

اثر عصاره هیدروالکلی زعفران (*Crocus sativus* L.) بر شاخص‌های کنترل متابولیک،

## آنزیم‌های کبدی و شاخص‌های کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

علیرضا میلاجردی<sup>۱</sup>، ابوالقاسم جزایری<sup>۱</sup>، شیما جزایری<sup>۲</sup>، نجمه هاشم‌زاده<sup>۳</sup>، الهام شیرزادی<sup>۳</sup>، ژاله درخشان<sup>۳</sup>،شاهین آخوندزاده<sup>۴\*</sup>

۱- گروه تغذیه جامعه، دانشکده تغذیه و رژیم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

۲- گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ایران

۳- مرکز دیابت نطنز، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، نطنز، ایران

۴- مرکز تحقیقات روانپزشکی، بیمارستان روانپزشکی روزه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

\* آدرس مکاتبه: تهران، بلوار کشاورز، خیابان قدس، دانشگاه علوم پزشکی تهران، صندوق پستی: ۱۴۱۷۸۶۳۱۸۱

تلفن: ۸۸۹۸۴۸۳۷ (۰۲۱)

پست الکترونیک: s.akhond@neda.net

تاریخ دریافت: ۹۴/۶/۲۳

تاریخ تصویب: ۹۵/۳/۲۵

## چکیده

مقدمه: عدم کنترل دیابت منجر به عوارض متعددی از جمله مشکلات کلیوی و کبدی می‌شود. زعفران به عنوان یک گیاه دارویی ممکن است بتواند کنترل متابولیک دیابت را بهبود ببخشد.

هدف: هدف از این مطالعه بررسی اثر عصاره هیدروالکلی زعفران بر شاخص‌های کنترل متابولیک، آنزیم‌های کبدی و شاخص‌های کلیوی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو است.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی سه سو کور، ۵۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ به طور تصادفی روزانه دو کپسول ۱۵ میلی‌گرمی زعفران یا دارونما به مدت ۸ هفته دریافت کردند. مقادیر قند خون ناشتا و دو ساعته، هموگلوبین گلیکوزیله، کلسترول، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین‌های با دانسیته پایین و بالا، آلکالین فسفاتاز، آسپاراتات و آلانین آمینو ترانسفراز، اوریک اسید، ازت اوره خون، و کراتینین و فعالیت فیزیکی بیماران در ابتدا و انتهای مطالعه، دریافت‌های غذایی بیماران در ابتدا، وسط و انتهای مطالعه و اندازه‌های تن‌سنجی و فشار خون هر دو هفته از مطالعه محاسبه شدند. آنالیز داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 18 صورت گرفت.

نتایج: قند خون ناشتا و دو ساعته، تری‌گلیسرید، اوریک اسید و ازت اوره خون کاهش و لیپوپروتئین با دانسیته بالا افزایش معنی‌داری در گروه زعفران داشتند ( $P < 0/05$ )، اگرچه تغییر دیگر پروفایل‌ها در دو گروه معنی‌دار نبود. هیچ تغییر معنی‌داری در فشار خون، دریافت‌های غذایی و فعالیت فیزیکی در دو گروه مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ).

نتیجه‌گیری: عصاره زعفران می‌تواند با بهبود کنترل قند خون و برخی شاخص‌های لیپید خون، به بهبود شرایط بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کمک کند. زعفران همچنین به محافظت از کلیه بیماران دیابتی کمک می‌کند که می‌تواند به خواص آنتی‌اکسیدانی آن مرتبط باشد.

کل واژگان: آنزیم‌های کبد، چربی خون، زعفران، عملکرد کلیه، قند خون



## مقدمه

دیابت نوع ۲ یک بیماری مزمن پر هزینه است که شیوع آن به دلیل افزایش چاقی و سبک زندگی بی‌تحرک در حال افزایش است [۱، ۲]. شواهد اخیر نشان می‌دهند که شیوع دیابت در دهه اخیر در ایران افزایش چشمگیری داشته است [۳]. عدم کنترل مناسب دیابت سبب بروز عوارض مهمی مانند آترواسکلروز (بیماری ماکروواسکلوز) و عوارض میکروواسکلوز مانند رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی می‌شود [۴، ۵]. بیماری‌های کبد از قبیل کبد چرب شیوع بالایی در میان بیماران مبتلا به دیابت دارند [۵]. در بعد بالینی، از اندازه‌گیری آنزیم‌های آلانین آمینو ترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) و آلکالین فسفاتاز (ALP) به طور وسیعی برای تعیین وسعت آسیب‌های کبدی استفاده می‌شود [۶-۸]. بیماری‌های کلیوی نیز در بیماران مبتلا به دیابت بسیار شایع هستند، به طوری که تعداد قابل توجهی از بیماران دیابتی دیابتی بوده‌اند [۹].

با توجه به عوارض ذکر شده، کنترل متابولیک بیماران دیابتی اهمیت بسیار زیادی دارد. عوارض داروهای مصرفی در دیابت و عدم درمان قطعی بیماری، توجه مطالعات را به سمت درمان‌های جدید از جمله گیاهان دارویی سوق داده است [۱۰، ۱۱].

زعفران (*Crocus sativus* L.) از گیاهانی است که به صورت خشک شده سال‌ها به عنوان چاشنی غذایی مورد استفاده قرار گرفته است. ایران ۷۶ درصد از تولید سالیانه زعفران جهان را به خود اختصاص می‌دهد. ارزش درمانی زعفران به علت وجود چهار متابولیت اصلی به نام‌های کروسین، کروسستین، پیکروکروسین و سافرانال است. فلاونوئیدها و کاروتنوئیدها نیز در زعفران یافت شده‌اند [۱۲-۱۶]. یک مطالعه جدید توسط عظیمی و همکاران اثر معنی‌دار زعفران را در تعدیل پروفایل‌های لیپیدی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان داده است، با این حال زعفران اثر معنی‌داری بر شاخص‌های کنترل قند خون در این بیماران نداشته است [۱۷]. در این مطالعه زعفران در ترکیب با چای به بیماران داده شده است و معلوم نیست که اثرات مشاهده شده را بتوان تنها به زعفران نسبت داد. در یک مطالعه حیوانی

توسط سمرقندیان و همکاران در سال ۲۰۱۴ بر روی رت‌های دیابتیک مبتلا به آنسفالوپاتی، زعفران در دوزهای ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم هایپرگلاسمی، هایپرلیپیدمی و استرس اکسیداتیو را تعدیل نموده است [۱۸]. مطالعه بندگی و همکاران نشان داد که تزریق روزانه ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم زعفران و همین مقدار کروسین به مدت ۲۱ روز استرس اکسیداتیو ناشی از استرس مزمن را در کبد، کلیه و مغز رت‌ها کاهش داده است [۱۹]. همچنین دیده شده زعفران ممکن است از کبد و کلیه در مقابل سموم محیطی محافظت به عمل آورد [۲۰، ۲۱].

بر اساس این شواهد موجود و با توجه به این که بر اساس جستجوهای ما مطالعه‌ای انسانی که به طور مستقل اثر عصاره زعفران را بر پارامترهای قند و چربی خون و شاخص‌های عملکرد کبد و کلیه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی کرده باشد، در دسترس نیست، مطالعه کارآزمایی بالینی حاضر به بررسی اثر عصاره زعفران بر شاخص‌های کنترل متابولیک و شاخص‌های عملکرد کبد و کلیه بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته است.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی سه سوکور ۸ هفته‌ای است. مطالعه بر روی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مرکز دیابت شهر نطنز در فاصله مهرماه ۱۳۹۳ تا اسفند ۱۳۹۳ انجام شده است.

۵۴ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ با معیارهای ورود زیر به طور تصادفی برای مطالعه انتخاب شدند: بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ غیر وابسته به انسولین، ۴۰ تا ۶۵ ساله، دارای قند خون ناشتای کمتر از ۱۷۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر، نمایه توده بدنی (Body Mass Index = BMI) بین ۱۸/۵ تا ۴۰ کیلوگرم/متر<sup>۲</sup>.

معیارهای عدم ورود: سن کمتر از ۴۰ و بیشتر از ۶۵ سال، مصرف داروی غیر از داروهایی کنترل قند خون و یا بیشتر از مقادیر تعیین شده (حداکثر ۱/۵ گرم در روز متفورمین و یا ۱۰



دانسیته پایین کلسترول (LDL-C) با فرمول فریدوالد محاسبه شد. اندازه‌گیری ALT، AST، ALP، کراتینین (Cr)، نیترژن اوره خون (BUN) و اسید اوریک از طریق روش کالری‌متری با کمک کیت تجاری صورت گرفت (پارس آزمون، تهران، ایران).

در همان روز قد، وزن، دور کمر و فشار خون کلیه بیماران اندازه‌گیری شد. وزن بوسیله یک ترازوی دیجیتالی (Sega 707, Hamburg, Germany) با دقت ۱۰۰ گرم در حالی که لباس سبک پوشیده بودند و بدون کفش بودند، قد به وسیله قد سنج ایستاده (Seca, Hamburg, Germany) بدون کفش و با دقت ۰/۱ سانتی‌متر، و دور کمر از کمترین فاصله بوسیله یک متر نواری غیر قابل ارتجاع اندازه‌گیری شدند. فشار خون سیستولی و دیاستولی به وسیله یک فشارسنج جیوه‌ای استاندارد دو بار و با فاصله ۱۰ دقیقه اندازه‌گیری شد. فشارسنج توسط مؤسسه استاندارد و تحقیقات صنعتی ایران کالیبره شده بود. فشار خون در وضعیت نشسته و از دست راست گرفته شد. در همان روز یک یادآمد ۲۴ ساعته و پرسشنامه بین‌المللی فعالیت فیزیکی (IPAQ) با پرسش از بیماران توسط کارشناس تغذیه آموزش دیده ثبت شد.

بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مشابه تقسیم شدند (n=۲۷). هر گروه روزانه دو کپسول ۱۵ میلی‌گرمی دارونما یا زعفران به مدت ۸ هفته دریافت کردند. این تقسیم‌بندی از کلیه مجریان مطالعه کور شده بود و توسط پزشک مرکز صورت گرفت. عصاره کلاله زعفران به ترتیبی که در ادامه ذکر می‌شود تهیه شد. ۱۲۰ گرم کلاله خشک شده آسیاب شده با ۱۸۰۰ میلی‌لیتر اتانول ۸۰ درصد با روش پرکولاسیون عصاره‌گیری شد. برای این کار ظرفی تحت عنوان ظرف پرکولاسیون وجود دارد که بعد از ریختن الکل روی پودر خشک زعفران، اجزای حل شونده با سرازیر شدن از پایین ظرف از حلال جدا می‌شوند. در این روش سه بار پرکولاسیون صورت می‌گیرد. عصاره حاصل را جهت تغلیظ کردن وارد دستگاه تقطیر در خلأ نموده و در حرارت ۳۵ تا ۴۰ درجه تغلیظ نمودیم. عصاره تغلیظ شده را با پودر لاکتوز به صورت گرانول در آمده و

میلی‌گرم گلین کلاپد)، مصرف دخانیات یا الکل، مصرف انسولین، قند خون کنترل نشده (بیش از ۱۷۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر)، فعالیت فیزیکی شدید، بارداری یا شیرده یا با قصد بارداری در آینده نزدیک، بیماری‌های دیگر به غیر از دیابت، و BMI کمتر از ۱۸/۵ یا بیش از ۴۰ کیلوگرم/متر<sup>۲</sup>.

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.

در هفته صفر مطالعه بیماران به آزمایشگاه مرکزی نظنز ارجاع داده شدند. در آزمایشگاه پس از ۱۲ ساعت ناشتایی از بیماران نمونه خون گرفته شد. سرم این نمونه‌ها جدا شده و در ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. تری‌آسیل گلیسرول (TG) و کلسترول تام (TC) با استفاده از روش آنزیماتیک به ترتیب بوسیله گلیسرول فسفات اکسیداز، کلسترول استراز و کلسترول اکسیداز اندازه‌گیری شدند (کیت پارس آزمون، تهران، ایران). قند خون ناشتا (FBS) با روش آنزیماتیک و رنگ‌سنجی بوسیله آنزیم گلوکز پراکسیداز و با کمک دستگاه اتو آنالیزور (Hitachi 911, Japan) اندازه‌گیری شد (کیت پارس آزمون، تهران، ایران). تست تحمل خوراکی گلوکز (OGTT) با گلوکز پلاسمای دو ساعته (2hPG) تعیین شد. بدین منظور، کلیه بیماران ۸۲/۵ گرم محلول گلوکز مونوهیدرات خوراکی (معادل ۷۵ گرم گلوکز دهیدراته) دریافت کردند، سپس نمونه خونشان ۲ ساعت بعد اخذ شده و به مدت ۵ دقیقه در ۷۰۰۰ rpm سانتریفیوژ شد. هموگلوبین A1C (HbA1C) با استفاده از کیت الایزا (Bioassay technology laboratory, Elisa kit) اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری لیپوپروتئین با دانسیته بالای کلسترول (HDL-C) از رسوب بتا لیپوپروتئین‌ها بوسیله دکستران سولفات و منیزیم کلرید با استفاده از روش کلسترول اکسیداز و دستگاه اتو آنالیزور کمک گرفته شد. لیپوپروتئین با



مستقل (Independent-Samples T Test) صورت گرفت. مقایسه صفات کیفی ابتدایی دو گروه با کمک آزمون دقیق فیشر صورت پذیرفت. برای مقایسه اعداد شاخص‌های آزمایشگاهی در داخل دو گروه مطالعه از آزمون T نمونه‌های جفت شده (Paired-Samples T Test) استفاده شد. مقایسه دو گروه در پایان مطالعه پس از تعدیل برای اعداد پایه با استفاده از آزمون آنالیز کواریانس انجام شد.

دریافت‌های غذایی بیماران با کمک نرم‌افزار نوتریشنست ۴ (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.

به لحاظ آماری معنی‌دار فرض شد. تمامی آنالیزهای آماری توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ (SPSS Inc., Chicago, IL) انجام گرفتند.

## نتایج

پس از انجام آنالیزهای آماری، کپسول‌های حاوی پلاسبو و زعفران توسط کارشناسان شرکت گیاهان سبز زندگی برای مجریان مطالعه معین شدند. ویژگی‌های ابتدایی بیماران در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. تفاوت معنی‌داری در ویژگی‌های ابتدایی بین دو گروه مشاهده نشد. کلیه بیماران ما فارس و مسلمان شیعه بودند.

پنجاه و دو بیمار مطالعه را به پایان رساندند. یک بیمار از گروه دارونما و یک بیمار از گروه زعفران به طور 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 (جدول شماره ۲). علاوه بر این، تغییر معنی‌داری در این پارامترها در طول مطالعه در هیچ‌کدام از دو گروه مشاهده نشد (شکل شماره ۱). فعالیت فیزیکی بیماران (بر اساس METs) نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در ابتدای مطالعه نداشت (جدول شماره ۲).

توسط دستگاه کپسول پر کن در کپسول‌های ۱۵ میلی‌گرمی قرار گرفت. زعفران مورد استفاده در این مطالعه توسط شرکت گیاهان سبز زندگی اهدا شده است. کپسول‌های زعفران و دارونما نیز توسط شرکت گیاهان سبز تولید و برچسب‌گذاری شدند.

کپسول‌های پلاسبو از نظر شکل، رنگ و اندازه مشابه مکمل زعفران هستند. ترکیبات کپسول دارونما شامل نشاسته، لاکتوز، استئارات منیزیم، ژلاتین و اسانس زعفران و ترکیبات کپسول زعفران شامل تمامی موارد و به جای اسانس زعفران حاوی عصاره هیدروالکلی کلالة زعفران بود. متخصصین شرکت گیاهان سبز زندگی برای هیچ‌کدام از مجریان این مطالعه تا پایان آنالیز داده‌ها مشخص نکردند که کدام کپسول‌ها حاوی زعفران و کدام دارونما هستند.

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 ۲، ۴، ۶ و ۸). 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، دور کمر، و فشار خون آنها اندازه‌گیری می‌شد. علاوه بر این عوارض مصرف کپسول‌ها نیز با پرسش از بیماران ثبت می‌گردید. در هفته چهارم یک یادآمد ۲۴ ساعته برای بار دوم از بیماران تکمیل شد. پس از ۸ هفته مداخله، بیماران برای تکرار آزمایش‌ها به آزمایشگاه دعوت شدند. در همان روز، وزن، قد، دور کمر، و فشار خون بیماران اندازه‌گیری شده و پرسشنامه IPAQ و یاد آمد ۲۴ ساعته نیز برای بار دیگر ثبت شدند.

توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از Kolmogorov-Smirnov بررسی شد. اطلاعات بر پایه میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شدند. به منظور آنالیز فعالیت فیزیکی، فعالیت اندازه‌گیری شده با IPAQ به معادل‌های متابولیک (METs) تبدیل شد [۲۲، ۲۳]. مقایسه ویژگی‌های ابتدایی بیماران و فعالیت فیزیکی آنها (بر اساس METs) از طریق آزمون T



زعفران معنی دار نیست. علاوه بر این افزایش ALP نیز در این گروه معنی دار نیست. کراتینین در گروه زعفران در پایان مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه تغییر معنی داری نداشت. کاهش اوریک اسید، BUN، AST، و افزایش کراتینین، ALT و ALP در گروه دارونما معنی دار نبود (جدول شماره ۳). تفاوت بین این فاکتورها بین دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه معنی دار نبود (جدول شماره ۳).

افزایش فشار خون سیستمولیک و دیاستولیک در هر دو گروه در پایان مطالعه نسبت به ابتدای آن مشاهده می شود، ولی این افزایش معنی دار نیست. اندازه های آنترئوپومتریکی نیز در طول مداخله تغییر معنی داری در هیچ کدام از دو گروه نشان ندادند (شکل شماره ۲).

پروفایل های لیپید و چربی خون در ابتدای مطالعه تفاوت معنی داری بین دو گروه نداشتند ( $P > 0.05$ ). اگر چه FBS، TG، و 2hPG کاهش و HDL افزایش معنی داری در گروه زعفران در طول مطالعه داشتند، کاهش دیگر پروفایل های چربی و قند خون در گروه زعفران و گروه دارونما معنی دار نبود. HbA1c در هر دو گروه افزایش یافت ولی این افزایش معنی دار نبود. ضمناً در پایان مداخله، پس از تعدیل برای نتایج پایه، به جز تفاوت در FBS، دیگر پروفایل ها تفاوت معنی داری بین دو گروه نداشتند (جدول شماره ۳). علاوه بر این، فعالیت فیزیکی هر دو گروه نیز در طول مداخله تغییر معنی داری نکرد.

BUN و اوریک اسید در گروه زعفران کاهش معنی داری نشان می دهند، با این وجود، کاهش AST و ALT در گروه

جدول شماره ۱- مقایسه ویژگی های کمی و کیفی ابتدایی بیماران در دو گروه زعفران و دارونما، بررسی شده به ترتیب با آزمون T مستقل و آزمون دقیق فیشر

متغیرها	گروه زعفران	گروه دارونما	P V
سن، سال (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۵۴/۵۷ $\pm$ ۶/۹۶	۵۵/۴۲ $\pm$ ۷/۵۸	۰/۶۷
BMI، کیلوگرم/سانتی متر <sup>۲</sup> (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۲۳/۸۴ $\pm$ ۱۱/۸۹	۲۸/۳۰ $\pm$ ۳/۲۴	۰/۲۹
وزن، کیلوگرم (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۶۳/۱۰ $\pm$ ۳۱/۶۴	۶۶/۳۴ $\pm$ ۹/۰۱	۰/۷۱
دور کمر، سانتی متر (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۹۸/۲۵ $\pm$ ۱۰/۰۸	۹۶/۵۱ $\pm$ ۸/۱۳	۰/۶۰
تعداد اعضای خانواده (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۳/۴۶ $\pm$ ۱/۲۷	۳/۰۰ $\pm$ ۱/۲۵	۰/۱۹
جنسیت			
مرد	۶	۶	۱/۰۰
زن	۱۲	۱۲	
شغل			
بی کار	۰	۰	
کارمند	۰	۱	
شغل آزاد	۰	۰	۰/۱۸
کشاورز	۱۸	۲۰	
خانه دار	۷	۲	
بازنشسته	۰	۰	
از کار افتاده			
دارو			
متفورمین	۹	۵	
گلیبن کلامید	۷	۷	۰/۴۰
متفورمین + گلیبن کلامید	۱۰	۱۴	

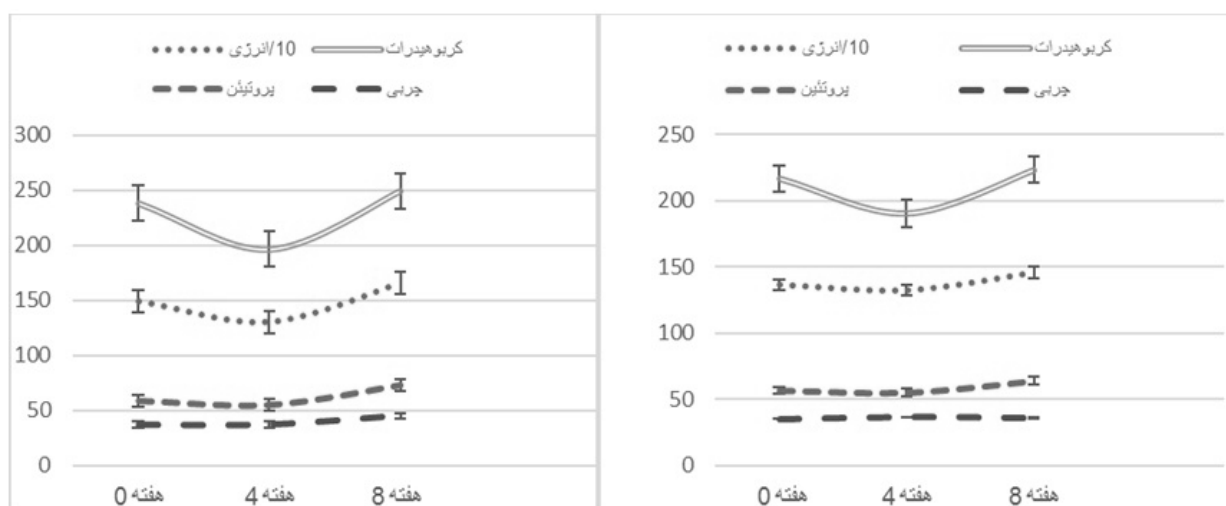


ادامه جدول شماره ۱ -

P V	گروه دارونما	گروه زعفران	متغیرها
			تأهل
	۰	۰	مجرد
۰/۶۸	۲۳	۲۲	متأهل
	۳	۴	بیوه
	۰	۰	مطلقه
			تحصیلات
	۹	۲	بی سواد
۰/۱۶	۱۳	۱۴	تحصیلات ابتدایی
	۳	۶	دیپلم
	۱	۴	دانشگاهی
			درآمد
	۱۶	۱۱	کم
۰/۲۲	۹	۱۵	متوسط
	۱	۰	زیاد

جدول شماره ۲ - مقایسه فعالیت فیزیکی و دریافت غذایی بیماران گروه زعفران و دارونما در ابتدای مطالعه، بررسی شده با آزمون T مستقل

P. value	گروه دارونما (میانگین ± انحراف معیار)	گروه زعفران (میانگین ± انحراف معیار)	متغیرها
۰/۳۲	۸۵۳/۸۷ ± ۵۰۱/۴۷	۱۱۹۳/۸۰ ± ۶۲۱/۲۱	METS <sup>a</sup>
۰/۳۵	۱۴۸۸/۸۰ ± ۵۰۳/۷۰	۱۳۶۳/۴۰ ± ۴۲۴/۰۷	انرژی (کیلوکالری)
۰/۳۸	۲۳۷/۷۵ ± ۹۲/۸۹	۲۱۶/۶۰ ± ۷۴/۸۵	کل کربوهیدرات (گرم)
۰/۶۹	۵۸/۹۱ ± ۲۰/۹۷	۵۶/۶۷ ± ۱۸/۵۲	کل پروتئین (گرم)
۰/۷۶	۳۶/۹۳ ± ۲۱/۶۹	۳۵/۲۹ ± ۱۶/۲۲	کل چربی (گرم)



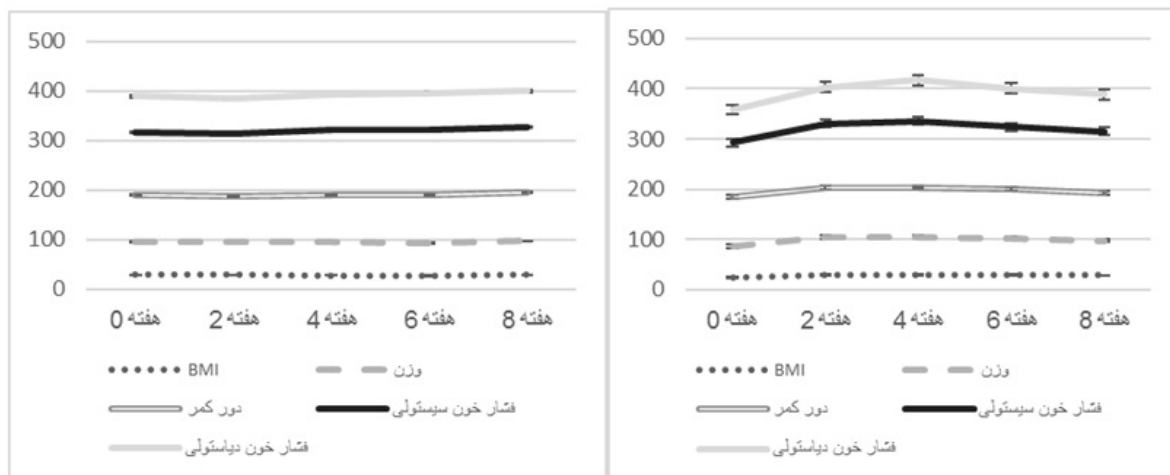
شکل شماره ۱ - تغییرات در دریافت‌های غذایی بیماران گروه زعفران (سمت چپ) و گروه دارونما (سمت راست)، ( $P > 0.05$ )



جدول شماره ۳- مقایسه پروفایل های قند و چربی خون، آنزیم های کبدی، شاخص های کلیدی، و فعالیت فیزیکی بین گروه زعفران و دارونما در ابتدا و انتهای مطالعه و در داخل هر گروه در طول مطالعه، بررسی شده به ترتیب با آزمون T مستقل، T جفت شده و کورواپاتیس

متغیرها	گروه زعفران		گروه دارونما		P.V	تفاوت بین دو گروه (P.V)	انتهای مطالعه	ابتدای مطالعه
	پیش از مداخله (میانگین ± انحراف میان)	پس از مداخله (میانگین ± انحراف میان)	پیش از مداخله (میانگین ± انحراف میان)	پس از مداخله (میانگین ± انحراف میان)				
HbA1C °	۶/۳۳±۱/۳۰	۶/۸۵±۱/۲۸	۶/۸۳±۱/۳۶	۷/۲۵±۱/۶۵	۰/۰۹	۰/۳۱	۰/۶۷	۰/۳۱
قند خون ناشنا	۱۶۴/۳۶±۴۰/۸۸	۱۷۸/۸۴±۳۱/۸۶	۱۵۹/۶۴±۳۸/۳۸	۱۵۳/۷۶±۳۱/۲۳	۰/۰۰	۰/۶۱	۰/۰۰	۰/۶۱
قند خون دو ساعته	۲۴۸/۶۲±۹۱/۲۴	۲۱۰/۲۱±۷۵/۶۴	۲۴۰/۵±۱۰۰/۶۸	۲۰۷/۶۲±۷۳/۶۹	۰/۰۰	۰/۶۴	۰/۹۵	۰/۶۴
کلسترول تام	۱۷۹/۰۴±۳۷۵/۲۹	۱۶۶/۹۴±۲۵۸/۰	۱۸۱/۴۳±۳۳/۱۹	۱۶۹/۷۸±۱۵۵/۵۷	۰/۰۸	۰/۱۳	۰/۳۵	۰/۱۳
تری گلیسرید	۱۴۶/۵۴±۴۱/۸۶	۱۲۷/۰۰±۳۷/۶۱	۱۳۷/۹۵±۴۰/۷۱	۱۷۸/۲۰±۳۸/۵۰	۰/۰۲	۰/۳۵	۰/۱۴	۰/۳۵
LDL <sup>h</sup>	۸۳/۷۹±۲۹/۲۸	۸۵/۹۰±۳۲/۰۴	۹۵/۹۰±۳۶/۱۶	۸۷/۹۳±۲۶/۹۵	۰/۶۶	۰/۱۹	۰/۲۲	۰/۱۹
HDL <sup>h</sup>	۵۸/۸۳±۵/۲۷	۶۳/۳۳±۵/۱۱	۶۰/۹۵±۷/۱۷	۶۱/۱۷±۷/۰۸	۰/۰۲	۰/۳۰	۰/۱۸	۰/۳۰
BUN	۷/۸۹±۵/۵۹	۲۴/۳۷±۸/۱۰	۳۰/۵۴±۲/۲۱	۲۸/۶±۴/۶۸	۰/۰۱	۰/۳۷	۰/۱۴	۰/۳۷
کراتینین	۰/۷۶±۰/۱۸	۰/۸۶±۰/۱۲	۰/۸۵±۰/۱۴	۰/۸۰±۰/۱۴	۱	۰/۵۹	۰/۳۴	۰/۵۹
اوریک اسید	۴/۸۰±۰/۲۸	۴/۸۸±۰/۷۷	۴/۸۶±۰/۹۹	۴/۵۵±۱/۱۵	۰/۰۲	۰/۶۷	۰/۲۹	۰/۶۷
AST	۲۲/۲۶±۷/۶۲	۲۳/۲۱±۷/۱۸	۲۵/۷±۹/۲۹	۲۴/۹۰±۹/۷۶	۰/۹۶	۰/۳۳	۰/۵۳	۰/۳۳
ALT	۷۸/۲۱±۱۱/۶۶	۲۷/۲۱±۹/۶۰	۲۴/۷۵±۱۰/۵۹	۲۵/۴۵±۱۱/۹۹	۰/۶۷	۰/۳۰	۰/۸۱	۰/۳۰
آنالیز فماتاز	۱۷۰/۶۴±۳۸/۹۵	۱۸۵/۶۹±۳۸/۱۷	۱۸۸/۳۹±۳۶/۵۰	۱۹۱/۲۵±۳/۲۲	۰/۱۵	۰/۰۹	۰/۶۶	۰/۰۹
METS <sup>h</sup>	۱۱۹۳/۸۰±۶۲/۱۲۱	۱۱۸۱/۵۰±۵۵۵/۱۷	۹۳۲/۳۳±۳۲۵/۲۹	۸۷۲/۸۴±۳۳۱/۴۲	۰/۸۷	۰/۰۹	۰/۱۰	۰/۰۹





شکل شماره ۲- تغییرات فشار خون سیستولی و دیاستولی و اندازه‌های تن سنجی در طول مطالعه، بررسی شده با آزمون آنالیز واریانس مکرر، ( $P > 0.05$ )

## بحث

همکاران در سال ۲۰۱۴ در بیماران مبتلا به شیزوفرنی و سندروم متابولیک اثر زعفران را تنها در کاهش FBS و نه دیگر شاخص‌های قند و چربی خون، پس از ۱۲ هفته معنی‌دار یافته است [۲۴]. در یک مطالعه حیوانی توسط سمرقندیان و همکاران در سال ۲۰۱۴ بر روی رت‌های دیابتیک مبتلا به آنسفالوپاتی، زعفران در دوزهای ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم پس از ۲۸ روز کاهش معنی‌داری در کلسترول، TG، LDL و قند خون و افزایش معنی‌داری در HDL ایجاد کرده است [۱۸].

با توجه به اینکه فاکتورهای تغذیه‌ای و فعالیت فیزیکی شرکت‌کنندگان در طول مطالعه تغییر نکرده است، کاهش معنی‌دار BUN و اسید اوریک می‌تواند نشان‌دهنده اثرات محافظ کلیه زعفران در بیماران دیابتی باشد. عدم معنی‌دار شدن کاهش آنزیم‌های کبدی در گروه زعفران را می‌توان به دوره کوتاه مداخله نسبت داد.

نتایج مطالعه ما در راستای نتایج یک مطالعه حیوانی جدید است که اثرات کروسین زعفران را در کاهش BUN و Cr رت‌های دیابتیک نشان داده است. از آنجایی که کاهش استرس اکسیداتیو در حضور کروسین در این مطالعه مشاهده شده است، محققین اثرات محافظ کلیه کروسین را به کاهش استرس اکسیداتیو نسبت داده‌اند [۲۱]. دو مطالعه حیوانی دیگر نیز اثرات محافظ زعفران و کروسین آن را در عملکرد مختل شده

نتایج مطالعه نشان می‌دهد که عصاره هیدروالکلی زعفران به طور مناسبی کنترل قند خون را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بهبود می‌بخشد. کاهش TG و افزایش HDL نیز با توجه به عدم تغییر در دیگر پروفایل‌های لیپیدی و با توجه به ارتباط این دو شاخص با قند خون، احتمالاً معلول کاهش در شاخص‌های قند خون است. از آنجایی که HbA1C قند خون ۶ تا ۸ هفته گذشته را نشان می‌دهد، احتمالاً افزایش غیرمعنی‌دار این شاخص مربوط به تغییرات در قبل از شروع مداخله هستند.

هرچند تا پیش از این هیچ مطالعه انسانی به طور مستقل اثر زعفران را بر پروفایل‌های لیپید و قند بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی نکرده است، اما نتایج مطالعات معدود موجود اثرات زعفران را بر پروفایل‌های لیپید و قند نشان می‌دهند. مطالعه عظیمی و همکاران اثرات معنی‌دار چای زعفرانی در تعدیل کلسترول تام، LDL و HDL را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نشان داده است، با این حال چای زعفرانی اثر معنی‌داری بر شاخص‌های کنترل قند خون در این بیماران نداشته است [۱۷]. با توجه به این که در این مطالعه زعفران در ترکیب با چای به بیماران داده شده است، معلوم نیست که اثرات مشاهده شده را بتوان تنها به زعفران نسبت داد. مطالعه فدایی و





کمک می‌کند. علاوه بر این زعفران با تعدیل پروفایل‌های لیپیدی مرتبط با قند خون نیز به جلوگیری از پیشرفت عوارض دیابت کمک می‌کند. هرچند با توجه به کاهش اسید اوریک و ازت اوره خون می‌توان اثرات محافظ کلیه زعفران را بیان نمود، اما تعدیل معنی‌داری در آنزیم‌های کبد مشاهده نمی‌شود.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مایلند از پرسنل مرکز بهداشت نطنز و بیمارستان خاتم‌الانبیاء، بخصوص دکتر علیرضا چاوش‌زاده و حسین یگانه به دلیل مساعدت‌ها تشکر نمایند.

کلیه رت‌ها نشان داده‌اند [۲۵، ۲۶]. مطالعه بندگی و همکاران نشان داد که تزریق روزانه ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم زعفران و همین مقدار کروسین به مدت ۲۱ روز استرس اکسیداتیو ناشی از استرس مزمن را در کبد، کلیه و مغز رت‌ها کاهش می‌دهد [۱۹]. اثرات محافظ کبد زعفران در رت‌های ویستار تحت استرس کبد ناشی از استامینوفن در مطالعه امیدی و همکاران مشاهده شده است. در این مطالعه زعفران (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) ALT و AST را کاهش داده است [۲۰]. در مجموع باید گفت که عصاره هیدروالکلی زعفران به خوبی به کنترل قند خون در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

### منابع

1. Chen L, Magliano DJ and Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinol* 2012; 8 (4): 228 - 36.
2. Forouhi NG and Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine* 2010; 38 (11): 602 - 6.
3. Haghdoost A, Rezazadeh Kermani M, Sadghirad B and Baradaran H. Prevalence of type 2 diabetes in the Islamic Republic of Iran: systematic review and meta-analysis. 2009.
4. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD and et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2009; 360 (2): 129 - 39.
5. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Billot L, Woodward M, Marre M and et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. 2008.
6. Dunn W, Angulo P, Sanderson S, Jamil LH, Stadheim L, Rosen C and et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterol.* 2006; 131 (4): 1057 - 63.
7. Niemelä O. Biomarkers in alcoholism. *Clinica Chimica Acta.* 2007; 377 (1): 39 - 49.
8. Pantsari MW and Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *Journal of clinical gastroenterol.* 2006; 40 (7): 633 - 5.
9. Pham TT, Sim JJ, Kujubu DA, Liu I-L and Kumar VA. Prevalence of nondiabetic renal disease in diabetic patients. *American J. Nephrol.* 2007; 27 (3): 322 - 8.
10. Krentz AJ and Bailey CJ. Oral antidiabetic agents. *Drugs* 2005; 65 (3): 385 - 411.
11. Nahas R and Moher M. Complementary and alternative medicine for the treatment of type 2 diabetes. *Canadian Family Physician* 2009; 55 (6): 591 - 6.
12. Abdullaev F and Espinosa-Aguirre J. Biomedical properties of saffron and its potential use in cancer therapy and chemoprevention trials. *Cancer Detection and Prevention* 2004; 28 (6): 426 - 32.
13. Akhondzadeh S, Sabet MS, Harirchian M, Togha M, Cheraghmakani H, Razeghi S and et al. Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a 16-week, randomized and placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2010; 35 (5): 581 - 8.



14. Modabbernia A, Sohrabi H, Nasehi A-A, Raisi F, Saroukhani S, Jamshidi A and et al. Effect of saffron on fluoxetine-induced sexual impairment in men: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychopharmacol.* 2012; 223 (4): 381 - 8.
15. Hausenblas HA, Saha D, Dubyak PJ and Anton SD. Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Integrative Medicine* 2013; 11 (6): 377 - 83.
16. Pitsikas N, Boultsadakis A, Georgiadou G, Tarantilis P and Sakellariadis N. Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L., crocins, in an animal model of anxiety. *Phytomedicine* 2008; 15 (12): 1135 - 9.
17. Azimi P, Ghiasvand R, Feizi A, Hariri M and Abbasi B. Effects of Cinnamon, Cardamom, Saffron, and Ginger Consumption on Markers of Glycemic Control, Lipid Profile, Oxidative Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes Patients. The review of diabetic studies: *RDS.* 2013; 11 (3-4): 258 - 66.
18. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M and Samini F. Ameliorative effect of saffron aqueous extract on hyperglycemia, hyperlipidemia, and oxidative stress on diabetic encephalopathy in streptozotocin induced experimental diabetes mellitus. *BioMed Res. International* 2014; 920857.
19. Bandegi AR, Rashidy-Pour A, Vafaei AA and Ghadrdoost B. Protective effects of *Crocus sativus* L. extract and crocin against chronic-stress induced oxidative damage of brain, liver and kidneys in rats. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 2014; 4: 493-9.
20. Omidi A, Riahinia N, Torbati MBM and Behdani M-A. Hepatoprotective effect of *Crocus sativus* (saffron) petals extract against acetaminophen toxicity in male Wistar rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine* 2014; 4 (5): 330.
21. Altinoz E, Oner Z, Elbe H, Cigremis Y and Turkoz Y. Protective effects of saffron (its active constituent, crocin) on nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Human & Experimental Toxicol.* 2015; 34 (2): 127 - 34.
22. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE and et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35: 1381-95.
23. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett Jr DR, Tudor-Locke C and et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Medicine and Sci. in Sports and Exerc.* 2011; 43 (8): 1575-81.
24. Fadai F, Mousavi B, Ashtari Z, Ali BN, Farhang S, Hashempour S and et al. Saffron aqueous extract prevents metabolic syndrome in patients with schizophrenia on olanzapine treatment: a randomized triple blind placebo controlled study. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47 (4-5): 156 - 61.
25. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Ziaee T and Danaee A. Protective effect of aqueous saffron extract (*Crocus sativus* L.) and crocin, its active constituent, on renal ischemia-reperfusion-induced oxidative damage in rats. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2005; 8 (3): 387 - 93.
26. Ajami M, Eghtesadi S, Pazoki-Toroudi H, Habibey R and Ebrahimi SA. Effect of crocus sativus on gentamicin induced nephrotoxicity. *Biological Res.* 2010; 43 (1): 83 - 90.

