



Original Research Paper

Hypolipidemic effect of cumin (*Cuminum cyminum*) on serum lipid profile and *PPAR γ* gene expression in adipose tissue of hyperlipidemic male rats

Maryam Eidi *, Elaheh Bahrami

Department of Biology, Biological Sciences College, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin-Pishva, Iran

Key Words

Cumin
Hyperlipidemia
Liver damage
PPAR-gamma gene expression
Rats

Abstract

Introduction: Hyperlipidemia is one of the most important risk factors of cardiovascular disease. The aim of present study was to evaluate the effect of hydro-methanolic extract of cumin on the serum lipids, histo-pathological liver damages and *PPAR γ* gene expression in the adipose tissue of hyperlipidemic rats.

Materials and Methods: Thirty-six adult male rats randomly were divided into 6 groups including normal group, control hyperlipidemic group (received 10% lipid in food), positive control hyperlipidemic rats (received atorvastatin at dose of 10 mg/kg, daily) and experimental hyperlipidemic rats (received extract at doses 100, 200, 400 and 600 mg/kg, daily). After 8 weeks and 12 h fastening, the animals were weighted and anesthetized by ether. The liver was removed and weighted. The blood and adipose tissue sampling were done. The weight gain, liver index, serum cholesterol, triglyceride, LDL, HDL, AST and ALT levels were measured by kit and *PPAR γ* gene expression in the adipose tissue was evaluated by real-time PCR.

Results: The results showed that oral treatment of atorvastatin and extract of cumin decreased weight gain, serum cholesterol, triglyceride, LDL, AST and ALT levels, histopathological liver damages and *PPAR γ* gene expression in adipose tissue, while increased serum HDL level in experimental hyperlipidemic rats compared to control hyperlipidemic rats, significantly.

Conclusion: So, the extract of cumin improved lipid profile and then down-regulated *PPAR γ* gene expression in adipose tissue.

* Corresponding Author's email: maryameidi@gmail.com

Received: 12 January 2023; Reviewed: 12 February 2023; Revised: 14 April 2023; Accepted: 17 May 2023

(DOI):10.70102/AEJ.2025.16.2.2

مقاله پژوهشی

اثر هیپولیپیدمیک عصاره هیدرومتانلی دانه زیره سبز بر سطح لیپیدهای سرم و بیان $PPAR\text{-}\gamma$ در بافت چربی موش‌های صحرایی نر هیپرلیپیدمیک

مریم عیدی*، الهه بهرامی

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین-پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین-پیشوا، ایران

کلمات کلیدی

چکیده

زیره سبز
هیپرلیپیدمیا
آسیب کبدی
بیان ژن رسپتور فعال‌کننده
تکثیر پراکسیزومی-گاما
موش صحرایی

مقدمه: هیپرلیپیدمیا به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل خطرزای بیماری‌های قلبی-عروقی مطرح می‌باشد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر عصاره هیدرومتانلی زیره سبز بر سطح لیپیدهای سرم، آسیب کبدی و بیان $PPAR\text{-}\gamma$ در بافت چربی موش‌های صحرایی هیپرلیپیدمیک است. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به‌صورت کاملاً تصادفی به شش گروه مساوی تقسیم شدند که شامل گروه کنترل سالم، گروه کنترل هیپرلیپیدمیک (دریافت‌کننده رژیم غذایی با ۱۰ درصد چربی)، گروه هیپرلیپیدمیک دریافت‌کننده اتورواستاتین (غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و گروه‌های تجربی هیپرلیپیدمیک دریافت‌کننده عصاره هیدرومتانلی زیره سبز (غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بودند. پس از ۸ هفته تیمار، حیوانات به‌مدت ۱۲ ساعت ناشتایی داده شده و سپس توزین و توسط اتر بی‌هوش گردیدند و نمونه خون از قلب، بافت کبد و بافت چربی از ناحیه شکمی حیوانات جمع‌آوری شدند. میزان افزایش وزن، ضریب کبدی، سطح کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL، HDL، AST و ALT سرم توسط کیت و آسیب بافت کبد در مقاطع بافتی و تغییر بیان $PPAR\text{-}\gamma$ به‌روش real-time PCR اندازه‌گیری شدند.

نتایج: نتایج نشان داد تیمار خوراکی اتورواستاتین و عصاره زیره سبز موجب کاهش معنی‌دار وزن بدن، سطح کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL، ALT و AST سرم و آسیب بافت کبدی و بیان $PPAR\text{-}\gamma$ در بافت چربی و افزایش معنی‌دار سطح سرمی HDL در گروه‌های تجربی هیپرلیپیدمیک در مقایسه با گروه کنترل هیپرلیپیدمیک می‌گردد.

بحث و نتیجه‌گیری: بنابراین، عصاره هیدرومتانلی زیره سبز دارای خاصیت کاهنده چربی سرم و محافظت کبدی است و با بهبود پروفایل لیپیدی سرم موجب کاهش بیان رسپتور فعال‌کننده تکثیر پراکسیزومی می‌گردد.

* پست الکترونیکی نویسنده مسئول: maryameidi@gmail.com

تاریخ دریافت: ۲۲ دی ۱۴۰۱؛ تاریخ داوری: ۲۳ بهمن ۱۴۰۱؛ تاریخ اصلاح: ۲۵ فروردین ۱۴۰۲؛ تاریخ پذیرش: ۲۷ اردیبهشت ۱۴۰۲
(DOI):10.70102/AEJ.2025.16.2.2

مقدمه

اروپاست. مواد معطر موجود در این گیاه توجه فراوان محققین در سراسر جهان را به خود جلب کرده است (۱۳). آنالیز فیتوشیمیایی نشان داد زیره سبز شامل آلکالوئید، کومارین، آنتراکوئینون، فلاونوئید، گلیکوزید، پروتئین، رزین، ساپونین، تانین و استروئید است. ترکیبات اصلی موجود در زیره شامل کومین آلدئید، لیمون، آلفا و بتا پینن، ۸،۱-سینول، سیمن، آلفا و گاما ترپینن، سافرانال و لینالول هستند (۱۲). در عصاره‌های آبی و حلال مشتق از دانه، فلاونوئیدهای گوناگون، ایزوفلاونوئیدها، گلیکوزید فلاونوئیدها، گلیکوزید مونوترینوئیدها، لیگنین‌ها، آلکالوئیدها و سایر ترکیبات فنولی یافت شده‌اند (۱۴). Roohi و همکاران، اثر پودر زیره سیاه را به‌عنوان افزودنی طبیعی غذایی بر رشد و برخی پارامترهای خونی کپور معمولی بررسی کردند. نتایج تحقیق آن‌ها نشان داد افزودن ۱ درصد زیره سیاه به رژیم غذایی ماهی موجب بهبود پروفایل لیپیدی می‌گردد (۱۵). طی تحقیقی در موش‌های صحرایی تحت درمان با زیره، کاهش سطوح کلسترول، نسبت کلسترول/فسفولیپید و فعالیت ۳-متیل گلوکوتاریل کوآ-ردکتاز نشان داده شده است (۱۶)، ولی تاکنون اثر دانه زیره سبز در بهبود هایپرلیپیدمی با واسطه بیان «PPAR» گزارش نشده، لذا در تحقیق حاضر اثر عصاره هیدرومتانلی دانه زیره سبز بر بیان «PPAR» در موش‌های صحرایی هایپرلیپیدمیک مورد بررسی قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها

حیوانات: در پژوهش حاضر، ۳۶ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد Wistar با محدوده وزنی ۲۰۰-۱۶۰ گرم از انستیتو پاستور تهران خریداری و در حیوانخانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین - پیشوا در شرایط دمای 22 ± 2 سانتی‌گراد، دسترسی آزاد به آب و غذای کافی، سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی / ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. حیوانات هر هفته در طول مدت آزمایش توزین شدند.

مواد شیمیایی: دانه زیره سبز (*Cuminum cyminum*) از عطاری تهیه شده و پس از تایید تاکسونومیکی در سایه خشک شده و با متانل ۸۰ درصد به مدت ۷۲ ساعت مخلوط و در محل تاریک نگهداری و چند بار در روز هم‌زده شد. سپس مخلوط حاصل توسط کاغذ صافی صاف شد و حلال تحت دما و فشار توسط دستگاه روتاری جدا شد و غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تهیه شد.

گروه‌های تجربی: حیوانات به‌طور تصادفی در ۶ گروه دسته‌بندی شدند. گروه ۱: کنترل سالم هیچ تیماری دریافت نکردند ($n=6$); گروه ۲: کنترل هایپرلیپیدمیک غذای حاوی ۱۰ درصد چربی (۱۷) و روزانه ۰/۵ سی‌سی آب مقطر به‌عنوان حلال عصاره را بصورت گاواژ دریافت

هایپرلیپیدمیا یک اختلال پاتولوژیک در متابولیسم لیپید است که توسط عوامل متعددی ایجاد می‌شود. علائم کلینیکی هایپرلیپیدمیا شامل افزایش کلسترول، تری‌گلیسرید، کلسترول لیپوپروتئین چگالی کم (LDL-C) و کاهش کلسترول لیپوپروتئین چگالی زیاد (HDL-C) سرم می‌باشند. عدم تعادل بین LDL-C و HDL-C ریسک بیماری‌های قلبی-عروقی از جمله انفارکتوس میوکارد و سکته قلبی را افزایش می‌دهد (۱). داده‌های ارائه شده توسط سازمان قلب آمریکا در سال ۲۰۱۸ نشان دادند بیماری قلبی-عروقی (CVD) بیش‌ترین آمار مرگ و میر در جهان را دارد (۲). بر طبق مطالعه جهانی انجام شده در سال ۲۰۱۰، ۱۵/۶ میلیون نفر از بیماری قلبی-عروقی مردند که ۲۹/۶ درصد از کل مرگ‌ها بود (۳). هایپرلیپیدمیا با تغییر بیان ژن‌های متعددی مانند *LXRα*, *ACC*, *ACLY*, *FAS*, *SCD*, *SREBP-1c* و *PPAR* همراه است (۴). رسپتورهای فعال‌کننده تکثیر پراکسیزومی (*PPARs*) فاکتورهای رونویسی فعال شده توسط لیگاندها هستند که ژن‌های مهم در تمایز سلولی و فرآیندهای متابولیکی مختلف به‌ویژه هومئوستازی لیپید و قند را تنظیم می‌کنند. آن‌ها متعلق به سوپرفامیلی رسپتورهای استروئیدی و شامل سه ایزوفرم *PPARα*, *PPARβ/δ* و *PPARγ* هستند. *PPARγ* در بافت چربی سفید و قهوه‌ای، روده بزرگ و طحال بیان می‌شود، هرچند بیش‌ترین بیان را در آدیپوسیت‌ها داشته و یک نقش کلیدی در تنظیم آدیپوژنز، تعادل انرژی و بیوسنتز لیپید دارد. این رسپتور در متابولیسم لیپوپروتئین و حساسیت به انسولین شرکت دارد (۵). اگرچه استاتین‌ها به‌طور معمول داروی مناسبی هستند، ولی آن‌ها در بسیاری از بیماران تأثیری در کاهش LDL-C نداشته و اثرات منفی متعددی روی عضله، کبد و کلیه دارند و نیز ریسک دیابت قندی و سکته هموراژیک را افزایش می‌دهند (۶). اگر بیماران نتوانند اثرات جانبی این داروهای هیپولیپیدمیک یا کاهنده چربی خون را تحمل کنند، داروهای گیاهی یک جایگزین ایده‌آل خواهد بود، زیرا برخی گیاهان در کنترل هایپرلیپیدمیا با هزینه پایین موثرند (۸، ۹). براساس پیش‌بینی سازمان بهداشت جهانی (WHO) ۴ میلیارد نفر، ۸۰ درصد از جمعیت جهان، برای درمان بیماری از داروی گیاهی استفاده می‌کنند. محصولات طبیعی منابع مکملی برای گسترش داروهای جدید با کارایی بالاتر، امنیت بهتر و اثرات جانبی کم‌تر ارائه می‌دهند (۱۰). علاوه بر این، محصولات طبیعی نقش‌های ضروری در جلوگیری و درمان برای بسیاری از بیماری‌های انسان از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، سندرم متابولیک، سرطان، دیابت، چاقی و معایب عصبی ایفاء می‌کنند (۱۱، ۱۲). زیره سبز، متعلق به خانواده *Apiaceae*، یکی از نخستین گیاهان زراعی در آسیا، آفریقا و

اندازه‌گیری شدند (روش آنژیومی و دستگاه اتوماتیک مدل COBAS (MIRA).

مطالعات بافت‌شناسی: برای تهیه مقاطع بافتی، برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرون توسط میکروتوم تهیه و پس از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین توسط میکروسکوپ نوری بررسی شدند. آسیب‌های کبدی در ۱۶ میدان دید به‌طور تصادفی از هر نمونه بافت کبدی بررسی و به‌حضور هر آسیب یک درجه داده شد. سپس مجموع درجه‌های آسیب در هر نمونه به‌دست آمد. آسیب‌های بافتی مورد مطالعه شامل وجود قطرات چربی در هپاتوسیت‌ها، پرخونی و التهاب بودند.

Real-time PCR: ابتدا ۵۰ میلی‌گرم بافت چربی، توسط تیغ اسکالپل جدا شده و RNA آن توسط تریزول جداسازی و توسط دستگاه نانودراپ (Biotek) از خلوص آن اطمینان حاصل شد. پس از سنتز cDNA (کیت Takara)، به‌منظور بررسی کمی بیان ژن‌های PPAR γ و ژن خانه‌دار GAPDH از نرم‌افزار Gene Runner برای طراحی پرایمرها استفاده شد (جدول ۱). در تحقیق حاضر جهت بررسی میزان نسبی بیان ژن PPAR γ و GAPDH از تکنیک SYBR Green PCR real time استفاده گردید. برنامه دمایی و زمانی مورد استفاده در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۱: سکانس پرایمرهای PPAR γ و GAPDH

Gene	primer $_{3}$	primer $_{5}$	Annealing temperature (°C)	Size of Product (bp)	Accession No
PPAR γ	TGTCATCTTCTGGAGCACCTTG	ATCGAGGACATCCAAGACAACC	۶۲	۱۰۵	NM_013124.3
GAPDH	GGTCGTTGATGGCAACAATG	GAGACAGCCGCATCTTCTTG	۶۲	۱۰۹	NM_017008.4

نتایج

نتایج تحقیق حاضر نشان داد تیمار خوراکی رژیم غذایی پرچرب (۱۰٪) به‌مدت ۸ هفته موجب افزایش معنی‌دار وزن بدن در گروه کنترل هیپرلیپیدمیک (Control) در مقایسه با گروه سالم (Normal) می‌شود ($p < 0.001$). تیمار خوراکی روزانه آتورواستاتین در غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش معنی‌دار وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل هیپرلیپیدمیک می‌شود ($p < 0.001$). تیمار خوراکی عصاره هیدرومتانلی دانه زیره سبز در غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تأثیری معنی‌داری بر کاهش وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل دارد ($p < 0.001$). آتورواستاتین اثر قوی‌تری نسبت به عصاره زیره در کاهش وزن دارد ($p < 0.001$) (شکل ۱، A). از طرف دیگر، تیمار خوراکی رژیم غذایی پرچرب به‌مدت ۸ هفته تغییر معنی‌داری در ضریب کبدی در گروه کنترل هیپرلیپیدمیک در مقایسه با گروه سالم ایجاد نکرد و تیمار خوراکی روزانه آتورواستاتین و عصاره هیدرومتانلی زیره نیز موجب تأثیر معنی‌داری در ضریب کبدی نشد (شکل ۱، B).

کردند ($n=6$)؛ گروه ۳: یا کنترل مثبت، علاوه بر غذای ۱۰ درصد چربی، روزانه آتورواستاتین را در غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (۱۷) به‌صورت گاواژ دریافت کردند ($n=6$)؛ گروه‌های تجربی (۴، ۵ و ۶)، علاوه بر غذای حاوی ۱۰ درصد چربی، عصاره هیدرومتانلی زیره سبز را در غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت گاواژ دریافت کردند ($n=6$).

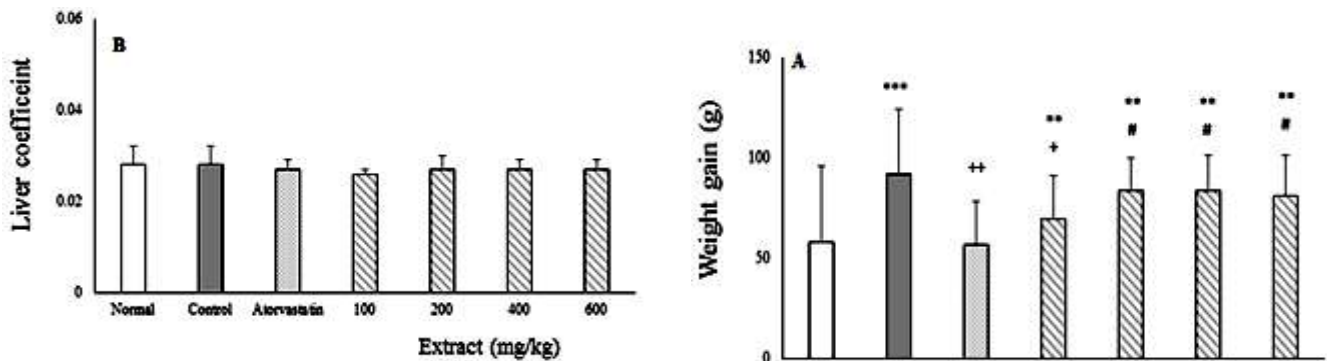
نمونه‌گیری: بعد از ۸ هفته، حیوانات به‌مدت ۱۲ ساعت ناشتا شده و سپس توزین و توسط اتر بی‌هوش شدند. خونگیری از قلب حیوان انجام شد و سرم به‌روش سانتریوفیوژ جدا شد. سپس، کبد جدا و توزین و برای محاسبه ضریب کبدی، وزن کبد بر وزن بدن هر حیوان تقسیم شد (۱۷). هم‌چنین، نمونه‌برداری از کبد به‌منظور بررسی هیستوپاتولوژیکی انجام شد. از بافت چربی شکمی به‌منظور بررسی مولکولی نمونه‌برداری شد و در RNA-later قرار گرفته و به آزمایشگاه منتقل شده و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

پارامترهای بیوشیمیایی: غلظت سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL)، لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) به روش آنژیومی و با استفاده کیت‌های تجاری شرکت پارس آزمون

جدول ۲: برنامه زمانی و دمایی واکنش PCR real time جهت بررسی بیان ژن.

مرحله	مدت زمان	درجه حرارت	انجام واکنش	سیکل
۱	۱۵ دقیقه	۹۵	واسرشته شدن ابتدایی	۱
	۳۰ ثانیه	۹۵	واسرشته شدن	
۲	۶۰ ثانیه	۶۰	اتصال	۴۰
	۶۰ ثانیه	۶۰	تکثیر	
۳	۶۰ دقیقه	۹۵	تکثیر نهایی	۱

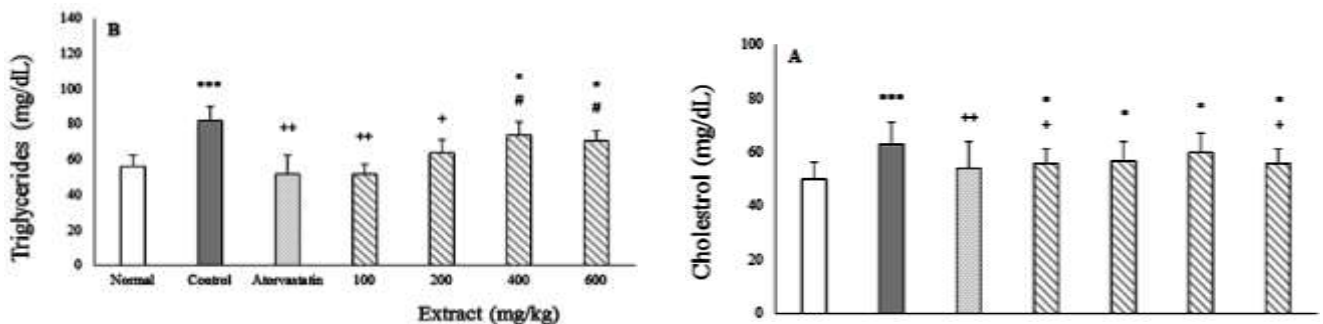
آنالیز آماری: به‌منظور آنالیز داده‌های بیانی ژن‌های هدف و مرجع در مورد نمونه‌های موردنظر، CT هر نمونه از CT ژن مرجع کم شد و شاخص Δ CT در نمونه‌های کنترل و تست به‌دست آمد. از تفاضل دو Δ CT، $\Delta\Delta$ CT محاسبه شد. نسبت تغییرات بیانی (Fold change) بین دو نمونه تست و کنترل با استفاده از رابطه $2^{-\Delta\Delta CT}$ تعیین شد. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست تعقیبی توکی و با نرم‌افزار SPSS ۲۱ از نظر آماری بررسی گردید. همه داده‌ها به‌صورت Mean \pm SD ارائه شدند. مرز استنتاج آماری $p < 0.05$ بود. نمودارها توسط برنامه Excel رسم شدند.



شکل ۱: نمودار اثر تیمار خوراکی روزانه عصاره هیدرومتانلی دانه زیره سبز در غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و آتورواستاتین در غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ هفته بر افزایش وزن (A) و ضریب کبدی (B) در موش‌های صحرایی هیپرلیپیدمیک هر ستون Mean \pm SEM را نشان می‌دهد. $p < 0.001$ ، $p < 0.01$ ، $p < 0.05$ *، $p < 0.001$ **، $p < 0.01$ **، $p < 0.05$ +، $p < 0.01$ ++، $p < 0.05$ + اختلاف از گروه سالم (Normal)، $p < 0.01$ #، $p < 0.05$ # اختلاف از گروه آتورواستاتین را نشان می‌دهند.

زیره سبز (غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تاثیر معنی‌داری بر کلسترول سرم در مقایسه با گروه کنترل داشت ($p < 0.05$)، در حالی که هر دو موجب کاهش معنی‌دار سطح تری‌گلیسرید سرم شدند (به ترتیب $p < 0.01$ ، $p < 0.01$).

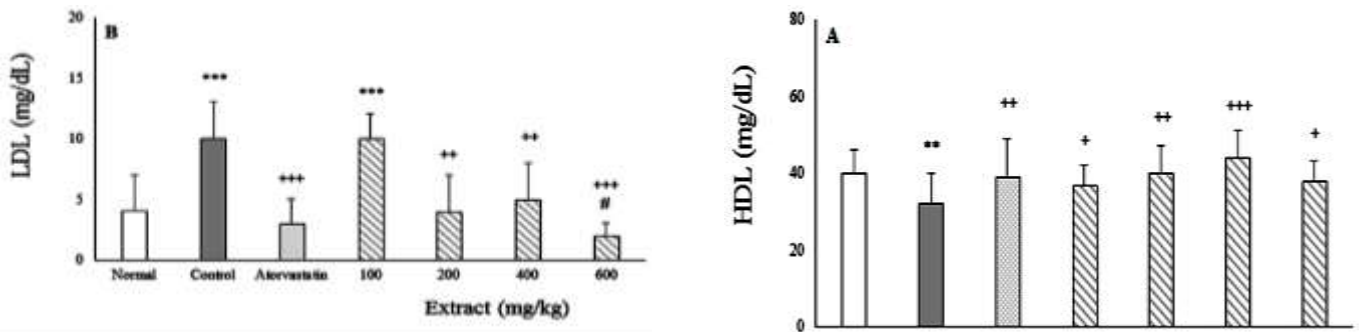
نتایج تحقیق حاضر نشان داد تیمار خوراکی رژیم غذایی پرچرب به مدت ۸ هفته موجب افزایش معنی‌دار کلسترول (شکل ۲، A) و تری‌گلیسرید (شکل ۲، B) در گروه کنترل هیپرلیپیدمیک در مقایسه با گروه سالم می‌شود ($p < 0.001$). تیمار آتورواستاتین و عصاره دانه



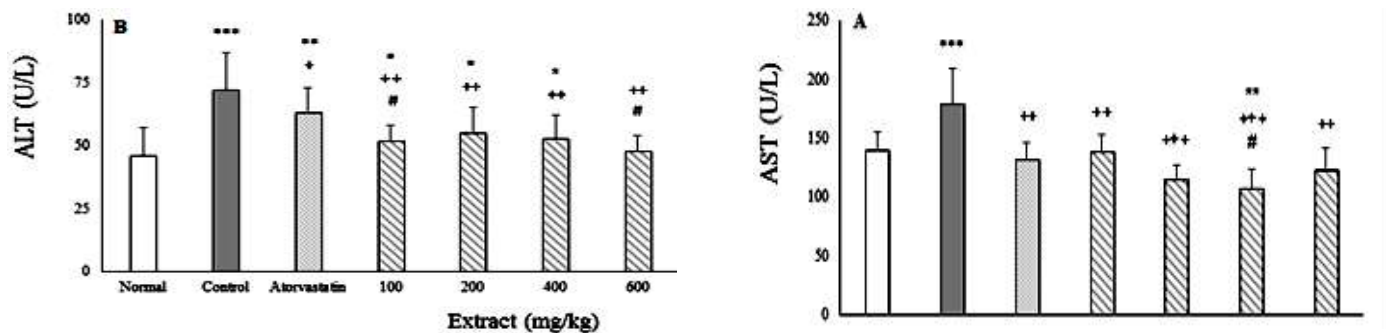
شکل ۲: نمودار اثر تیمار خوراکی روزانه عصاره هیدرومتانلی زیره سبز در غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و آتورواستاتین در غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ هفته بر سطح کلسترول (A) و تری‌گلیسرید سرم (B) در موش‌های صحرایی هیپرلیپیدمیک هر ستون Mean \pm SEM را نشان می‌دهد. $p < 0.001$ ، $p < 0.01$ ، $p < 0.05$ *، $p < 0.001$ **، $p < 0.01$ **، $p < 0.05$ +، $p < 0.01$ ++، $p < 0.05$ + اختلاف از گروه سالم (Normal)، $p < 0.05$ #، $p < 0.01$ # اختلاف از گروه آتورواستاتین را نشان می‌دهند.

آتورواستاتین و عصاره زیره موجب کاهش معنی‌دار سطح AST و ALT سرم شد ($p < 0.01$). اثر عصاره زیره قوی‌تر از آتورواستاتین بود ($p < 0.05$) (شکل ۴). نتایج تحقیق حاضر نشان داد تیمار خوراکی رژیم غذایی پرچرب به مدت ۸ هفته موجب افزایش معنی‌دار آسیب بافت کبد که شامل حضور قطرات چربی و پرخونی در مقاطع بافت کبد بودند در گروه کنترل هیپرلیپیدمیک در مقایسه با گروه سالم شد ($p < 0.01$). تیمار خوراکی روزانه آتورواستاتین و عصاره زیره سبز موجب کاهش معنی‌دار آسیب بافت کبدی در مقایسه با گروه کنترل هیپرلیپیدمیک شد. اثر عصاره (غلظت ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) قوی‌تر آتورواستاتین بود. (شکل‌های ۵ و ۶).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد تیمار خوراکی رژیم غذایی پرچرب به مدت ۸ هفته موجب کاهش معنی‌دار HDL (شکل ۳، A) و افزایش معنی‌دار LDL سرم (شکل ۳، B) در گروه کنترل هیپرلیپیدمیک در مقایسه با گروه سالم می‌شود (به ترتیب $p < 0.01$ و $p < 0.001$). تیمار خوراکی آتورواستاتین و عصاره زیره موجب افزایش معنی‌دار HDL و کاهش معنی‌دار LDL سرم در مقایسه با گروه کنترل می‌گردد ($p < 0.01$). اثربخشی زیره بیش‌تر از داروی آتورواستاتین بود (شکل ۳). نتایج تحقیق حاضر نشان داد تیمار خوراکی رژیم غذایی پرچرب به مدت ۸ هفته موجب افزایش معنی‌دار AST و ALT سرم در گروه کنترل هیپرلیپیدمیک در مقایسه با گروه سالم شد. تیمار خوراکی روزانه



شکل ۳: نمودار اثر تیمار خوراکی روزانه عصاره هیدرومتانلی زیره سبز و آتورواستاتین بر سطح HDL (A) و LDL (B) سرم در موش‌های صحرائی هیپرلیپیدمیک هر ستون Mean ± SEM را نشان می‌دهد. $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***)، اختلاف از گروه سالم (Normal)، $p < 0.001$ (***), $p < 0.01$ (**), $p < 0.05$ (+) اختلاف از گروه کنترل هیپرلیپیدمیک (Control) و $p < 0.05$ (#) اختلاف از گروه آتورواستاتین را نشان می‌دهند.

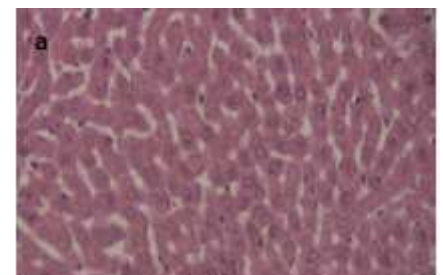
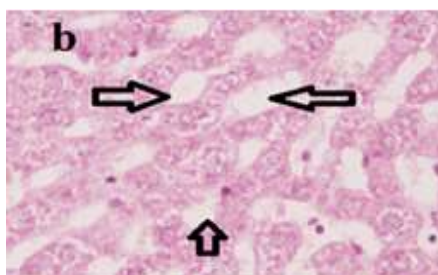
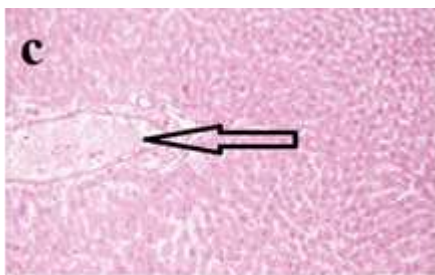
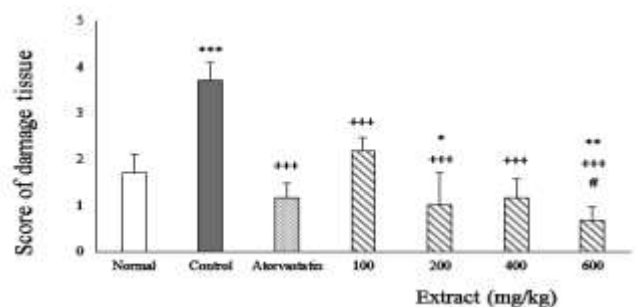


شکل ۴: نمودار اثر تیمار خوراکی روزانه عصاره هیدرومتانلی زیره سبز و آتورواستاتین به مدت ۸ هفته بر سطح AST (A) و ALT (B) سرم در موش‌های صحرائی هیپرلیپیدمیک

هر ستون Mean ± SEM را نشان می‌دهد. $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***)، اختلاف از گروه سالم (Normal)، $p < 0.001$ (***), $p < 0.01$ (**), $p < 0.05$ (+) اختلاف از گروه کنترل هیپرلیپیدمیک (Control) و $p < 0.05$ (#) اختلاف از گروه آتورواستاتین را نشان می‌دهند.

شکل ۵: نمودار اثر تیمار خوراکی روزانه عصاره هیدرومتانلی زیره سبز (غلظت-های ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و آتورواستاتین (غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۸ هفته بر میزان آسیب بافت کبدی در موش‌های صحرائی هیپرلیپیدمیک

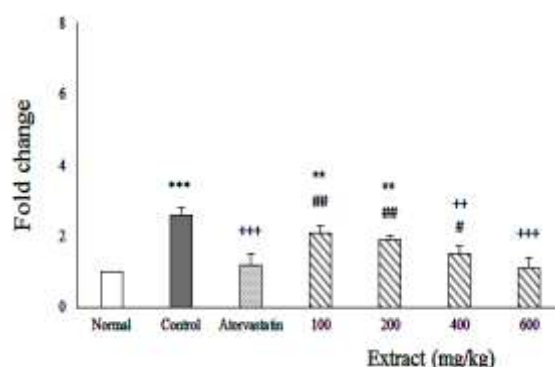
هر ستون Mean ± SD را نشان می‌دهد. $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**), $p < 0.001$ (***)، اختلاف از گروه سالم (Normal)، $p < 0.001$ (***), $p < 0.01$ (**), $p < 0.05$ (+) اختلاف از گروه کنترل هیپرلیپیدمیک (Control) و $p < 0.05$ (#) اختلاف از گروه آتورواستاتین را نشان می‌دهند.



شکل ۶: تصویر میکروسکوپ نوری از بافت کبد a - گروه کنترل سالم (400x)، b - وجود قطرات چربی در سلول‌های کبدی (فلش) (400x)، c - پر خونی (فلش)، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - آنوزین (100x)

متابولیک هستند. این حالات پاتوفیزیولوژیک غیرطبیعی که به سبب غذای چرب در موش‌های صحرایی ایجاد شده توسط مکمل پودر زیره خفیف شدند. افزایش وزن نیز در این حیوانات دیده شده که به خاطر کالری زیاد موجود در غذای چرب بود که روش معمول چاقی در انسان‌ها نیز می‌باشد. این مدل چاقی القاء شده در موش‌های صحرایی اغلب برای تحقیقات مورد استفاده قرار می‌گیرد. مکمل زیره مانع افزایش وزن در موش‌های صحرایی تغذیه شده با غذای چرب می‌گردد. سه نوع اصلی چربی وجود دارد، چربی‌های صفاقی، مزانتری و اپیدیدی می‌باشد که به سبب خوردن غذای چرب افزایش می‌یابند. افزایش چربی صفاقی احتمالاً ارتباط مثبتی با گسترش سندرم متابولیک و افزایش فشار خون دارد. چربی مزانتری یا صفاقی می‌تواند اسیدهای چرب بالا را از طریق ورید باب به کبد هدایت کنند و مسئول گسترش کبد چرب و مقاومت به انسولین باشند. در این تحقیق، مکمل پودر زیره ذخیره چربی صفاقی را در حیوانات تغذیه شده با غذای چرب تغییر نداد، در حالی که ذخیره چربی مزانتری و اپیدیدی و در نتیجه گسترش کبد چرب را به‌طور موثری جلوگیری کرد (۲۰). نتایج این مطالعه نشان داد مصرف غذای پرچرب به‌طور معنی‌داری سطح AST و ALT سرم را در موش‌های صحرایی گروه کنترل هیپرلیپیدمیک در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه سالم افزایش داد. مصرف خوراکی آتورواستاتین و عصاره زیره موجب کاهش معنی‌دار سطح AST و ALT سرم شد و اثر عصاره زیره قوی‌تر از آتورواستاتین بود. Abbas و همکاران، نشان دادند در موش‌های صحرایی تغذیه شده با غذای چرب افزایش انباشته شدن چربی و پراکسیداسیون لیپید در کبد ایجاد شد که به‌خاطر آسیب بافت کبد ناشی از استرس اکسیداتیو، فعالیت ALT، AST و ALP در پلاسما این حیوانات افزایش یافت. مصرف زیره استرس اکسیداتیو مرتبط با آسیب کبدی را کاهش داده و فعالیت پلاسمایی آنزیم‌های ALT، AST و ALP را نرمال می‌نماید (۲۱). در مطالعه حاضر، تیمار رژیم غذایی پرچرب موجب افزایش معنی‌دار آسیب بافت کبدی در حیوانات کنترل هیپرلیپیدمیک در مقایسه با حیوانات سالم شد و تیمار خوراکی آتورواستاتین و عصاره هیدرومتانلی زیره سبز (به‌طور قوی‌تری نسبت به آتورواستاتین) آسیب بافت کبدی را کاهش داد. در توافق با نتایج حاضر، Jensen و همکاران، گزارش کردند بیماری کبد چرب به سبب مصرف غذای با چربی زیاد ایجاد می‌گردد. در این مطالعه، قطرات چربی در مقاطع بافتی کبد موش‌های صحرایی تغذیه شده توسط غذای چرب مشاهده شد. حیوانات تغذیه شده با غذای چرب دچار هیپرلیپیدمیا شدند که توسط افزایش پروفایل لیپیدهای سرم در مقایسه با گروه کنترل تایید شد (۲۲). Shirke و Jagtap گزارش کردند مکمل زیره در کاهش سطح کلسترول پلاسما و کاهش قطرات چربی در کبد حیوانات تغذیه شده

هم‌چنین، تیمار غذای پرچرب به مدت ۸ هفته موجب ۲/۶ برابر بیان $PPAR\gamma$ در بافت چربی گروه کنترل هیپرلیپیدمیک در مقایسه با گروه سالم شد و تیمار خوراکی آتورواستاتین (۱/۲ برابر) و عصاره زیره سبز (۱/۱ برابر) موجب کاهش بیان $PPAR\gamma$ در بافت چربی حیوانات هیپرلیپیدمیک تیمار شده در مقایسه با گروه کنترل هیپرلیپیدمیک شد (شکل ۷).



نمودار ۶: اثر تیمار خوراکی روزانه عصاره هیدرومتانلی زیره سبز و آتورواستاتین در غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ هفته بر تغییر بیان $PPAR\gamma$ در بافت چربی موش‌های صحرایی هیپرلیپیدمیک

هر ستون Mean±SEM را نشان می‌دهد. $***p < 0.001$, $**p < 0.01$, $*p < 0.05$ اختلاف از گروه سالم (Normal)، $+++p < 0.001$, $++p < 0.01$ اختلاف از گروه کنترل هیپرلیپیدمیک (Control) و $##p < 0.01$, $#p < 0.05$ اختلاف از گروه آتورواستاتین را نشان می‌دهند.

بحث

هیپرلیپیدمیا وضعیت غیرطبیعی در متابولیسم لیپید است و مشخصاتی مانند افزایش کلسترول تام، تری‌گلیسرید، LDL-C و کاهش HDL-C دارد. هیپرلیپیدمیا با اتیوپاتوژنز بیماری‌های مختلف از جمله آترواسکلروز، هیپرتانسیون، بیماری‌های قلبی-عروقی، سندرم متابولیسم و چاقی در ارتباط است (۱۸). در حال حاضر، چاقی یک مشکل بزرگ برای سلامتی است و ارتباط قوی با مصرف غذاهای چرب دارد (۱۹). در تحقیق حاضر، رژیم غذایی پرچرب موجب افزایش معنی‌دار وزن بدن در موش‌های صحرایی کنترل هیپرلیپیدمیک در مقایسه با گروه سالم شد. تیمار آتورواستاتین و عصاره هیدرومتانلی دانه زیره سبز موجب کاهش معنی‌دار وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل گردید. آتورواستاتین اثر قوی‌تری نسبت به عصاره زیره در کاهش وزن داشت. Taghizadeh و همکاران، در تحقیق خود نشان دادند عدم تحمل گلوکز، هیپرلیپیدمیا، چاقی مرکزی و کبد چرب در موش‌های صحرایی تغذیه شده با رژیم غذایی چرب گسترش می‌یابد که پارامترهای مهم سندرم

هیپولیپیدمیک دانه شنبلیله را با بررسی انباشته شدن چربی در سلول‌های T3-L1^۳ با واسطه تغییر بیان فاکتورهای آدیپوژنیک مانند *PPAR*، *SREBP-1* و رسپتور LDL مطالعه کردند. غلظت سلولی کلسترول و تری‌گلیسرید به دنبال تیمار گیاه به‌طور موثری در سلول‌های HepG2 کاهش یافت که از طریق کاهش بیان *SREBP-1* در هر دو سطح mRNA و پروتئین بود. همچنین، تیمار دانه شنبلیله موجب تنظیم افزایشی رسپتور LDL و به دنبال آن جذب بیش‌تر LDL شد (۲۹). Ibarra و همکاران، نشان دادند عصاره دانه شنبلیله با مهار اکسیداسیون LDL از طریق $PPAR\alpha$ شانس حملات قلبی را کاهش می‌دهد (۳۰). Variya و همکاران، گزارش کردند اثر اسید گالیک با افزایش بیان *PPAR* موجب بهبود علائم دیابت قندی می‌گردد (۳۱). نتایج تحقیق حاضر نشان داد عصاره هیدرومتانلی زیره سبز موجب بهبود پروفایل لیپیدی و آنزیم‌های کبدی، کاهش وزن و تنظیم کاهشی بیان *PPAR* در بافت چربی حیوانات هیپرلیپیدمیک تیمار شده می‌گردد که احتمالاً این کاهش نتیجه اصلاح وضعیت لیپیدهای سرم و بهبود عملکرد کبد در حیوانات هیپرلیپیدمیک تیمار شده می‌باشد. اثر عصاره زیره سبز قوی‌تر از داروی آتورواستاتین بوده و با توجه به اثرات جانبی این دارو در بیماران استفاده از زیره سبز برای درمان هیپرلیپیدمیا پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

نتایج تحقیق حاضر مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین - پیشوا می‌باشد.

منابع

- Karr, S., 2017. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *The American Journal Managed Care*. 23(9 Suppl): S139-S148, PMID: 28978219.
- Benjamin, E.J., Virani, S.S., Callaway, C.W., Chamberlain, A.M., Chang, A.R. and Cheng, S., 2018. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American heart association. *Circulation*. 137(12): e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
- Townsend, N., Nichols, M., Scarborough, P. and Rayner, M., 2015. Cardiovascular disease in Europe epidemiological update 2015. *European Heart Journal*. 36(40): 2696-2705. doi:10.1093/eurheartj/ehv428.
- Tien, N., Wu, T.Y., Lin, C.L., Wu, C.J., Hsu, C.Y. and Fang, Y.J., 2022. Impact of inflammatory bowel disease (IBD) and IBD medications on risk of hyperlipidemia and in vitro hepatic lipogenic-related gene expression: A population based cohort study. *Frontiers of Medecine*. 9: 910623. doi: 10.3389/fmed.2022.910623.
- Rogue, A., Lambert, C., Jossé, R., Antherieu, S., Spire, C. and Claude, N., 2011. Comparative gene expression profiles induced by *PPAR* γ and *PPAR* α/γ agonists in human hepatocytes. *PLoS One*. 6(4): e18816-10. doi: 10.1371/journal.pone.0018816.
- Stroes, E.S., Thompson, P.D., Corsini, A., Vladutiu, G.D., Raal, F.J. and Ray, K.K., 2015. Statin-associated

با غذای چربی موثر است. در توافق با مطالعه حاضر، پیشنهاد کردند مکمل زیره سطح کلسترول را کاهش داده و فعالیت هیپولیپیدمیک در این حیوانات نشان داد (۲۳). همچنین، Miah و همکاران با آنالیز مقاطع بافت کبد موش‌های صحرایی تغذیه شده با غذای چرب انباشته شدن لیپید در هپاتوسیت‌ها و نفوذ سلول‌های التهابی در کبد را گزارش کردند و تجربه آن‌ها نشان داد مکمل زیره به واسطه وجود ترکیبات آنتی‌اکسیدانی فنلی استرس اکسیداتیو و التهاب را در کبد کاهش داده و التهاب را کم کرده و بافت چربی را کم می‌کند و عدم تحمل گلوکز را بهبود می‌بخشد (۲۴). اثر هیپوکلسترولمیک عصاره متانلی زیره سبز در موش‌های صحرایی‌های اواریکتومی بررسی شد. نتایج نشان دادند استرادیول و نیز عصاره زیره از افزایش کلسترول به سبب اواریکتومی ممانعت می‌کنند و اثر زیره بهتر از استرادیول بود (۲۵). اثر زیره سبز بر ترکیب بدن و پروفایل لیپیدی در زنان چاق و دارای اضافه وزن در یک آزمایش کلینیکی تصادفی بررسی شد. زیره سطح سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید و LDL ناشتا را کاهش داد، در حالی که HDL سرم را افزایش داد. وزن، BMI دور کمر و توده چربی نیز به طور موثری کم شد، ولی اثری بر FBS و توده بدون چربی نداشت (۲۶). اثرات عصاره زیره روی فعالیت oxLDL، پاراکساناز-۱، FBS کلسترول تام، تری‌گلیسریدها، HDL-C، LDL-C، آپولیپوپروتئین A1 (Apo A1) و آپولیپوپروتئین B (Apo B) در بیماران با هیپرکلسترولمیا بررسی شد. نتایج کاهش موثر سطح oxLDL بعد از دریافت زیره را نشان داد. فعالیت پاراکساناز و آریل استراز سرم بعد از دریافت عصاره زیره افزایش یافت. پاراکساناز-۱ (PON1) نقش محافظتی علیه تغییر اکسیداتیو لیپوپروتئین‌های پلاسما ایفاء کرده و پراکسیدهای لیپیدی را در زخم‌های آترواسکلروتیک انسان هیدرولیز نمود (۲۷). اثرات دریافت زیره سبز روی کاهش وزن و پروفایل‌های متابولیکی در میان ۷۸ افراد دارای اضافه وزن و میانگین سنی ۶۰-۱۸ سال توسط یک دوره آزمایش کلینیکی دوسو کور با پلاسبو بررسی شد. مصرف زیره سبز و *orlistat120* در کاهش وزن، BMI تاثیر مشابهی داشت. علاوه بر این، زیره سبز در مقایسه با پلاسبو و *orlistat120* منتهی به کاهش موثر سطح انسولین، HOMA-B سرم و افزایش موثر QUICKI شد (۲۸). در تحقیق حاضر تیمار خوراکی عصاره هیدرومتانلی زیره سبز و آتورواستاتین موجب تنظیم کاهشی بیان *PPAR* در بافت چربی موش‌های صحرایی هیپرلیپیدمیک در مقایسه با گروه کنترل هیپرلیپیدمیک گردید. احتمال می‌رود بهبود پروفایل لیپیدی در حیوانات هیپرلیپیدمیک تیمار شده موجب کاهش بیان ژن *PPAR* در بافت چربی می‌گردد. اثر گیاه زیره بر بیان *PPAR* تاکنون بررسی نشده است، ولی در تحقیقات دیگر تاثیر هیپولیپیدمیک برخی گیاهان با واسطه تغییر بیان *PPAR* مورد بررسی قرار گرفته است. Vijayakumar و همکاران، اثر

- effect produced by *Cuminum cyminum*, fruits of *Phyllanthus emblicus* and silymarin against cisplatin induced hepatotoxicity. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 8(5): 2026-2032. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.
22. Jensen, V.S., Hvid, H., Damgaard, J., Nygaard, H., Ingvorsen, C. and Wulff, E.M., 2018. Dietary fat stimulates development of NAFLD more potently than dietary fructose in Sprague-Dawley rats. *Diabetology & Metabolism Syndrome*. 10: 4. doi:10.1186/s13098.018.0307-8.
 23. Shirke, S.S. and Jagtap, A.G., 2009. Effects of methanolic extract of *Cuminum cyminum* on total serum cholesterol in ovariectomized rats. *Indian Journal of Pharmacology*. 41(2): 92-93. doi:10.4103/0253-7613.51353.
 24. Miah, P., Mohona, S.B.S., Rahman, M., Subhan, N., Khan, F. and Hossain, H., 2021. Supplementation of cumin seed powder prevents oxidative stress, hyperlipidemia and non-alcoholic fatty liver in high fat diet fed rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 141: 111908. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111908.
 25. Shirke, S.S. and Jagtap, A.J., 2009. Effects of methanolic extract of *Cuminum cyminum* on total serum cholesterol in ovariectomized rats. *Indian Journal of Pharmacology*. 41(2): 91-93. doi:10.4103/0253-7613.51353.
 26. Zare, R., Heshmati, F., Fallahzadeh, H. and Nadjarzadeh, A., 2014. Effect of cumin powder on body composition and lipid profile in overweight and obese women. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 20(4): 297-301. doi: 10.1016/j.ctcp.2014.10.001.
 27. Samani, K.G. and Farrokhi, E., 2014. Effects of cumin extract on oxLDL, paraoxanase 1 activity, FBS, total cholesterol, triglycerides, HDL-C, LDL-C, Apo A1, and Apo B in the patients with hypercholesterolemia. *International Journal of Health Sciences (Qassim)* 8(1): 39-43. doi:10.12816/0006070
 28. Taghizadeh, M., Memarzadeh, M.R., Asemi, Z. and Esmailzadeh, A., 2015. Effect of the *Cuminum cyminum* L. intake on weight loss, metabolic profiles and biomarkers of oxidative stress in overweight subjects: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Annals of Nutrition Metabolism*. 66(2-3): 117-124. doi:10.1159/000373896.
 29. Vijayakumar, M.V., Pandey, V., Mishra, G.C. and Bhat, M.K., 2010. Hypolipidemic effect of fenugreek seeds is mediated through inhibition of fat accumulation and up-regulation of LDL receptor. *Obesity*. 18(4): 667-674. doi: 10.1038/oby.2009.337.
 30. Ibarra, A., He, K., Bai, N., Bily, A., Roller, M. and Coussaert, A., 2008. Fenugreek extract rich in 4-hydroxyisoleucine and trigonelline activates PPAR α and inhibits LDL oxidation: Key mechanisms in controlling the metabolic syndrome. *Natural Product Communications*. 3(9): 1509-1513. doi:10.1177/1934578 X0800300923.
 31. Variya, B.C., Bakrania, A.K. and Patel, S.S., 2020. Antidiabetic potential of gallic acid from *Emblica officinalis*: Improved glucose transporters and insulin sensitivity through PPAR- γ and Akt signaling. *Phytomedicine*. 73: 152906. doi: 10.1016/j.phymed.2019.152906.
 7. muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *European Heart Journal*. 36(17): 1012-1022. doi:10.1093/eurheartj/ehv043.
 8. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., Koskinas, K.C., Casula, M. and Badimon, L., 2020. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 41(1): 111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
 9. Dou, X.B., Wo, X.D. and Fan, C.L., 2008. Progress of research in treatment of hyperlipidemia by monomer or compound recipe of Chinese herbal medicine. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 14(1): 71-75. doi:10.1007/s11655-008-0071-y.
 10. Palizdar, M.H., Taghavi, M.A. and Sodagaramiri, A., 2023. Investigation of the protective effect of different levels of garlic hydroalcoholic extract on lipid peroxidation level and activity of deltamethrin-induced antioxidant enzymes in rat's serum. *Journal of Animal Environmental*. 14(4): 109-118. (In Persian) doi: 10.22034/AEJ.2022.323243.2723.
 11. Thomford, N.E., Senthelane, D.A., Rowe, A., Munro, D., Seele, P. and Maroyi, A., 2018. Natural products for drug discovery in the 21st century: innovations for novel drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*. 19(6): 1578. doi:10.3390/ijms19061578.
 12. Talebi, S., Bagherniya, M., Atkin, S.L., Askari, G., Orafi, H.M. and Sahebkar, A., 2020. The beneficial effects of nutraceuticals and natural products on small dense LDL levels, LDL particle number and LDL particle size: a clinical review. *Lipids in Health and Disease*. 19 (1): 66. doi:10.1186/s12944-020-01250-6.
 13. Rodrigues, T., Reker, D., Schneider, P. and Schneider, G., 2016. Counting on natural products for drug design. *Nature Chemistry*. 8(6): 531-541. doi:10.1038/nchem.2479.
 14. Johri, R.K., 2011. *Cuminum cyminum* and *Carum carvi*: An update. *Pharmacognosy Reviews*. 5(9): 63-72. doi:10.4103/0973-7847.79101.
 15. Kitajima, J., Ishikawa, T., Fujimatu, E. Kondho, K. and Takayanagi, T., 2003. Glycosides of 2-C-methyl-D erythritol from the fruits of anise, coriander and cumin. *Phytochemistry*. 62(1): 115-120. doi:10.1016/s0031-9422(02)00438-7.
 16. Roohi, Z., Imanpoor, M.R., Jafari, V. and Taghizadeh, V., 2016. Effect of caraway (*Carum carvi*) on growth factors and some blood parameters in common carp (*Cyprinus carpio*). *Journal of Animal Environmental* 7(1): 105-112. (In Persian) doi: 20.1001.1.27171388.1394.7.1.12.4.
 17. Nalini, N., Manju, V. and Menon, V.P., 2006. Effect of spices on lipid metabolism in 1,2-dimethylhydrazine induced rat colon carcinogenesis. *Journal of Medicinal Food*. 9(2): 237-345. doi: 10.1089/jmf.2006.9.237.
 18. Reddy, G.D., Reddy, A.G., Rao, G.S. and Kumar, M.V., 2012. Pharmacokinetic interaction of garlic and atorvastatin in dyslipidemic rats. *Indian Journal of Pharmacology*. 44(2): 246-252. doi:10.4103/0253-7613.93860.
 19. Li, L.Z., Wang, H.Y., Huang, J.H., Liu, K., Feng, X.J. and Wang X.M., 2022. The mechanism of *Dendrobium officinale* as a treatment for hyperlipidemia based on network pharmacology and experimental validation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Article ID 5821829, 23 p.
 20. Bray, G.A., Heisel, W.E., Afshin, A., Jensen, M.D., Dietz, W.H. and Long, M., 2018. The science of obesity management: an endocrine society scientific statement. *Endocrine Reviews*. 39(2): 79-132. doi:10.1210/er.2017.00253.
 21. Taghizadeh, M., Memarzadeh, M.R., Abedi, F., Sharifi, N., Karamali, F. and Fakhrieh Khashan, Z., 2016. The effect of *Cuminum cyminum* L. plus lime administration on weight loss and metabolic status in overweight subjects: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 18: e34212. doi: 10.5812/ircmj.34212.
 22. Abbas, N., Naz, M., Alyousef, L., Ahmed, E.S. and Begum, A., 2017. Comparative study of hepatoprotective