

# Τ Ρ Ι Γ Ω Ν Ε Λ Λ Α

Παρθύμος Γεώργιος, Φαρμακοποιός  
Κατσίβελας Σόλωνας, Φαρμακοποιός

Το “τήλιον έλαιον” για τον διαβήτη

## 1. Ιστορία της Τριγωνέλλας/ Τριγωνίσκου<sup>(47)</sup>

Τα φυτά του γένους “Trigonella” και κυρίως αυτά του καλλιεργήσιμου είδους *T. foenum-graecum* είναι βότανα γνωστά από την αρχαιότητα, περισσότερο στους Έλληνες στους Ρωμαίους αλλά και στους Αιγύπτιους (Rouk&Mangenta,1963). Τα φύλλα της Τριγωνέλλας ήταν ένα από τα συστατικά του αιγυπτιακού λιβανιού **Kuphi**, ένα ιερό θυμίαμα το οποίο χρησιμοποιούνταν στην ιεροτελεστία της ταρίχευσης και ως μέσο κάθαρσης και ψυχικής απολύμανσης. Το 1969 εντοπίζονται σπόροι Τριγωνέλλας στο εσωτερικό του τάφου του Τουταγχαμών (Rosengarten, 1969), ενώ είκοσι χρόνια αργότερα, ο ερευνητής Manniche ανακαλύπτει αιγυπτιακή συνταγή από την εποχή των Φαραώ, με αναφορές στις αναζωογονητικές ιδιότητες του βοτάνου **Itasin**, ονομασία που κατά τον Πτολεμαίο αποδίδεται στη Τριγωνέλλα (Manniche, 1989).

Στη Συρία, επί βασιλέως Αντίοχου Επιφάνειου, όλοι όσοι εισέρχονταν στα γυμνάσια (=γυμναστήρια) για να παρακολουθήσουν γυμναστικούς αγώνες

αλείφονταν με αρώματα που τα τοποθετούσαν πάνω σε χρυσά πιάτα, γεμάτα Τριγωνέλλα και άλλα αρωματικά φυτά (Leyel, 1987).

Γνώστες του βοτάνου τέλος ήταν και οι αφρικανικοί λαοί εκείνης της εποχής, και συγκεκριμένα της βόρειας Αφρικής, οι οποίοι το καλλιεργούσαν στις περιοχές γύρω από τις οάσεις της Σαχάρας (Duke,1986). Στην ίδια περιοχή μάλιστα, η Τριγωνέλλα χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα από τις γυναίκες και ιδίως πριν τον γάμο τους, καθώς πιστεύεται ότι η τροφή αυτή τις παχαίνει και τις δείχνει πιο αφράτες. Η ιδιότητα αυτή της Τριγωνέλλας τη καταστύσε χρήσιμη και ως ζωοτροφή, καθώς τα ζώα αυξάνονταν σε όγκο μετά την κατανάλωση του φυτού, κάτι όμως που έπρεπε να διακοπεί ειδικά πριν την σφαγή τους, γιατί



Εικόνα 1: *Trigonella foenum-graecum*. Ζωγραφική απεικόνιση εποχής

τότε το κρέας έπαιρνε μια πολύ άσχημη οσμή<sup>(5)</sup>.

Από ιστορικής απόψεως, η Τριγωνέλλα είναι ένα από τα αρχαιότερα θεραπευτικά βότανα, καθότι ακόμα και ο Ιπποκράτης είχε γνώση της ύπαρξής του (Kust, 1986, Schauenberg & Paris, 1990). Ο Θεόφραστος είχε δώσει στο βότανο το όνομα «Βουκέρας» καθώς επίσης και «Τήλις» ενώ το λάδι που προέκυπτε από τους σπόρους μέσω ψυχρής σύνθλιψης ονομάζονταν «Τήλιον έλαιον». Ως ζωοτροφή, ο βλαστός δηλαδή του φυτού χωρίς τον καρπό και τους σπόρους, ήταν ιδιαίτερα διαδεδομένη στους αρχαίους Έλληνες ενώ στις μετέπειτα ιστορικές περιόδους αποτέλεσε το *Hedysarum* του Θεόφραστου και του Διοσκουρίδη (Leyel, 1987). Το 1037 μ.Χ. άλλωστε, ο Miller ανακαλύπτει αναφορές του τελευταίου, χρονολογημένες γύρω στο 65 μ. Χ., στο σύγγραμμά του *Materia Medica* βάσει των οποίων η Τριγωνέλλα μπορεί να αποτελέσει ενεργό συστατικό αλοιφών. Επίσης στο ίδιο έργο περιγράφεται η παρασκευή σκευάσματος σπόρων της Τριγωνέλλας για την αντιμετώπιση αφροδισιακών νοσημάτων. Αναφορές στη φαρμακευτική χρήση του φυτού συναντώνται στο 1578 μ.Χ., όταν κάποιες λεπτομερείς πληροφορίες περιέχονται στο διάσημο *Kolozsvár Herbarium*, συμπληρωμένο από τον Melius. Το τρανσυλβανικό εγχειρίδιο βασίζεται σε πηγές πληροφόρησης από την αρχαιότητα και υποστηρίζει ότι η φύση του βοτάνου είναι «θερμή και πολύ ξηραντική» (fazli & Hardman, 1968).

Η Τριγωνέλλα εισήλθε στη Κεντρική Ευρώπη στις αρχές του 9<sup>ου</sup> αιώνα μ. Χ. (Sconerberg & Paris, 1990) και κατά τους Farzi και Hardman (1968), αυτός που ενεθάρρυνε τη καλλιέργεια του βοτάνου ήταν ο Καρλομάγνος. Ο Rosengarden (1969) υποστηρίζει ότι το γεγονός αυτό έγινε πολύ νωρίτερα, από τους Ρωμαίους, οι οποίοι είχαν ήδη παραλάβει το βότανο από τους Έλληνες και κατ' επέκταση διέδωσαν τη διακίνησή του στα όρια της Ρωμαϊκής Αυτοκρατορίας (Miller, 1969). Η θεωρία αυτή ισχυροποιείται και από αρχαιολογικά ευρήματα-γραπτά τα οποία χρονολογούνται στην ίδια ιστορική περίοδο, βάσει των οποίων ο Portius Cato, ένας Ρωμαίος άρχοντας υπεύθυνος επί των κτηνοτροφικών θεμάτων του 2<sup>ου</sup> αιώνα μ.Χ., παραγγέλλει *foenum-graecum*, δηλαδή τη σημερινή Τριγωνέλλα, ως ζωοτροφή για βοοειδή (fazli & Hardman, 1968). Κάποιες ακόμα έρευνες (Stuart 1986, Howard 1987) διαφωνούν με τα προηγούμενα, καθ' ότι προτείνουν ότι η εισαγωγή της Τριγωνέλλας στη κεντρική Ευρώπη γίνεται για πρώτη φορά κατά τον Μεσαίωνα από τους Βενεδίκτες μοναχούς, οι οποίοι και το χρησιμοποιούσαν ως ένα είδος σανού, λόγω της οσμής του περισσότερο. Παρ' όλα αυτά, το σίγουρο είναι ότι η Τριγωνέλλα δεν αναφέρεται σε καμία βοτανική βιβλιογραφία μέχρι το 16<sup>ο</sup> αιώνα, όταν πλέον γίνεται η πρώτη της επίσημη καταγραφή ως αυτοφυές φυτό της Αγγλίας. Πάντως, τον 17ο αιώνα, οι σπόροι της Τριγωνέλλας προτεινόταν ως βοηθητικό μέσο απόσπασης του γυναικείου πλακούντα αμέσως μετά τη γέννα (Howard, 1987)

Στις μέρες μας η Τριγωνέλλα χρησιμοποιείται σε παραδοσιακές ελληνικές συνταγές μαγειρικής όπως ο *Παστουρμάς*. Συναντάται επίσης ως συστατικό σε γλυκαντικά υποκατάστατα – το σιρόπι σφενδάμου για παράδειγμα – ενώ κάποιες ουσίες του βοτάνου χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες για τη παρασκευή αρωμάτων<sup>(5)</sup>.

## 2. Βοτανική<sup>(47)</sup>

### 2.α. Το γένος *Trigonella*

#### 2.α.α. Γενική περιγραφή

Το γένος *Trigonella*, με βάση τη προσέγγιση Hutchinson (1964) ανήκει στην υποοικογένεια *Trifoliae* της οικογένειας *Fabaceae* (*Papilionaceae*), η οποία με τη σειρά της ανήκει στη τάξη των *Leguminosae* (*Leguminales*).

Το γένος *Trigonella*, αριθμεί Διακόσια εξήντα είδη – 182 από το Λινναίο μέχρι το 1885 και άλλα 78 από το 1886 μέχρι το 1965. Εντούτοις, μια πιο αυστηρή ανάλυση ξεχωρίζει περίπου 97 διαφορετικά είδη (Fazli 1967) ενώ προγενέστερα, το 1953 ο Vasil'chenko είχε ήδη περιγράψει 128. Πάντως οι Hektor (1936), Kavadas (1956), Rouk-Mangesha (1963), και Huthchinson (1964) ανέφεραν 70 είδη περίπου.

#### 2.α.β. Βλάστηση

Το φυσικό περιβάλλον βλάστησης του γένους *Trigonella* είναι η ευρύτερη περιοχή της λεκάνης της Μεσογείου. Επίσης, κάποια επιμέρους είδη αναπτύσσονται αυτοφυώς στις χώρες τις Ευρώπης, στις Κανάριες Νήσους, στη βόρεια και νότια Αφρική, στη κεντρική Ασία και στην Αυστραλία. Πράγματι, ανώνυμες πηγές (1994) καταγράφουν έξι διαφορετικά είδη για την Ασία - ένα για την Αφρική, ένα για την Αυστραλία, και πέντε στην Ευρώπη – *T. graeca*, *striata*, *polycerata*, *monspeliaca* και *procymbens* –. Πάντως, το 1968 οι Ivimey και Cook αντιστοιχούν 23 είδη του γένους *Trigonella* για την Ευρώπη, εκ των οποίων, 15 από αυτά θα χαρακτηριστούν στη συνέχεια – το 1988 από τον Polunin – ως εκφύοντα στα Βαλκάνια. Σε αυτή την ομάδα ειδών περιλαμβάνονται και 14 είδη που βάσει μελετών από τον Καβαδά το 1956 είχαν χαρακτηριστεί ελληνικά, τέσσερα από τα οποία, αποδεικνύεται μεταγενέστερα ότι αποτελούν μέρος της χλωρίδας του νησιού Κεφαλονιά (Φύτος και Damboldt, 1985). Τέλος, το είδος με το μεγαλύτερο βοτανολογικό αλλά και φαρμακολογικό ενδιαφέρον είναι το ευρέως καλλιεργήσιμο *T. foenum-graecum* το οποίο και παρουσιάζεται αναλυτικά στη συνέχεια.

### 2.β. Ο Τριγωνίσκος (*Trigonella foenum-graecum* L.)

#### 2.β.α. Ταξονομική περιγραφή

Με βάση τις παρατηρήσεις των Sinskaya (1961), Hutchinson (1964), Tutin και Heywood (1964) αλλά και των Πετρόπουλος και Κουλουμπής (2002), τα βασικά ταξονομικά χαρακτηριστικά του είδους *T. foenum-graecum* είναι τα ακόλουθα:

Ο βλαστός μήκους 20-130 εκ., είναι ευθύς, σπάνια επικλινής, με δευτερεύουσες διακλαδώσεις, αραιό χνούδι, συνήθως κοίλος εσωτερικά, με χρώσεις ανθοκυανίνης από τη βάση προς τα πάνω, σχεδόν ποτέ όμως εντελώς πράσινος. Το πρώτο φύλλο είναι απλό, μερικές φορές όμως ελαφρώς τρίφυλλο, ωοειδές ή δισκοειδές, με συνεχή περιφέρεια και μακρύ μίσχο. Τα παράφυλλα είναι αρκετά πλατιά, καλυμμένα από



Εικόνα 2: *Trigonella foenum-graecum*. Στη φωτογραφία διακρίνονται τα σύνθετα φύλλα του φυτού, τα φυλλάρια και ο ανθός.

μαλακά ινίδια. Ο μίσχος των φύλλων είναι παχύς στη κορυφή αλλά αδυνατίζει μετά από το σημείο πρόσφυσης των παράπλευρων φυλλαρίων. Τα μισχίδια των τελευταίων είναι πολύ μικρά και ινώδη, ενώ τόσο αυτά όσο και οι μίσχοι καλύπτονται από την κάτω τους πλευρά με λεπτά αραιά ινίδια. Τα φυλλάρια ποικίλλουν από ωοειδή – δισκοειδή μέχρι προμήκη και μερικές φορές λογχοειδή, μήκους από 1 μέχρι 4 εκ., σχεδόν συμμετρικά, με λεπτό χνούδι, και οδόντωση κοντά στο άκρο τους, η οποία όμως εμφανίζεται περισσότερο έντονα στα ψηλότερα φύλλα του φυτού παρά σε αυτά που βρίσκονται πιο χαμηλά. Οι μίσχοι καθώς επίσης και τα ελάσματα των φυλλαρίων εμφανίζουν χρώσεις

ανθοκυανίνης σε ποικίλες αποχρώσεις του πράσινου χρώματος. Τα άνθη του βοτάνου εκφύονται συνήθως κατά ζεύγη στις μασχάλες των φύλλων ενώ τα μονήρη συναντώνται πιο σπάνια. Ο κάλυκας του άνθους έχει μήκος 6 με 8 χιλ. και εμφανίζει λεπτό χνούδι και οδόντωση. Η στεφάνη, εξ' άλλου, έχει περίπου το διπλάσιο μήκος σε σχέση με τον κάλυκα, από 13 έως 19 χιλ., και έχει ένα ωχρό κίτρινο χρώμα. Το χρώμα αυτό μερικές φορές διαφοροποιείται και συναντάται είτε ως μωβ ανοιχτό (λιλά) στη βάση της στεφάνης, είτε ως λευκό, κατά το τέλος της περιόδου ανθοφορίας κυρίως. Αξίζει εδώ να σημειωθεί ότι τα πέταλα δεν είναι ομοίμορφα και διακρίνονται σε **πτερύγια**, τα οποία είναι μικρότερου μεγέθους – υποδιπλάσιου μήκους σε σχέση με τα υπόλοιπα, και **τρόπιδες** οι οποίες είναι μεγαλύτερες, αμβλείες και διαχωρίζονται στη βάση τους. Ο καρπός του φυτού συνίσταται από το περικάρπιο, πριν την ωρίμανση το χρώμα του είναι πράσινο ή και κοκκινωπό μερικές φορές, ενώ στη συνέχεια γίνεται υποκίτρινο ή καφέ. Τα σπέρματα έχουν χαρακτηριστική οσμή, είναι δικοτυλήδονα και ποικίλουν από τετράγωνα σε σφαιρικά ενώ στη δομή τους ξεχωρίζει η βαθειά αυλάκωση μεταξύ του ριζιδίου και των κοτυληδόνων. Εσωτερικά του σπέρματος ξεχωρίζει το ριζίδιο και σε μήκος εκτείνεται περίπου κατά το ήμισυ σε σχέση με τους κοτυληδόνες. Η σπερματική ουλή δεν είναι ευδιάκριτη και συνοδεύεται από μια βαθειά εγκοπή. Τέλος, ο τριγωνίσκος είναι ένας διζυγωτικός φυτικός οργανισμός και έχει 8 ζεύγη ομολόγων χρωμοσωμάτων ( $2n=16$ ).

## 2.β.β. Τοπικά ονόματα

Το όνομα του γένους «*Trigonella*» έχει λατινική προέλευση και στα ελληνικά μεταφράζεται ως «μικρό Τρίγωνο», αναφερόμενο στο τριγωνικό σχήμα των πετάλων

των μικρών ασπρο-κίτρινων λουλουδιών του φυτού. Το όνομα του είδους «foenum graecum» σημαίνει «ελληνικό ξηρόχορτο/σανός» και κατά τον Rosengarden (1969) αποδίδεται στους Ρωμαίους οι οποίοι με τη σειρά τους παρέλαβαν το βότανο από τους Έλληνες, ως μία πολύ διαδεδομένη ζωοτροφή των αρχαίων χρόνων. Ονομάστηκε επίσης και Βουκέρας ή Αιγοκέρας λόγω των δύο στημόνων οι οποίοι είναι τοποθετημένοι σε αντιδιαμετρικές θέσεις και κατευθύνσεις θυμίζοντας κέρατα ζώου.

Τα πιο διαδεδομένα ονόματα της Τριγωνέλλας στις διάφορες χώρες ανά τον κόσμο, παρουσιάζονται συνοπτικά στο πίνακα 1.

| <b>Ομιλούμενη γλώσσα της περιοχής</b> | <b>Όνομα αποδιδόμενο στη Τριγωνέλλα</b>                      |
|---------------------------------------|--|
| Αγγλικά                               | Fenugreek, fenigrec  |
| Γαλλικά                               | Fenugrec, Senegre  |
| Ελληνικά – σύγχρονα                   | Τριγωνίσκος, Τσιμένι, Τιντελίδα, Μοσχοσίταρο, Τήλι, Τηπιλίνα |
| Ελληνικά – αρχαία                     | Βουκέρας ο φαρμακευτικός, Τήλις                              |
| Ιταλικά                               | Fieno greco  |
| Πορτογαλικά                           | Alforva  |

**Πίνακας 1** (Petropoulos et.al.: *Fenugreek*, Taylor - Francis, London - New York, 2002; p. 15)

### 3. Χημική σύσταση

Ως δρόγη του βοτάνου της Τριγωνέλλας θεωρούνται οι σπόροι του, οι οποίοι με βάση πρόσφατες μελέτες περιέχουν συστατικά υψηλού βοτανικού αλλά κυρίως φαρμακολογικού ενδιαφέροντος<sup>(13,47,48)</sup>. Πιο συγκεκριμένα, συναντούμε:

- 1. Πρωτεΐνες**, σε υψηλή περιεκτικότητα, η οποία αγγίζει το 30% του συνολικού βάρους του σπόρου,
- 2. Λιπίδια**, τα οποία κυμαίνονται σε ποσοστά από 5,5 έως 7,5%,
- 3. Λιπαρά οξέα** εκ των οποίων το λινολεϊκό οξύ, κατά 40% περίπου, και δευτερευόντως, το γεωμετρικό ισομερές του, το λινολενικό οξύ,
- 4. Σύνθετους πολυσακχαρίτες**, γνωστούς ως **γαλακτομανάνες**, οι οποίοι αποτελούνται από πολυμερή μαννόζης και πλευρικές γλυκοζιτικές αλυσίδες οι οποίες συνδέονται με το κεντρικό άξονα μέσω α1-4 γλυκοζιτικών δεσμών. Οι ουσίες αυτές καταλαμβάνουν το 15% περίπου του συνολικού βάρους της δρόγης.
- 5. Ινσουλινομιμητικά αμινοξέα: Αργινίνη, Τρυπτοφάνη και 4-Υδροξυ-ισολευκίνη.** Η 4-Υδροξυ-ισολευκίνη αντιστοιχεί στο 0,6% περίπου του βάρους της δρόγης και αποτελεί το 85% της συνολικής ποσότητας των ελεύθερων αμινοξέων που εμπεριέχονται στο σπόρο,
- 6. Την τριγωνελλίνη**, ένα ψευδο-αλκαλοϊδές το οποίο κυμαίνεται μεταξύ 0,1% με 0,5% του συνολικού βάρους της δρόγης,

**7. Φαινολικές ενώσεις, κουμαρίνες και флаβονοειδή**, τα οποία περιορίζονται στο 0,1%,

**8. Πτητικές ενώσεις** εκ των οποίων μέχρι στιγμής έχουν απομονωθεί πάνω από πενήντα, αν και η χαρακτηριστική πικρή γεύση της δρόγης αποδίδεται κυρίως σε μια μικρού ΜΒ γ-λακτόνη, τη **σοτολόνη**,

**9.α. Στεροειδή**, ελεύθερες στερόλες, όπως η σιτοστερόλη, κατά 0,2% του συνολικού βάρους,

**9.β. Στεροειδείς σαπωνίνες**, κατά 4,6% του βάρους του σπόρου, οι οποίες περιλαμβάνουν μια ομοιογενή ομάδα σύνθετων μορίων και εμπεριέχουν σαπογενινικούς σκελετούς, όπως η **φουροστάνη** και η **σπιροστάνη**, ενωμένους με δύο γλυκοζιδικές αλυσίδες στους άνθρακες 2 και 23.

**9.γ Φενουγκρικίνη**: Ένας στεροειδής σαπωνικός πεπτιδικός εστέρας με αντιδιαβητικές ιδιότητες.

## 4. Φαρμακολογικές δράσεις

### 4.α. Γενικές ιδιότητες

Συνοπτικά, η χορήγηση του βοτάνου της Τριγωνέλλας εμφανίζεται να έχει ευεργετική δράση στις εξής περιπτώσεις:

1. Στην αντιμετώπιση του **σακχαρώδη διαβήτη**.
2. Στη διαχείριση της **υπερλιπιδαιμίας**, καθ' ότι μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση της συγκέντρωσης χοληστερίνης στο αίμα<sup>(22),(5),(39)</sup>.
3. Στις θεραπείες κατά των **φλεγμονών**<sup>(40)</sup>.
4. Στον **υπερθυρεοειδισμό**, γιατί όπως προκύπτει μπορεί να προκαλέσει αναστολή της παραγωγής θυροξίνης T3<sup>(44)</sup>.
5. Ως **προστατευτικός παράγων στη χημειοθεραπεία**: Οι έρευνες συνιστούν ότι μπορεί να προλάβει την κυτταροτοξικότητα και απόπτωση<sup>(44)</sup>.

Επιπλέον, μελέτες σχετικές με τη φαρμακολογία του βοτάνου σημειώνουν:

1. **Γαλακταγωγό** δράση, ικανότητα δηλαδή αύξησης της παραγωγής γάλακτος στις γυναίκες<sup>(36)</sup>,
  2. **Ηπατοπροστασία**<sup>(40)</sup>,
  3. Γενικότερες **αντιοξειδωτικές ιδιότητες**<sup>(41)</sup>,
  4. **Γαστροπροστασία**<sup>(42)</sup>,
  5. **Ανοσορρύθμιση**<sup>(43)</sup>,
- Στ. Αύξηση της όρεξης και του σωματικού βάρους**<sup>(5)</sup>.

Τέλος, ανεπίσημες αναφορές συσχετίζουν την χορήγηση της Τριγωνέλλας με την αντιμετώπιση της διάρροιας, της δυσκοιλιότητας, των άφθων, της αθηροσκλήρωσης, της τριχόπτωσης, της μεταβολικής ασθένειας «Beri-beri», της βρογχίτιδας, του βήχα, των δερματικών εκζεμάτων, των ενοχλήσεων του γαστρεντερικού σωλήνα, μερικων ηπατικών παθήσεων, της υπέρτασης, της ανικανότητας, των οιδημάτων των άκρων, των δευτερευόντων συμπτωμάτων της λευχαιμίας, και άλλων παθήσεων.

#### **4.β. Τοξικότητα**

Η δρόγη φαίνεται να είναι ασφαλής διότι σε περισσότερες από μία μελέτες τοξικότητας δεν παρουσιάζει σημαντική τοξικολογική δράση <sup>(1),(2)</sup>. Ο Οργανισμός Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ (FDA) επιβεβαιώνει την πληροφορία αυτή με έρευνα γενοτοξικότητας των σπόρων του βοτάνου, από την οποία τα αποτελέσματα είναι αρνητικά<sup>(4)</sup>. Εντούτοις, κάποιες επιφυλάξεις εκφράζονται σε μια ενδεχόμενη χορήγηση του βοτάνου εξ' ολοκλήρου, καθ' ότι μαρτυρίες υποστηρίζουν ότι ενδέχεται να συσχετίζεται με μυοπάθειες σε μηρυκαστικά ζώα<sup>(3)</sup>.

Στα πλαίσια μελετών οξείας και χρόνιας τοξικότητας, πραγματοποιήθηκε πείραμα σε ποντίκια κατά το οποίο χορηγείτο σκόνη Τριγωνίσκου ενδογαστρικά, σε ποσότητες 2-5 gr/kg σωματικού βάρους και για περίοδο 90 ημερών. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημεία τοξικότητας ή θνησιμότητας για τα πειραματόζωα, ενώ κατά την αυτοψία δεν παρατηρήθηκε κανένα είδος αλλοίωσης ζωτικού οργάνου. Τα δε αιματολογικά και βιοχημικά δεδομένα ήταν στα ίδια επίπεδα με τα αποτελέσματα ελέγχου<sup>(31)</sup>.

Σε άλλη μελέτη χρόνιας τοξικότητας της Τριγωνέλλας σε ανθρώπους, χορηγήθηκαν 25 γρ. δρόγης ημερησίως ως διατροφικό συμπλήρωμα σε διαβητικούς ασθενείς για 24 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υπό εξέταση ουσία δεν ήταν τοξική για τα νεφρά και το ήπαρ, αλλά κατέγραψαν επίσης και μια σαφή μείωση των επιπέδων αιματουρίας, μετά την 12 εβδομάδα συνέχισης του συγκεκριμένου διαιτολογίου<sup>(46)</sup>.

#### **4.γ. Αποτελεσματικότητα – κλινικές μελέτες**

Η χορήγηση της Τριγωνέλλας σε ανθρώπους έχει ευεργετικά αποτελέσματα, σε ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη τύπου I, σε αυτούς του τύπου II, αλλά και σε υγιή άτομα. Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται από τα παρακάτω πειραματικά δεδομένα:

**α. Διαβήτης τύπου I.** Ερευνητές του Εθνικού Ινστιτούτου Διατροφής της Ινδίας προχώρησαν σε διασταυρούμενο πείραμα με 10 ασθενείς πάσχοντες από διαβήτη τύπου I. Η διάρκεια του πειράματος ήταν 10 ημέρες και οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δυο ομάδες: Τα μέλη της πρώτης ελάμβαναν γεύματα που περιείχαν ως συστατικό άλιπη σκόνη σπόρων Τριγωνίσκου (100 γρ), χωρισμένη σε δυο ισόποσες δόσεις, μία για το γεύμα και άλλη μια για το δείπνο. Στους ασθενείς της δεύτερης ομάδας χορηγήθηκε δίαιτα ίσης θερμιδικής δύναμης χωρίς όμως τον Τριγωνίσκο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα μέλη της πρώτης ομάδας είχαν σημαντική μείωση του προγευματικού σακχάρου του αίματος (από  $15,1 \pm 2,4$  mMol/L σε  $10,9 \pm 2,75$  mMol/L) σε σχέση με αυτά των ασθενών της δεύτερης ομάδας. Παρατηρήθηκε

επίσης βελτίωση της ανεκτικότητας στη γλυκόζη, όπως και σημαντική μείωση (54%) της 24ωρης απέκκρισης της γλυκόζης στα ούρα<sup>(22)</sup>.

**β. Διαβήτης τύπου II.** Διπλή τυφλή μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε στην Ινδία, αναφέρεται σε σύνολο 25 ασθενών με διαγνωσμένο διαβήτη τύπου II, χωρισμένους σε δύο ομάδες A και B, 12 και 13 ασθενών αντίστοιχα. Στην ομάδα A χορηγούνταν δύο κάψουλες Τριγωνέλλας (*T. foenum graecum*) δυο φορές τη μέρα επί 2 μήνες ενώ η ομάδα B λάμβανε σκευάσματα ελέγχου (placebo) για το ίδιο χρονικό διάστημα και με την ίδια δοσολογία. Τα επίπεδα γλυκόζης και των δυο ομάδων ελέγχονταν κάθε 15 μέρες, σε προ-γευματική και μετά-γευματική βάση. Σε 10 ασθενείς κάθε ομάδας συγχορηγήθηκε παράλληλη συμπληρωματική δοσολογία υπογλυκαιμικού φαρμάκου (sulfonylurea, biguanide ή και τα δυο). Μετά από 2 μήνες και οι δυο ομάδες σημείωσαν σημαντική μείωση της γλυκαιμίας τόσο προ-γευματικά όσο και μετα-γευματικά χωρίς πολύ μεγάλες διαφορές μεταξύ τους – 148,3 mg/dL με 119,9 mg/dL στην A ομάδα και 137,5mg/dL με 113,0mg/dL στην ομάδα ελέγχου. Εντούτοις, οι μελετητές παρατήρησαν διαφορές (α) στην **γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c)** η οποία εμφανίστηκε μειωμένη στην ομάδα A και β) στην **καμπύλη γλυκόζης** και στα **επίπεδα ινσουλίνης**, με την πρώτη ομάδα να έχει σημαντικά πιο χαμηλές μετρήσεις. Επίσης με την μέθοδο HOMA-homeostasis model assesment, η οποία μετράει την λειτουργία των β-κυττάρων και την ποσοστιαία ευαισθησία της ινσουλίνης, σημειώθηκε μείωση στην έκκριση των β-κυττάρων και αύξηση επί της εκατό της ευαισθησίας της ινσουλίνης σε σχέση με τους ασθενείς ελέγχου. Οι μελετητές συμπεραίνουν στο τέλος της έρευνας, ότι τόσο η διαίτα και η άσκηση όσο και η χορήγηση εκχυλίσματος Τριγωνέλλας σε σκόνη μπορούν να αποτελέσουν ισοδύναμες στρατηγικές για γλυκαιμικό έλεγχο στον διαβήτη τύπου II<sup>(10)</sup>.

Η συγκεκριμένη μελέτη, αν και οδηγείται σε αξιολογικά συμπεράσματα, αντιμετωπίζεται από κάποιους ερευνητές με σκεπτικισμό και αυτό γιατί κατά τους ίδιους, η πειραματική τεκμηρίωση εμφανίζει αδυναμίες<sup>(14,15)</sup>. Οι αντιρρήσεις των ερευνητών αυτών βασίζονται στα εξής επιχειρήματα:

(α) κατά τη περιγραφή του πειράματος υπάρχουν ελλείψεις πληροφορίες σχετικές με την ακριβή μορφή και σύσταση του σκευάσματος της Τριγωνέλλας που χορηγείται στους ασθενείς. Το γεγονός αυτό δεν επιτρέπει στους ερευνητές να συσχετίσουν με αξιοπιστία το επίπεδο της χορηγούμενης δόσης με την ένταση του αποτελέσματος,

(β) το πειραματικό πρωτόκολλο περιγράφει ότι σε ένα τμήμα των ασθενών της κάθε ομάδας χορηγούνται αντιδιαβητικά φάρμακα ταυτόχρονα με την υπό εξέταση θεραπεία Τριγωνέλλας. Τα δε αποτελέσματα που προκύπτουν εξετάζονται συνολικά, χωρίς να υπάρχει διαχωρισμός των ασθενών των δύο ομάδων οι οποίοι έλαβαν αντιδιαβητική θεραπεία. Το χαρακτηριστικό αυτό της διαδικασίας δεν επιτρέπει στο πειραματιστή να ελέγξει αν τελικά το υπό έλεγχο βότανο έχει αντιδιαβητική δράση, γιατί «υπερκαλύπτεται» από τη δράση της σουλφονυλ-ουρίας και της διγουανίδης.

Οι σκεπτικιστές οδηγούνται στο συμπέρασμα ότι είναι επιτακτική η ανάγκη για βελτίωση της πειραματικής διαδικασίας ενώ προτείνουν την δοκιμαστική εφαρμογή και άλλων φαρμακοτεχνικών μορφών Τριγωνέλλας, όπως για παράδειγμα ο σπόρος σε σκόνη, το υδροαλκολικό διαλύμα κ.α..

Σε άλλη έρευνα, η Τριγωνέλλα φάνηκε να μειώνει τα μετά-γευμάτια και προ-γευμάτια επίπεδα γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς. Πρόκειται για διασταυρούμενη μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε σε δέκα ασθενείς πάσχοντες από διαβήτη τύπου

II, χωρισμένους σε δύο ομάδες των πέντε ατόμων. Το πρωτόκολλο περιελάμβανε την χορήγηση 25γρ. σπόρων Τριγωνέλλας υπό τη μορφή διαιτητικής ίνας, είτε χωρισμένη σε δύο ισόποσες δόσεις είτε σε μία δόση ημερησίως. Το πείραμα διήρκησε τριάντα ημέρες, από τις οποίες κατά τις πρώτες δεκαπέντε η χορήγηση του υπό εξέταση σκευάσματος γινόταν στη μία ομάδα μόνο καθιστώντας την άλλη, ομάδα ελέγχου. Στις επόμενες 15 ημέρες το σχήμα αντιστράφηκε, η πρώτη ομάδα έπαψε να λαμβάνει τριγωνέλλα ενώ ξεκίνησε η δεύτερη. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη πρώτη και τη δεύτερη ομάδα κατά τη διάρκεια της χορήγησης του βοτάνου, συμψηφίστηκαν και συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα που σημειώθηκαν από τους ίδιους ανθρώπους όταν δεν τους χορηγήθηκε το βότανο. Τα αποτελέσματα της Τριγωνέλλας ήταν σημαντικά βελτιωμένα στην ανεκτικότητα της γλυκόζης στο αίμα αλλά και στον δείκτη πλάσματος – εκκαθάρισης της γλυκόζης. (γκρουπ ελέγχου:  $153 \pm 11,92$  mg/mL/min, και γκρουπ Τριγωνίσκου  $136,4 \pm 6,36$  mg/mL/min). Πάντως η πειραματική διαδικασία δεν μας δίνει τα περιθώρια να εκτιμήσουμε αν οι βελτιωμένες τιμές των αποτελεσμάτων προκύπτουν από την επίδραση των συστατικών της Τριγωνέλλας σε κυτταρικό επίπεδο ή από τη διαιτητική μορφή της χορηγούμενης δόσης. Η τελευταία υπόθεση προκύπτει από το γεγονός ότι το βότανο υπό τη μορφή διαιτητικής ίνας αυξάνει τη κινητικότητα του εντέρου και εμποδίζει τη μακρά παραμονή – άρα και απορρόφηση – των σακχάρων στο γαστρεντερικό σωλήνα<sup>(16)</sup>

Οι ίδιοι ερευνητές πραγματοποίησαν και μία δεύτερη μελέτη εφαρμοσμένη σε είκοσι ασθενείς με διαβήτη τύπου II, σε διασταυρούμενα πειράματα και σε δύο συνολικά φάσεις. Πριν την συμμετοχή τους στη πειραματική διαδικασία, οι συμμετέχοντες ακολουθούσαν αντιδιαβητική θεραπεία με glibenclamide, glipizide και metformine σε κυμαινόμενες δόσεις ανά περίπτωση. Μία εβδομάδα πριν την έναρξη του πειραματικού πρωτοκόλλου οι δόσεις των συγχορηγούμενων φαρμάκων μειώθηκαν κατά 20% και εξισώθηκαν για όλους τους ασθενείς. Η πρώτη φάση διήρκησε δέκα ημέρες και συμμετείχαν δεκαπέντε ασθενείς χωρισμένοι σε δύο ομάδες, των επτά και οκτώ ατόμων αντίστοιχα. Στους επτά της πρώτης ομάδας χορηγήθηκαν 100γρ ψιλοκομμένης άλιπης\* σκόνης Τριγωνέλλας σε δυο ισόποσες δόσεις ενώ οι 8 της δεύτερης αποτέλεσαν τον έλεγχο του πειράματος. Η δεύτερη φάση του πειράματος είχε διάρκεια είκοσι ημερών και εφαρμόστηκε σε πέντε ασθενείς, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των τριών και των δύο ατόμων αντίστοιχα. Ο δοσολογικός σχεδιασμός παρέμεινε ο ίδιος, ενώ η ομάδα των δύο χρησιμοποιήθηκε ως έλεγχος. Αποδείχθηκε τελικά ότι η χορήγηση άλιπης σκόνης των σπόρων της Τριγωνέλλας προκαλεί σημαντική πτώση των προ-γευμάτων επιπέδων γλυκόζης και βελτίωση στο τεστ ανεκτικότητας στην γλυκόζη (από  $179 \pm 24$  mg/dL σε  $137 \pm 20,2$  mg/dL στην πρώτη φάση και από  $157 \pm 22,2$  mg/dL σε  $116 \pm 17,1$  mg/dL στη δεύτερη φάση). Επίσης, σημειώθηκε μείωση του ρυθμού αποβολής της γλυκόζης ανά 24ωρο κατά 64% καθώς επίσης και ελάττωση της πολυουρίας και του αισθήματος της πολυδιψίας<sup>(17)</sup>.

Ενδιαφέρον πάντως παρουσιάζει και έρευνα η οποία πραγματοποιήθηκε από τους Neeraja και Rajyalakshmi, και εξετάζει το ενδεχόμενο πρόκλησης υπογλυκαιμίας σε ανθρώπους οι οποίοι λαμβάνουν Τριγωνέλλα ως μέρος της καθημερινής τους διατροφής. Στο πείραμα συμμετείχαν δώδεκα εθελοντές εκ των οποίων οι έξι έπασχαν από διαβήτη τύπου II και οι υπόλοιποι ήταν υγιείς. Η τροφή η

---

\* στη διεθνή βιβλιογραφία ορίζεται ως *defatted seed powder*

οποία χορηγήθηκε ήταν το λεγόμενο ινδικό *pongal*, το οποίο αποτελεί μία παραδοσιακή συνταγή και στη προκειμένη περίπτωση αποτελείτο από ένα βρασμένο μίγμα ώριμων ακατέργαστων και κονιοποιημένων σπόρων Τριγωνέλλας. Στους έξι διαβητικούς ασθενείς χορηγήθηκαν 12,5 γρ. του μίγματος με το πρωινό ενώ στους υπόλοιπους δόθηκε *pongal* που δεν περιείχε Τριγωνέλλα στη σύνθεσή του. Το αποτέλεσμα αυτής της μελέτης έδειξε μειωμένη την μετα-γευμάτια υπεργλυκαιμία πρωτίστως στους ασθενείς με διαβήτη και λιγότερο στους υγιείς συμμετέχοντες<sup>(18)</sup>.

Σε μια παλαιότερη (1986) αλλά πιο λεπτομερή έκθεση, συναντούμε έξι διαφορετικά πρωτοκόλλα, (A,B,C,D,E και F) τα οποία εξελίσσονται ταυτόχρονα και περιλαμβάνουν τη χορήγηση έξι διαφορετικών σκευασμάτων που περιέχουν Τριγωνέλλα. Τα σκευάσματα αυτά είναι:

A. Ένα μίγμα αποτελούμενο από 25 γρ. σπόρων, 5 γρ. ρητίνης φυτού απομονωμένης και 150 γρ. φύλλων Τριγωνίσκου,

B. Άλιπος σπόρος σε σκόνη,

C. Ρητίνη απομονωμένη,

D. Σπόρος άνευ ρητίνης,

E. Σπόρο μαγειρεμένο

F. Φύλλα φυτού μαγειρεμένα.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε υγιή άτομα και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μετά από ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης η αύξηση της γλυκαιμίας αναστέλλεται εάν στον υπό εξέταση εθελοντή χορηγηθεί ποσότητα σκευάσματος Τριγωνέλλας. ενώ επηρεάστηκαν σημαντικά και τα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα. Η μείωση της γλυκαιμικής καμπύλης ήταν πιο εμφανής με την χορήγηση του μίγματος του πρωτοκόλλου A, ακολούθησε η απομονωμένη ρητίνη (C), ο άλιπος σπόρος (B) και τελευταία ο μαγειρεμένος σπόρος (E). Ο σπόρος άνευ ρητίνης (D) και τα μαγειρεμένα φύλλα (F) επέδειξαν πολύ μικρή υπογλυκαιμική δράση<sup>(20)</sup>. Η ίδια πειραματική μέθοδος εφαρμόστηκε σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II για 21 μέρες, όπου και σημειώθηκε η υπογλυκαιμική δράση του σπόρου της Τριγωνέλλας και η ενεργοποίηση της έκκρισης ινσουλίνης, αμέσως μετά από την χορήγηση. Η ίδια μελέτη μάλιστα επισημαίνει την μείωση της γλυκοζουρίας σε 24ωρη βάση, όπως και τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης.

Σε έρευνα του ίδιου συγγραφέα μελετήθηκε η δράση του σπόρου του Τριγωνίσκου σε μορφή σκόνης σε διαβητικούς ασθενείς τύπου II. Το πρωτόκολλο του πειράματος θα διαρκούσε 25 εβδομάδες και όριζε ότι τις επτά πρώτες ημέρες οι ασθενείς θα ελάμβαναν μια συνηθισμένη διαίτα ενώ για τις επόμενες 24 εβδομάδες θα τους χορηγούνταν 25 γραμμάρια σπόρου Τριγωνέλλας διαιρούμενα σε δυο ημερήσιες δόσεις, κατά το μεσημεριανό γεύμα και το βραδινό δείπνο αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης απέδειξαν ότι η χορήγηση του βοτάνου προκαλεί την μείωση των τιμών του προγευματικού σακχάρου του αίματος και την βελτίωση της ανεκτικότητας στη γλυκόζη ενώ σημειώθηκε και ελάττωση των επιπέδων της ινσουλίνης στο πλάσμα. Η 24ωρη απέκκριση σακχάρου μειώθηκε επίσης σημαντικά ( $p < 0,001$ ), όπως επίσης και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη κατά την 8η εβδομάδα της θεραπείας με Τριγωνέλλα<sup>(21)</sup>.

Παρόμοια μελέτη αναλύει την διακύμανση των τιμών σακχάρου 24 ασθενών με διαβήτη τύπου II, οι οποίοι ακολουθούν διαίτα με μίγματα τροφών χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη όπως τα όσπρια. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δυο ομάδες των 18 και 6 ατόμων αντίστοιχα, και κατά το πείραμα, η πρώτη ομάδα θα τρέφονταν με

μίγματα τροφών πλούσια σε Τριγωνέλλα ενώ η δεύτερη θα αποτελούσε την ομάδα ελέγχου. Στους πρώτους 18 δόθηκαν 30 γρ. μίγματος την ημέρα χωρισμένα σε δύο δόσεις για μία περίοδο 30 ημερών, ενώ ταυτόχρονα πραγματοποιούνταν συνεχείς μετρήσεις του σακχάρου του αίματος τους τόσο πριν όσο και μετά τα γεύματα. Τα αποτελέσματα έδειξαν τη μείωση του προγευματικού σακχάρου μέχρι και 3,52 μονάδες, και του αντίστοιχου μεταγευματικού κατά 4,4 μονάδες. Οι μεταβολές των ίδιων μεγεθών στην ομάδα ελέγχου ήταν -1,79 και -1,6 αντίστοιχα, πράγμα το οποίο συνηγορεί στην υπόθεση ότι μία διαίτα πλούσια σε Τριγωνέλλα είναι δυνατόν να βελτιώσει τις τιμές της γλυκαιμίας πριν και μετά τα γεύματα<sup>(24)</sup>.

**γ. Υγιείς εθελοντές και γλυκαιμικός δείκτης Γ.Δ. (Glucose Index – GI):** Μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε από Ινδούς ερευνητές το 1992, εξετάζει τον γλυκαιμικό δείκτη (GI) διαφόρων ινδικών παραδοσιακών μαγειρικών συνταγών με συστατικό τη Τριγωνέλλα. Στα πλαίσια αυτής, εξετάστηκαν 30 υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκαν 12 διαφορετικές μαγειρικές παρασκευές η κάθε μια από τις οποίες περιείχε 75 γρ. υδατανθράκων και 12,5 γρ. Τριγωνέλλας, όπως επίσης και έξι αντίστοιχες μαγειρικές παρασκευές χωρίς τη Τριγωνέλλα ως συστατικό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο γλυκαιμικός δείκτης των συνταγών με Τριγωνέλλα ήταν 50% πιο χαμηλός από αυτόν των συνταγών χωρίς. Οι μελετητές άλλωστε σημειώνουν ότι για το 73% της διαφοράς του Γ.Δ. ευθύνονται οι υδατοδιαλυτές ίνες που περιέχει ο Τριγωνίσκος, ακολουθούμενες από τις μη υδατοδιαλυτές και ύστερα την κυτταρίνη, και συνηγορούν στην άποψη ότι το βότανο έχει σαφή υπογλυκαιμική δράση<sup>(23)</sup>.

#### **4.δ. Μηχανισμός δράσης**

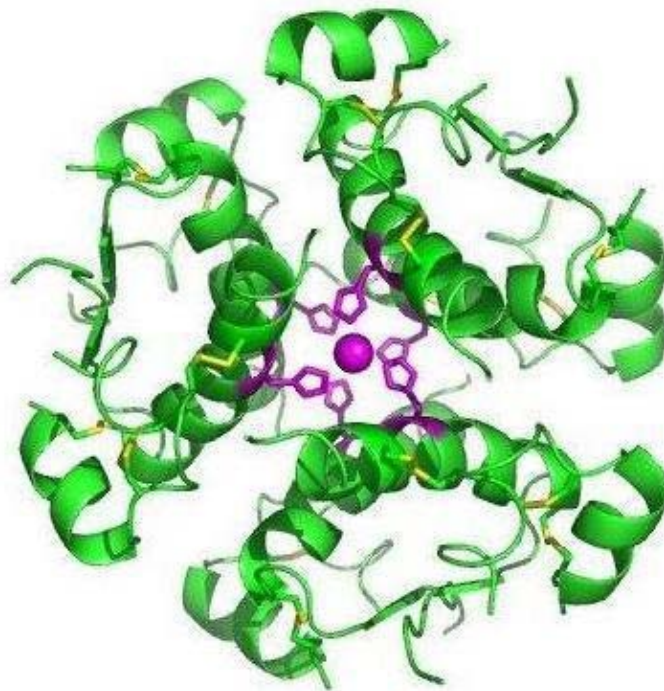
Στους ανώτερους οργανισμούς ο μεταβολισμός της γλυκόζης πραγματοποιείται μέσα από πολύπλοκες διαδικασίες οι οποίες έχουν όμως σαν στόχο τη γρήγορη απορρόφηση του μορίου και την αξιοποίησή του σε κυτταρικό επίπεδο για τη παραγωγή ενέργειας. Συνοπτικά οι διαδικασίες αυτές επικεντρώνονται στα εξής στάδια:

**α. Στην πρόσληψη της τροφής, τη διάσπαση των υδατανθράκων και την απορρόφηση τους από το γαστρεντερικό σωλήνα.**

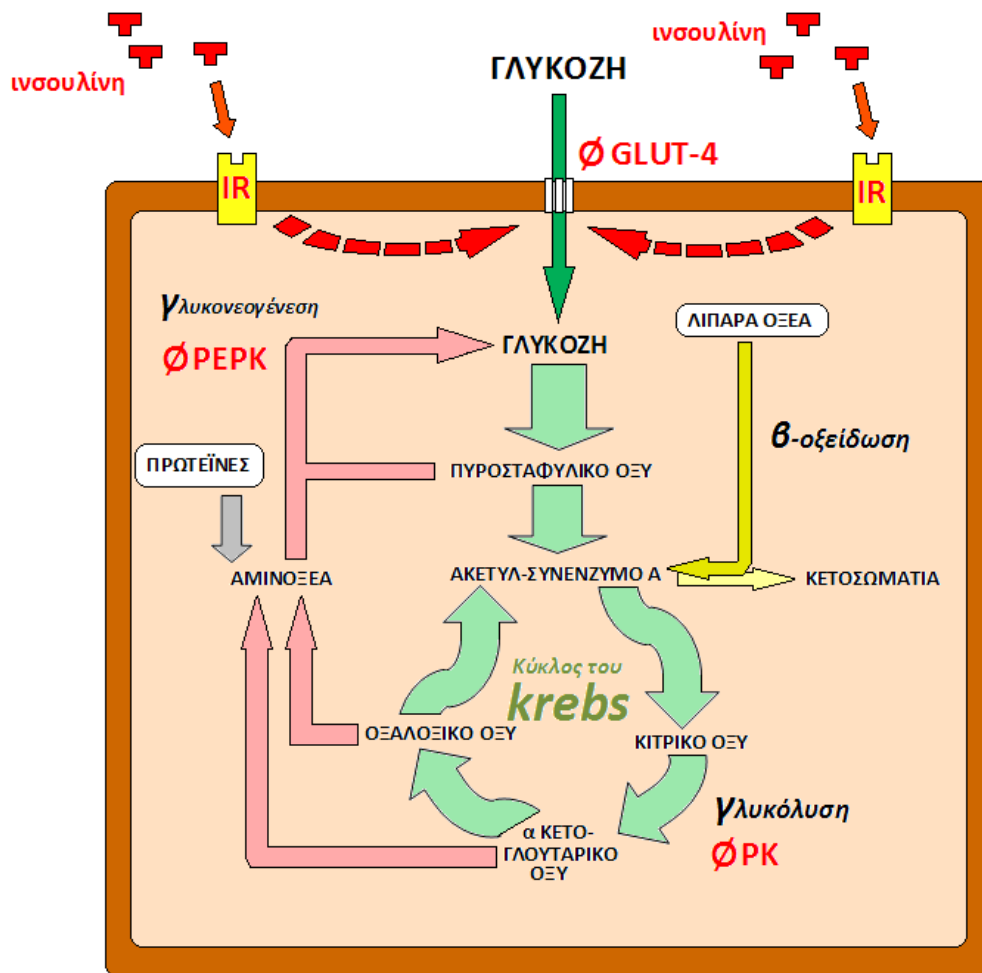
**β. Στη παραγωγή της ινσουλίνης, ορμόνης (βλ. Εικόνα 3) στο πάγκρεας.**

**γ. Στην αλληλεπίδραση του μορίου της ινσουλίνης με ειδικούς υποδοχείς** οι οποίοι βρίσκονται στη μεμβράνη των κυττάρων. Η επαφή της ινσουλίνης με τον υποδοχέα ενεργοποιεί αλυσίδα ενδοκυτταρικών αντιδράσεων με τελικό αποτέλεσμα την μετακίνηση στην κυτταρική μεμβράνη ειδικών πρωτεϊνών εξειδικευμένων στη μεταφορά της γλυκόζης, γνωστών ως GLUT (GLUCOSE Transporters). Οι μεταφορείς GLUT είναι συμβάλλουν στη γρήγορη εισαγωγή της γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου. Συνήθως, στα λιπο- και μυϊκά κύτταρα, ο μεταφορέας που ενεργοποιείται από την ινσουλίνη είναι ο GLUT4.

**δ. Στην εισαγωγή της γλυκόζης στο κυτταρόπλασμα και στην έναρξη των βιοχημικών διαδικασιών** κυτταρικής αναπνοής (γλυκόλυση) αλλά και ενίοτε της γλυκονεογένεσης και της β-οξειδωσης – καταβολισμός των πρωτεϊνών και των λιπαρών οξέων αντίστοιχα – αντιδράσεις οι οποίες όλες μεταξύ τους βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία (βλ. Εικόνα 4).



**Εικόνα 3:** Γραφιστική απεικόνιση μιας μονάδος ινσουλίνης: Δομείται από έξι μόρια της πρωτεΐνης τα οποία δημιουργούν ένα συσσωμάτωμα με τριμερή συμμετρία. Στο σχηματισμό αυτό συμβάλλει και η παρουσία του κεντρικού ιόντος ψευδαργύρου, το οποίο συγκρατεί τα πρωτεϊκά μονομερή μέσω αλληλεπιδράσεων ιοντικής φύσεως με τις απολήξεις τις ιστιδίνης (με ροζ χρώμα). Η ινσουλίνη αποθηκεύεται στο σώμα ως εξαμερές ενώ κατά την ενεργοποίησή της οι ιοντικοί δεσμοί διακόπτονται και το κάθε μόριο δρα ξεχωριστά. ( Chang X, Jorgensen AM, Bardrum P, Led JJ (August 1997). "Solution structures of the R6 human insulin hexamer,". *Biochemistry* 36 (31): 9409–22. [doi:10.1021/bi9631069](https://doi.org/10.1021/bi9631069). PMID 9235985.)



**Εικόνα 4:** Η αλληλεπίδραση των μορίων της ινσουλίνης με τους αντίστοιχους υποδοχείς (IR) ενεργοποιεί μία σειρά βιοχημικών αντιδράσεων οι οποίες καταλήγουν στην αύξηση του αριθμού των μεταφορέων της γλυκόζης (GLUT4) στη κυτταρική μεμβράνη. Το γεγονός αυτό συμβάλλει στην μετακίνηση των μορίων της γλυκόζης στο εσωτερικό του κυττάρου, και στη διαδικασία του μεταβολισμού. Τα ένζυμα που φαίνεται ότι αποτελούν δείκτες στη μεταβολική ισορροπία των σακχάρων είναι η πυροσταφυλική κινάση (PK) για την γλυκόλυση και η φωσφο-ένολο-πυροσταφυλική κινάση (PEPK) για τη γλυκονεογένεση. (αντιγραφή εικόνας από Mathews van Holde, *Biochimica*, Casa editrice Ambrosiana, Milano, 1998, σελ. 789)

Ο διαβήτης είναι πάθηση κατά την οποία ο οργανισμός δεν είναι σε θέση να παράγει τις ποσότητες ινσουλίνης που απαιτούνται για την απορρόφηση και μεταβολισμό των υδατανθράκων. Τα β-κύτταρα του Langerhans είτε υπολειπούνται είτε έχουν καταστραφεί εντελώς. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε μειωμένη παρουσία των μεταφορέων GLUT4 στη μεμβράνη των κυττάρων και τους στερεί τη δυνατότητα να μεταφέρουν τα μόρια γλυκόζης στο εσωτερικό τους. Κατ'αυτό τον τρόπο η μεταβολική ισορροπία μετακινείται προς τη χρήση άλλων υποστρωμάτων, όπως οι πρωτεΐνες και τα λιπαρά οξέα, για τη παραγωγή ενέργειας, ενώ οι συγκεντρώσεις των ενζύμων που καταλύουν τις αντιδράσεις μεταβάλλονται. Συνήθως παρατηρείται αύξηση των ενζύμων της γλυκονεογένεσης και της β-οξείδωσης και μείωση αυτών

της γλυκόλυσης. Τα δευτερεύοντα προϊόντα της β-οξείδωσης ονομάζονται κετοσωμάτια, έχουν όξινο χαρακτήρα, και όταν εξέρχονται στην αιματική κυκλοφορία τείνουν να μειώσουν το ΡΗ από 7,4 σε 6,8 περίπου. Τα κύτταρα και κατ' επέκταση ο οργανισμός βιώνει συμπτώματα ασιτίας παρουσία τροφής και υπό κάποιες προϋποθέσεις η ζωή του ασθενούς τίθεται σε κίνδυνο.

Η χορήγηση της Τριγωνέλλας σε ασθενείς με διαβήτη δείχνει να έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Ο τρόπος δράσης των συστατικών της δρόγης δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος, πιστεύεται όμως ότι παρεμβαίνει σε περισσότερα από ένα στάδια της απορρόφησης και μεταβολισμού των υδατανθράκων από τον οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα:

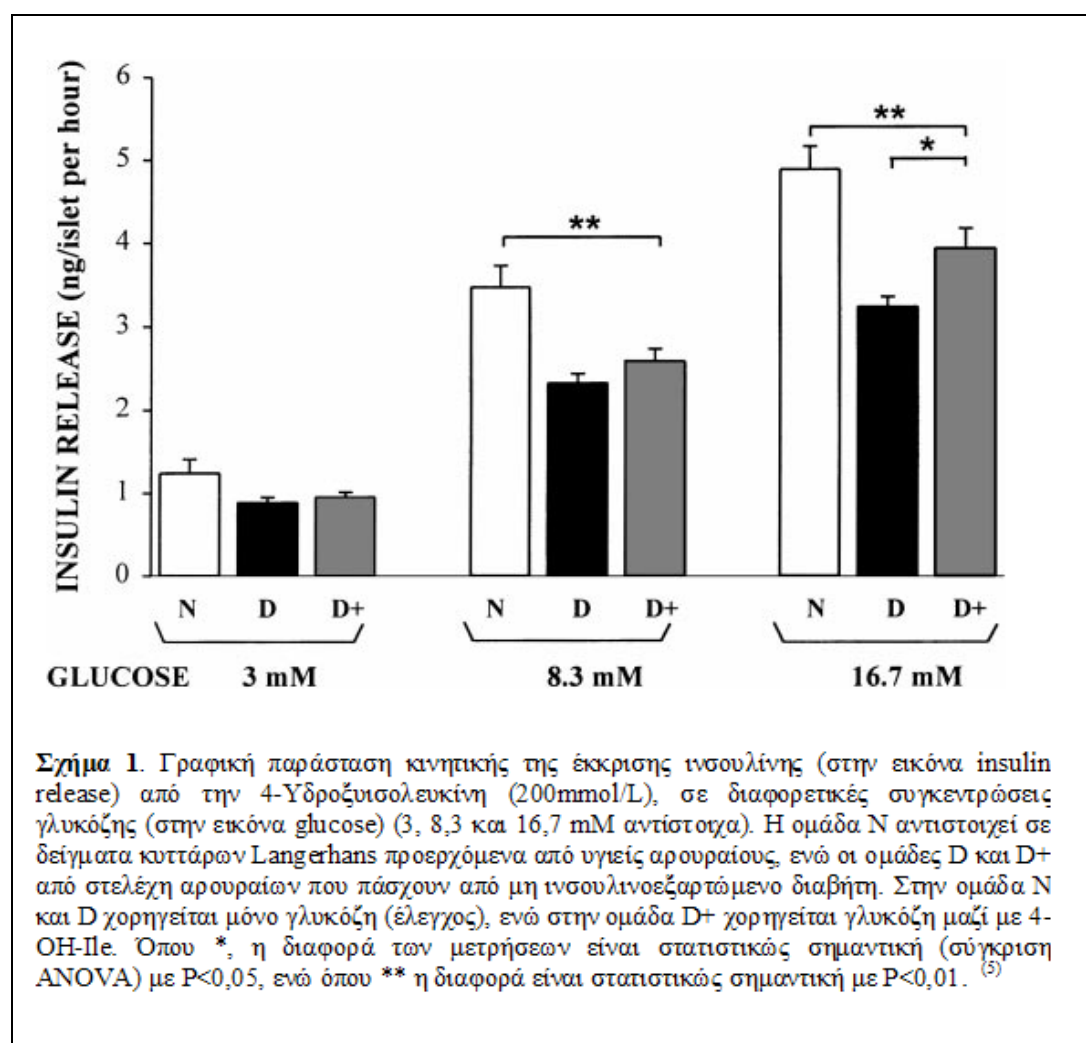
**α.** Μελέτες υποστηρίζουν ότι η παρουσία μη απορροφήσιμων πολυσακχαριτών ενδέχεται να συμβάλει στη μείωση της γλυκοζαιμίας ελαττώνοντας το ρυθμό απορρόφησης των σακχάρων στο γαστρεντερικό σωλήνα<sup>(16)</sup>. Σημαντικό ρόλο πρέπει να παίζουν και οι περιεχόμενες **σαπωνίνες** όπως η **κουμαρίνη** και η **φενουγκρικίνη**<sup>(9),(25),(44)</sup>. Οι ουσίες αυτές, όταν συγχωρηθούν με γλυκόζη, και σε δοσολογία 0,5 gr/kg σώματος για 28 μέρες, αποδεικνύεται ότι μειώνουν στατιστικώς σημαντικά τα επίπεδα της γλυκαιμίας και συγκεκριμένα της φρουκτοζαμίνης, χωρίς όμως να επηρεάσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης<sup>(12)</sup>. Το φαινόμενο αυτό ερμηνεύεται ως αποτέλεσμα της μείωσης της απορρόφησης των σακχάρων από το γαστρεντερικό σωλήνα. Τα αδιάλυτα πολυμερή προσροφούν νερό στο εσωτερικό του εντέρου και αυξάνουν την εντερική κινητικότητα. Ο χρόνος επαφής των τροφών με το ενδοθήλιο είναι λιγότερος και συνεπώς η ποσότητα των θρεπτικών συστατικών που απορροφούνται είναι μικρότερη, μαζί και των σακχάρων. Κάποιες έρευνες in vitro τέλος προτείνουν ως μηχανισμό δράσης την αναστολή πιο εξειδικευμένων ενζύμων που συμμετέχουν στη διάσπαση του αμύλου σε εντερικό επίπεδο, όπως η γλυκοσιδάση και η α-αμυλάση<sup>(29)</sup>.

**β.** Η πλειοψηφία των ερευνών υποστηρίζει ότι η δρόγη της Τριγωνέλλας όταν χορηγείται σε σκόνη εμφανίζει **ινσουλίνο-μιμητική δράση**<sup>(26),(27),(28),(29),(30)</sup>, και αυτό λόγω της παρουσίας αμινοξέων όπως η **4-υδροξύ-ισολευκίνη**, η **αργινίνη** και η **τρυπτοφάνη**<sup>(45)</sup> αλλά και ενός αλκαλοειδούς, της **τριγωνελλίνης**. Για παράδειγμα, σε έρευνα που έγινε σε ποντίκια με διαβήτη η χορήγηση σκόνης σπόρων Τριγωνέλλας οδήγησε στην ενδοκυτταρική αύξηση του ενζύμου της πυροφωσφορικής κινάσης και στη μείωση της φωσφο-ένολο-πυροφωσφορικής κινάσης, βελτίωσε δηλαδή τη μεταβολική ισορροπία της γλυκόζης στα κύτταρα. Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε αύξηση της παρουσίας των μεταφορέων GLUT4 στη κυτταρική μεμβράνη, κάτι το οποίο συμβαίνει μόνο παρουσία ινσουλίνης. Άλλες μελέτες πάλι σημείωσαν την αύξηση διαφορετικών υπατικών γλυκολυτικών ενζύμων, όπως η γλυκοκινάση και η εξοκινάση, τη μετακίνηση δηλαδή της μεταβολικής ισορροπίας προς τη διαδικασία της γλυκόλυσης<sup>(30)</sup>.

**γ.** Το αμινοξύ **4-Υδροξύ-Ισολευκίνη (4-OH-Ile)** εγκλείεται στους σπόρους του φυτού και απ' ότι φαίνεται συμβάλει στη διέγερση της παραγωγής της ινσουλίνης. Παρά το ότι οι έως τώρα μελέτες είναι πλημμελείς και αναφέρονται περισσότερο σε πειραματόζωα, οι έρευνες in-vitro κατέδειξαν ότι το αμινοξύ αυτό διεγείρει τα παγκρεατικά β-κύτταρα<sup>(11)</sup>. Άλλες έρευνες υποστηρίζουν ότι η παρουσία του 4-OH-Ile αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης σε απομονωμένα νησίδια "Langerhans" ποντικών αλλά και ανθρώπων, σε δοσο-εξαρτώμενη μορφή. Αυτή η έννοια της δοσο-εξάρτησης

προκύπτει από το γεγονός ότι η ενεργοποίηση της παραγωγής της ινσουλίνης από το αμινοξύ πραγματοποιείται μόνο όταν οι συγκεντρώσεις αίματος της γλυκόζης υπερβαίνουν ένα συγκεκριμένο επίπεδο (6,6-16,7 mmol/l). Από την ίδια πειραματική διάταξη άλλωστε συμπεραίνεται ότι:

- Η έκκριση ινσουλίνης η οποία προκαλείται από την παρουσία της 4-OH-Πε, επιτυγχάνεται σε δύο φάσεις,
- Κατά τη διάρκεια αυτών των δύο φάσεων δεν σημειώνεται καμία αλλαγή, δομική ή λειτουργική, στα παγκρεατικά κύτταρα άλφα και δέλτα,
- Υπάρχει μια θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της γλυκόζης και της ενεργοποίησης των β-κυττάρων από το αμινοξύ (βλ. σχήμα 1). Αυτό σημαίνει ότι όσο μεγαλύτερη είναι η γλυκαιμία, τόσο πιο έντονη είναι η έκκριση της ινσουλίνης που προκύπτει όταν τα β-κύτταρα ενεργοποιούνται από την 4-Υδροξυ-Ισολευκίνη<sup>(5)</sup>.



Η 4-OH-Πε πάντως φαίνεται ότι δεν αλληλεπιδρά με άλλους αγωνιστές της διέγερσης ινσουλίνης, όπως η Τολβουταμίδα, η Γλυκεραλδεύδη και η Λευκίνη<sup>(13)</sup>.

Οι μελέτες in-vivo, δείχνουν ότι η Τριγωνέλλα διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και βελτιώνει την ανεκτικότητα στη γλυκόζη σε ποντίκια και σκύλους με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη<sup>1</sup>. Το ίδιο πείραμα άλλωστε συνιστά ότι ακόμα και η

<sup>1</sup> Παρουσιάζει μεγάλες ομοιότητες με τον αντίστοιχο για τους ανθρώπους διαβήτη τύπου II.

χρόνια χορήγηση του αμινοξέως, λειτουργεί ευεργετικά σε ό,τι αφορά στην ανοχή στη γλυκόζη και μειώνει την υπεργλυκαιμία<sup>(11)</sup>.

#### **4.ε. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Η λήψη Τριγωνέλλας σε μεγάλες δόσεις δεν προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες μεγάλης επικινδυνότητας, αποτελεί δηλαδή ένα σχετικά ασφαλές προϊόν. Οι μόνες αντιδράσεις που σημειώνονται είναι ελαφρές και γαστρεντερικής φύσεως κυρίως, όπως η διάρροια και ο μετεωρισμός<sup>(5)</sup>. Εντούτοις συνίσταται προσοχή όταν η δρόγη χορηγείται σε αλλεργικούς ασθενείς, καθότι η εισπνοή της σκόνης μπορεί να προκαλέσει ασθματικές αντιδράσεις, βρογχοσπασμό, ρινορραγία, συριγμό κατά την εισπνοή και λιποθυμία<sup>(6)(7)(8)</sup>.

#### **4.στ. Αλληλεπιδράσεις**

##### **α. βότανα, συμπληρώματα και τροφές**

Οι περισσότερες μελέτες οι οποίες σχετίζονται με τις αλληλεπιδράσεις της δρόγης με άλλα φυτικά σκευάσματα δεν φαίνεται να καθιστούν απαγορευτική τη ταυτόχρονη λήψη τους από ασθενείς με διαβήτη. Παρ' όλα αυτά, σε τέτοιες περιπτώσεις θεραπειών, ενδείκνυται μια στενή παρακολούθηση των ασθενών, κυρίως των επιπέδων σακχάρου του αίματός τους, και αυτό γιατί κάποια από τα συγχορηγούμενα εμφανίζουν υπογλυκαιμικές ιδιότητες. Οι δρόγες που απαιτούν προσοχή είναι το τζίνσεγκ, το μύρτιλλο, η πικραλίδα (*Taraxacum officinalis*), το αρπαγόφυτο (*Hapragophytum procumbens*), το γυμνέμα (*Gymnema sylvestre*), το πικρό πεπόνι (*Momordica charantia*), ο τρίβολος (*Arctium lappa*), το αγριοκάστανο (*Aesculus hippocastanum*), τα ιχθυέλαια, η αλθαία (*Althea officinalis*), το γαϊδουράγκαθο (*Syllibum marianum*), ο χόνδρος καρχαρία (shark cartilage)<sup>2</sup>, η μελατονίνη και η κανέλλα (*Cynamomum ceylanicum*).

Υπάρχει τέλος μια μελέτη βάσει της οποίας η χορήγηση Τριγωνέλλας σε υπερθυρεοειδικούς ασθενείς με διαβήτη, όταν γίνεται με ταυτόχρονη λήψη σκευασμάτων σκόρδου (*Allium sativum*), τείνει να αναιρέσει τις ευεργετικές ιδιότητες του τελευταίου έναντι των υπερθυρεοειδικών συμπτωμάτων. Σε τέτοιες περιπτώσεις προτείνεται η αποφυγή της ταυτόχρονης κατανάλωσης των δύο φυτικών δρογών<sup>(32)</sup>.

##### **β. φάρμακα συνθετικής προέλευσης**

Η Τριγωνέλλα ενδέχεται να αλληλεπιδρά με το αντιπηκτικό Βαρφαρίνη και να αυξάνει τη δραστικότητα του τελευταίου, λόγω της περιεκτικότητας της δρόγης σε κουμαρίνες. Αυτή η άποψη στηρίζεται σε κλινική παρατήρηση που έγινε σε ασθενή ο οποίος ελάμβανε συμπληρώματα Τριγωνέλλας μαζί με αντιπηκτική θεραπεία. Φαίνεται ότι κατά τη ταυτόχρονη χορήγηση των σκευασμάτων σημειωνόταν αύξηση

---

<sup>2</sup> Πρόκειται για συμπλήρωμα διατροφής ζωικής προελεύσεως και αποτελείται από αποξηραμένο χόνδρο καρχαρία σε σκόνη, γνωστό στην αμερικάνικη αγορά ως *Carticin*, *Cartilade* ή και *Benefin*.

του χρόνου προθρομβίνης του ασθενούς<sup>3</sup>, ενώ με τη διακοπή της χορήγησης Τριγωνέλλας η παράμετρος αυτή μειωνόταν<sup>(33)</sup>.

Αξίζει να αναφερθεί ότι η πλούσια σύσταση της Τριγωνέλλας σε φυτικές ίνες μπορεί να αποτελέσει την αιτία για μία ελάττωση της δραστηριότητας των φαρμάκων που χορηγούνται ταυτόχρονα από το στόμα. Αυτό συμβαίνει γιατί οι φυτικές ίνες είναι αρκετά κολλώδεις και όταν προσεγγίζουν το έντερο, εμφανίζουν αυξημένο ιξώδες<sup>(15)</sup>. Σε τέτοιες περιπτώσεις προτείνεται η λήψη των σκευασμάτων σε διαφορετικό χρόνο.

Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στις περιπτώσεις συγχορήγησης της Τριγωνέλλας με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Για την αποφυγή πρόκλησης υπογλυκαιμίας απαιτείται η αυστηρή τήρηση των προτεινόμενων δοσολογιών κατά τη χορήγηση της δρόγης, καθώς επίσης και ο συχνός έλεγχος των επιπέδων σακχάρου στο αίμα<sup>(15)(17)(19)(22)(25)</sup>.

Τέλος η Τριγωνέλλα φαίνεται ότι επιταχύνει την υποκαλιαιμία όταν χορηγείται παράλληλα με διουρητικά, υπακτικά, στεροειδείς ορμόνες ή άλλους υποκαλιαιμικούς παράγοντες<sup>(15)(35)</sup>. Η πειραματική έρευνα έδειξε ότι όταν συγχορηγηθεί με τέτοιου είδους φάρμακα μπορεί να προκαλέσει πτώση των επιπέδων του καλίου μέχρι και 14%<sup>(34)</sup>.

## 4.ζ. Χρήση σε ορισμένες συνθήκες.

### α. Γαλακτισμός

Η Τριγωνέλλα έχει την ιδιότητα να αυξάνει την παραγωγή μητρικού γάλακτος. Τα συμπεράσματα αυτά προκύπτει μετά από σχετική έρευνα σε 10 γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε η δρόγη σε σκόνη και διήρκησε για δύο εβδομάδες. Το πρωτόκολλο όριζε ότι κατά τη πρώτη εβδομάδα θα πραγματοποιούνταν μετρήσεις παραγωγής γάλακτος χωρίς τη χορήγηση της Τριγωνέλλας, ενώ τη δεύτερη εβδομάδα οι μετρήσεις θα συνεχίζονταν αλλά με τη ταυτόχρονη χορήγηση μίας κάψουλας σκόνης της δρόγης, τρεις φορές την ημέρα. Το αποτέλεσμα έδειξε την αύξηση της παραγωγής γάλακτος από 207 ml την πρώτη εβδομάδα, σε 407 ml την δεύτερη<sup>(36)</sup>. Γι' αυτό το λόγο συνίσταται να δίνεται με προσοχή κατά την διάρκεια του γαλακτισμού.

### β. Εγκυμοσύνη

Η κατανάλωση των σπόρων της Τριγωνέλλας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν συνίσταται, και αυτό γιατί ενεργά συστατικά της δρόγης διαπερνούν το φραγμό του πλακούντα και προκαλούν στο έμβρυο συμπτώματα *κετοξυ-ουρίας*, αντίστοιχα με αυτά της μεταβολικής ασθένειας MSUD<sup>4</sup>. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο *αλκαλοειδές σοτολόνη*, το οποίο και ευθύνεται για τη χαρακτηριστική οσμή της δρόγης<sup>(37)(38)</sup>, ενώ ανιχνεύεται και στα βιολογικά υγρά *κετοξυ-ουρικών ασθενών*.

<sup>3</sup> Παράμετρος με την οποία ποσοτικοποιείται η τάση πήξης του αίματος: Η αύξηση του χρόνου προθρομβίνης συνίσταται στην αύξηση της ρευστότητας του πλάσματος.

<sup>4</sup> Maple Syrup Urine Disease: Αυτοσωμική υπολειπόμενη μεταβολική διαταραχή, πρόκειται για ένα είδος οργανικής οξυ-αιμίας. Εμφανίζεται κυρίως σε έμβρυα και χαρακτηριστικό της σύμπτωση είναι η οσμή σφενδάμου των ούρων αυτών που πάσχουν.

#### 4.η. Δοσολογία/ Χορήγηση

Με βάση τα μελετηθέντα πειράματα οι δοσολογίες οι οποίες προκάλεσαν αξιόλογες μεταβολές στο σάκχαρο του αίματος είναι οι ακόλουθες:

##### **Για το διαβήτη τύπου I:**

100 γρ. άλιπης σκόνης σπόρων, δυο φορές την μέρα σε δυο ισόποσες δόσεις <sup>(22)</sup>.

##### **Για το διαβήτη τύπου II:**

Κάψουλες 2,5 γραμμάρων δυο φορές τη μέρα για 2 μήνες<sup>(19)</sup>, είτε σκόνη 25 γραμμάρων ανά ημέρα, διαιρούμενη σε δυο ισόποσες δόσεις <sup>(16)</sup>. Εναλλακτικά, προτείνονται 5 γραμμάρια σκόνης την ημέρα ή 1 γραμμάριο υδροαλκοολικού εκχυλίσματος<sup>(10)</sup>.

Επειδή η σκόνη σπόρων παρουσιάζει μια πολύ δυνατή γεύση και είναι πικρή, συνηθίζεται η μορφή της κάψουλας από σκευάσματα του εμπορίου. Στο εμπόριο υπάρχουν κάψουλες Τριγωνέλλας, τσάι, σπόρος σε σκόνη που μπορεί να διαλυθεί σε νερό και σκόνη σπόρων καθαρή. Στην Ελλάδα μπορούμε να το βρούμε είτε σε κάψουλες είτε ως ακατέργαστο σπόρο.

#### 5. Περίληψη

Η τριγωνέλλα η τριγωνίσκος ( *Trigonella foenum Graecum*) είναι ένα φυτό που φύεται σε χώρες μεσογειακές , της μέσης ανατολής , βόρειας Αφρικής και άπω ανατολής. Χρησιμοποιήθηκε κατά καιρούς από πολλούς λαούς και για ποικίλες χρήσεις και παθήσεις, κυρίως σαν γαλακταγωγό, σαν αντιδιαβητικό από την ινδική αγιουβέρδα, σαν χωνευτικό , σαν αντιχοληστεριναιμικό και σαν γενικό τονωτικό και βελτιωτικό του μεταβολισμού. Μελέτες που έχουν γίνει σε ανθρώπους και ζώα έρχονται να τεκμηριώσουν την παραδοσιακή αυτή αντιδιαβητική του δράση η οποία από ότι αποδεικνύεται επιτυγχάνεται ενεργοποιώντας τους μεταφορείς γλυκόζης GLUT-4 και αγωνιστική επίδραση στους υποδοχείς της ινσουλίνης, σε δόσο εξαρτωμένη μορφή. Αυτό το χαρακτηριστικό το αποδίδουμε στα συστατικά του ,όπως 4-Υδροξυ ισολευκίνη, Τριγωνελίνη, Κουμαρίνες και τους πολυσακχαρίτες Γαλακτομανάνες, άλλο ένα χαρακτηριστικό επίσης που του δίνει αντιδιαβητική δράση είναι η καθυστέρηση της απορρόφησης της γλυκόζης στον γαστρεντερικό σύστημα λόγω της πλούσιας σε ίνες σύστασης του. Η μορφή που έχει έως τώρα χορηγηθεί η Τριγωνέλλα για το διαβήτη στα πειράματα είναι κυρίως ως τροφή με τα γεύματα και με ενδεικτική δόση 25 γραμμάρων σε κάθε γεύμα.

## Βιβλιογραφία

- 1) Rao , P.U , Sesikeran , B, Rao, P.S , Naidu, A,N , Rao, Ramachandran, EP .  
Short term nutritional and safety evaluation of fenugreek. Nutr .Res . 1996 ; 16:  
1495-1505
- 2) Muralidha , Narasimhamurty, K, Viswanatha, S. Ramesh, B.S  
Acute and subchronic toxicity assessment of dibatteredized fenugreek powder in the  
mouse and rat. Food Chem. Toxicol. Suppl. 1999;37; 831-838
- 3) Shlosberg , A, Egyed , M,N .  
Examples of poisonous plants in Israel of importance to animals and man. Arch .  
Toxicol. Suppl. 1983; 6: 194-196
- 4) Flammang, A.M., Cifone, M.A., Erexson, G.L., Stankowski, L.F.Jr :  
Genotoxicity testing of a fenugreek extract.(2004)
- 5) Mazza, G., Oomah, B.D.  
Chemistry and pharmacology of Fenugreek , in Herbs , Botanicals and Teas, eds  
2000, Tachnomic Publishing Co. Lancaster , USA
- 6) J.C. Bessot, C. Gourdon and G. Pauli.  
Allergie respiratoire au fenugrec.(1996). Service de Pneumologie, Pavillon Laennec,  
Epitiaux Universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg Cedex, France .
- 7) Faeste CK, Namork E, Lindvik H.  
Allergenicity and antigenicity of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) proteins in  
foods. (2009)National Veterinary Institute, Rikshospitalet University Hospital, Oslo,  
Norway.
- 8) Patil SP, Niphadkar PV, Bapat MM.  
Allergy to fenugreek (*Trigonella foenum graecum*).Institute of Science, Bombay,  
India.(1997).
- 9) Madar Z, Stark AH.  
New legume sources as therapeutic agents.(2002).  
The Hebrew University of Jerusalem, Faculty of Agricultural, Food and  
Environmental Quality Sciences, Institute of Biochemistry
- 10) Gupta A, Gupta R, Lal b.(2001).  
Effect of *Trigonella foenum Graecum* (fenugreek) seeds on glycaemic control and  
insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a double blind placebo controlled study.  
Jaipur diabetes and research centre.
- 11) Christophe Broca, Reni Gross, Pierre Petit, Yves Sauvaire, Michele Manteghetti,  
Michel Tournier, Pellegrino Masiello, Ramon Gomis, and Girard Ribes  
4-Hydroxyisoleucine: experimental evidence of its insulinotropic and antidiabetic  
properties.(1999).

12) Hannan, J.M.A., Rokeya, B., Faruque, O., Nahar. N., Mosihuzzaman, M., Azad Khan A.K., Ali, L (2003).

Effect of soluble dietary fiber fraction of *Trigonella foenum graecum* on glycemic, insulinemic, lipidemic and platelet aggregation status of Type 2 diabetic model rats

13) Sauvaire Y, Petit P, Broca C, Manteghetti M, Baissac Y, Fernandez-Alvarez J, Gross R, Roye M, Leconte A, Gomis R, Ribes G.

4-Hydroxyisoleucine: a novel amino acid potentiator of insulin secretion. (1998). Laboratoire de recherche sur les substances naturelles vegetales, Universite Montpellier, France.

14) Diane S. Graves, MPH, RD

Effects of hydroalcoholic extracts of fenugreek seeds (*Trigonella foenum-graecum*) on insulin resistance and glycemic control in type 2 diabetes. HC 071725-22011/14/2002 issue HerbClip™. American Botanical Council.

15) Ethan Basch, MD, Catherine Ulbricht, Pharm D, Grace Kuo, Pharm D, Phillip Szapary, MD, Michael Smith MR, Pharm S, ND.

Therapeutic Application of Fenugreek. *Altern Med Rev.* 2003;(1):20-27.

16) Raghuram T. C. (1); Sharma R. D. (1); Sivakumar B. (1); Sahay B.

Effect of fenugreek seeds on intravenous glucose disposition in non-insulin dependent diabetic patients. (1994). Indian Council Medical Res., National Inst. Nutrition, Jamia Osmania Hyderabad 500 007, India.

17) Sharma, R.D. : Raghuram, T.C.

Hypoglycaemic effect of fenugreek seeds in non-insulin dependent diabetic subjects. *Nutr-Res.* Elmsford, N.Y. : Pergamon Press. July 1990. v. 10 (7) p. 731-739.

18) Neeraja A. (1); Rajyalakshmi ;

Hypoglycemic effect of processed fenugreek seeds in humans.

Department of Foods and Nutrition, Post-graduate and Research Centre, (1996) Andhra Pradesh Agricultural University, Rajendranagar, Hyderabad-500 030, India

19) Bordia A, Verma SK, Srivastava KC

Effect of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary disease. (1997)

Department of medicine, R, N, T Medical College, Udaipur, India

20) Sharma R.D,

Effect of fenugreek seeds and leaves on blood glucose and serum insulin responses in human subjects. *Nutr Res.* 1986; 6; 1353-1364.

21) Sharma R D, Sarkar A, Harza D K, Mishra B, Singh J.B, Sharma S K, Maheshwari B B, Maheshwari P K.

Use of Fenugreek seed powder in the management of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nutr Res.* 1996; 16; 1331-1339.

22) Sharma RD, Raghuram TC, Rao NS.

Effect of fenugreek seeds on blood glucose and serum lipids in type I diabetes. Eur J Clin Nutr. 1990 Apr;44(4):301-6. National Institute of Nutrition, Indian Council of Medical Research, Hyderabad.

23) Raghuram T.C, Sharma R D, Paricha S, Menon anh Radhaiah G.  
Glycemic index of Fenugreek and it's relation to dietary fibre. Intl. j .  
Diab.Dev.Countries (1992) Vol. 12

24) Samita Kumari , Mukul Sinha  
Hypoglycemic Effect of Fenugreek Incorporated Therapeutic Food on selected diabetic subjects. Department of food and nutrition , (2004), college of Home science , Agricultural university, Bihar

25) Kinsky MJ, Joshep B, Sulman FG and Goldschemied AL.  
Hypoglycemic effect of Trigonelline. Lancet 2 ,1967:1311

26) Malepillil, Vavachan Vijayakumar , Sandeep Singh, Rishi Raj Chhipa & Manoj Kumar Bhat.  
The hypoglycaemic activity of fenugreek seed extract is mediated through the stimulation of an insulin signaling pathway . National centre for cell science ,(2005) NCCS Complex, Ganeshkhind, Pune 411 007, India

27) Siddiqui MR, Moorthy K, Taha A, Hussain ME, Baquer NZ  
Low doses of Trigonella synergistically regulate Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> -ATPase activity and GLUT-4 translocation in alloxan-diabetic rats.(2006) Hormone and drug research laboratory, Jawarhalar Nehru university , India

28) Mohammad S, Taha, Bamezai, Baquer NZ.  
Modulation of glucose transporter (GLUT-4) by vanadate and trigonella in alloxan-diabetic rats.(2006).  
School of life sciences, Jawarhalar Nehru university , India.

29) Mohamed Z. Gad, Maha M.El Sawalhi, Manal F. Ismail  
Biochemical study of the anti diabetic action of the Egyptian plants Fenugreek and Balanites. (2006) Biochemistry dept. faculty of pharmacy Ain Shams university ,Cairo

30) Vijayakumar MV, Bhat MK  
Hypoglycemic effect of a novel dialysed fenugreek seed extract is sustainable and is mediated in part, by the activation of hepatic enzymes.(2008) National centre of cell science, NCCS Ganeshkhind , Pune, India

31) Muralidhara, K. Narasimhamurty, S. Viswanatha, and S.B Ramesh.  
Acute and Subchronic Toxicity assessment of debitterized fenugreek powder in the mouse and rat. (1999). Department of biochemistry and nutrition, India

32) Tahiliani P, Kar A.  
The combined effects of Trigonella and Allium extracts in the regulation of hyperthyroidism in rats. Thyroid Research Unit, School of Life Sciences,(2003) UTD, Devi Ahilya University, Takshashila Campus, Indore, India.

- 33) Lambert JP, Cormier J.  
Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek.(2001).  
Pharmacy Department, CHAUQ, St-Sacrement Hospital, Quebec City, Canada.
- 34) Sauvaire Y, Ribes G, Bacou JC, et al.  
Implication of steroid saponins and saponinins in hypocholesterolemic effect of Fenugreek . *Lipids* 1991;26:191-197.
- 35) Abdel –Barry JA, Abdel Hassan IA, Jawad AM, al-Hakiem MH  
Hypoglycemic effect of aqueous extract of the leaves of *trigonella foenum graecum* in healthy volunteers. *East mediterr Health, j* 2000;6:83-88
- 36) Swafford S, Berens B.  
Effect of fenugreek on breast milk production. *ABM News and Views* 2000;6(3):  
Annual meeting abstracts Sept 11-13, 2000. A. Amin et al.
- 37) Kormann S.H , Cohen. E, Premiger. A,  
A pseudo maple urine syrup urine disease due to maternal prenatal ingestion of Fenugreek. *J.pediatr. child health* 2001;37:403-404
- 38) Edward Mills, Gideon Koren, Dan Perri, Jean-Jacques Dugoua.  
Herbal medicines in pregnancy and lactation. An evidence base approach. Taylor & Francis .2006, London
- 39) Thompson Coon JS, Ernst E.  
Herbs for serum cholesterol reduction. A systematic view. *J Fam prac.* 2003;52:468-478
- 40) Oner A.C, Merkan U.,Onturk H, Cengiz N. Erten R, Ozbek H.  
Anti-inflammatory and hepatoprotective activities of *Trigonella Foenum Graecum L.* yuzuncu yil university, (1999),medical school Van-Turkey
- 41) Kaviarasan S , VijayalakshmiK, Anurandha CV,  
Polyphenol rich extract of fenugreek protect erythrocytes from oxidative damage. *Plant foods Hum Nutr.* 2004;59:143-147
- 42) Pandian R S, Anuradha C,V.Viswanathan , P  
Gastroprotective effect of fenugreek seeds (*trigonella foenum graecum*) on experimental gastric ulcer in rats. *J.Ethnopharmacol.* 2002;81: 393-397
- 43) Bilal Bin –Hafeez , et al.  
Immunomodulatory effects of fenugreek (*Trigonella foenum graecum*) extract in mice. *International immunopharmacology.* 2003;3(1) :257-265
- 44) Sirajundheen Anwar, Sandyha Desai, Raul Mandlik  
Exploring antidiabetic mechanisms of action of Galactomannan: A carbohydrate isolated from Fenugreek seeds. *Journal of complementary and integrative medicine* 6.1(2009)

- 45) Mohammad S. Taha A, Akhtar K, Bamezai RN, Baquer NZ.  
In vivo expression of *Trigonella foenum Graecum* on the expression of pyruvate kinase , phosphoenol pyruvate carboxykinase , and distribution of glucose transporter (GLUT-4) in alloxan diabetic rats.(2006) Hormone and drug research laboratory , Jawaharlal Nehru University , New Delhi, india
- 46) Sharma Rd. ; Sarkar A ; Hazra D. K; Misra B; Singh J. B; Maheshvari B.B;  
Toxicological evaluation of fenugreek seeds : a long term feeding experiment in diabetic patients.(1996) PTR. Phytotherapy research ISSN 0951-418
- 47) Petropoulos G.A., *Fenugreek, the genus Trigonella*, CRC Press, NY, 2002
- 48) Jellin JM, Batz F, Hitchens K (1999). Pharmacists Letter/Prescribers Letter Natural Medicines Comprehensive Data Base.