BIRJAND UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
Journal of Translational Medical Research
https://journal.bums.ac.ir

Original Article

Evaluation of the effect of crocin on lipid profile in corticosterone-treated high-fat diet mice

Nazanin Ghafarian Hoseinzade Attar [1], Samaneh Nakhaee [2], Khadijeh Farrokhfall [2]*

[1] Student Research Committee, School of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[2] Medical Toxicology and Drug Abuse Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

***Corresponding author:** Khadijeh Farrokhfall
Tel: +989155610021 E-mail: kfarrokhfall@yahoo.com

ABSTRACT

Background and Aims: Crocin (CR), an ingredient of saffron, has beneficial effects on lipid metabolism. However, few studies have evaluated protective interventions against the metabolic side effects of glucocorticoids, and CR might also be beneficial in preventing liver damage from a high-fat diet (HFD). This study aimed to evaluate the effect of CR on variations in lipid metabolism and adipose tissue induced by concurrent consumption of a HFD and corticosterone in male mice.

Materials and Methods: This study was conducted with 30 eight-week-old male mice, divided into 5 equal groups. The study groups included the control, HFD, corticosterone (cortico) + HFD, cortico + HFD + CR 50 mg/kg, and HFD + cortico+ CR 100 mg/kg. The study lasted 13 weeks, and the last two groups received CR intraperitoneally from the 8th to the 13th week daily. Finally, the animals were sacrificed with pentobarbital (60 mg/kg), and a blood sample was taken to measure triglyceride and total cholesterol levels. Fat tissue was also examined for histological studies.

Results: HFD consumption and corticosterone significantly increased cell size in pre-renal and gonadal fat pads. CR could reduce these variations in pre-renal fat dose dependently ($P<0.0001$). HFD also increased the lipid index, serum cholesterol, and triglyceride levels ($P<0.001$). CR does not improve serum cholesterol levels and fat index; however, it controls high serum triglyceride levels.

Conclusion: CR reduced fat cell size and body weight, although it had no beneficial effect on serum cholesterol levels.

Keywords: High-fat diet, Glucocorticoids, Crocin, Lipid

Citation: Ghafarian Hoseinzade Attar N, Nakhaee S, Farrokhfall Kh. [Evaluation of the effect of crocin on lipid profile in corticosterone-treated high-fat diet mice]. Journal of Translational Medical Research (J Transl Med Res). 2026; 33(2): 135-146. [Persian]

DOI http://doi.org/10.66224/JBUMS.33.2.135

Received: January 15, 2026 **Revised:** May 20, 2026 **Accepted:** May 27, 2026

Copyright © 2026, Journal of Translational Medical Research. This open-access article is available under the Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 (CC BY-NC 4.0) International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which allows for the copying and redistribution of the material only for noncommercial purposes, provided that the original work is properly cited.

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.135]

مقاله اصیل پژوهشی

ارزیابی اثر کروسین بر پروفایل چربی‌ها در موش‌های تحت درمان با رژیم پرچرب دریافت‌کننده کورتیکواسترون

نازنین غفاریان حسین‌زاده عطار[۱]، سمانه نخعی[۲]، خدیجه فرخ‌فال[۲]*

چکیده

زمینه و هدف: کروسین مشتق از زعفران اثرات مفید در متابولیسم چربی دارد. با توجه به این‌که تاکنون مطالعات محدودی راجع به اثرات حفاظتی در مقابل عوارض متابولیکی گلوکوکورتیکوئیدها انجام شده است و کروسین نیز در پیش‌گیری از آسیب‌های کبدی می‌تواند مؤثر باشد، در این مطالعه اثر کروسین بر تغییرات متابولیسم چربی و بافت چربی ناشی از مصرف همزمان رژیم غذایی پرچرب و کورتیکواسترون در موش‌های نر، ارزیابی شد.

روش تحقیق: این مطالعه تجربی بر روی ۳۰ موش کوچک نر ۸ هفتهٔ در ۵ گروه مساوی انجام شد. گروه‌ها شامل کنترل، رژیم پرچرب، گلوکوکورتیکوئید + رژیم پرچرب، گلوکوکورتیکوئید + رژیم پرچرب + کروسین ۵۰mg/kg و گروه گلوکوکورتیکوئید + رژیم پرچرب + کروسین ۱۰۰mg/kg بود. مدت مطالعه ۱۳ هفته بود که دو گروه آخر از هفتهٔ ۸ تا ۱۳ کروسین به‌صورت داخل‌صفاقی روزانه دریافت کردند. در پایان مطالعه پس از مرگ (پنتوباربیتال ۶۰mg/kg)، نمونهٔ خون جهت سنجش سطح سرمی تری‌گلیسرید و کلسترول اخذ شد. بافت چربی برای مطالعات بافت‌شناسی برداشته شد.

یافته‌ها: مصرف رژیم پرچرب و کورتیکواسترون سبب افزایش معنی‌دار اندازه سلول‌های چربی پیش‌کلیوی و گنادال شد و کروسین توانست این تغییرات را در مورد چربی پره‌رنال به‌صورت وابسته به دوز کاهش دهد (P<۰/۰۰۰۱). رژیم پرچرب سبب افزایش اندکس چربی، کلسترول و تری‌گلیسرید سرم شد (P<۰/۰۰۱). کروسین نتوانست سطح کلسترول و اندکس چربی را بهبود دهد ولی مانع افزایش تری‌گلیسیرید شد.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج مطالعه حاضر، کروسین توانست سبب کاهش اندازه سلول‌های بافت چربی شده؛ اما در عین حال روی سطح کلسترول سرم اثر مفیدی نشان نداد.

واژه‌های کلیدی: رژیم پرچرب، گلوکوکورتیکوئید، کروسین، چربی

مجله "تحقیقات پزشکی ترجمانی". ۱۴۰۵؛ ۳۳ (۲): ۱۴۶-۱۳۵.

دریافت: ۱۴۰۴/۱۰/۲۵ **ویرایش:** ۱۴۰۵/۰۲/۳۰ **پذیرش:** ۱۴۰۵/۰۳/۰۶

[۱] کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[۲] مرکز تحقیقات مسمومیت‌ها و سوءمصرف مواد، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

***نویسنده مسئول: خدیجه فرخ‌فال**

آدرس: خراسان جنوبی- بیرجند- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- دانشکده پزشکی

تلفن: ۰۹۱۵۵۶۱۰۰۲۱ پست الکترونیکی: kfarrokhfall@yahoo.com

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.135]

مقدمه

تخمین زده می‌شود که حدود یک چهارم مردم دنیا کبد چرب دارند که ۲۵٪ این افراد (۶/۳٪ افراد سالم) استئاتوزیس کبدی دارند و باز درصد کمی سیروز دارند. این سه پاتولوژی یعنی کبد چرب، استئاتوزیس کبدی غیرالکلی NASH (Non-alcoholic Steatohepatitis) و سیروز تحت عنوان NAFLD (Nonalcoholic Fatty Liver Disease) نامیده می‌شود که کبد چرب خفیف‌ترین فرم و همراه با تجمع چربی در کبد بوده و سیروز وخیم‌ترین است که همراه با نکروز سلولی است. استئاتوزیس نیز تجمع چربی همراه با سلول‌های التهابی است (۱).

گلوکوکورتیکوئیدها گروهی از هورمون‌های مشتق از کلسترول هستند که از غدد آدرنال ترشح می‌شوند و در طیف وسیعی از فرایندهای متابولیک، ضدالتهابی و سرکوب سیستم ایمنی نقش دارند . گلوکوکورتیکوئیدها به عنوان مهم‌ترین مدیاتورهای التهاب سیستمیک در نظر گرفته می‌شوند و در ایجاد هومئوستاز بدن نقش حیاتی دارند؛ به‌طوری‌که این هورمون‌ها بین مدیاتورهای پیش برنده التهاب و نیز مدیاتورهای التهابی تعادل برقرار می‌کنند؛ تعادلی که ممکن است به دلیل بیماری‌های مختلف بر هم خورد . اثرات گلوکوکورتیکوئیدها از طریق فعال شدن رسپتور داخل سلولی مربوطه اعمال می‌شود . وقتی رسپتور غیرفعال است در داخل سیتوپلاسم قرار دارد، اما وقتی توسط لیگاند مربوطه فعال می‌شود به داخل غشای سلول رفته و با تعامل با عناصر پاسخ منجر به تغییرات ژنومی می‌شود که در نهایت بیان پروتئین‌ها را تغییر می‌دهد. هم‌چنین شواهدی مبنی بر پاسخ فوری غیرژنومی گلوکوکورتیکوئیدها نیز وجود دارد . اثرات سیستمیک گلوکوکورتیکوئیدها ناشی از تأثیر چند جانبه این هورمون‌ها بر روی کبد، عضله اسکلتی، بافت چربی و نیز عملکرد پانکراس است (۲). گلوکوکورتیکوئیدها بر روی متابولیسم مواد مختلف اثر می‌گذارند، به‌طوری‌که منجر به مهار گلوکونئوژنز و تعدیل انباشت و ذخیره چربی می‌شوند. هم‌چنین گلوکوکورتیکوئیدها نقش مهمی در مهار فرایندهای التهابی در پاسخ به آسیب دارند (۳). علاوه بر این‌ها گلوکوکورتیکوئیدها در تنظیم فشار خون، جذب استخوانی، چرخه سلولی و هومئوستاز انرژی نیز دخیل هستند (۴).

افزایش سطح گلوکوکورتیکوئیدها در شرایط استرس منجر به آزاد شدن سوبستراهای انرژی بدن به منظور تأمین نیازهای متابولیک شرایط استرس می‌شود. بالابودن طولانی مدت گلوکوکورتیکوئیدها منجر با کاهش ترموژنز منجر به چاقی و تجمع چربی در بدن می‌شود (۵). هم‌چنین گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند سبب افزایش اسیدهای چرب آزاد در بدن شوند که علت آن به تحریک لیپوژنز و ترشح VLDL (Very Low Density Lipoprotein)از کبد در کنار افزایش فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز برمی‌گردد (۶). گلوکوکورتیکوئیدها، بسته به دوز و مدت زمان مواجهه با آن‌ها، می توانند هم اثرات لیپولیتیک و هم اثرات آنتی‌لیپولیتیک در آدیپوسیت‌ها داشته باشند (۶). شواهد حاصل از مطالعات قبلی نشان داده‌اند که گلوکوکورتیکوئیدها بیان آنزیم‌های لیپاز، از قبیل ATGL (Adipose Triglyceride Lipase) و HSL (Hormone-Sensitive Lipase) را از طریق اثرات ژنومی افزایش می‌دهند که منجر به افزایش لیپولیز می‌شود (۶)؛ اگرچه دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند لیپولیز را مهار کرده و منجر به افزایش تجمع لیپید شوند (۶). سطوح افزایش یافته و یا فعال‌سازی گلوکوکورتیکوئیدها در بافت چربی شکم از طریق افزایش فعالیت 11βHSD1 (11-β Hydroxy Steroid Dehydrogenase 1) یا بیان رسپتور گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است در تقویت اثرات آنتی‌لیپولیتیک گلوکوکورتیکوئیدها نقش داشته باشد که توجیه کننده تجمع لیپیدها و عدم تجزیه تری‌گلیسیریدهاست (۶). به نظر می‌رسد هر دو مکانیسم‌های پرولیپولیتیک و آنتی‌لیپولیتیک وجود دارند، اما یکی از این دو گروه نقش پررنگ‌تری را بسته به میزان ذخیره چربی و هم چنین دوز و مدت زمان مواجهه با گلوکوکورتیکوئیدها دارند (۶). این موضوع می‌تواند توجیه‌کننده اثرات متفاوت گلوکوکورتیکوئیدها در بافت‌های محیطی و احشایی باشد. گلوکوکورتیکوئیدها هم با مکانیسم‌های تولید بافتی، در قبل از اتصال به رسپتور و هم بعد از اتصال به رسپتور که اثرات فیزیولوژیک آن ظاهر می‌شود، متابولیسم چربی‌ها را به‌ویژه در سلول‌های کبدی و چربی متأثر می‌نمایند؛ به‌طوری‌که منجر به تجزیه چربی‌ها در بافت چربی شده و از طرفی باعث کاهش

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.135]

اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد می‌شوند. بنابراین تحویل اسیدهای چرب از ورید باب به کبد افزایش یافته و به دنبال استریفیکاسیون مجدد در کبد رسوب می‌نماید (۶).

دو مشخصه متابولیک قابل توجه که معمولاً با NAFLD همراه هستند، مقاومت به انسولین (IR) و افزایش تحویل یا عرضه اسیدهای چرب به کبد است که عمدتاً به چاقی ناشی از مصرف مواد غذایی با انرژی بالا و سبک زندگی بی‌تحرک مدرن مربوط است. چندین دهه است که رژیم پرچرب برای ایجاد مدل چاقی، اختلال در چربی‌های خون و مقاومت به انسولین در جوندگان کاربرد دارد. عوارض ناشی از رژیم پرچرب نشانگر سندرم متابولیک انسانی است. انواع مختلف رژیم پر چرب با نسبت چربی بین ۶۰٪-۲۰٪ انرژی از چربی و نیز چربی با منشأ گیاهی مثل روغن زیتون، آفتابگردان، ذرت، سویا و نارگیل یا حیوانی مثل چربی خوک یا شکم گاو استفاده می‌شود . تغذیه طولانی‌مدت رت‌ها با رژیم پر چرب منجر به افزایش وزن می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که ۱۳ هفته تیمار با رژیم پرچرب برای ایجاد تغییرات متابولیک در موش کوچک آزمایشگاهی مناسب است (۷, ۸). در یک مطالعهٔ مقایسه‌ای که نژادهای مختلف موش کوچک آزمایشگاهی را با یک‌دیگر مقایسه کرده بود، نشان داده شد که موش‌های کوچک آزمایشگاهی از نژاد BALB/c (مشابه مطالعهٔ حاضر) وقتی که به مدت ۱۰ هفته با رژیم پرچرب تغذیه شدند، علایم مقاومت به انسولین، اختلالات چربی و هم‌چنین آسیب کبدی را از خود نشان دادند (۹).

کروسین یکی از ترکیبات محلول در آب زعفران است که ساختار crocetin di-gentiobiose ester دارد (۱۰). مطالعات فارماکولوژیک متعددی اثرات گسترده آنتی‌اکسیدانی (۱۱)، آنتی‌آترواسکلروتیک (۱۲)، ضدالتهابی (۱۱) و متابولیک (۱۳) کروسین را نشان داده‌اند. بر اساس یک مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز، زعفران و کروسین قادر به تنظیم پروفایل لیپیدی سرم در بیماران مبتلا به بیماری‌های متابولیک هستند؛ به‌طوری‌که منجر به افزایش HDL، کاهش LDL، کاهش کلسترول تام و کاهش تری‌گلیسیرید می‌شوند (۱۳). هم‌چنین نشان داده شده است که کروسین قادر به بهبود پروفایل لیپیدی مختل شده در سندرم متابولیک می‌باشد (۱۴). کروسین منجر به مهار بیان mRNAهای ژن‌های مرتبط با لیپوژنز می‌شود که شامل sterol regulatory element binding protein-1c، peroxisome proliferator-activated receptor γ، fatty acid synthase، stearoyl-CoA desaturase 1، diacylglycerol acyltransferase 1 است. هم چنین کروسین منجر به افزایش بیان mRNAهای ژن‌های درگیر در تنظیم بتااکسیداسیون اسیدهای چرب می شود که شامل PPARα، acyl-CoA oxidase 1، carnitine palmitoyltransferase 1 و hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2-۳ است (۱۵). فعال شدن AMPK در اثرات محافظتی کروسین در مقابل سوءعملکرد متابولیک گلوکز و چربی نقش دارد (۱۶). به‌طور خلاصه، کروسین می‌تواند منجر به مهار لیپوژنز و افزایش بتااکسیداسیون اسیدهای چرب شود که نهایتاً بهبود کبد چرب و سوءعملکرد متابولیک را به دنبال دارد. بدین ترتیب، کروسین می‌تواند به عنوان یک گزینه احتمالی برای درمان بالینی NAFLD و بیماری‌های متابولیک مرتبط اسفاده شود (۱۵).

با توجه به روند روبه‌رشد مصرف گلوکوکورتیکوئیدها برای درمان طیف وسیعی از بیماری‌های التهابی و اتوایمیون، بررسی مشکلات و اختلالات متابولیکی ناشی از تجویز این داروها ضروری به نظر می‌رسد. بیش از ۷۰٪ بیماران پروفایل عوارض جانبی سیستمیک این داروها را تجربه می‌نمایند. این عوارض شبه‌کوشینگی عبارتند از چاقی مرکزی، میوآتروفی پروگزیمال، پرفشاری خون، نازک‌شدن پوست، استئوپروزیس، استئاتوزیس کبدی، مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲. از طرفی موارد متابولیکی مرتبط با متابولیسم چربی‌ها و چاقی معضل جوامع امروزی است. تاکنون شناخته شده است که مصرف گلوکوکورتیکوئیدها در جوندگان هم منجر به NAFLD می‌شود. مکانیسمی که منجر به NAFLD و عوارض متابولیکی ناشی از مصرف گلوکوکورتیکوئیدها می‌شود. علاوه بر افزایش سطح سرمی کورتیزول، به کورتیزول در دسترس در بافت‌های محیطی مثل کبد و بافت چربی نیز بستگی دارد (۱۷). در عین حال تاکنون مطالعات محدودی راجع به اثر بخشی مداخلات

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.135]

حفاظتی کروسین در مقابل عوارض متابولیکی گلوکوکورتیکوئیدها و به ویژه NAFLD انجام شده است.

با توجه به مصرف درمانی روزافزون گلوکورتیکوئیدها و اثرات وسیع و متنوع آن بر متابولیسم چربی‌ها و این که کروسین نیز به عنوان یکی از استراتژی‌های درمانی در بهبود پروفایل لیپیدی مختل شده در آسیب‌های کبدی ناشی از مصرف رژیم پرچرب می‌تواند کارایی داشته باشد، در این مطالعه اثر کروسین بر متابولیسم چربی‌ها در موش‌هایی تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید ارزیابی شد.

روش تحقیق

این این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بیرجند تأیید شده است و با کد اخلاق IR.BUMS.REC.1401.187 در سامانه اخلاق در مطالعات زیست پزشکی قابل ردیابی است. مطالعه حاضر یک مطالعه تجربی است که بر روی ۳۰ موش کوچک نر ۸ هفتهٔ ۲۵ تا ۳۰ گرمی که بطور تصادفی در ۵ گروه ۶ تایی قرار گرفتند، انجام شد. بعد از یک هفته سازش با محیط آزمایشگاه، مداخلهٔ درمانی به‌صورت زیر شروع شد:

۱. گروه کنترل: در مدت مطالعه دسترسی آزاد به آب و غذای معمولی داشتند.

۲. گروه رژیم پرچرب (HFD, High Fat Diet): به مدت ۱۳ هفته دسترسی آزاد به آب داشته و خوراک داشته و خوراک حاوی ۲۵٪ وزنی چربی داشته است (۱۸).

۳. گروه گلوکوکورتیکوئید+ رژیم پرچرب (HFD + cortico): به مدت ۸ هفته دسترسی آزاد به آب و رژیم پرچرب (۲۵٪ وزنی) داشتند. بعد از آن، به مدت ۵ هفتهٔ دیگر رژیم پرچرب ادامه یافت و به آب آشامیدنی ۱۰۰ µg/ml کورتیکوسترون اضافه گردید (۱۷). کورتیکواسترون (Catalog No; C2505) و کروسین (Catalog No; 17304) از شرکت سیگما (Sigma-Aldrich) تهیه شد.

۴. گروه HFD + گلوکوکورتیکوئید+ کروسین ۵۰ mg/kg (HFD + cortico + CR 50): در مدت ۸ هفته دسترسی آزاد به آب و رژیم پرچرب (۲۵٪ وزنی) داشتند. بعد از آن، به مدت ۵ هفتهٔ دیگر رژیم پرچرب ادامه یافت و به آب آشامیدنی ۱۰۰ µg/ml کورتیکوسترون اضافه گردید (۱۷). به‌علاوه، از هفتهٔ هشتم تا سیزدهم روزانه ۵۰ mg/kg کروسین به‌صورت داخل‌صفاقی دریافت کردند (۱۹).

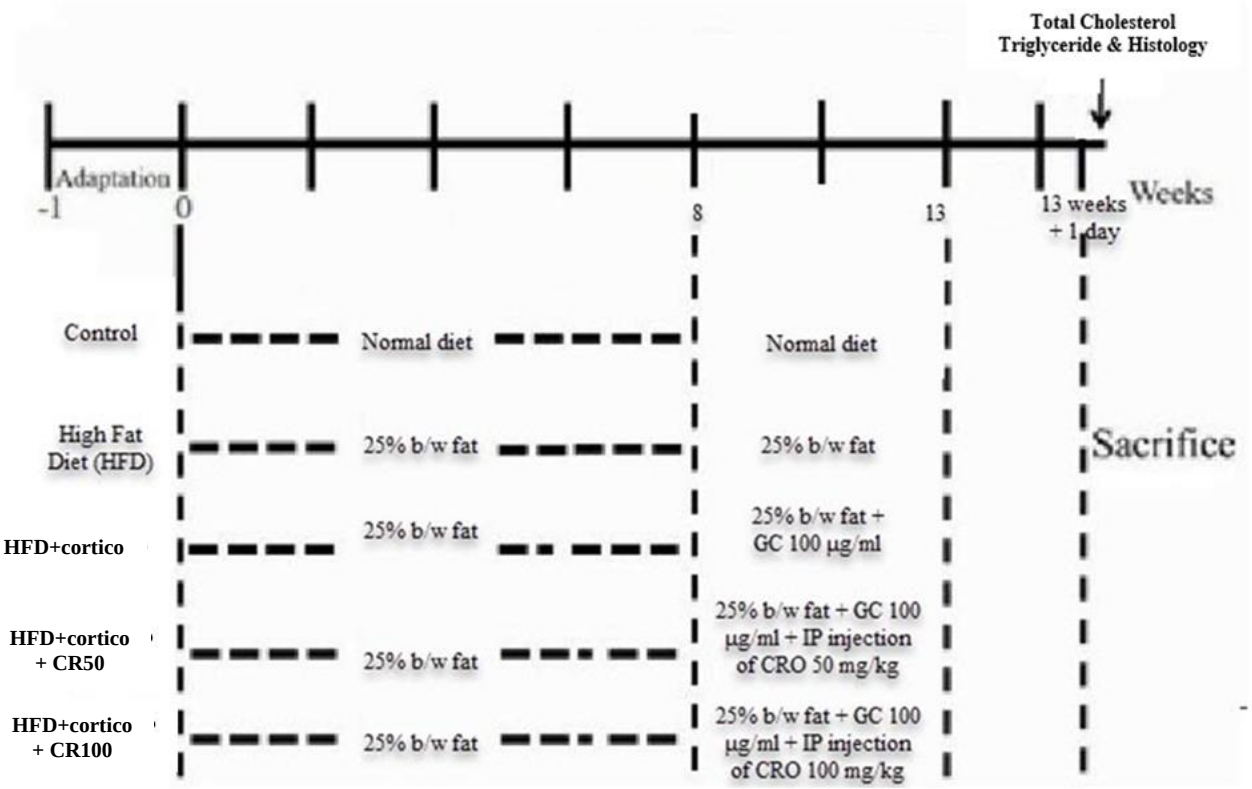
۵. گروه HFD +گلوکوکورتیکوئید + کروسین ۱۰۰ mg/kg (HFD + cortico + CR 100): در مدت ۸ هفته دسترسی آزاد به آب و رژیم پرچرب (۲۵٪ وزنی) داشتند. بعد از آن، به مدت ۵ هفتهٔ دیگر رژیم پرچرب ادامه یافت و به آب آشامیدنی ۱۰۰ µg/ml کورتیکوسترون اضافه گردید (۱۷). به‌علاوه، از هفتهٔ هشتم تا سیزدهم روزانه ۱۰۰ mg/kg کروسین به‌صورت داخل‌صفاقی دریافت کردند (۱۹).

معمولاً برای ایجاد چاقی، مقاومت به انسولین و ایجاد اختلالات در لیپیدهای خون در مدل‌های حیوانی (موش کوچک آزمایشگاهی)، از رژیم‌های غذایی پرچرب (۴۵ درصد کالری از منبع چربی) و یا خیلی پرچرب (۶۰ درصد کالری از منبع چربی) استفاده می‌شود (۲۰). براساس مطالب فوق، در این مطالعه از رژیم پرچرب تأمین‌کنندهٔ ۴۵ درصد کالری از منبع چربی به مدت ۱۳ هفته استفاده شد. در رژیم معمولی غذای حیوانات آزمایشگاهی بین ۸ الی ۱۱ درصد انرژی از منبع چربی تأمین می‌شود (۲۰). در مطالعهٔ حاضر، ۲۵ گرم روغن به ۷۵ گرم غذای استاندارد (حاوی ۸۰۰ میلی‌گرم چربی پایه براساس اظهار تولیدکننده) اضافه شد. با این حساب، هر ۱۰۰ گرم غذای پرچرب تهیه‌شده به این روش حاوی حدود ۲۶ درصد وزنی چربی، ۷۲ درصد وزنی مجموع کربوهیدرات و پروتئین، و حدود ۲ درصد موادمعدنی نظیر نمک، خاکستر و اسیدآمینه‌های ضروری و ویتامین‌ها است. بنابراین در رژیم پرچرب پیشنهادی حدود ۴۵ درصد (۴۴/۸۲ ٪) انرژی از منبع چربی تأمین می‌شود. نمودار یک روش کار را نشان می دهد.

در پایان هفته سیزدهم، به دنبال یک شب ناشتایی، حیوانات با پنتوباربیتال ۶۰ mg/kg بی‌هوش شدند. سپس توزین شده و نمونه خون برای اندازه‌گیری کلسترول توتال و تری‌گلیسیرید از قلب گرفته شد. در نهایت توده چربی پیش‌کلیوی و گنادال جدا شده و توزین گردید (نمودار ۱). مجموع وزن چربی پیش کلیوی و گنادال به وزن کل بدن بر حسب درصد به‌عنوان اندیس چربی بدن محاسبه گردید

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.135]

که شاخص آدیپوسیتی یا چاقی است. بافت چربی برای بافت‌شناسی در فرمالین ۱۰٪ نگه‌داری شد. پروفایل لیپیدی با دستگاه تمام اتومات در آزمایشگاه تشخیص طبی سنجیده شد. سلولی‌های چربی بعد از رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین/ائوزین تحت برش‌های ۱۵ میکرونی قرار گرفتند و اندازه سلول‌های چربی سنجیده شد. قابل ذکر است که اندازه برش ۱۵۰–۱۰ میکرون تأثیری بر سایز سلول‌ها ندارد . ولی برای یکسان‌سازی همه برش‌ها ۱۵ میکرونی بودند و از هر دو توده چربی برش تهیه شد.



نمودار ۱- مراحل انجام کار

روش تجزیه‌وتحلیل داده‌ها

به منظور تحلیل آماری از نرم‌افزار Prism نسخه ۹ استفاده شد. نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار (SD) بیان شد. نرمالیته داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف–اسمیرنوف بررسی شد. برای مقایسه بین گروه‌ها در صورت نرمال بودن داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و در غیر این صورت از آزمون ناپارامتریک آن (آزمون کروسکال والیس) استفاده شد. در صورت معنی‌داری برای مقایسه بین دو گروه، تست تعقیبی بن فرونی به‌کار رفت. سطح معناداری نیز در این مطالعه P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

براساس نتایج مطالعه حاضر (جدول ۱)، سطح کلسترول تام و تری‌گلیسرید در گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (P<۰/۰۰۱) هم‌چنین سطح کلسترول تام در گروه‌های دریافت‌کننده رژیم غذایی پرچرب توأم با کورتیکوسترون که تحت تیمار با کروسین با دوزهای ۱۰۰ mg/kg و ۵۰ قرار گرفته بودند، در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود (P<۰/۰۰۱)، امّا روند مشابهی در مورد تری‌گلیسرید مشاهده نشد (P>۰/۰۵). از نظر شاخص چربی نیز چنانچه در جدول ۱ آمده است گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب و گروه دریافت‌کننده رژیم غذایی

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.135]

پرچرب توأم با کورتیکوسترون که تحت تیمار با کروسین با دوز mg/kg ۱۰۰ قرار گرفته بودند، اندیس بالاتری را در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند (به‌ترتیب P=۰/۰۲۹ و P=۰/۰۳۶) لازم به ذکر است تیمار موش‌ها با هیچ‌کدام از دوزهای mg/kg ۱۰۰ و ۵۰ کروسین نتوانست منجر به تغییر معنی‌دار سطح کلسترول تام، تری‌گلیسرید و نیز اندیس چربی در مقایسه با گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب توأم با کورتیکوسترون شود (P>۰/۰۵).

جدول ۱- تعیین و مقایسهٔ میانگین سطوح کلسترول تام و تری‌گلیسرید و اندیس چربی در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر / گروه	Control	HFD	HFD + Cortico	HFD + Cortico + CR50	HFD + Cortico + CR100
کلسترول تام (mg/dl)	۷۴/۱۷ ± ۱۱/۱۴	۱۲۸/۰ ± ۱۳/۶۷***	۱۲۵/۳ ± ۱۵/۹۰	۱۲۶/۰ ± ۲۰/۲۱***	۱۳۳/۳ ± ۱۶/۷۵***
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۵۷/۲۰ ± ۱۸/۸۳	۱۰۷/۰ ± ۹/۰۱***	۸۰/۸۰ ± ۱۵/۷۹	۶۳/۳۳ ± ۱۶/۳۵	۵۹/۸۰ ± ۱۶/۴۸
شاخص چربی (٪)	۱/۶۸ ± ۰/۷۳	۳/۸۸ ± ۱/۶۶*	۳/۴۲ ± ۱/۴۴	۲/۶۶ ± ۰/۵۵	۳/۳۵ ± ۰/۵۶*

داده ها به صورت Mean ± Standard Deviation (SD) نمایش داده شده‌اند. سطح معنی‌داری بین گروه‌ها: P<0.05, ***P<0.001*: در مقایسه با گروه کنترل. شاخص چربی (٪) به صورت درصد نسبت وزن توده چربی به وزن بدن بیان شده است. Cortico: کورتیکواستروئید؛ HFD: رژیم پرچرب؛ CR50: کروسین با دوز mg/kg ۵۰؛ CR100: کروسین با دوز mg/kg ۱۰۰.

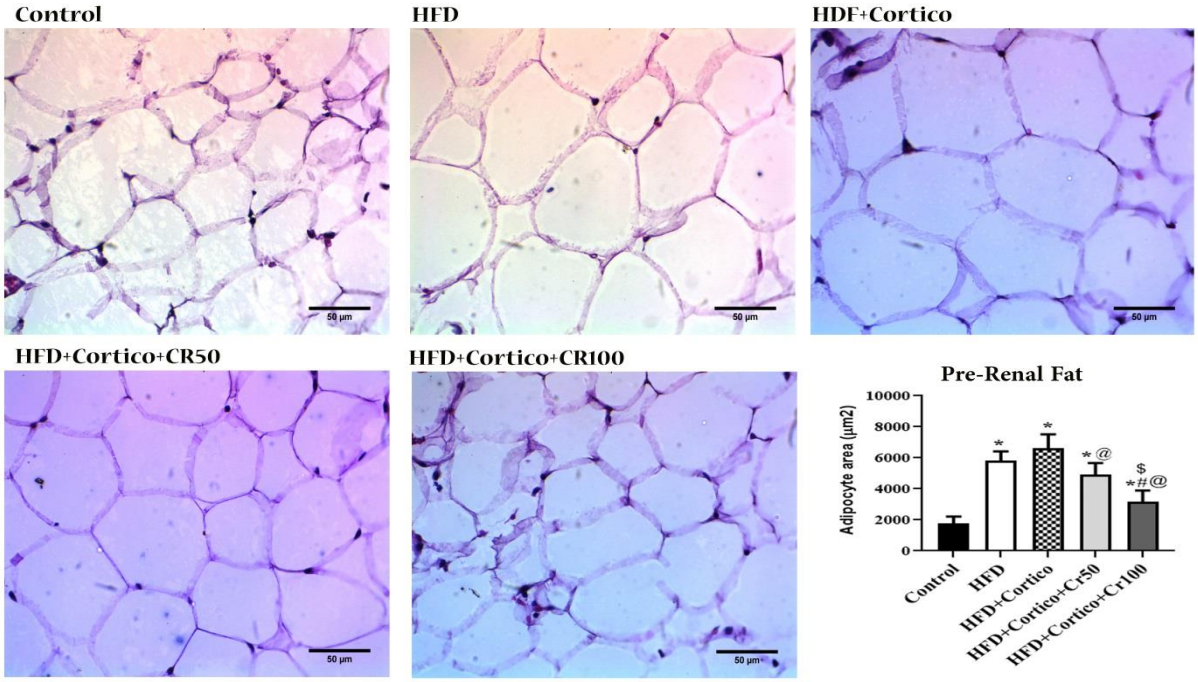
نتایج مربوط به بررسی اندازه سلول‌های چربی (مساحت سطح مقطع) در بین گروه‌های مختلف به‌تفکیک چربی‌های ناحیه پیش‌کلیوی و گنادال در قالب تصاویر ۱ و ۲ ارائه شده‌است. براساس نتایج، تیمار موش‌ها با دوزهای mg/kg ۱۰۰ و ۵۰ کروسین نتوانست منجر به تغییر معنی‌داری در اندازه سلول‌های چربی گنادال شود (P>۰/۰۵) (تصویر ۲)، اما منجر به کاهش معنی‌دار اندازه سلول‌های چربی پیش‌کلیوی در مقایسه با گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب به‌همراه کورتیکوسترون گردید (P<۰/۰۵) (تصویر ۱)، جدول ۲ به‌تفضیل به بررسی اندازه سلول‌های چربی پیش‌کلیوی و گنادال و مقایسه معنی‌داری بین گروه‌های مختلف می‌پردازد.

جدول ۲- تعیین و مقایسهٔ اندازه سلول‌های چربی پیش‌کلیوی و گنادال در گروه‌های مورد مطالعه

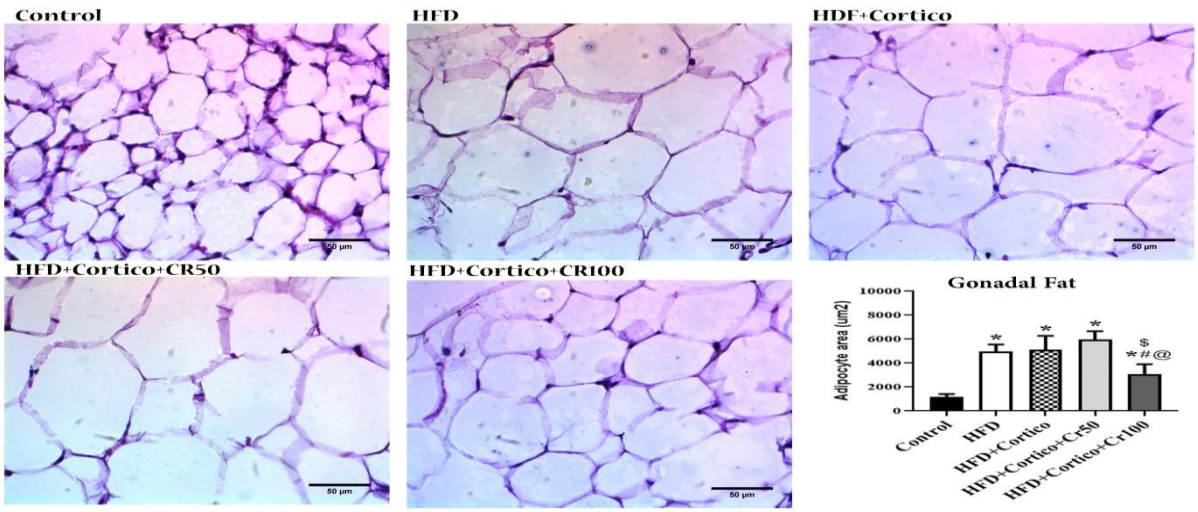
متغیر / گروه	Control	HFD	HFD + Cortico	HFD + Cortico + CR50	HFD + Cortico + CR100
اندازه چربی پیش‌کلیوی (μm^2)	۱۷۶۰/۰ ± ۴۴۹/۱	۵۸۲۹/۰ ± ۵۸۶/۸***	۶۶۲۰/۰ ± ۸۹۷/۰***	۴۹۰۶/۰ ± ۷۶۴/۱***&&	۳۱۶۸/۰ ± ۷۲۰/۵***###&&&$
اندازه چربی گنادال (μm^2)	۱۱۹۶/۰ ± ۲۲۱/۱	۴۹۶۶/۰ ± ۵۸۷/۹*	۵۱۲۸/۰ ± ۱۱۵۲/۰*	۵۹۶۲/۰ ± ۷۰۶/۰*	۳۰۵۶/۰ ± ۸۴۹/۵$

داده ها به صورت میانگین ±انحراف استاندارد نمایش داده شده‌است. Cortico: کورتیکواستروئید؛ HFD: رژیم پرچرب؛ CR50: کروسین با دوز mg/kg ۵۰؛ CR100: کروسین با دوز mg/kg ۱۰۰. *: معنی‌داری P<۰/۰۵، ***؛ P<۰/۰۰۱ در مقایسه با کنترل. ###؛ P<۰/۰۰۱ در مقایسه با HFD. &&؛ P<۰/۰۱، &&&؛ P<۰/۰۰۱ در مقایسه با HFD+cortico. $؛ P<۰/۰۵ در مقایسه با HFD + Cortico + CR50.

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.135]



تصویر ۱- نمای میکروسکوپی بافت چربی پیش‌کلیوی در گروه‌های مورد مطالعه. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر، نوار مقیاس=۵۰ میکرومتر. سایز سلول‌های چربی به‌صورت میانگین و انحراف معیار (میکرومتر مربع) در قالب نمودار ارائه شده است. سایز سلول ها با نرم افزار image j که با لام هموسیتومتر با دقت ۰.۰۱ میکرومتر کالیبره شده بود اندازه گیری شد. داده ها به صورت میانگین ±انحراف استاندارد نمایش داده شده‌است. علامت ستاره (*) نشان‌دهنده وجود تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل، علامت نشان‌دهنده # تفاوت معنی‌دار با گروه HFD، علامت نشان‌دهنده @ تفاوت معنی‌دار با گروه HFD + Cortico و علامت $ نشان‌دهنده وجود تفاوت معنی‌دار با گروه HFD + Cortico + CR50 می‌باشد. Cortico: کورتیکواستروئید؛ HFD: رژیم پرچرب؛ CR50: کروسین با دوز ۵۰ mg/kg؛ CR100: کروسین با دوز ۱۰۰ mg/kg.



تصویر ۲- نمای میکروسکوپی بافت چربی گنادال در گروه‌های مورد مطالعه. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر، نوار مقیاس=۵۰ میکرومتر. اندازه سلول‌های چربی به‌صورت میانگین و انحراف معیار (میکرومتر مربع) در قالب نمودار ارائه شده است. داده ها به صورت میانگین ±انحراف استاندارد نمایش داده شده‌است. علامت ستاره (*) نشان‌دهنده وجود تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل، علامت نشان‌دهنده # تفاوت معنی‌دار با گروه HFD، علامت نشان‌دهنده @ تفاوت معنی‌دار با گروه HFD + Cortico و علامت $ نشان‌دهنده وجود تفاوت معنی‌دار با گروه HFD + Cortico + CR50 می‌باشد. Cortico: کورتیکواستروئید؛ HFD: رژیم پرچرب؛ CR50: کروسین با دوز ۵۰ mg/kg؛ CR100: کروسین با دوز ۱۰۰ mg/kg.

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.135]

بحث

با با توجه به روند روبه‌رشد مصرف گلوکوکورتیکوئیدها برای درمان طیف وسیعی از بیماری‌های التهابی و اتوایمیون، بررسی مشکلات و اختلالات متابولیکی ناشی از تجویز این داروها ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به اثرات وسیع و متنوع گلوکوکورتیکوئیدها بر متابولیسم چربی‌ها و این که تاکنون مطالعات محدودی راجع به اثربخشی مداخلات حفاظتی در مقابل اثرات مضر گلوکوکورتیکوئیدها در متابولیسم چربی‌ها انجام شده است و کروسین نیز به‌عنوان یکی از استراتژی‌های درمانی در بهبود پروفایل لیپیدی مختل‌شده در آسیب‌های کبدی ناشی از مصرف رژیم پرچرب ممکن است کارایی داشته باشد، در این مطالعه ما اثر کروسین را بر متابولیسم چربی‌ها در موش‌هایی که تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید قرار گرفته بودند ارزیابی کردیم.

براساس نتایج مطالعه حاضر، تیمار موش‌ها با کروسین با دوزهای ۱۰۰ mg/kg و ۵۰ نتوانست منجر به کاهش معنی‌دار سطح کلسترول تام، تری‌گلیسرید و نیز اندیس چربی در مقایسه با گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب توأم با کورتیکواسترون شود. هم‌چنین این مطالعه نشان داد تیمار موش‌ها با دوزهای mg/kg ۱۰۰ و ۵۰ کروسین نتوانست منجر به تغییر معنی‌داری در اندازه سلول‌های چربی گنادال شود، اما منجر به کاهش معنی‌دار اندازه سلول‌های چربی پیش‌کلیوی در مقایسه با گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب به‌همراه کورتیکوسترون گردید. کروسین، مهم‌ترین ماده تشکیل دهنده زعفران است که به عنوان یک کاروتنوئید، محلول در آب شناخته می شود. برای این ماده اثرات و خواص متعددی در متون پیشین ارائه شده است از جمله خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، تنظیم متابولیسم لیپید، ضدتومور، تقویت حافظه، ضدافسردگی، محافظت از کبد و همچنین اثرات محافظتی از قلب و عروق (۲۱–۲۳). این بتاکاروتن محلول در آب به دلیل داشتن بخش قندی، دارای خواص مهار رادیکال‌های آزاد است و آن را به یک آنتی‌اکسیدان قوی گیاهی تبدیل می‌کند. علاوه بر این، مطالعات اخیر نشان می‌دهد که کروسین می‌تواند متابولیسم لیپید را تعدیل کند، پروفایل لیپیدی را بهبود بخشد و به‌طور بالقوه از عوارض عروقی وابسته به دیس‌لیپیدمی جلوگیری کند. این‌گونه پیشنهاد شده است که اثرات مفید کروسین در بهبود اختلالات متابولیک از طریق فعال کردن سیگنالینگ AMPK صورت می‌گیرد. به عبارتی مشخص گردیده است که AMPK متابولیسم گلوکز و لیپید را از طریق افزایش جذب گلوکز، اکسیداسیون اسیدهای چرب و بیوژنز میتوکندری تنظیم می‌کند و در عین حال سنتز اسیدهای چرب و کلسترول را مهار می‌کند (۲۲). از بررسی مطالعات مرتبط، می‌توان مکانیسم‌های تنظیم لیپید توسط کروسین را در سه حوزه اصلی جمع‌بندی نمود: آدیپوژنز و آدیپولیز، پراکسیداسیون لیپید و انتقال و متابولیسم لیپید و کلسترول. به همین منظور پیشنهاد می‌شود کروسین می‌تواند به عنوان یک عامل بالقوه برای کاهش چاقی و اختلالات متابولیکی مرتبط با آن مفید باشد (۲۱, ۲۲). برخلاف نتایج مطالعه حاضر، هاشمی و همکاران (۲۰۲۰) مطالعه‌ای با ترکیب روش‌های in vivo و in vitro بر روی سرطان پستان القاشده توسط T14 در موش و رده‌های سلولی MDA-MB-231 و MCF-7 سرطان پستان طراحی کردند و به بررسی اثرات کروستین و کروسین پرداختند. براساس نتایج این مطالعه، کروستین منجر به کاهش معنی‌دار سطح سرمی و بافتی کلسترول و تری‌گلیسرید در موش گردید. هم‌چنین کروسین قادر بود سطح سرمی و بافتی تری‌گلیسرید و نیز سطح بافتی کلسترول را در موش‌ها کاهش دهد. این پژوهشگران یافته‌های مشابهی را در رده‌های سلولی MDA-MB-231 و MCF-7 سرطان پستان نیز نشان دادند. لازم به ذکر است در مطالعه مذکور از دوز mg/kg ۱۵۰ کروسین استفاده شده است که این موضوع می‌تواند توجیه‌کننده تفاوت در یافته‌های دو مطالعه باشد. از طرف دیگر مطالعه ما بر روی مدل NAFLD و رژیم پرچرب انجام شده است، درحالی‌که مطالعه مذکور بر روی مدل مربوط به سرطان پستان به انجام رسیده است (۲۴). Xie و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه‌ای بر روی مدل اختلال متابولیسم لیپیدی و دیس‌بیوز میکروبی روده در اثر مواجهه مزمن با کورتیکواسترون نشان دادند وزن چربی گنادال در گروه‌های دریافت‌کننده کورتیکواسترون و نیز دریافت‌کننده کروسین با دوزهای mg/kg ۴۰ و ۲۰ تفاوت آماری معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.135]

نداشته است (۲۵). هم‌چنین پژوهشگران مذکور در مدل فوق به بررسی تغییرات سطح تری‌گلیسرید و کلسترول تام بافت کبد در گروه‌های مورد مطالعه پرداختند و نشان دادند سطح تری‌گلیسرید بافت کبد در گروه دریافت‌کننده کورتیکواسترون به‌طور معنی‌داری افزایش یافته بود که با استفاده از کروسین با دوز ۴۰ mg/kg این افزایش تعدیل شده بود. هم‌چنین سطح کلسترول تام بافت کبد در گروهی که تحت تیمار با کورتیکواسترون قرار گرفته بودند به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود که تیمار با کروسین منجر به بازیابی سطح کاهش‌یافته کلسترول تام کبدی در مقایسه با گروه کنترل شده بود. از نظر سطح سرمی تری‌گلیسرید و کلسترول تام نیز پژوهشگران شاهد افزایشی در متغیرهای مذکور در گروه تحت تیمار با کورتیکواسترون بودند که با استفاده از دوز ۴۰ mg/kg کروسین کاهش یافته بود (۲۵). یکی از علل تفاوت در اثربخشی مشاهده‌شده کروسین در مطالعه Xie و همکاران (۲۰۱۹) با مطالعه حاضر می‌تواند مربوط به استفاده از رژیم غذایی پرچرب در این مطالعه باشد. اگرچه دوز کروسین در مطالعه کنونی بالاتر بود (۱۰۰ mg/kg و ۵۰ در مقایسه با ۴۰ mg/kg و ۲۰)، اما علاوه بر کورتیکواسترون از رژیم غذایی پرچرب نیز در مدل موشی استفاده شد، درحالی‌که Xie و همکاران صرفاً از کورتیکواسترون برای ایجاد مدل موشی خود استفاده نمودند. بدین ترتیب می‌توان این فرضیه را مطرح کرد که در صورت استفاده توأم از رژیم غذایی پرچرب در کنار داروهای کورتونی، سطح آسیب به‌طور فزاینده‌ای افزایش می‌یابد و بهبود آن با استفاده از داروها و مکمل‌های گیاهی دشوارتر خواهد بود. انجام مطالعات بیشتر با درنظرگرفتن گروه‌های مختلف در جهت مقایسه به فهم دقیق‌تر این موضوع کمک خواهد کرد.

در مقایسه با نتایج مطالعه حاضر، در یک مدل هیپرلیپیدمی القاشده با رژیم غذایی پرچرب، کروسین باعث کاهش سطوح تری‌گلیسرید و کلسترول تام سرم شد که ابتدا در پی رژیم غذایی پرچرب افزایش یافته بودند (۲۶). هم‌چنان که نتایج متاآنالیز یک مطالعه مروری نظام‌مند نشان داد که مکمل کروسین می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی سطح کلسترول تام را کاهش دهد، درحالی‌که بر سطوح تری‌گلیسرید، LDL و HDL تأثیر چشم‌گیری نداشته باشد (۲۷). در این مطالعه کروسین توانست مانع هیپرتروفی سلول‌های چربی شود و آسیب متابولیکی ناشی از آدیپوسیتی را کاهش دهد.

یکی از نقاط قوت مطالعه حاضر درنظر گرفتن رژیم غذایی پرچرب در کنار مصرف خوراکی کورتیکوسترون و بررسی اثرات این مصرف همزمان بر روی متابولیسم لیپیدی و نیز وضعیت بافت‌شناسی بافت چربی بود. براساس بررسی به‌عمل‌آمده، در کم‌تر مطالعه‌ای به بررسی نقش توأم رژیم غذایی پرچرب در کنار مصرف کورتیکوسترون پرداخته شده است. در عین حال محدودیت‌هایی دارد که نیاز به مطالعات تکمیلی بیشتر به‌ویژه در زمینه بررسی شاخص‌های التهابی متابولیک و پراکسیداسیون لیپیدی و همچنین لیپولیز و مسیرهای مربوط به آن دارد. بعلاوه با توجه به تایید مبتنی بر شواهد مدل NAFLD و نه اثبات آزمایشگاهی آن، از تعمیم نتایج به بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) با احتیاط بیشتری استفاده شود.

نتیجه‌گیری

براساس نتایج مطالعه حاضر، تیمار موش‌ها با هیچ‌کدام از دوزهای ۱۰۰ mg/kg و ۵۰ کروسین نتوانست منجر به تغییر معنی‌دار سطح کلسترول تام، تری‌گلیسرید و اندیس چربی در مقایسه با گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب توأم با کورتیکوسترون شود. اگرچه دوز ۵۰ mg/kg کروسین نتوانست با تغییرات وزن موش‌ها ناشی از مواجهه با رژیم پرچرب و کورتیکواسترون جلوگیری کند، اما دوز ۱۰۰ mg/kg کروسین توانست مانع از افزایش وزن بدن حیوانات در مدل مذکور شود. به‌طور کلی گرچه کروسین تأثیری بر نیمرخ لیپیدی خون نداشت اما توانست با کاهش اندازه سلول‌های چربی و کاهش وزن با اثرات متابولیکی ارزشمندی ایجاد نماید. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده اثرات طولانی مدت تر کروسین مورد بررسی قرار گیرد. بعلاوه فعالیت آنزیم های کلیدی مسیر لیپوژنز نیز سنجش شود.

تقدیر و تشکّر

این مقاله منتج از پایان‌نامه مصوب پزشکی عمومی با کد رهگیری ۴۵۶۸۰۶ می‌باشد که با گرنت معاونت پژوهشی دانشگاه

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.135]

علوم پزشکی بیرجند اجرا شده است. از جناب آقای دکتر مهران حسینی به‌واسطه مشارکت در اجرای مدل و مطالعات بافت شناسی قدردانی می‌گردد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر پس از تأیید شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بیرجند با کد IR.BUMS.REC.1401.187 انجام شد.

حمایت مالی

این مقاله با گرنت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند اجرا شده است.

مشارکت نویسندگان

خدیجه فرخفال مطالعه را طراحی نموده است. سمانه نخعی، نازنین غفاریان حسین‌زاده عطار اجرا نموده و خدیجه فرخفال در اجرا همکاری داشته است. خدیجه فرخفال و سمانه نخعی داده‌ها را آنالیز نمودند. پیش‌نویس مقاله توسط نازنین غفاریان حسین‌زاده عطار آماده گردید و خدیجه فرخفال و سمانه نخعی مقاله پیش‌نویس مقاله را اصلاح، تکمیل و ویرایش نمودند.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Peng C, Stewart AG, Woodman OL, Ritchie RH, Qin CX. Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Review of Its Mechanism, Models and Medical Treatments. Front Pharmacol. 2020;11:603926. DOI: 10.3389/fphar.2020.603926
2. Fardet L, Fève B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. Drugs. 2014;74(15):1731-45. DOI: 10.1007/s40265-014-0282-9
3. Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. Neuroimmunomodulation. 2015;22(1-2):20-32. DOI: 10.1159/000362724
4. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. Ann Rheum Dis. 2016;75(6):952-7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208916
5. Luijten IHN, Brooks K, Boulet N, Shabalina IG, Jaiprakash A, Carlsson B, et al. Glucocorticoid-Induced Obesity Develops Independently of UCP1. Cell Rep. 2019;27(6):1686-98.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.04.041
6. Opata AA, Cheesman KC, Geer EB. Glucocorticoid Regulation of Body Composition and Metabolism. In: Geer EB, editor. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease: Cushing's Syndrome and Beyond. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 3-26. URL: https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-62449-7
7. Duan Y, Zeng L, Zheng C, Song B, Li F, Kong X, et al. Inflammatory Links Between High Fat Diets and Diseases. Front Immunol. 2018;9:2649. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02649
8. Heyman L, Axling U, Blanco N, Sterner O, Holm C, Berger K. Evaluation of Beneficial Metabolic Effects of Berries in High-Fat Fed C57BL/6J Mice. J Nutr Metab. 2014;2014:403041. DOI: 10.1155/2014/403041
9. Li J, Wu H, Liu Y, Yang L. High fat diet induced obesity model using four strainsof mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR.Exp Anim. 2020;69(3):326-35. DOI: 10.1538/expanim.19-0148
10. Kim B, Lee KY, Park B. Crocin Suppresses Constitutively Active STAT3 Through Induction of Protein Tyrosine Phosphatase SHP-1. J Cell Biochem. 2017;118(10):3290-8. DOI: 10.1002/jcb.25980
11. Tayarani-Najaran Z, Hadipour E, Ramazani S, Taghizadeh L, Ramazani E. Antioxidant, anti-inflammatory and cytoprotective effects of crocin, a bioactive constituent of saffron, in Alzheimer's and Parkinson's diseases with a

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.135]

focus on molecular mechanisms: A systematic review. Avicenna J Phytomed. 2026;16(2):13-34. DOI: 10.22038/ajp.2025.26032

12. Zhang F, Liu P, He Z, Zhang L, He X, Liu F, et al. Crocin ameliorates atherosclerosis by promoting the reverse cholesterol transport and inhibiting the foam cell formation via regulating PPARγ/LXR-α. Cell cycle. 2022;21(2):202-18. DOI: 10.1080/15384101.2021.2015669
13. Roshanravan B, Samarghandian S, Ashrafizadeh M, Amirabadizadeh A, Saeedi F, Farkhondeh T. Metabolic impact of saffron and crocin: an updated systematic and meta-analysis of randomised clinical trials. Arch Physiol Biochem. 2022;128(3):666-78. DOI: 10.1080/13813455.2020.1716020
14. El-Fawal R, El Fayoumi HM, Mahmoud MF. Effects of diosmin and crocin on metabolic syndrome-associated cardio-vascular complications in rats.Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2019;392(12):1523-36. DOI: 10.1007/s00210-019-01700-8
15. Luo L, Fang K, Dan X, Gu M. Crocin ameliorates hepatic steatosis through activation of AMPK signaling in db/db mice.Lipids Health Dis. 2019;18(1):11. DOI: 10.1186/s12944-018-0955-6
16. Fang K, Gu M. Crocin Improves Insulin Sensitivity and Ameliorates Adiposity by Regulating AMPK-CDK5-PPARγ Signaling. Biomed Res Int. 2020;2020:9136282. DOI: 10.1155/2020/9136282
17. Morgan SA, McCabe EL, Gathercole LL, Hassan-Smith ZK, Larner DP, Bujalska IJ, et al. 11β-HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess.Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(24):E2482-91. DOI: 10.1073/pnas.1323681111
18. Ataie Z, Mehrani H, Ghasemi A, Farrokhfall K. Cinnamaldehyde has beneficial effects against oxidative stress and nitric oxide metabolites in the brain of aged rats fed with long-term, high-fat diet. J Funct Foods. 2019;52:545-51. DOI: 10.1016/j.jff.2018.11.038
19. Mesbahzadeh B, Hassanzadeh-Taheri M, Aliparast M-s, Baniasadi P, Hosseini M. The protective effect of crocin on cisplatin-induced testicular impairment in rats. BMC Urol. 2021;21(1):117. DOI: 10.1186/s12894-021-00889-2
20. Speakman JR. Use of high-fat diets to study rodent obesity as a model of human obesity. Int J Obes (Lond). 2019;43(8):1491-2. DOI: 10.1038/s41366-019-0363-7
21. Yaribeygi H, Maleki M, Rashid-Farrokhi F, Abdullahi PR, Hemmati MA, Jamialahmadi T, et al. Modulating effects of crocin on lipids and lipoproteins: Mechanisms and potential benefits. Heliyon. 2024;10(7):e28837. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e28837
22. Yazdandoost-Baygi H, Talebi-Garakani E, Nasiri K, Safarzade A. The effect of two different intensities of aerobic training and crocin consumption on visceral adipose cell size and insulin resistance in ovariectomized rats fed with high-fat Diet. Journal of Applied Exercise Physiology. 2022;18(35):15-30. DOI: 10.22080/jaep.2022.23916.2112
23. Farahmand S, Ahmadi S, Al-Dawoodi Z. The Eight-Week Effect of Oral Administration of Fran-Zar Syrup (a Saffron-Based Formulation) on Lipoprotein Profile and Inflammatory Markers in Adults with Obesity: A Pre–Post Study. Saffron Agron Technol. 2025;13(2):140-51. DOI: 10.22048/jsat.2025.543545.1570
24. Hashemi SA, Bathaie SZ, Mohagheghi MA. Crocetin and crocin decreased cholesterol and triglyceride content of both breast cancer tumors and cell lines.Avicenna J Phytomed. 2020;10(4):384. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7430959/
25. Xie X, Xiao Q, Xiong Z, Yu C, Zhou J, Fu Z. Crocin-I ameliorates the disruption of lipid metabolism and dysbiosis of the gut microbiota induced by chronic corticosterone in mice. Food Funct. 2019;10(10):6779-91. DOI: 10.1039/c9fo01533g
26. Asdaq SMB, Inamdar MN. Potential of Crocus sativus (saffron) and its constituent, crocin, as hypolipidemic and antioxidant in rats. Appl Biochem Biotechnol. 2010;162:358-72. [Persian] DOI: 10.1007/s12010-009-8740-7
27. Taherifard MH, Shekari M, Mesrkanlou HA, Asbaghi O, Nazarian B, Khosroshahi MZ, et al. The effect of crocin supplementation on lipid concentrations and fasting blood glucose: A systematic review and meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. Complement Ther Med. 2020;52:102500. [Persian] DOI: 10.1016/j.ctim.2020.102500

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.2.135]