افسردگی و اضطراب، نمره افسردگی + اضطراب بیماران در پایان مطالعه بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان می‌دهد.

نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه آخوندزاده و همکاران در سال 2005 که اثرات عصاره هیدرو الکلی زعفران را بر افسردگی خفیف تا متوسط در 40 بیمار سرپایی با دارونما مقایسه کرده بود، مطابقت دارد. زعفران (30 میلی‌گرم/روز) علائم افسردگی را در طی 6 هفته مداخله در مقایسه با دارونما کاهش داده بود. در این مطالعه از مقیاس همیلتون برای بررسی اثرات زعفران بهره گرفته شده بود (3). در مطالعه مشابهی توسط مشیری و همکاران، عصاره هیدرو الکلی کلاله زعفران (30 میلی‌گرم/روز) علائم افسردگی را در مقایسه با دارونما در طی 8 هفته کاهش داد (24). مطالعه شاهمرادی نشان داد که 6 هفته درمان با زعفران (30 میلی‌گرم/روز) نمرات افسردگی همیلتون را در بیماران مبتلا به افسردگی خفیف تا متوسط بعد از جراحی داخل صفاقی، مشابه با فلوکستین کاهش داد (34). در تمامی مطالعات ذکر شده تنها از مقیاس همیلتون استفاده شده است. نکته مهم میزان مشابه کاهش علائم افسردگی در سه مطالعه مذکور است.

نتایج مطالعه اخیر در ارتباط با اضطراب در راستای مطالعات حیوانی موجود است. در سال 2009، حسین زاده و نورایی به منظور تعیین اثرات خواب‌آور و ضد اضطراب زعفران و ترکیبات آن، زعفران، سافرانال یا کروسین را به موش‌هایی که در آن‌ها اضطراب و خواب‌آلودگی القا شده بود تزریق کردند. زعفران در دَز 56 تا 80 میلی‌گرم/کیلوگرم و سافرانال در دَزهای 0.15 و 0.35 میلی‌گرم/کیلوگرم باعث کاهش معنی‌داری در اضطراب شدند. با این وجود، اثر ضد اضطراب از کروسین در این مطالعه یافت نشده است (26). استفاده از تست تاریک و روشن به عنوان معیار تشخیص اضطراب در این مطالعه در نظر گرفته شده است، با این وجود به دلیل القای مشکلات خواب، امکان تفکیک عملکرد بهبود خواب و یا کاهش اضطراب زعفران در این مطالعه وجود ندارد.

در سال 2008، Pitsikas و همکاران اثرات ضد اضطرابی زعفران و دیازپام را در رت مقایسه کردند. تزریق داخل صفاقی کروسین در دَز 50 میلی‌گرم/کیلوگرم اضطراب را مشابه با دیازپام در رت‌ها کاهش داده بود (25). نتایج این مطالعه با مطالعه حسین زاده و همکاران در تناقض است، چرا که کاهش اضطراب در حضور کروسین زعفران در این مطالعه بر خلاف نتایج مطالعه حسین زاده و همکاران است. با این حال دَز کروسین مورد استفاده در مطالعه Pitsikas و همکاران بسیار بیشتر از مطالعه حسین زاده و همکاران است.

دو بیمار در گروه دارونما و دو بیمار در گروه زعفران عوارض جانبی گزارش کردند. عوارض گزارش شده شامل گیجی و سردرد بودند. پس از دو هفته دوره wash-out، کپسول مصرفی این بیماران تعویض شد، اما عوارض جانبی گزارش شده تغییر نکرد. بنابراین به نظر می‌رسد که ممکن است این عوارض جانبی به مواد پر کننده کپسول‌ها، مثلاً منیزیم استئارات، مرتبط باشد.

فعالیت فیزیکی بیماران در طول مطالعه تغییر معنی‌داری نکرد. علاوه بر این دریافت‌های غذایی بیماران دو گروه در پایان مطالعه تفاوت معنی‌داری با ابتدای مطالعه نداشت.

مهم‌ترین محدودیت این مطالعه اندازه‌گیری افسردگی و اضطراب تنها در ابتدا و انتهای مطالعه است. مداخله با دوزهای متفاوت زعفران، تعداد بیمار بیشتر و دوره مداخله طولانی‌تر برای مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود.

در مجموع باید گفت نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که زعفران (*Crocus sativus* L.) می‌تواند افسردگی و اضطراب توأم خفیف تا متوسط را در بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 به‌طور مناسبی درمان کند. به علت عوارض جانبی غیر قابل توجه، زعفران را می‌توان به عنوان یک درمان جایگزین برای افسردگی و اضطراب توأم در بیماران مبتلا به دیابت در نظر گرفت.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله صمیمانه از کارکنان شبکه بهداشت و بیمارستان خاتم‌الانبیاء نطنز، بالاخص دکتر علیرضا چاوش زاده و آقای حسین یگانه به علت همکاری‌شان در اجرای این مطالعه تشکر می‌نمایند.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

References

1. Akhondzadeh Basti A, Moshiri E, Noorbala A-A, Jamshidi A-H, Abbasi SH, Akhondzadeh S. Comparison of petal of (Crocus sativus L.) and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: A pilot double-blind randomized trial. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31(2):439-42.
2. Noorbala A, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi A. Hydro-alcoholic extract of (Crocus sativus L.) versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. J Ethnopharmacol. 2005;97(2):281-4.
3. Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, Amini H, Fallah-Pour H, Jamshidi AH, et al. Crocus sativus L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. Phytother Res. 2005;19(2):148-51.
4. Sadeghirad B, Haghdoost A-A, Amin-Esmaeili M, Ananloo ES, Ghaeli P, Rahimi-Movaghar A, et al. Epidemiology of major depressive disorder in Iran: a systematic review and meta-analysis. Int J Prev Med. 2010;1(2):81.
5. Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents: developmental issues and implications for DSM-V. Psychiatr Clin North Am. 2009;32(3):483-524.
6. McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. J Psychiatr Res. 2011;45(8):1027-35.
7. Noorbala A, Yazdi SB, Yasamy M ,Mohammad K. Mental health survey of the adult population in Iran. Br J Psychiatry. 2004;184(1):70-3.
8. Kendler KS, Gardner CO, Gatz M, Pedersen NL. The sources of co-morbidity between major depression and generalized anxiety disorder in a Swedish national twin sample. Psychol Med. 2007;37(03):453-62.
9. Beesdo K, Pine DS, Lieb R, Wittchen H-U. Incidence and risk patterns of anxiety and depressive disorders and categorization of generalized anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(1):47-57.
10. Kahn LS, Fox CH, McIntyre RS, Tumiel-Berhalter L, Berdine DE, Lyle H. Assessing the prevalence of depression among individuals with diabetes in a Medicaid managed-care program. Int J Psychiatry Med. 2008;38(1):13-29.
11. Sarris J, McIntyre E, Camfield DA. Plant-based medicines for anxiety disorders, part 2: a review of clinical studies with supporting preclinical evidence. CNS Drugs. 2013;27(4):301-19.
12. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. J Affect Disord. 2012;142:S8-S21.
13. Christodoulou E, Kadoglou NP, Kostomitsopoulos N, Valsami G. Saffron: a natural product with potential pharmaceutical applications. J Pharm Pharmacol. 2015;67(12):1634-49.
14. Singh D. Neuropharmacological aspects of Crocus sativus L.: a review of preclinical studies and ongoing clinical research. CNS Neurol Disord Drug Targets (Formerly Curr Drug Targets CNS Neurol Disord). 2015;14(7):880-902.
15. Gohari AR, Saeidnia S, Mahmoodabadi MK. An overview on saffron, phytochemicals, and medicinal properties. Pharmacogn Rev. 2013;7(13):61.
16. Kamalipour M, Akhondzadeh S. Cardiovascular effects of saffron: An evidence-based review. J Tehran Heart Cent. 2011;6(2):59.
17. Schmidt M, Betti G, Hensel A. Saffron in phytotherapy: pharmacology and clinical uses. Wien Med Wochenschr. 2007;157(13-14):315-9.
18. Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and saffron (Crocus sativus): a review. Phytother Res. 2013;27(4):475-83.
19. Assimopoulou A, Sinakos Z, Papageorgiou V. Radical scavenging activity of Crocus sativus L. extract and its bioactive constituents. Phytother Res. 2005;19(11):997-1000.
20. Abdullaev F, Espinosa-Aguirre J. Biomedical properties of saffron and its potential use in cancer therapy and chemoprevention trials. Cancer Detect Prev. 2004;28(6):426-32.
21. Melnyk JP ,Wang S, Marcone MF. Chemical and biological properties of the world's most expensive spice: Saffron. Food Res Int. 2010;43(8):1981-9.
22. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi A-H, Khalighi-Cigaroudi F. Comparison of Crocus sativus L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. BMC Complement Altern Med. 2004;4(1):12.
23. Noorbala A, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi A. Hydro-alcoholic extract of Crocus sativus L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. J Ethnopharmacol. 2005;97(2):281-4.
24. Moshiri E, Basti AA, Noorbala A-A, Jamshidi A-H, Abbasi SH, Akhondzadeh S. Crocus sativus L.(petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. Phytomedicine. 2006;13(9):607-11.
25. Pitsikas N, Boultadakis A, Georgiadou G, Tarantilis P, Sakellaridis N. Effects of the active constituents of Crocus sativus L., crocins, in an animal model of anxiety. Phytomedicine. 2008;15(12):1135-9.
26. Hosseinzadeh H, Noraei NB. Anxiolytic and hypnotic effect of Crocus sativus aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice. Phytother Res. 2009;23(6):768-74.
27. Ghassemzadeh H, Mojtabai R, Karamghadiri N, Ebrahimkhani N. Psychometric properties of a Persian-language version of the Beck Depression Inventory-Second edition: BDI-II-PERSIAN. Depress Anxiety. 2005;21(4):185-92.
28. Kaviani H, Mousavi A. Psychometric properties of the Persian version of Beck Anxiety Inventory (BAI). Tehran Univ Med J. 2008;66(2):136-40.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

29. Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23(1):56.

30. Shear MK, Vander Bilt J, Rucci P, Endicott J, Lydiard B, Otto MW, et al. Reliability and validity of a structured interview guide for the Hamilton Anxiety Rating Scale (SIGH-A). Depress Anxiety. 2001;13(4):166-78.

31. Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. Med Sci Sports Exerc. 2003;195(9131/03):3508-1381.

32. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett Jr DR, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. Med Sci Sports Exerc. 2011;43(8):1575-81.

33. Moshiri E, Basti AA, Noorbala A-A ,Jamshidi A-H, Hesameddin Abbasi S, Akhondzadeh S. < i> Crocus sativus L</i>.(petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. Phytomedicine. 2006;13(9):607-11.

34. Shahmansouri N, Farokhnia M, Abbasi S-H, Kassaian SE, Tafti A-AN, Gougol A, et al. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of Crocus sativus L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients. J Affect Disord. 2014;155:216-22.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]

The Effect of Saffron (*Crocus Sativus* L.) Hydro-alcoholic Extract on Mild to Moderate Mixed Depression-Anxiety Treatment in Type 2 Diabetes: A Triple-blind Randomized Placebo-controlled Clinical Trial

*Milajerdi AR[1], Akhondzadeh Sh[2], Jazayeri Sh[3], Shirzadi E[4], Hashemzadeh N[5], Derakhshan Z[6], Djazayeri A[*7], Rayati AR[8], Mahmoodi M[9]*

1- Student of Nutrition Ph.D., School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Prof, Psychiatric Research Center, Roozbeh Psychiatric Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assisstant Prof, Dept.of Nutrition, School of Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Psychiatrists, Natanz Diabetes Society, Khatamolanbia Hospital, Natanz, Iran

5- Bachelor of nursing, Natanz Diabetes Society, Khatamolanbia Hospital, Natanz, Iran

6- Internist, Natanz Diabetes Society, Khatamolanbia Hospital, Natanz, Iran

*7- *Corresponding author: Prof, Dept.of Community Nutrition, School of Nutritional Sciences and Dietetics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, E-mail: jazaiers@tums.ac.ir*

8- Master of Science in Psychology, Natanz Payamenoor University, Natanz, Iran

9- Prof, Dept.of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received 3 Dec, 2015 **Accepted 7 Mar, 2016**

Background and Objectives: Depression and anxiety are the major public health problems worldwide, which may act synergistically. Type 2 diabetes can cause and aggravate mental disorders such as depression and anxiety. Saffron as a medicinal plant may attenuate mixed depression and anxiety (MDA).

Materials & Methods: A total of 54 outpatients with mild to moderate MDA diagnosed by Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV (DSM-IV) were assessed by Beck and Hamilton's depression and anxiety questionnaires. The patients, in this randomized triple-blind placebo-controlled clinical trial, randomly received 15 mg saffron extract or placebo capsules twice a day for 8 weeks.

Results: After the intervention, depression, anxiety and MDA were significantly ($P<0.05$) attenuated in the saffron group (18, 30 and 25% in Beck and 19, 36 and 24% in the Hamilton measures, respectively), while changes in the placebo group were not significant. In addition, dietary intakes and physical activity of the patients of the two groups did not change significantly during the intervention.

Conclusion: The study results suggest that saffron shows attenuating effect on mild to moderate MDA in patients with type 2 diabetes.

Keywords: *Crocus Sativus L.*, Mixed depression-anxiety, Saffron, Type 2 Diabetes

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-11-01]