

بررسی اثر درمانی عصاره بذر گیاه خارمریم (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) بر کاهش قند خون بیماران دیابتی نوع دوم کاندید انسولین درمانی مراجعه کننده به کلینیک غدد بیمارستان بقیه... (عج) در سال ۸۴ - ۸۵

مجید رمضانی^{۱*}، مهدی آذرآبادی^۲، حسن فلاح حسینی^۳، حامد عبدی^۴، غلامرضا باهر^۵، محبوبه السادات حسینی^۱

۱- استادیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)

۲- دانشجوی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم

۳- استادیار پژوهش، گروه فارماکولوژی و طب کاربردی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی

۴- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)

۵- استادیار گروه اطفال، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم

* آدرس مکاتبه: تهران، خیابان ملاصدرا، بیمارستان بقیه... (عج)، طبقه 9D

تلفن: ۴۴ - ۸۸۰۵۰۴۳۷ (۰۲۱)، نمابر: ۸۸۰۵۰۴۴۸ (۰۲۱)

پست الکترونیک: mahdi.azarabadi@gmail.com

تاریخ تصویب: ۸۷/۲/۲۵

تاریخ دریافت: ۸۶/۶/۵

چکیده

مقدمه: دیابت از جمله بیماری‌های مزمنی است که به دلیل کمبود یا کاهش عملکرد انسولین موجب افزایش میزان قند خون و اختلالات متابولیسمی بدن می‌شود. هنگامی که دیابت نوع دوم به داروهای کاهنده قند خون خوراکی جواب ندهد و بیماران وارد مرحله کمبود نسبی انسولین شوند تزریق انسولین برای این بیماران ضرورت می‌یابد. ولی اکثر بیماران به این روش درمانی تمایل ندارند، لذا تلاش برای درمان این بیماران نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

هدف: در این مطالعه، هدف بررسی اثر عصاره بذر گیاه خارمریم (سیلی‌مارین) در کاهش قند خون بیماران دیابتی نوع دوم کاندید انسولین درمانی بود.

روش بررسی: در این کارآزمایی بالینی تعداد ۶۰ بیمار دیابتی نوع دوم کاندید انسولین درمانی از بین بیماران دیابتی نوع دوم مراجعه کننده به کلینیک غدد بیمارستان بقیه‌الله (عج) انتخاب شدند. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند. در گروه اول علاوه بر درمان مرسوم، روزانه ۳ عدد قرص ۲۰۰ میلی گرمی سیلی‌مارین و در گروه دوم علاوه بر درمان مرسوم، ۳ عدد قرص دارونما تجویز شد. بیماران در این کارآزمایی بالینی دو ماهه از نظر فاکتورهای بیوشیمیایی نظیر قند خون ناشتا، قند خون دو ساعت پس از غذا، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1C) لیپیدهای سرم (تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL، LDL)، آنزیم‌های کبدی (SGPT، SGOT) و کراتینین، قبل و بعد از دو ماه درمان بررسی شدند.

نتایج: در گروه بیماران دریافت کننده داروی گیاهی سیلی‌مارین میانگین میزان هموگلوبین گلیکوزیله خون به طور معنی داری از ۹/۸۱ به ۸/۲۵ درصد کاهش یافت، ولی در گروه دارونما میانگین میزان هموگلوبین گلیکوزیله خون به طور غیرمعنی داری از ۹/۸۳ به ۱۰/۲۱ درصد افزایش یافت.

مقایسه میزان هموگلوبین گلیکوزیله خون قبل از درمان در دو گروه (گروه داروی گیاهی سیلی‌مارین و گروه دارونما) تفاوت معنی دار نداشت ولی در پایان مطالعه در گروه داروی گیاهی سیلی‌مارین در مقایسه با دارونما بطور معنی دار کاهش یافت.

در گروه بیماران دریافت کننده داروی گیاهی سیلی‌مارین میانگین میزان قند خون ناشتا از ۱۹۶ به ۱۶۰ میلی گرم در دسی لیتر و قند خون دو ساعت بعد از غذا از ۲۶۸ به ۲۱۸ میلی گرم در دسی لیتر خون به طور معنی داری کاهش یافت، ولی این تغییر در گروه دارونما مشاهده نشد. مقایسه میزان قند خون ناشتا و دو ساعت بعد از غذا قبل از درمان در دو گروه (گروه داروی گیاهی سیلی‌مارین و گروه دارونما) تفاوت معنی دار نداشت، ولی در پایان مطالعه در گروه داروی گیاهی سیلی‌مارین در مقایسه با دارونما به طور معنی داری کاهش یافت.

همچنین در گروه داروی گیاهی سیلی‌مارین میانگین میزان کلسترول تام از ۲۱۱ به ۱۹۳ میلی گرم در دسی لیتر و LDL cholesterol از ۱۲۹ به ۱۰۷ میلی گرم در دسی لیتر به طور معنی داری کاهش یافت، ولی در گروه دارونما تغییر معنی داری مشاهده نشد.

میانگین میزان دیگر فاکتورهای خونی اندازه گیری شده در این بررسی از قبیل تری گلیسرید، کلسترول HDL، آنزیم‌های کبدی (SGPT، SGOT) و کراتینین قبل و بعد از دو ماه درمان در هر دو گروه تغییر معنی داری نیافت.

نتیجه گیری: تجویز داروی گیاهی سیلی‌مارین به بیماران دیابتی نوع دوم کاندید انسولین درمانی، میزان هموگلوبین گلیکوزیله خون، قندخون ناشتا و دو ساعت بعد از غذا و همچنین میزان کلسترول تام و LDL را در این بیماران کاهش داد.

کل واژگان: سیلی‌مارین، دیابت شیرین، کاندید انسولین درمانی



مقدمه

گزارش شده است که ۸۰ درصد بیماران دیابتی در ایالات متحده، کانادا و اروپا را بیماران دیابتی نوع دوم تشکیل می‌دهند و در ایران حدود ۲ میلیون نفر به دیابت نوع دوم مبتلا هستند [۱]. در بیماران دیابتی نوع دوم درجات متغیری از کمبود و مقاومت به انسولین وجود دارد و هنگامی که اهداف درمانی با رژیم غذایی، فعالیت فیزیکی و داروهای خوراکی کاهنده قند خون به دست نیاید و بیمار وارد مرحله کمبود نسبی انسولین شود تزریق انسولین برای درمان بیماران ضروری خواهد بود [۲]. اما فشارهای منفی روانی، اجتماعی و هیپوگلیسمی باعث بی میلی نسبت به تزریق انسولین می‌شود و این مسأله مانع بزرگی برای به دست آوردن اهداف مطلوب کنترل قند خون است [۳]. با توجه به مشکلات فوق این بیماران تمایل به تزریق انسولین نداشته و تلاش جهت استفاده از داروهای جایگزین از جمله گیاهان دارویی افزایش چشم‌گیری داشته است. گیاهان دارویی متعددی جهت درمان قند خون بالا در حیوانات آزمایشگاهی و همچنین بیماران دیابتی استفاده شده است که نتایج رضایت‌بخشی داشته است [۴،۵]. تاثیر مثبت عصاره بذر گیاه خارمریم که در درمان بیماری‌های کبدی استفاده می‌شود، در کاهش قند خون بالا گزارش شده است [۶،۷]. این گیاه بومی جنوب اروپا و شمال آفریقا است و در مناطق مختلف ایران خصوصاً البرز مرکزی، خوزستان و آذربایجان رویش دارد [۸].

با توجه به آنکه تاثیر عصاره بذر گیاه خارمریم در بیماران دیابتی نوع دوم، گزارش شده است، در این طرح تحقیقاتی اثر تجویز این داروی گیاهی در بیماران دیابتی نوع دوم کاندید انسولین درمانی در مقایسه با دارونما بررسی شد.

مواد و روش‌ها

قرص‌های ۲۰۰ میلی گرمی سیلی مارین و دارونما به صورت کاملاً مشابه در پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی ساخته شد و به صورت کاملاً مشابه بسته‌بندی و به دو گروه A و B کدگذاری شدند.

معیارهای انتخاب بیماران

بیماران دیابتی نوع دوم که علی‌رغم مصرف حداکثر دوز داروی خوراکی کاهنده قند خون، همچنان هموگلوبین گلیکوزیله خون بالای عدد ۸ درصد داشتند وارد مطالعه شدند.

معیارهای خروج بیماران

- ۱- بیمارانی که دچار عوارض حاد دیابت DKA و NKH باشند.
- ۲- بیمارانی که دچار تشدید عوارض عروقی دیابت مانند نارسایی کلیوی، قلبی و کبدی باشند.
- ۳- بیمارانی که مبتلا به زخم پای دیابتی شده باشند.

بررسی بالینی

از بین بیماران دیابتی نوع دوم مراجعه‌کننده به کلینیک غدد بیمارستان بقیه‌الله (عج) ۶۰ بیمار دیابتی نوع دوم که معیار انتخاب را دارا بودند، برگزیده شدند. به بیماران اطلاعات کافی در رابطه با طرح پژوهشی و اثرات داروی گیاهی سیلی مارین داده شد. از کلیه بیماران برای انجام طرح، رضایت‌نامه کتبی گرفته شد.

تعداد ۳۰ عدد قوطی از داروی گیاهی سیلی مارین و ۳۰ عدد دارونما با کد A و B در یک جعبه درسته قرار داده شد. بیمار توسط پزشک متخصص ویزیت و پرونده اطلاعات برای او تنظیم شد. بیمار سپس به منشی مراجعه و یک بسته (قوطی A یا B) داروی گیاهی یا دارونما از داخل جعبه به طور تصادفی به مریض تحویل داده و کد آن توسط منشی در پرونده درج شد. پزشک، منشی و بیمار هیچ‌گونه اطلاعی محتوای قوطی A و B ندارند. بیماران در مورد نحوه مصرف دارو به مدت دو ماه به صورت ۳ بار در روز پس از صرف غذا توجیه شدند.

بیماران فوق در شروع مطالعه و سپس در پایان مطالعه از نظر آزمایش‌های بیوشیمیایی مثل قند خون ناشتا، قند خون دو ساعت پس از غذا، هموگلوبین گلیکوزیله، لیپیدهای سرم (تری گلیسرید، کلسترول تام، LDL، HDL)، آنزیم‌های کبدی (SGPT، SGOT) و کراتینین بررسی شدند. پس از مصرف یک ماه دارو، بیماران مجدداً توسط پزشک فوق تخصص غدد ویزیت شدند و از نظر آزمایش‌های مربوط



داروی گیاهی سیلی مارین و دارونما در هر گروه در جدول شماره ۲ خلاصه شده است.

هموگلوبین گلیکوزیله: در بیماران گروه داروی گیاهی سیلی مارین میزان هموگلوبین گلیکوزیله خون قبل از درمان $9/81 \pm 0/99$ درصد بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به $8/25 \pm 0/88$ کاهش یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این کاهش معنی دار است ($p=0/001$).

در بیماران گروه دارونما میزان هموگلوبین گلیکوزیله خون قبل از درمان $9/85 \pm 0/97$ درصد بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به $1/47 \pm 10/21$ افزایش یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این افزایش معنی دار نبوده است ($p<0/05$).

به کنترل قند خون (قند خون ناشتا، قند خون دو ساعت پس از غذا) و عوارض جانبی احتمالی دارو بررسی شدند و در پایان ماه دوم کلیه آزمایش‌های اولیه تکرار شد. کلیه آزمایش‌ها با روش استاندارد در آزمایشگاه بیمارستان بقیه... (عج) انجام شد.

آنالیز آماری داده‌ها

داده‌ها به وسیله نرم‌افزار آماری spss و با استفاده از آزمون un paired and paired t test تحلیل شد و $p<0/05$ به عنوان سطح اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

خصوصیات پایه بیماران به طور کلی و در هر گروه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همچنین میانگین نتایج آزمایش‌های بیوشیمیایی روز اول و روز بعد از دو ماه تجویز

جدول شماره ۱ - مشخصات دموگرافیک افراد شرکت‌کننده در مطالعه

متغیر	گروه تحت درمان با سیلی مارین	گروه تحت درمان با دارونما	کل افراد مورد مطالعه
میانگین سن (mean $\pm$ SD)	$54/6 \pm 2/1$	$52/1 \pm 3/4$	$53/3 \pm 2/8$
جنس	مذكر ۱۴ مونث ۱۶	مذكر ۱۱ مونث ۱۹	مذكر ۲۵ مونث ۳۵
طول مدت دیابت (mean $\pm$ SD)	$15/4 \pm 3/5$	$14/6 \pm 4/8$	$15 \pm 4/1$

جدول شماره ۲ - مقایسه مارک‌های بیوشیمیایی در گروه سیلی مارین و دارونما

مارک‌های بیوشیمیایی	سیلی مارین (Mean $\pm$ SD)	دارونما (Mean $\pm$ SD)
	شروع مطالعه	بعد از ۲ ماه درمان
FBS (mg/dl)	196 ± 50	$160 \pm 41^*$
Bs.2hp.p(mg/dl)	268 ± 96	$218 \pm 69^*$
HbA1c (%)	$9/81 \pm 0/99$	$8/25 \pm 0/88^*$
Total cholesterol (mg/dl)	211 ± 51	$193 \pm 45^*$
LDL cholesterol (mg/dl)	129 ± 50	$107 \pm 26^*$
HDL cholesterol (mg/dl)	46 ± 11	51 ± 12
Triglycerid (mg/dl)	208 ± 80	173 ± 60
Creatinine (mg/dl)	$0/91 \pm 0/14$	$0/92 \pm 0/18$
SGOT (U/L)	19 ± 4	18 ± 5
SGPT (U/L)	24 ± 9	23 ± 9

* $p<0/05$



مقایسه میزان هموگلوبین گلیکوزیله خون قبل از درمان در دو گروه (گروه داروی گیاهی سیلی مارین و گروه دارونما) تفاوت معنی دار نداشت، ولی در پایان بررسی در گروه داروی گیاهی سیلی مارین در مقایسه با دارونما به طور معنی دار کاهش یافت ($p=0/001$).

قند خون ناشتا: در بیماران گروه داروی گیاهی سیلی مارین میزان قند خون ناشتا به طور میانگین قبل از درمان 196 ± 50 میلی گرم در دسی لیتر بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به 160 ± 41 کاهش یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این کاهش معنی دار است ($p=0/002$). در بیماران گروه دارونما میزان قند خون ناشتا قبل از درمان 179 ± 53 میلی گرم در دسی لیتر بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به 187 ± 51 میلی گرم در دسی لیتر افزایش یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این افزایش معنی دار نبوده است ($p<0/05$).

قند خون دو ساعت بعد از غذا: در بیماران گروه داروی گیاهی سیلی مارین میزان قند خون دو ساعت بعد از غذا به طور میانگین قبل از درمان 268 ± 96 میلی گرم در دسی لیتر بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به 218 ± 69 میلی گرم در دسی لیتر کاهش یافت، آنالیز آماری حاکی از آن بود که این کاهش معنی دار است ($p=0/001$). در بیماران گروه دارونما میزان قند خون دو ساعت بعد از غذا، قبل از درمان 274 ± 80 میلی گرم در دسی لیتر بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به 280 ± 60 میلی گرم در دسی لیتر افزایش یافت، آنالیز آماری حاکی از آن بود که این افزایش معنی دار نبوده است ($p<0/05$).

مقایسه میزان قند خون دو ساعت بعد از غذا قبل از درمان در دو گروه (گروه داروی گیاهی سیلی مارین و گروه دارونما) تفاوت معنی دار نداشت، ولی در پایان بررسی در گروه داروی گیاهی سیلی مارین در مقایسه با دارونما به طور معنی دار کاهش یافت ($p=0/001$).

کلسترول تام و کلسترول LDL: در بیماران گروه داروی گیاهی سیلی مارین میزان کلسترول تام و کلسترول LDL به طور میانگین قبل از درمان به ترتیب 211 ± 51 و 129 ± 50 میلی گرم در دسی لیتر بود که بعد از ۲ ماه درمان این

میزان به 193 ± 45 و 107 ± 26 میلی گرم در دسی لیتر کاهش یافت، آنالیز آماری حاکی از آن بود که این کاهش معنی دار است ($p=0/002$ و $p=0/002$). در بیماران گروه دارونما میزان کلسترول تام و کلسترول LDL قبل از درمان به ترتیب 225 ± 44 و 138 ± 34 میلی گرم در دسی لیتر بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به 219 ± 39 و 128 ± 40 میلی گرم در دسی لیتر کاهش یافت، آنالیز آماری حاکی از آن بود که این کاهش معنی دار نبوده است ($p<0/05$).

سایر آزمایش های بیوشیمیایی: هم چنین در هر دو گروه بیماران میزان SGPT، SGOT، TG، HDL Cholesterol، Creatinine خون در حالت ناشتا، در پایان بررسی در مقایسه با شروع بررسی تغییرات معنی داری نداشتند ($p<0/05$). نتایج آزمایش ها در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. در این بررسی بیماران مصرف کننده دارو و دارونما از مصرف آن اعلام رضایت نموده و عنوان کردند که این دارو هیچ گونه عوارض جانبی از جمله مشکلات گوارشی، نداشته است.

بحث

سیلی مارین داروی گیاهی مورد استفاده در بیماری های کبدی است و تاثیر مثبت آن در بهبود بیماری دیابت در بیماران دیابتی مبتلا به هیپاتیت گزارش شد [۱۱]. اثر ضد دیابتی این داروی گیاهی در چندین بررسی گزارش شده است. در مطالعه ای در مرکز دیابت بیمارستان مونفالکون گوریزای ایتالیا، اثر سیلی مارین بر روی بیماران دیابتی نوع دوم مبتلا به سیروز کبدی بررسی شد. نتایج حاکی از آن بود که تجویز عصاره گیاهی سیلی مارین نیاز به تجویز انسولین خارجی را به طور معنی داری کاهش می دهد [۱۱]. هم چنین در بررسی مشابه اثر درمانی سیلی بین - بتا - سیکلودکسترین در درمان بیماران دیابتی نوع دوم مبتلا به کبد الکلی بررسی و گزارش شد که مصرف داروی گیاهی فوق باعث کاهش معنی داری در سطح گلوکز و تری گلیسرید پلاسما شده است [۱۲]. در ایران نیز در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان شریعتی اثر درمانی سیلی مارین بر روی بیماران دیابتی نوع دوم بررسی شد و تجویز روزانه 600 میلی گرم عصاره گیاهی سیلی مارین در



با عنایت به اینکه بیماران دیابتی نوع دوم کاندید انسولین درمانی راهی به جز تزریق انسولین ندارند و از طرفی بر اثر فشارهای روحی و روانی منفی ناشی از تزریق و افت قندخون، تمایل به انجام این درمان ندارند، لذا استفاده از روش‌های درمانی جایگزین و مصرف خودسرانه گیاهان دارویی گزینه اول برای این بیماران است. بنابراین با توجه به اینکه داروی گیاهی سیلی‌مارین توانسته است اثر رضایت‌بخشی در این نوع بیماران داشته باشد طبق نظر پزشک معالج می‌توان آن را به صورت یک آلترناتیو و به عنوان یک داروی گیاهی که اثربخشی و بی‌ضرری آن در چندین بررسی گزارش شده است، به صورت کوتاه مدت تجویز نمود.

نتیجه‌گیری

تجویز میزان ۲۰۰ میلی‌گرم داروی گیاهی سیلی‌مارین سه بار در روز به مدت دو ماه به بیماران دیابتی نوع دوم کاندید انسولین درمانی، میزان هموگلوبین گلیکوزیله خون، قندخون ناشتا و دو ساعت بعد از غذا و هم‌چنین میزان کلسترول تام و LDL را در این بیماران کاهش داد. جهت اطمینان بیشتر، بررسی داروی گیاهی سیلی‌مارین روی تعداد بیشتری بیمار کاندید انسولین درمانی و در مدت زمان طولانی‌تر پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک به منظور تامین هزینه مالی پژوهش و هم‌چنین پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی و شرکت داروسازی بارچ اسانس که ما را در انجام این طرح تحقیقاتی یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

مقایسه با دارونما، موجب کاهش معنی‌داری در غلظت قندخون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله بیماران شد [۶].

بررسی حاضر اولین مطالعه‌ای است که اثر درمانی داروی گیاهی سیلی‌مارین را در بیماران دیابتی نوع دوم کاندید انسولین درمانی بررسی نمود. در این تحقیق در گروه دریافت‌کننده داروی گیاهی سیلی‌مارین، میزان میانگین هموگلوبین گلیکوزیله خون، قندخون ناشتا، قند خون ۲ ساعت پس از غذا، کلسترول تام و LDL به طور معنی‌داری کاهش یافت.

البته مکانیسم اثر متعددی برای اثر درمانی سیلی‌مارین مطرح شده است که از جمله، خواص آنتی‌اکسیدانی سیلی‌مارین، افزایش غلظت گلوکوتایون خون و سلول‌ها و ثبات غشای سلولی است [۹، ۱۰]. اما مکانیسم اثر سیلی‌مارین در کاهش قند و چربی خون به طور دقیق مشخص نیست، ولی در یک بررسی احتمال داده‌اند که این اثر به دلیل کاهش لیپوپراکسیداسیون و کاهش مقاومت به انسولین باشد [۱۱]. ادعا شده است که سیلی‌مارین با مهار سیتوکروم ۴۵۰ موجب افزایش غلظت داروهای کاهنده قند خون می‌شود، ولی گزارش حاکی از آن است که این اثر مهاری در دوز حدود ۲۵۰ برابر دوز مورد استفاده در این طرح مشاهده شده است و این مکانیسم نمی‌تواند تاثیرگذار باشد [۱۳].

با توجه به آن‌که مطالعه فوق روی بیماران دیابتی نوع دوم کاندید انسولین انجام شد و هم‌چنین میزان قند خون ۲ ساعت پس از غذا (BS 2hpp) بررسی شده است. در این گروه بیماران دیابتی به علت کاهش قابل توجه سطح انسولین، قند خون پس از غذا بسیار افزایش می‌یابد. بر طبق نتایج به دست آمده در این طرح، سیلی‌مارین توانسته است قند خون ۲ ساعت پس از غذای بیماران را نیز کاهش معنی‌داری بدهد که این مسأله در بیماران مذکور بسیار حائز اهمیت است.

منابع

1. Afkhami M. The prevalence of diabetes mellitus in Yazd province, Iran Fifth international congress of endocrinology. 1999.
2. Larson P, Kronenberg h, melmed Sh, Polonsky K. Williams Textbook of endocrinology, Tenth edition, volume 2, Sunders, 2003, 1427 - 440.
3. Jafari A. guidance for Diabetes First edd. Ajr publishing Tehran 1380: pp: 120 - 1.
4. Fallah Huseini H, Fakhrzadeh H, Larijani B, Shikh Samani AH. Review of anti-diabetic



- medicinal plant used in traditional medicine. *J. of Medicinal Plants*. 2006; Supplement 2, Diabetes: 1- 8.
5. Marles RJ and Farnsworth NR. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phyomedicine*. 1995; 137 -16.
 6. Huseini HF, Larijani B, Heshmat R, Fakhrzadeh H, Radjabipour B, Toliat T, Raza M. The efficacy of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Phytother Res*. 2006; 20 (12): 1036 - 9.
 7. Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A, Dapas F, Caffau C, Zilli M. Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J. Hepatol*. 1997; 26: 871 - 9.
 8. Bean C. *Silybum marianum*. Nature conservancy, st. 3 rd California, 785 Market floor. Sanfrancisco. 1985.
 9. Vogle G. Studies on pharmacodynamics, site and mechanism of action of silymarin the antihepatotoxic principale from *Silybum marianum* (L.) Gaert. *Arzneim Forsch* 1979; 25: 179 - 85.
 10. Sonnenbichler J, Goldberg M, Hane L, Vogl S and Zetl L. Stimulatory effect of silibinin on DNA synthesis in partially hepatectomized rat livers: non-response in hepatoma and other malign cell lines. *Biochem. Pharmacol*. 1986; 35: 538 – 41.
 11. Velussi M, Cernigoi AM, Viezzoli L, Dapas F, Caffau C, Zilli M. Silymarin reduces hyperinsulinemia, malondialdehyde levels, and daily insulin needs in cirrhotic diabetic patients. *Current Therapeutic Research* 1993; 53: 533- 45.
 12. Lirussi F, Beccarello A, Zanette G. Silybin-beta-cyclodextrin in the treatment of patients with diabetes mellitus and alcoholic liver disease. Efficacy study of a new preparation of an anti-oxidant agent. *Diabetes Nutr Metab*. 2002; 15 (4): 222 - 31.
 13. Doehmer J, Tewes B, Klein KU, Gritzko K, Muschick H, Mengs U. Assessment of drug-drug interaction for silymarin. *Toxicol In Vitro*. 2008; 22 (3): 610 - 7.

