

## اثر کرفس کوهی بر چربی خون بیماران مصرف کننده لواستاتین: یک مطالعه بالینی

دکتر محمود رفیعیان\*، مهرداد شهبانی\*\*، دکتر علی اصغریله وریان\*\*\*، دکتر سلیمان خیری†، دکتر رحمت اله

ربیعی††، دکتر علی مومنی†††، اعظم عسگری\*، ندا پروین\*\*

\*استاد گروه فارماکولوژی - مرکز تحقیقات گیاهان دارویی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، \*\*مربی گروه فیزیولوژی - مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، \*\*\*استادیار گروه فیزیولوژی جانوری - دانشگاه پیام نور اصفهان، †استادیار گروه آمار و اپیدمیولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، ††متخصص داخلی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، †††استادیار گروه داخلی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، •کارشناسی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری - دانشگاه پیام نور اصفهان، ••کارشناس ارشد پرستاری - مرکز تحقیقات گیاهان دارویی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

تاریخ دریافت: ۸۷/۹/۲۶ تاریخ تایید: ۸۷/۱۲/۸

### چکیده:

زمینه و هدف: فلاونوئیدها یک گروه از ترکیبات پلی فنولیک می باشند و با کاهش خطر بیماری های قلبی رابطه دارند. کرفس کوهی (*Kelussia odoratissima Mozaffarian*) گیاهی حاوی فلاونوئید است. لذا در این تحقیق اثر کرفس کوهی بر فاکتورهای خونی مربوط به چربی به عنوان عامل آترواسکلروز و بیماری های قلبی عروقی در بیماران هایپرلیپیدمیک مصرف کننده لواستاتین مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: در این مطالعه کار آزمایشی بالینی، تعداد ۷۴ بیمار مبتلا به هایپرلیپیدمی به ترتیب مراجعه به کلینیک داخلی مرکز درمانی آموزشی هاجر<sup>(س)</sup> شهرکرد در یکی از دو گروه کنترل (لواستاتین ۴۰ mg/day) و مورد (لواستاتین ۴۰ mg/day و پودر کرفس کوهی ۲gr/day) قرار گرفتند. قبل از مطالعه، دو هفته و یکماه بعد از شروع مطالعه میزان کلسترول، تری گلیسرید، لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL)، لیپو پروتئین با دانسیته خیلی پایین (VLDL)، لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) و قند خون ناشتا (FBS) بیماران اندازه گیری گردید و توسط آزمون آنالیز واریانس مشاهدات تکرار شده با یکدیگر مقایسه شدند.

یافته ها: میزان کلسترول، تری گلیسرید، LDL و VLDL خون، دو هفته و یک ماه بعد از مصرف کرفس کوهی کاهش یافت ( $P<0/001$ ). ولی این کاهش در دو گروه اختلاف آماری معنی داری نداشت. میزان HDL در گروه مورد افزایش و در گروه کنترل کاهش یافت ( $P<0/01$ ). نسبت LDL به HDL در هر دو گروه کاهش داشت ( $P<0/001$ ). میانگین FBS طی مطالعه بدون تغییر بود.

نتیجه گیری: مصرف پودر کرفس کوهی همراه با داروهای کاهنده چربی خون در بیماران هایپرلیپیدمیک احتمالاً با افزایش HDL تاثیر مثبت دارد.

واژه های کلیدی: تری گلیسرید، کلسترول، کرفس کوهی، لواستاتین، هایپرلیپدمی.

### مقدمه:

در سال ۱۹۴۸ برای اولین بار رابطه بین سطوح کلسترول سرم و خطر بیماری های قلبی مشخص شد (۱). تحقیقات مداخله ای در دهه ۱۹۹۰ نشانگر این حقیقت بود که، کاهش کلسترول از طریق رژیم غذایی، دارو، یا جراحی سبب کاهش خطر ایجاد و پیشرفت بیماری های عروق کرونر (CHD) می گردد (۱). کاربرد مهار کننده های آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل کوآنزیم A ردوکتاز

HMG-CoA) ردوکتاز) سبب کاهش میزان LDL و کاهش میزان مرگ و میر مبتلایان به بیماری قلبی کرونر تا ۳۰ درصد شده است (۱). دو پیامد بالینی عمده هایپرلیپوپروتئین پانکراتیت حاد و آترواسکلروز می باشد. پانکراتیت حاد در بیماران دچار هایپرلیپیدمی شدید روی می دهد. در این افراد کنترل سطح تری گلیسریدها می تواند از حملات مکرر

۱ نویسنده مسئول: شهرکرد - رحمتیه - دانشکده پزشکی - مرکز تحقیقات گیاهان دارویی - تلفن: ۰۳۸۱-۳۳۴۶۶۹۲ - E-mail: rafieian@yahoo.com

این بیماری مهلک پیشگیری کند (۲).

خون، بر آن شدید تا به طور علمی اثر این گیاه را با همان دوز مصرفی در جامعه، بر روی میزان چربی خون در بیماران هیپرلیپیدمیک مصرف کننده لواستاتین بررسی نماییم.

### روش بررسی:

این پژوهش از نوع کار آزمایشی بالینی (Clinical trial) می باشد. به این منظور ۷۴ نفر از بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی مراجعه کننده به کلینیک داخلی آموزشی درمانی هاجر<sup>(س)</sup> شهر کرد، که فاقد بیماری های کبدی، کلیوی و عفونی بودند به ترتیب ورود در یکی از دو گروه مداخله یا کنترل قرار گرفتند. از بیماران خواسته شد در طول انجام مطالعه از تغییر در رژیم غذایی خود خودداری کنند و در صورت تغییر در رژیم غذایی و یا داروی مصرفی به محقق اطلاع داده شود تا از مطالعه حذف شوند. هر بیمار حداقل با یکی از اختلالات ذیل در پروفایل چربی های سرم به عنوان بیمار هیپرلیپیدمیک شناخته شد (۱، ۲).

- کلسترول بالا تر از ۲۴۰ میلی گرم در دسی لیتر  
- تری گلیسرید بالاتر از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر  
- HDL کلسترول کمتر از ۵۰ میلی گرم در دسی لیتر  
- LDL کلسترول بالاتر از ۱۳۰ میلی گرم در دسی لیتر  
از کل بیماران ۳۰ نفر در گروه مداخله و ۳۱ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند. انجام طرح در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد مورد تایید قرار گرفت. پس از جلب رضایت بیماران جهت شرکت در این طرح پژوهشی، رضایتنامه کتبی از آنها گرفته شد. به بیماران گروه مورد علاوه بر لواستاتین (۴۰ mg/day) بسته های حاوی ۶۰ گرم پودر کرفس کوهی به همراه پیمانه ای با گنجایش ۲ گرم داده شد. از بیماران این گروه خواسته شد که بدون تغییر در رژیم غذایی روزانه ۲ گرم از پودر موجود را در ۱۵۰ سی سی ماست کم چرب همراه وعده نهار میل نمایند. از گروه کنترل خواسته شد که، علاوه بر لواستاتین (۴۰ mg/day) همراه وعده نهار ۱۵۰ سی سی ماست کم چرب میل نمایند. دو هفته و همچنین یک ماه پس از شروع مطالعه از همه بیماران مجدداً در همان آزمایشگاه اول (با

امروزه داروهای زیادی در درمان هیپرلیپیدمی مورد استفاده قرار گرفته است که هر کدام از این گروه های دارویی عوارض خاصی ایجاد می کنند (۳). بکارگیری گیاهان دارویی برای درمان بیماری ها از دوران باستان مورد توجه واقع شده است (۴). کرفس کوهی از خانواده چتریان (Umbelliferae) را مظفریان در سال ۲۰۰۳ با نام علمی *Kelussia odoratissima Mozaffarian* و نام قدیمی *Amirkabiria odoratissima Mozaffarian* به عنوان گونه ای از جنس *Kelussiae* معرفی کرد. این گیاه که جنبه دارویی و غذایی دارد مختص برخی مراتع ایران است که تا کنون وجود این گونه در سایر مناطق در سطح جهان گزارش نشده است.

جوامع محلی که سالیان دراز از کرفس کوهی به شکل های مختلف استفاده کرده اند، معتقدند که این گیاه دارای اثرات ضد درد، ضد التهاب، آرام بخش و ضد سرفه می باشد. یافته های جدید علمی نیز تایید می کنند که فلاونوئیدها به عنوان بخش مهمی از ترکیبات این گیاه، دارای اثرات ضد التهابی، ضد ویروس، ضد دیابت، ضد سرطان و ضد سم بوده که به طور عمده در بذر، ساقه و گل آذین گیاه تجمع می یابند (۷-۵).

مردم گیاه کرفس کوهی را در استان چهارمحال و بختیاری به عنوان یک داروی پایین آورنده چربی می شناسند. عصاره این گیاه تشکیل و توسعه آترواسکلروز در خرگوش های هیپرکلسترولمیک شده با کلسترول ۱ درصد تاثیر داشته و میزان کلسترول خون این حیوانات را کاهش داده است (۵). ولی تاکنون تحقیقی در مورد اثر گیاه روی بیماران هیپرلیپیدمیک انجام نشده است، که هدف تحقیق حاضر می باشد. از آنجایی که لزوم تهیه داروهای با عوارض جانبی کم بر کسی پوشیده نیست و تاکنون عارضه جانبی خاصی از گیاه کرفس کوهی گزارش نگردیده است و با توجه به شواهد بومی و محلی پیرامون اثر کرفس کوهی بر چربی

رژیم غذایی و سابقه مصرف دارو در دو گروه نشان نداد. سن کلیه بیماران در دامنه ۷۰-۳۷ با میانگین  $57/2 \pm 0/8$  سال بود.

نتایج بررسی نشان داد که میزان کاهش فاکتورهای کلسترول، تری گلیسرید، LDL و VLDL طی مطالعه در دو گروه کنترل (لواستاتین  $40 \text{ mg/day}$ ) و مداخله (لواستاتین  $40 \text{ mg/day}$  و  $2 \text{ gr/day}$ ) پودر کرفس کوهی) یکسان بود. اختلاف میزان HDL قبل و پس از مطالعه در دو گروه معنی دار بود. بطوری که در گروه مورد به طور متوسط  $5/5$  واحد افزایش و در گروه کنترل به طور متوسط  $2/5$  واحد کاهش یافته است ( $P < 0/05$ ).

میانگین نسبت LDL به HDL طی مطالعه کاهش یافته بود ( $P < 0/01$ ). ولی بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت ( $P > 0/05$ ). میانگین FBS طی مطالعه بدون تغییر و دو گروه اختلاف آماری معنی داری در این مورد نداشتند ( $P > 0/05$ ) (جدول شماره ۱).

دستگاه اتونالایزر بیوشیمی به نام BT3000 آزمایشات بیوشیمیایی شامل: کلسترول، تری گلیسرید، LDL، HDL، VLDL و FBS به عمل آمد و نتایج در پرونده مربوط به هر بیمار ثبت شد. پرسنل آزمایشگاه مورد نظر از گروه های مورد مطالعه هیچ اطلاعی نداشتند. پس از اتمام مراحل فوق اطلاعات بدست آمده و با استفاده از آزمون های آماری آنالیز واریانس مشاهدات تکرار شده، کای اسکور و t مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

### یافته ها:

در این مطالعه ۷۴ بیمار مبتلا به هایپرلیپیدمی از هر دو جنس وارد مطالعه شدند که ۱۳ نفر از هر دو گروه مطالعه را به اتمام رسانده و در مجموع ۳۱ نفر در گروه کنترل و ۳۰ نفر در گروه مورد، مطالعه را به اتمام رساندند. آزمون کای اسکور تفاوتی در نسبت جنسی، میزان تحصیل، میزان فعالیت روزانه، شهری یا روستایی بودن، کشیدن سیگار، نوع روغن مصرفی در

**جدول شماره ۱: تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی\* خون بیماران مبتلا به هایپرلیپیدمی پس از مصرف کرفس کوهی در بیماران مصرف کننده لواستاتین**

متغیر	گروه			کنترل		
	قبل از مداخله	دو هفته بعد	یک ماه بعد	قبل از مداخله	دو هفته بعد	یک ماه بعد
کلسترول	$246/67 \pm 46/28$	$176/16 \pm 43/61$	$171/70 \pm 33/10$	$247/10 \pm 47/99$	$177/30 \pm 57/02$	$180/33 \pm 45/29$
تری گلیسرید	$265/29 \pm 117/87$	$177/74 \pm 85/08$	$191/03 \pm 85/66$	$305/36 \pm 218/98$	$235/40 \pm 275/52$	$228/56 \pm 206/86$
LDL	$138/86 \pm 42/08$	$89/49 \pm 41/75$	$83/51 \pm 35/33$	$138/28 \pm 44/20$	$84/44 \pm 51/53$	$88/60 \pm 40/81$
VLDL	$58/52 \pm 33/60$	$34/16 \pm 13/29$	$37/90 \pm 17/27$	$62/36 \pm 41/68$	$40/60 \pm 27/45$	$40/66 \pm 24/33$
HDL/LDL	$2/60 \pm 0/61$	$1/70 \pm 0/71$	$1/70 \pm 0/79$	$2/97 \pm 1/1$	$1/74 \pm 1/02$	$1/75 \pm 0/90$
FBS	$116/79 \pm 45/62$	$121/16 \pm 50/81$	$111/93 \pm 42/67$	$116/26 \pm 42/17$	$115/46 \pm 53/28$	$120/96 \pm 58/52$

$P < 0/01$  در طی مطالعه در هر دو گروه در کلیه متغیرها به جز FBS  $P > 0/05$  بین دو گروه در طی مطالعه در کلیه متغیرها. گروه مورد دریافت کننده لواستاتین ( $40 \text{ mg/day}$ ) و پودر کرفس ( $2 \text{ gr/day}$ ) - گروه کنترل دریافت کننده لواستاتین ( $40 \text{ mg/day}$ ). \* به علت وجود اختلاف بین دو گروه در میزان HDL قبل از شروع مصرف دارو، در مورد HDL اختلاف میزان HDL در ابتدا و انتهای مطالعه بررسی شد و نشان داد اختلاف میزان HDL قبل و پس از مطالعه در دو گروه معنی دار است. بطوری که در گروه مورد به طور متوسط  $5/5$  واحد افزایش و در گروه کنترل به طور متوسط  $2/5$  واحد کاهش یافته است ( $P < 0/05$ ).  
لیپوپروتئین با دانسیته پایین = LDL    لیپوپروتئین با دانسیته بالا = HDL    لیپوپروتئین با دانسیته بسیار کم = VLDL  
قند خون ناشتا = FBS

**بحث:**

و اثر آنتی اکسیدانی و اثری شبیه استاتین ها بایستی باعث کاهش چربی های مضر خون می شد. اثر مفید عصاره کرفس کوهی در کاهش چربی های خون در موش هایی که با مصرف کلسترول بالا هیپرکلسترولمی شده بودند در آزمایشگاه، مشاهده شد و بر اساس همین اثر، تاثیر آن در این تحقیق روی بیماران هیپرلیپیدمیک مورد مطالعه قرار گرفت.

فلاونوئیدها از طریق افزایش سنتز ApoA-I میزان HDL را افزایش می دهند لذا افزایش میزان HDL در گروه مورد در این مطالعه احتمالاً ناشی از وجود ترکیبات فلاونوئیدی گیاه کرفس کوهی است (۱۱).

نسبت LDL/HDL از نظر پیش بینی میزان بروز بیماری های کرونر قلب اهمیت زیادی دارد. این رابطه را می توان با نقش های پیشنهاد شده برای LDL در انتقال کلسترول به بافت ها و نقش HDL در انتقال معکوس کلسترول توجیه کرد (۱۲).

در مطالعه Asgari و همکاران بر روی اثرات مصرف خوراکی پودر کرفس کوهی در خرگوش های هایپرکلسترولمی شده با کلسترول ۱ درصد، میانگین HDL در گروه مصرف کننده کرفس کوهی در پایان مطالعه تغییری نشان نداد، که نتایج حاصله با نتایج تحقیق حاضر همسو نمی باشد. از طرفی میانگین کلسترول، تری گلیسرید، VLDL و LDL در گروه های مورد مطالعه به شکل معنی داری نسبت به گروه کنترل کاهش داشت که این امر نیز با تحقیق حاضر همسو نمی باشد (۵).

اینکه چرا کرفس کوهی در مطالعه حیوانی در کاهش چربی خون موثر بوده ولی در مطالعه انسانی بی تاثیر است دقیقاً مشخص نیست ولی دلایل ذیل محتمل است:

۱- احتمالاً داروهای مصرفی، چربی خون را کم کرده اند و کرفس کوهی روی میزان چربی خون پایین بی تاثیر بوده است.

۲- حیوان های مورد آزمایش در تحقیق فوق (۵) با غذای پر کلسترول تغذیه شده بودند (لیپید اگزوزن)، که

هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات پودر گیاه کرفس کوهی در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی مصرف کننده داروهای کاهنده چربی خون بود. نتایج مطالعه نشان داد که فاکتورهای کلسترول تام، LDL، VLDL و تری گلیسرید بیماران طی مطالعه کاهش معنی داری داشتند. ولی این کاهش در دو گروه کنترل (مصرف کننده داروی کاهنده چربی خون) و مداخله (مصرف کننده داروی کاهنده چربی خون به همراه پودر کرفس کوهی) از نظر آماری معنی دار نبود. اختلاف میزان HDL طی مطالعه در گروه مورد به طور متوسط ۵/۵ واحد افزایش و در گروه کنترل به طور متوسط ۲/۵ واحد کاهش یافته است. میانگین نسبت LDL به HDL طی مطالعه کاهش یافته است. ولی بین دو گروه اختلاف آماری معنی داری وجود ندارد. میانگین قند خون ناشتا در طول مطالعه تغییری نداشت و دو گروه از این نظر مشابه بودند.

مطالعات مختلف نشان داده اند که کرفس کوهی دارای ترکیبات فلاونوئید می باشد (۶). بررسی فراکسیون های عصاره تام گیاه کرفس کوهی نشان دهنده وجود روتین ۳ و ۴ و تری هیدروکسی فلاونول، کافیک اسید و فتالید می باشد (۸-۶). از آنجا که فلاونوئیدهای مزبور به فرم اگلیکون هستند به دلیل شکل فضایی خاص خود، جذب روده ای سریع دارند (۹). لذا انتظاری رفت با مصرف کرفس کوهی چربی های خون کاهش یابد.

ترکیبات آنتی اکسیدانی از طریق مهار بیوسنتز کلسترول باعث کاهش چربی های مضر خون می شوند. تنظیم سنتز کلسترول معمولاً توسط HMG-CoA اعمال می شود. واکنش تبدیل HMG-CoA به مولونات تحت تاثیر HMG-CoA ردوکتاز و NADPH (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)، صورت می گیرد که محل اصلی اثر داروهای کاهنده کلسترول از دسته استاتین ها است (۵). کرفس کوهی با دارا بودن ترکیبات فلاونوئیدی

احتمالاً آندوژن یا اگزوژن بودن لیپید نیز در نتایج حاصل تاثیر گذار بوده است.

۳- دلیل دیگر احتمالاً محدودیت در کنترل رژیم غذایی بیماران مورد مطالعه می باشد.

استاتین ها موجب کاهش محتوای کلسترول از لیوپروتئین ها از طریق اثرات هیپوکلسترولمی و کاهش مقدار ترکیبات قابل اکسید می شوند. مهار کننده های آنزیم HMG-CoA ردوکتاز، بوسیله کاهش سنتز کلسترول در کبد و افزایش تولید رسپتورهای LDL باعث افزایش برداشت کلسترول از خون می شوند. چون بیشتر ترکیبات LDL از کلسترول می باشد. بنابراین با اثر لواستاتین بر آنزیم HMG-CoA ردوکتاز باعث کاهش LDL شده است (۱۵-۱۳) که این امر با مطالعات Kim HJ و همکاران مطابق است (۱۶،۱۷).

این داروها با مهار آنزیم CETP (کلسترول استر ترانسفراز پروتئین) ممکن است به افزایش HDL کمک کنند. CETP واسطه تبادل استرهای کلسترولی درون HDL با تری گلیسرید درون شیلومیکرون یا VLDL است. در صورت جهش در ژن این آنزیم افزایش کلسترول HDL و ApoA-I انجام می گردد (۱۶،۱۸). در مطالعه ای که توسط Choi GS و همکاران (۱۶) در رت ها انجام شد، داروی لواستاتین باعث افزایش سطح HDL سرم شد که این نتیجه با تحقیق حاضر همسو نمی باشد. اما با نتایج بررسی Moradmand و همکاران در انسان مطابقت داشت (۱۸).

آنتی اکسیدان های گیاهی اثر شبه انسولینی دارند و جذب گلوکز را در بافت های محیطی افزایش می دهند (۱۹). همچنین آنتی اکسیدان ها با تاثیر بر سلول های بتای جزایر لانگرهانس موجب افزایش ترشح انسولین و کاهش گلوکز در بدن می شوند (۲۰). اما در این مطالعه مصرف گیاه کرفس کوهی علی رغم انتظارات موجود باعث تغییر در میزان قند خون بیماران نشد. این امر احتمالاً می تواند ناشی از محدودیت هایی باشد که با وجود آموزش های لازم به بیماران در کنترل رژیم غذایی و فعالیت بیماران وجود داشته است. این

موضوع به هر حال نیاز به تحقیقات بیشتر دارد. داده ها در باره تاثیرات استاتین بر مقاومت انسولینی بحث برانگیز است. استاتین ممکن است حساسیت انسولینی را بهبود بخشد (۲۱،۲۲). در حالی که بعضی گزارشات نشان دادند که استاتین عملکرد انسولین را مختل می کند و بعضی دیگر بیان کردند که استاتین بر سطح پلاسمایی انسولین تاثیر ندارند (۲۲،۲۳). استاتین ها مثل انسولین، پروتئین کیناز B (PKB) (خانواده ای از کینازها (Serine/threonine kinase) که دیگر پروتئین ها و کینازهایی که در نقل و انتقال گلوکز و متابولیسم گلیکوژن نقش دارند را تنظیم می کنند) را فعال می کنند که این امر ممکن است در جذب گلوکز نقش بازی کند (۲۴). بعضی مطالعات نیز پیشنهاد کردند که استاتین ها ممکن است باعث افزایش گلوکز از طریق افزایش غلظت کلسیم در سلول های جزایر لانگرهانس منجر به کاهش رهایی انسولین و کاهش جذب گلوکز از بافت های محیطی بواسطه GLUT4 (Glucose transporter 4) می شود (۲۴).

### نتیجه گیری:

در این مطالعه اضافه کردن پودر کرفس کوهی به عنوان یک آنتی اکسیدان به رژیم غذایی بیماران مبتلا به هیپرلیپیدمی در مقایسه با بیمارانی که تنها داروی معمول خود را مصرف می کردند، بیشتر فاکتورها تفاوتی نشان نداده و دو گروه تغییرات مشابهی داشتند ولی مصرف پودر کرفس کوهی همراه با داروهای کاهنده چربی خون در بیماران هیپرلیپیدمیک احتمالاً با افزایش HDL تاثیر مثبت دارد. بنابراین انجام مطالعات طولانی مدت در زمینه اثر آنتی اکسیدان های طبیعی و به خصوص اثر کرفس کوهی بر چربی و قندخون بیماران هیپرلیپیدمیک لازم می نماید.

### تشکر و قدردانی:

این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی و با حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و

کلیه پرسنل این مراکز اعلام می دارند.

همکاری مراکز تحقیقات گیاهان دارویی و سلولی ملکولی انجام شده و محققین مراتب تشکر و قدردانی خود را از

## منابع:

1. Jain KS, Kathiravan MK, Somani RS, Shishoo CJ. The biology and chemistry of hyperlipidemia. *Bioorg Med Chem*. 2007 Jul; 15(14): 4674-99.
2. Wong Bun Lap B. Hypercholesterolemia: a guide to clinical practices bulletin. The Hong Kong Medical Association CME Bulletin. 2004 Nov; 1-9.
3. Braunwald K, Hauser F, Jameson L. Hyperlipidemia: principles of internal medicine. 16<sup>th</sup> ed. New York: Graw-Hill; 2005. vol 12. p: 1440, 2295-8.
4. Wasik J. The truth about herbal supplements. *Consumer's Digest*. 1999 July-Aug; 2: 75-9.
5. Asgary S, Naderi G, Dashti G, Paknahad Z. Effect of *Amirkabiria odoratissima Mozaffarian* on the development and progression of fatty streaks in hypercholesterolemic rabbits. *Phytother Res*. 2004 May; 18(5): 370-2.
6. Gandomcar M. [Survey organic oil of *Amirkabiria odoratissima Mozaffarian*. General PhD pharmacology disertation. Isfahan Univ Med Sci. 2008; 38, 2-4.] Persian
7. Dadkhahi Z. [Survey of *Amirkabiria odoratissima Mozaffarian*. General PhD pharmacology disertation. Isfahan Univ Med Sci. 2008.] Persian
8. Harbrone JB. The flavonoids advance in research science. London: Chapman and Hall. 1994; 1-5-20-292-480-500.
9. Kerry N, Rice-Evans C. Peroxynitrite oxidises catechols to o-quinones. *FEBS Lett*. 1998 Oct; 437(3): 167-71.
10. Zou Y, Lu Y, Wei D. Hypocholesterolemic effects of a flavonoid-rich extract of *Hypericum perforatum* L. in rats fed a cholesterol-rich diet. *J Agric Food Chem*. 200 Apr; 53(7): 2462-6.
11. Harpers Illustrated Biochemistry. Arean Mahr S. 27<sup>th</sup> ed. Tehran Taemorzada Pub. 2006. p: 226-51
12. Ness GC, Holland RC. Degradation of HMG-CoA reductase in rat liver is cholesterol and ubiquitin independent. *FEBS Lett*. 2005 Jun; 579(14): 3126-30.
13. Tringali G, Vairano M, Dello Russo C, Preziosi P, Navarra P. Lovastatin and mevastatin reduce basal and cytokine-stimulated production of prostaglandins from rat microglial cells in vitro: evidence for a mechanism unrelated to the inhibition of hydroxy-methyl-glutaryl CoA reductase. *Neurosci Lett*. 2004 Jan; 354(2): 107-10.
14. Wei H, Fang L, Song J, Chatterjee S. Statin-inhibited endothelial permeability could be associated with its effect on PECAM-1 in endothelial cells. *FEBS Lett*. 2005 Feb; 579(5): 1272-8.
15. Choi GS, Lee S, Jeong TS, Lee MK, Lee JS, Jung UJ, et al. Evaluation of hesperetin 7-O-lauryl ether as lipid-lowering agent in high-cholesterol-fed rats. *Bioorg Med Chem*. 2004 Jul; 12(13): 3599-605.
16. Kim HJ, Oh GT, Park YB, Lee MK, Seo HJ, Choi MS. Naringin alters the cholesterol biosynthesis and antioxidant enzyme activities in LDL receptor-knockout mice under cholesterol fed condition. *Life Sci*. 2004 Feb; 74(13): 1621-34.
17. Moradmamand S, Shafiee A, Niakan MR, Fouladkou F. [A comparison between fluvastatin and lovastatin effects in Iranian patients with hypercholesterolemia. *ACTA Iranian J Med*. 1998; 2(36): 97-101.] Persian

18. Madani H, Ahmadi Mahmood Abadi N, Vahdati A. [Effects of Hydroalcoholic extract of Anethum Graveolens (Dill) on plasma Glucose and lipid levels in diabetes induced rats. Iranian J Diabetes Lipid Dis. 2006; 2(5): 109-16.]Persian
19. Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa J, Matsuoka T, Fujitani Y, Umayahara Y, et al. Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity. Diabetes. 1999 Dec; 48(12): 2398-406.
20. Pontrelli L, Parris W, Adeli K, Cheung RC. Atorvastatin treatment beneficially alters the lipoprotein profile and increases low-density lipoprotein particle diameter in patients with combined dyslipidemia and impaired fasting glucose/type 2 diabetes. Metabolism. 2002 Mar; 51(3): 334-4.
21. Farrer M, Winocour PH, Evans K, Neil HA, Laker MF, Kesteven P, et al. Simvastatin in non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect on serum lipids, lipoproteins and haemostatic measures. Diabetes Res Clin Pract. 1994 Mar; 23(2): 111-9.
22. Ohrvall M, Lithell H, Johansson J, Vessby B. A comparison between the effects of gemfibrozil and simvastatin on insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. Metabolism. 1995 Feb; 44(2): 212-7.
23. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. Diabetes Care. 2001 Mar; 24(3): 588-97.
24. Sukhija R, Prayaga S, Marashdeh M, Bursac Z, Kakar P, Bansal D, et al. Effect of Statins on Fasting Plasma Glucose in Diabetic and Nondiabetic Patients. J Investing Med. 2009 Mar; 57(3): 495-9.

