

بررسی تاثیر دانه جوانه زده شنبلیله و کلوفیبرات بر تغییرات سطوح سرمی چربیها و ایجاد رگه های

چربی ناشی از هیپرکلسترولمی در جدار شریان آئورت خرگوش

بهرام دلفان¹، منصور اسماعیلی دهج²، مریم جعفری³، مرضیه رشیدی پور⁴

1- دانشیار و فارماکولوژیست، مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

2- استادیار و فیزیولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

3- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

4- دانشجوی کارشناسی شیمی محض، عضو باشگاه پژوهشگران جوان دانشگاه آزاد اسلامی واحد خرم آباد

یافته / دوره یازدهم / شماره 5 / زمستان 88 / ویژه نامه گیاهان دارویی

چکیده

مقدمه: آرترواسکلروز به معنای تجمع چربی و سخت و سفت شدن جدار شریان ها می باشد و تمایل به درگیری نواحی خاصی از سیستم گردش خون دارد که بر اساس ناحیه گرفتار شدت درگیری و ویژگی های مربوط به ضایعه، تظاهرات و شواهد بالینی خاصی را به وجود می آورد. تنها عامل ضروری در پدید آمدن آرترواسکلروز، سطح بالای کلسترول LDL است. امروزه از داروهایی نظیر لووستاتین، کلیسترامین و کلوفیبرات جهت کاهش سطح LDL و افزایش HDL استفاده می شود.

مواد و روش ها: در این مطالعه اثر مصرف جداگانه و توأم دانه جوانه زده شنبلیله و کلوفیبرات بر سطح سرمی چربی های خون و ایجاد رگه های چربی در آئورت 25 خرگوش نر سالم بررسی شده است. خرگوشها به پنج گروه پنج تایی تقسیم شدند و برای مدت 45 روز به ترتیب زیر، رژیم غذایی و دارویی دریافت کردند، گروه یک: رژیم غذایی نرمال بدون دریافت دارو، گروه دو: رژیم غذایی پرچرب بدون دریافت دارو، گروه سه: رژیم غذایی پرچرب به اضافه کلوفیبرات (200 میلی گرم دو بار در روز)، گروه چهار: رژیم غذایی پرچرب به اضافه کلوفیبرات (50 میلی گرم دو بار در روز) و گروه پنج: رژیم غذایی پرچرب به اضافه کلوفیبرات (200 میلی گرم دو بار در روز) و پودر دانه جوانه زده شنبلیله (600 میلی گرم دو بار در روز). نمونه گیری از خون حیوانات به صورت ناشتا در ابتدا و انتهای مطالعه انجام شد و از نظر محتوای سرمی چربیها مورد بررسی قرار گرفت. همچنین پس از مطالعه نمونه های پاتولوژی از آئورت حیوانات تهیه و بررسی میکروسکوپی شد

یافته ها: این نتایج سودمند بودن دانه جوانه زده شنبلیله را هنگام مصرف با کلوفیبرات در پیشگیری و درمان هیپرلیپیدمی و آرترواسکلروز در خرگوش مطرح می سازد ($P < 0.05$).

بحث و نتیجه گیری: کلسترول تام، LDL، و تری گلیسیرید در گروههای سه، چهار و پنج در طی مطالعه نسبت به گروه دو افزایش کمتری داشت، در صورتی که افزایش HDL در این گروهها نسبت به گروه دو بیشتر بود. علاوه بر این شدت کمتری از درگیری آئورت با رگه های چربی در گروه پنج دیده شد.

واژه های کلیدی: آرترواسکلروز، خرگوش، رگه چربی، شنبلیله، کلوفیبرات، هیپرلیپیدمی

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

پست الکترونیک: med1354@yahoo.com

مقدمه

امروزه در اغلب کشورهای جهان هیپرلیپیدمی و به سبب آن آترواسکلروز منجر به بیماری های عروق کرونر و حتی مرگ می شود (1 و 2) آترواسکلروز یک اصطلاح گرفته شده از زبان یونانی است که ترکیبی از دو واژه آترو به معنای تجمع چربی و اسکلروز به معنای سخت و سفت شدن جدار شریان ها می باشد (3). این فرایند از زمان کودکی و حتی جنینی شروع شده و نخستین تظاهرات بالینی آن در بزرگسالی ظاهر می شود (4). آترواسکلروز تمایل به درگیری نواحی خاصی از سیستم گردش خون دارد که بر اساس ناحیه گرفتار، شدت درگیری و ویژگی های مربوط به ضایعه، تظاهرات و شواهد بالینی خاصی را به وجود می آورد (5). تنها عامل مستقل و ضروری در پدید آمدن آترواسکلروز، سطح بالای کلسترول LDL است به طوری که حتی در حضور سایر عوامل خطرزای عمده، در سطوح کلسترول تام کمتر از 150 mg/dl، حوادث آترواسکلروتیک نادر هستند (6). داروهای مختلفی برای پیشگیری و درمان این بیماری استفاده می شود که با اسیدهای صفراوی روده باند شده و از باز جذب آنها جلوگیری می کند. امروزه از داروهایی مانند لووستاتین، کلیسترامین و کلوفیبرات جهت کاهش سطح LDL و افزایش HDL استفاده می شود (7 و 8) که به دلیل عوارض جانبی این داروهای سنتتیک استفاده از گیاهان دارویی مورد توجه قرار گرفته است (9). تریگونولا یک گیاه دارویی مشهور از خانواده پروانه آسها است که به طور وسیع در آسیا، آفریقا و کشورهای حوزه مدیترانه به شکل خوراکی و بعنوان ادویه مصرف می شود. اثرات درمانی متعددی نظیر کاهش قند خون و کاهش چربی خون از این گیاه گزارش شده است. در طب سنتی چین از دانه های این گیاه برای درمان اختلالات گوارشی استفاده می شده است (10-13). چندین مقاله اثرات سودمند شنبليله را روی هیپرلیپیدمی گزارش کرده اند و پودر

دانه شنبليله بی چربی به همراه رژیم غذایی، کلسترول توتال، LDL و تری گلیسیرید را به طور قابل ملاحظه ای در دیابت های وابسته به انسولین کاهش می دهد (14-19). هدف از انجام این مطالعه تعیین اثر دانه جوانه زده شنبليله و کلوفیبرات بر تغییرات سطح سرمی کلسترول، LDL، HDL، TG و ایجاد رگ های چربی ناشی از هیپرکلسترولمی در جدار شریان آئورت خرگوش می باشد.

مواد و روشها

جمع آوری گیاه: گیاه شنبليله با نام علمی *Trigonella foenum graecum L* از منطقه لرستان جمع آوری شد. پس از جداسازی دانه های جوانه زده، در دمای اتاق خشک و سپس پودر شدند.

مواد مصرفی: مواد مصرفی شامل پودر کلسترول ساخت شرکت مرک آلمان، روغن زیتون، دانه جوانه زده شنبليله، پودر کلوفیبرات (ساخت شرکت پخش رازی)، غذای آماده حیوان و داروی کتامین (Woerden-Holand) بود.

حیوانات: پس از تهیه حیوانات از انستیتو پاستور (25 خرگوش های نر 1800 گرمی)، نمونه ها به مدت 7 روز از هنگام ورود به لانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی لرستان رژیم معمولی دریافت کردند تا با محیط سازگار شوند. سپس به صورت تصادفی به پنج گروه پنج تایی تقسیم شدند: گروه یک: رژیم غذایی نرمال بدون دریافت دارو، گروه دو: رژیم غذایی پرچرب بدون دریافت دارو، گروه سه: رژیم غذایی پرچرب به اضافه کلوفیبرات (200 میلی گرم دو بار در روز)، گروه چهار: رژیم غذایی پرچرب به اضافه کلوفیبرات (50 میلی گرم دو بار در روز) و گروه پنجم: رژیم غذایی پرچرب به اضافه کلوفیبرات (200 میلی گرم دو بار در روز) و پودر دانه جوانه زده شنبليله (600 میلی گرم دو بار در روز).

رنگ آمیزی شده و از نظر میکروسکوپی و ماکروسکوپی رگه های چربی بررسی شدند.

روش های آماری: داده های آماری توسط نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و پس از حصول اطمینان از طبیعی بودن داده ها، برای مقایسه متغیر های داخل گروهی قبل و بعد از مطالعه از تست مقایسه زوجها و برای مقایسه بین گروهی از آنالیز واریانس یکطرفه و تست شفه استفاده شد و $P < 0.05$ معنی دار محسوب گشت.

یافته ها

در همه گروهها بجز گروه یک، کلسترول تام هر گروه بعد از انجام آزمایش در مقایسه با قبل از آن به طور معنی داری افزایش یافته است. نتایج بعد از مطالعه نیز بیانگر تفاوت معنی داری بین کلسترول تام گروه یک با سایر گروهها و نیز گروه دو با سایر گروهها می باشد. در گروه سوم نیز نسبت به گروه دو به طور معنی داری کلسترول تام بعد از آزمایش نسبت به گروه دو به طور معنی داری کمتر می شود. در گروه چهارم میزان کلسترول تام بعد از آزمایش نسبت به گروه دو به طور معنی داری کمتر است و در مورد گروه پنج وضعیت همینطور است، یعنی به طور معنی داری دارای کلسترول تام بعد از آزمایش نسبت به گروه دو به طور معنی داری کمتر است و در مورد گروه پنج نیز وضعیت همینطور است، یعنی به طور معنی داری دارای کلسترول تام بعد از آزمایش نسبت به گروه دو به طور معنی داری دیده نمی شود. کلسترول تام گروه پنج نیز در مقایسه با گروههای سه و چهار تفاوت چشمگیری ندارد (جداول 2 و 1).

تری گلیسیرید: نتایج بعد از مطالعه نیز بیانگر تفاوت معنی داری بین تری گلیسیرید گروه دو با 3 و 4 و 5 می باشد. از طرفی بین تری گلیسیرید بعد از آزمایش در گروه 5 نسبت به گروه 3 و 4 کاهش بیشتری مشاهده می شود (جداول 3 و 4).

تهیه غذای پر کلسترول: قبل از رژیم غذایی و تجویز

داروها از قلب هر حیوان پنج میلی لیتر خون به صورت ناشتا برای تعیین سطح پلاسمایی کلسترول تام، تری گلیسیرید، HDL, LDL گرفته شد تا از بالا نبودن سطح لیپید اطمینان حاصل شود. برای تهیه رژیم پر کلسترول از پودر کلسترول شرکت مرک آلمان در قوطی های 100 گرمی و روغن زیتون استفاده شد به این صورت که هر گرم پودر کلسترول در چهار میلی لیتر روغن زیتون حل شده و پس از حرارت دادن و همگن کردن جهت چرب نمودن 100 گرم کنجاله (غذای حیوان) به کار رفت. ظرف غذا روزانه محتوی غذا بود و حیوانات در طول مطالعه به آب دسترسی داشتند. داروها با توجه به گروهها به صورت زیر به حیوانات خوراند می شد؛ کلوفیبرات 50 میلی گرم دو بار در روز و پودر دانه جوانه زده شنبلیله 600 میلی گرم دو بار در روز (در حدود ساعات 8 صبح و 8 شب). روند تغذیه و دادن دارو 45 روز ادامه داشت سپس حیوانات به مدت 12 ساعت از غذا محروم ماندند و بعد از این زمان تحت بررسی های لازم قرار گرفتند.

خونگیری: از هر حیوان مقدار پنج سی سی خون تهیه

شده بود و به مدت 20 دقیقه و با سرعت 2000 دور در دقیقه سانتریفوژ شده و از سرم آنها توسط دستگاه اتوانالیزر (BT 1000) ساخت کشور ایتالیا میزان کلسترول توتال، تری گلیسیرید، LDL و HDL تعیین شد.

اتوپسی: پس از تزریق وریدی کتامین با دوز بالا حیوانات

کشته شده و با باز کردن جدار سینه و شکم آنها شریان آئورت از قوس تا انتهای شکم برداشته شده و در محلول فرمالین قرار گرفت تا وجود رگه های چربی آترواسکلروز بررسی شود. نمونه ها در دستگاه پردازنده بافت پردازش و قالبهای پارافینی تهیه شد و برشهای 4-5 میکرونی روی لام با همتوکسیلین - اتوزین

جدول شماره 1- میانگین غلظت کلسترول تام (mg/dl) در گروههای پنج گانه قبل و بعد از آزمایش.

شماره گروه	رژیم غذایی	دارو	قبل از آزمایش	بعد از آزمایش	تفاوت میانگین	ارزش P
1	معمولی	-	44/2 ± 8/46	51/6 ± 7/1	-7/4 ± 7/8	NS
2	پرچرب	-	42/8 ± 9/41	1682/6 ± 89/3	1639/8	P<0. 001
3	پرچرب	شنبليله	62/2 ± 11/21	1298/4 ± 105/2	1236/2	P<0. 001
4	پرچرب	کلوفیبرات	43/2 ± 8/4	1280 ± 81	1236 ± 82	P<0. 001
5	پرچرب	شنبليله+کلوفیبرات	52/8 ± 16/78	1287 ± 87/3	1234 ± 101	P<0. 001

جدول شماره 2- مقایسه میانگین غلظت کلسترول تام (mg/dl) بین گروههای پنج گانه بعد از آزمایش.

شماره گروه	رژیم غذایی	دارو	میانگین	انحراف معیار	مقدار F	ارزش P
1	پرچرب	-	1682/6	89/3	23/3	P<0. 001
2	پرچرب	شنبليله	1298/4	105/3		
3	پرچرب	کلوفیبرات	1280	81/1		
4	پرچرب	شنبليله+کلوفیبرات	1287	87/2		

جدول شماره 3- میانگین غلظت تری گلیسیرید (mg/dl) در گروههای پنج گانه قبل و بعد از آزمایش.

شماره گروه	رژیم غذایی	دارو	قبل از آزمایش	بعد از آزمایش	تفاوت میانگین	ارزش P
1	معمولی	-	75/2 ± 5/84	71/6 ± 9/5	-3/6 ± 2/7	NS ¹
2	پرچرب	-	64/6 ± 10/64	321/2 ± 29/18	256/6 ± 33	P<0. 001
3	پرچرب	شنبليله	73/2 ± 8/53	211 ± 47/04	169 ± 22	P<0. 001
4	پرچرب	کلوفیبرات	56/2 ± 13/2	239 ± 22	182/8 ± 29/4	P<0. 001
5	پرچرب	شنبليله+کلوفیبرات	57/6 ± 17/5	195/8 ± 16/9	138 ± 26	P<0. 001

1- Non significant

جدول شماره 4- مقایسه میانگین غلظت تری گلیسیرید (mg/dl) بین گروههای پنج گانه بعد از آزمایش.

شماره گروه	رژیم غذایی	دارو	میانگین	انحراف معیار	مقدار F	ارزش P
1	پرچرب	-	321/2	29/2	29/4	P<0. 001
2	پرچرب	شنبليله	211	47/04		
3	پرچرب	کلوفیبرات	239	22/4		
4	پرچرب	شنبليله+کلوفیبرات	195/8	16/9		

گروه چهارم به صورت معنی داری از گروه یک بیشتر و از گروه دو، سه و پنج کمتر است ولی در گروه پنجم تفاوت محسوس و معنی داری به صورت پایین بودن LDL نسبت به سایر گروهها مشاهده می شود در صورتیکه نسبت به گروه سه و چهار تفاوت معنی داری ندارد (جدول 5و6).

LDL: در همه گروهها بجز گروه یک، LDL هر گروه بعد از انجام مطالعه در مقایسه با قبل از آن به طور معنی داری افزایش یافته است نتایج بعد از مطالعه نشان می دهد که در گروه دو میزان LDL نسبت به سایر گروهها به طور معنی داری بالاست. گروه سه نسبت به گروه یک و دو متفاوت است ولی در مقایسه با چهار و پنج فرق محسوسی ندارد. LDL در

HDL: اختلاف معنی داری در سطح HDL در گروه یک مشاهده نشد. ولی بین گروههای دو و چهار و بین گروههای دو و پنج اختلاف معنی داری وجود دارد (جدول 7و8).

رگه های چربی: اندازه رگه های چربی در گروههای سه، چهار و پنج نسبت به گروه دو کمتر شده بود ولی بین گروه

دریافت کننده شنبليله (گروه سه) و گروه دریافت کننده کلوفیبرات (گروه چهار) تفاوت معنی داری وجود ندارد. از طرفی در مورد گروه دریافت کننده شنبليله کلوفیبرات (گروه پنج) کاهشی در میزان درگیری آئورت با رگه های چربی دیده می شود (جدول 9).

جدول شماره 5- میانگین غلظت LDL(mg/dl) در گروههای پنج گانه قبل و بعد از آزمایش.

ارزش P	تفاوت میانگین	بعد از آزمایش	قبل از آزمایش	دارو	رژیم غذایی	شماره گروه
NS	-1/2 ± 6/3	18 ± 3/16	19/2 ± 3/96	-	معمولی	1
P<0.001	492 ± 39	510/6 ± 38/96	18/6 ± 8/79	-	پرچرب	2
P<0.001	311 ± 4	342 ± 85/76	30/8 ± 5/26	شنبليله	پرچرب	3
P=0.001	353/6 ± 40/7	378 ± 41	24/4 ± 5/4	کلوفیبرات	پرچرب	4
P<0.001	364 ± 43	391/8 ± 42/4	27/2 ± 3/83	شنبليله+کلوفیبرات	پرچرب	5

جدول شماره 6- مقایسه میانگین غلظت LDL(mg/dl) بین گروههای پنج گانه بعد از آزمایش.

ارزش P	مقدار F	انحراف معیار	میانگین	دارو	رژیم غذایی	شماره گروه
P=0.001	8/6	38/9	510/6	-	پرچرب	1
		85/8	342/2	شنبليله	پرچرب	2
		41/4	378	کلوفیبرات	پرچرب	3
		42/4	391/8	شنبليله+کلوفیبرات	پرچرب	4

جدول شماره 7- میانگین غلظت HDL(mg/dl) در گروههای پنج گانه قبل و بعد از آزمایش.

ارزش P	تفاوت میانگین	بعد از آزمایش	قبل از آزمایش	دارو	رژیم غذایی	شماره گروه
NS	1/4	23/6 ± 4/03	25 ± 5/87	-	معمولی	1
P<0.001	13/2	34/4 ± 5/02	21/2 ± 2/86	-	پرچرب	2
P=0.033	33	61 ± 18/39	28 ± 7/21	شنبليله	پرچرب	3
P<0.001	45/4	69/4 ± 5/4	24 ± 7	کلوفیبرات	پرچرب	4
P<0.001	52/6	75/8 ± 9	23/2 ± 7/3	شنبليله+کلوفیبرات	پرچرب	5

جدول شماره 8- مقایسه میانگین غلظت HDL(mg/dl) بین گروههای پنج گانه بعد از آزمایش.

ارزش P	مقدار F	انحراف معیار	میانگین	دارو	رژیم غذایی	شماره گروه
P=0.002	8/2	5/02	34/4	-	پرچرب	1
		7/74	48	شنبليله	پرچرب	2

5/36	69/4	کلوفیبرات	پرچرب	3
9/04	75/8	شنبلیله+کلوفیبرات	پرچرب	4

جدول شماره 9- نتایج پاتولوژی نمونه آنورت در گروههای پنج گانه بعد از آزمایش.

شماره گروه	شماره نمونه ها	ارزیابی پاتولوژی	میانگین
1	5و4و3و2و1	0و0و0و0و0	0
2	10و9و8و7و6	2+و4+و4+و3+و4+	3/4 ± 0/89
3	15و14و13و12و11	1+و2+و4+و1+و3+	2/2 ± 1/3
4	20و19و18و17و16	1+و2+و4+و3+و1+	2/2 ± 1/3
5	25و24و23و22و21	2+و3+و1+و2+و2+	2 ± 0/7

(0) وجود سطح صاف و عاری از هر گونه ضایعه
(1+) وجود رگه های چربی به میزان کم
(2+) وجود رگه های چربی به میزان متوسط
(3+) وجود رگه های چربی در بیشتر قسمت های آنورت
(4+) وجود رگه های چربی در سراسر آنورت

بحث و نتیجه گیری

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان می دهند که پودر دانه جوانه زده گیاه شنبليله به تنهایی یا به صورت ترکیب با کلوفیبرات دارای خاصیت هیپوکلسترولمیک است. داده های ما نشان می دهد که پودر دانه جوانه زده شنبليله یا کلوفیبرات در کاهش کلسترول توتال و سطح LDL در هایپرکلسترولمیک خرگوش ها موثر بوده و ترکیب این دو با هم موثرتر است. درمان با کلوفیبرات یا شنبليله در خرگوشهای مبتلا به هایپرکلسترولمیک باعث کاهش سطح تری گلیسیرید و افزایش HDL شده است، چون در مقایسه با گروه کنترل، گروههای دریافت کننده شنبليله و دریافت کننده کلوفیبرات و شنبليله تفاوت معنی دار نشان می دهند. با توجه به تفاوت معنی دار میان گروههای دریافت کننده کلوفیبرات در کاهش LDL اثر سینرژیک دارند. هانان و همکارانش در سال 2003 نشان دادند که فیبرهای غذایی محلول در شنبليله قابلیت جلوگیری از افزایش سطح تری گلیسیرید و LDL و افزایش HDL در موش های دیابتی را دارد (20-22). مطالعات دیگر نشان می دهند که شنبليله اثرات هیپولیپیدمیک در حیوانات دارد. اما در انسان مصرف دانه جوانه زده شنبليله پودر شده باعث کاهش سطح LDL شده اما تغییری در سطح HDL، VLDL و تری گلیسیرید مشاهده

نشد. در بیماران دیابتی، کلسترول توتال سرم، LDL و VLDL و تری گلیسیرید کاهش قابل ملاحظه داشتند اما سطح HDL تغییری نداشت و افزایش سطح کلسترول توتال، LDL و تری گلیسیرید و کاهش سطح HDL از عوامل خطر مهم برای بیماران عروق کرونر می باشد. در این مطالعه مصرف کلوفیبرات و دانه جوانه زده شنبليله سطح کلسترول و LDL را کاهش و باعث افزایش سطح HDL در خرگوش ها شدند. اضافه کردن شنبليله به کلوفیبرات باعث کاهش رگه های چربی تشکیل شده شد. این تاثیر می تواند مرتبط به اثر آنتی هایپرلیپیدمیک یا فعالیت آنتی اکسیدانی شنبليله باشد. اثر هیپوکلسترولمیک آن مربوط به باند شدن ساپونین و فیبرهای آن به نمک های صفراوی و افزایش دفع آنها از طریق مدفوع می باشد. درمان با آن عارضه ای ندارد و جهت پیشگیری از آترواسکلروز مناسب است (16). از جمله محدودیت های انجام طرح می توان به نداشتن محل نگهداری مناسب برای حیوانات اشاره کرد.

References

1. Rafieian M, Pilehvarian AA, Khayri S, Asgahri A, Farokhi A, Parvin N and Shahrani M. Effects of *Kelussia odoratissima* Mozaffarian (KOM) extract on blood lipid in Balb/c mice. 2009; 1: 50-56
2. Pouladi S, Bagherpour BA, Motamed N, Amini A, Rahbar A, Vahedparast H, Gharibi T. A Survey on the effect of psyllium on serum levels of triglycerid and lipoproteins. *Iranian South Medical Journal*. 2009; 11(2): 139-146
3. Braunwald, E. Fauci, A. S. Issel backer, K. J. Wilson, J. Q. Martin, J. B. Kasper, D. L. et al, Libby, P. *Atheroacclerosis*, Harrison, s principles of internal medicine, New york: MC Graw Hill company. 1998; 1345-1352.
4. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk factors for atherosclerotic disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (ed) *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 6th. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001; 1010-39
5. Alexander RW, Pratt CM, Roberts R. Diagnosis and management of patients with acute myocardial infarction. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *Hurst's the Heart, Arteries and Veins*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1998; 1345-61
6. Falk, E. Fuster, V. *Atherogenesis and its Determinants*, Hurst, s the heart 10th ed, New york: M. C Graw-Hill company. 2001; 1065-1093
7. Murray, Granner, M OYES AND Rod well, *Harpers biochemistry*, 24th ed, Stanford, Appleton and Lange company, 1996; 146-293
8. Hardman, Limbird, Molinoff, Ruddon, *Hypercholesterolemia and Dyslipidemia, Pharmacological basic of therapeutics*, 9th ed, 2000; 892-897.
9. Askari S, Madani H, Naderi GA. Effect of hydroalcoholic extract of *Glycyrrhiza glabra* L. on atherosclerotic plaque in hypercholesterolemic rabbits. *Medicinal and Aromatic Plants of Iran research periodical*. 2007; 23(1)
10. Bhatia K, Kaur M, Atif F, Ali M, Rehman H, Rahman S, Raisuddin S, Aqueous extract of *Trigonella foenum-graecum* L. ameliorates additive urotoxicity of buthionine sulfoximine and cyclophosphamide in mice. *Food and Chemical Toxicology*. 2006; 44: 1744-1750
11. Parvizpur A, Ahmadiani A, Kamalinejad M, Probable role of spinal purinoceptors in the analgesic effect of *Trigonella foenum* (TFG) leaves extract. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006; 104: 108-112.
12. Amin A, Alkaabi A, Al-Falasi S, A. Daoud S, Chemopreventive activities of *Trigonella foenum graecum* (Fenugreek) against breast cancer. *Cell Biology International*. 2005; 29: 687e694
13. Kruse Fæste C, Namork E, Lindvik H. Allergenicity and antigenicity of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) proteins in foods. *J Allergy clin immunol*. 2009. 23(1). 187-194
14. Pettit P, Sauvaire YD, Hillaire- Buys DM, Leconte OM, Baissac Ponsin GR, Ribes GR. Steroid saponins from fenugreek seed, Extraction, purification and

- pharmacological investigation on feeding behavior and plasma cholesterol. 1995; 60(10): 674-280
15. Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Effect of Ginger and fenugreek on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patient with coronary artery disease. Prostaglandins leukot Essent Fatty Acids. 1997; 56(5): 379-384
 16. Raman A, Al-Habori M. Antidiabetic and hypocholesterolemic effects of fenugreek. Phytherapy Research. 1998; 12: 233-242.
 17. Sowmya P, Rajyalakshmi P. Hypocholesterolemic effect of germinated fenugreek seeds in human subjects. Plant Food Hum Nutr. 1999; 53(4): 359-365
 18. Tahiliani P, Kar A, The combined effects of Trigonella and Allium and extracts the regulation of hyperthyroidism in rat. Phytomedicine. 2003; 10(8): 665-668
 19. Venkatesan N, Devaraj SN, Devaraj H, Increased binding of LDL and VLDL to apo B, E receptor of hepatic plasma membrane of rats treated with fenugreek. Eur J Nutr. 2003; 42(5): 262-267
 20. Hannan J. M. A, Rokeya B, Faruque O, Nahar N, Mosihuzzaman M, Azad Khan A K and Ali L. Effect of soluble dietary fibre fraction of Trigonella foenum graecum on glycemic, insulinemic, lipidemic and platelet aggregation status of Type 2 diabetic model rats. Journal of Ethnopharmacology. 2003; 88(1): 73-77
 21. Valette G, Sauvaire Y, Baccou JC, Ribes G. Hypercholesterolemic effect of fenugreek seeds in dogs. Atherosclerosis. 1984; 50(1): 105-111
 22. Evans AJ, Hood RL, Oakenfull DG, Sidhu GS. Relationship between structure and function of dietary fibre: A comparative study of the effects of three galactomannans on cholesterol metabolism in the rat. Br J Nutr. 1992; 68 (1): 217-229