

## بررسی اثر سیلی مارین بر میزان مقاومت به انسولین و سطح لیپیدهای خون در فامیل درجه یک بیماران دیابتی نوع 2

سید محمد محمدی<sup>1</sup>، حسن فلاح حسینی<sup>2</sup>، محمد افخمی اردکانی<sup>3</sup>، مریم السادات سلامی<sup>1</sup>، سعید بلورانی<sup>4\*</sup>

1- استادیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

2- استادیار، گروه فارماکولوژی و طب کاربردی مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی، کرج، ایران

3- استاد، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

4- متخصص داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

\* آدرس مکاتبه: یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، گروه داخلی

تلفن و نمابر: 6270068 (0351)

پست الکترونیک: saeedbolurani@yahoo.com

تاریخ دریافت: 91/11/9

تاریخ تصویب: 92/4/23

### چکیده

مقدمه: دیابت بیماری مزمنی است که به دلیل کمبود یا کاهش عملکرد انسولین موجب افزایش سطح گلوکز خون و اختلالات متابولیسمی بدن می‌شود. به نظر می‌رسد که سیلی مارین یا عصاره تام بذر گیاه *Silibum marianum* L. به عنوان احیا کننده رادیکال‌های آزاد می‌تواند در کاهش مقاومت سلول‌های بدن نسبت به انسولین و سطح لیپیدهای خون مؤثر باشد.

هدف: این مطالعه به منظور بررسی اثر سیلی مارین بر میزان مقاومت به انسولین و سطح لیپیدهای خون در فامیل درجه یک بیماران دیابتی نوع 2 طراحی و اجرا شده است.

روش بررسی: مطالعه به روش کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی 60 نفر از افراد سالم با BMI بالاتر از 25 و فامیل درجه یک بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 انجام شد. داوطلبان به صورت تصادفی در دو گروه 30 نفری تقسیم و به یک گروه روزانه دو کپسول سیلی مارین 140 میلی گرمی و گروه دیگر به طور مشابه دارونما به مدت 12 هفته تجویز شد. از داوطلبان در شروع و بعد از 12 هفته آزمایش‌ها شامل اندازه‌گیری سطح انسولین، گلوکز، هموگلوبین گلیکوزیله، کلسترول، تری گلیسیرید، LDL، HDL خون در حالت ناشتا و سطح گلوکز خون دو ساعته انجام شد.

نتایج: نتایج نشان داد که سطح لیپید و گلوکز خون بین دو گروه قبل از شروع در مقایسه با پایان مطالعه تفاوت معنی‌داری ندارد. سطح انسولین و میزان مقاومت به انسولین در خون در گروه دریافت کننده دارو در مقایسه با گروه دارونما و در مقایسه با شروع مطالعه کاهش معنی‌داری داشت.

نتیجه‌گیری: تجویز سیلی مارین به داوطلبان فامیل درجه یک بیماران دیابتی نوع 2 موجب کاهش سطح انسولین و میزان مقاومت به انسولین در خون شد.

کل واژگان: داروی گیاهی، دیابت نوع 2، سیلی مارین، لیپید، مقاومت به انسولین

## مقدمه

دیابت نوع 2 به علل مختلف از مقاومت دائمی سلول‌ها به انسولین یا کمبود نسبی انسولین تا نقص دائمی ترشح انسولین با یا بدون مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود [1]. حدود 10 - 7/5 درصد از بیماران مبتلا به دیابت نوع 2 دارای آنتی‌بادی‌های مانند نوع 1 دیابت هستند که به نام دیابت خود ایمنی پنهان بالغین (Latent autoimmune LADA diabetes in adults) خوانده می‌شوند [2]. بیماران مبتلا به این نوع دیابت اغلب نسبت به عمل انسولین مقاوم هستند [4]. ولی در ابتدای شروع دیابت میزان انسولین طبیعی افزایش می‌یابد، بنابراین عملکرد سلول‌های بتا طبیعی به نظر می‌رسد اما تولید انسولین برای جبران مقاومت به انسولین ناکافی است [5]. این نوع دیابت اغلب برای سالیان طولانی تشخیص داده نمی‌شود زیرا هیپرگلیسمی اغلب آن قدر شدید نیست که باعث بروز علائم قابل توجهی شود [6]. یکی از ریز فاکتورهای دیابت نوع 2 سابقه فامیلی مثبت است و اهمیت تاریخیچه فامیلی در بروز دیابت نوع 2 ثابت شده است [7]. بیماران دیابتی نوع 2 که سابقه فامیلی دیابت ندارند نسبت به کسانی که سابقه فامیلی مثبت دارند سن شروع بالاتر و همچنین حفظ عملکرد ترشح انسولین در آنها بهتر است. همچنین در افراد فامیل درجه یک بیماران دیابتی ریسک چاقی بیشتر بوده و چاقی ریسک مقاومت به انسولین را افزایش می‌دهد و این افزایش مقاومت به انسولین نقش مهمی در بروز دیابت نوع 2 دارد [8]. بنابراین با توجه به نقش چاقی و مقاومت به انسولین در بروز دیابت نوع 2، توجه به پیشگیری از بروز دیابت در افراد فامیل درجه یک بیماران دیابتی نوع 2 ضروری به نظر می‌رسد. داروهایی مانند مت فورمین و داروهای گروه تiazolidinediones اثرات چشمگیری در کاهش بروز دیابت نوع 2 دارند [9]. با توجه به رویکرد جامعه محققین، پزشکان و بیماران به استفاده از گیاهان دارویی در درمان بیماری‌ها از

جمله دیابت و گزارش اثرات درمانی تعدادی از آنها از جمله گیاه خارمریم در درمان بیماران دیابتی، تحقیقات روی گیاهان دارویی مورد استفاده در درمان بیماری دیابت ضروری به نظر می‌رسد [10، 11].

گیاه خارمریم (*Silibum marianum* L.) گیاهی یک‌ساله یا دوساله از خانواده گل ستاره‌ای‌ها و بومی اروپای غربی مرکزی و شمال هند است [12]. عصاره بذر گیاه خارمریم که به آن سیلی مارین گفته می‌شود قرن‌هاست که به عنوان داروی گیاهی برای درمان بیماری‌های کبدی استفاده می‌شود، ولی مطالعات آزمایشگاهی و بالینی حاکی از اثر بخشی آن بر اختلالات متابولسمی بیماری دیابت و چربی خون بالا نیز است [13، 14، 15]. با توجه به ریسک ابتلا به دیابت در فامیل درجه یک بیماران دیابتی نوع 2 و گزارش اثرات درمانی داروی گیاهی سیلی مارین در درمان دیابت و کاهش مقاومت به انسولین [7] در این تحقیق تأثیر این داروی گیاهی بر مقاومت به انسولین و سطح لیپیدهای خون در افراد سالم فامیل درجه یک بیماران دیابتی نوع 2 با BMI بالاتر از 25 بررسی شد.

## مواد و روش‌ها

**تهیه دارو و دارونما:** داروی گیاهی سیلی مارین و پلاسبو (پودر نان سوخاری) با دوز 140 میلی گرم در کپسول‌های مشابه از پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی تهیه شد. پودر سیلی مارین (عصاره بذر گیاه خارمریم) مورد استفاده در این مطالعه تولید پژوهشکده گیاهان دارویی با برگ آنالیز با مشخصات میزان مواد مؤثره 30 درصد سلیبینین A و B (با دستگاه HPLC) بود.

**انتخاب بیماران:** افراد داوطلب مورد مطالعه که دارای معیار ورود شامل: افراد فامیل درجه یک بیماران دیابتی، فاقد بیماری دیابت و دارای BMI بالای 25 بودند وارد مطالعه شدند. افرادی که مبتلا به نارسایی قلبی، نارسایی مزمن کلیه، بیماری

مزمین ریوی، بیماری مزمین کبد یا هر گونه بیماری مزمین دیگری بودند و افرادی که طی 6 ماه گذشته سابقه مصرف سیلی مارین یا داروی ضد دیابت و یا هر نوع دارویی که باعث کاهش مقاومت به انسولین و لیپید گردد بودند از مطالعه خارج شدند.

**تعیین حجم نمونه:** حجم نمونه بر اساس مقالات موجود و مشابه در این زمینه و پس از مشاوره با متخصص آمار تعیین شد. با در نظر گرفتن سطح اطمینان 95 درصد و توان آزمون 80 درصد و با توجه به مطالعات مشابه قبلی ( $S = 0/6$ ) برای رسیدن به اختلاف معنی دار حداقل 5 درصد تعداد 30 نمونه در هر گروه در نظر گرفته شد. نمونه‌ها بر اساس جدول اعداد تصادفی در یکی از دو گروه قرار گرفتند.

این مطالعه دارای مصوب کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد با شماره 126952 مورخ 89/12/2 و ثبت کارآزمایی بالینی (IRCT) به شماره IRCT20011101164CN2 می‌باشد. به علاوه از کلیه داوطلبان شرکت در مطالعه رضایت‌نامه کتبی گرفته شده بود.

**روش بررسی:** داوطلبان بعد از ویزیت توسط متخصص غدد و داشتن معیار ورود به مطالعه به همکار پروژه ارجاع و با استفاده از جدول اعداد تصادفی به یکی از دو گروه وارد می‌شدند. سپس در مراحل بعد پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات دموگرافیک، قد، وزن و فشارخون افراد جمع آوری می‌شد و سطح گلوکز خون ناشتا و دو ساعته، سطح انسولین، HbA1C و همچنین سطح لیپیدهای خون شامل تری گلیسیرید، کلسترول، LDL و HDL در حالت ناشتا اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. به افراد گروه دارو یک بسته 180 عددی کپسول سیلی مارین 140 میلی گرمی و به افراد گروه دارونما به طور مشابه یک بسته 180 عددی کپسول 140 میلی گرمی دارونما جهت مصرف روزی دو عدد کپسول به مدت 12 هفته داده می‌شد. در پایان مطالعه، آزمایش‌های مشابه آزمایش‌ها در زمان ورود به مطالعه انجام می‌شد.

**روش تعیین میزان مقاومت به انسولین:** میزان مقاومت به انسولین از طریق فرمول HOMA-ir محاسبه شد.

$$22/5 \div (\text{سطح انسولین} \times \text{سطح گلوکز}) = \text{مقاومت به انسولین}$$

طبق فرمول HOMA-ir مقاومت به انسولین از تقسیم نمودن حاصل ضرب سطح گلوکز خون ناشتا بر اساس واحد میلی مول بر لیتر در سطح انسولین خون ناشتا با واحد  $\mu\text{U/ml}$  بر عدد 22/5 به دست می‌آید. از آنجایی که میزان گلوکز خون ناشتا بر اساس میلی گرم بر دسی لیتر اندازه‌گیری می‌شود باید ابتدا این مقادیر بر 18 تقسیم شود تا به واحد میلی مول بر لیتر تبدیل شود.

### آنالیز آماری

پس از جمع‌آوری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های t-test و chi-squared به ترتیب جهت انجام آمار تحلیلی و آمار توصیفی برای به دست آوردن فراوانی‌ها استفاده شد.

### نتایج

در این مطالعه کلیه افراد داوطلب همکاری خود را تا پایان مطالعه ادامه دادند و هیچ‌گونه عوارضی از مصرف دارو و دارونما گزارش نشد. محدوده سنی داوطلبان بین 26 الی 65 سال با میانگین سنی  $12/67 \pm 47/77$  بود و از 60 داوطلب مورد مطالعه 26 نفر مرد (43 درصد) و 34 نفر زن (56 درصد) بودند. داوطلبان دو گروه از لحاظ میانگین سنی، جنسی، وزنی و BMI تفاوت معنی دار نداشتند (جدول شماره 1). میانگین سطح انسولین خون و میزان مقاومت به انسولین در دو گروه قبل و بعد از 12 هفته در جدول شماره 2 خلاصه شده است. نتایج آنالیز آماری نشان داد که میانگین سطح انسولین خون و میزان مقاومت به انسولین در گروه دریافت‌کننده دارو بعد از 12 هفته در مقایسه با شروع مطالعه به طور معنی‌داری کاهش یافته است (به ترتیب  $p = 0/02$  و  $p = 0/042$ ). به علاوه آنالیز آماری نشان داد که میانگین سطح انسولین خون و میزان مقاومت به انسولین در گروه دریافت‌کننده دارو در مقایسه با دارونما بعد از 12 هفته به طور معنی‌داری کاهش یافته است (به ترتیب  $p = 0/008$  و  $p = 0/0140$ ) (جدول شماره 2). نتایج نشان داد سطح گلوکز، کلسترول، تری گلیسیرید، LDL

HDL و HbA1c خون در حالت ناشتا و سطح گلوکز خون ندارد (جدول شماره 2).  
 دو ساعته بین دو گروه قبل و پایان مطالعه تفاوت معنی داری

جدول شماره 1- اطلاعات میانگین سن، جنس، فشارخون و BMI داوطلبان در شروع مطالعه در گروه دارو و دارونما بر حسب میانگین  $\pm$  انحراف معیار

| پارامتر                  | گروه | دارونما                      | دارو                     | P-value |
|--------------------------|------|------------------------------|--------------------------|---------|
| سن (سال)                 |      | 45/43 $\pm$ 11/91            | 50/1 $\pm$ 13/16         | 0/15    |
| جنس (مرد/زن)             |      | زن 53/3 درصد - مرد 46/7 درصد | زن 60 درصد - مرد 40 درصد | 0/63    |
| فشارخون (mmHg)           |      | 133 $\pm$ 10                 | 132 $\pm$ 10             | 0/83    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |      | 29/19 $\pm$ 3/6              | 28/44 $\pm$ 3/35         | 0/4     |

p<0/05 به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد. آزمون t-test و chi-squared

جدول شماره 2 - سطح متغیرهای خون در حالت ناشتا در شروع و پایان مطالعه بعد از 12 هفته در گروه دارو (1) و دارونما (2) بر حسب میانگین  $\pm$  انحراف معیار

| شروع مطالعه | P- value           | پایان مطالعه | P- value | شروع مطالعه در مقایسه با پایان مطالعه | P- value |
|-------------|--------------------|--------------|----------|---------------------------------------|----------|
| 1           | 97/63 $\pm$ 7/67   | 0/47         | 1        | 98/93 $\pm$ 11/23                     | 0/44     |
| 2           | 98/77 $\pm$ 10/98  | 0/47         | 2        | 96/10 $\pm$ 9/85                      | 0/17     |
| 1           | 112/67 $\pm$ 26/32 | 0/92         | 1        | 105/43 $\pm$ 29/89                    | 0/17     |
| 2           | 113/37 $\pm$ 28/64 | 0/92         | 2        | 110/10 $\pm$ 33/07                    | 0/53     |
| 1           | 5/76 $\pm$ 0/48    | 0/97         | 1        | 5/76 $\pm$ 0/48                       | 0/15     |
| 2           | 5/76 $\pm$ 0/44    | 0/97         | 2        | 5/71 $\pm$ 0/37                       | 0/34     |
| 1           | 12/69 $\pm$ 7/57   | 0/76         | 1        | 8/59 $\pm$ 4/36                       | 0/008    |
| 2           | 12/16 $\pm$ 5/98   | 0/76         | 2        | 11/92 $\pm$ 6/39                      | 0/83     |
| 1           | 3/03 $\pm$ 1/84    | 0/92         | 1        | 2/12 $\pm$ 1/11                       | 0/014    |
| 2           | 2/99 $\pm$ 1/74    | 0/92         | 2        | 2/83 $\pm$ 1/51                       | 0/62     |
| 1           | 191/93 $\pm$ 31/41 | 0/5          | 1        | 191/23 $\pm$ 35/12                    | 0/84     |
| 2           | 198/13 $\pm$ 34/64 | 0/5          | 2        | 197/5 $\pm$ 31/11                     | 0/86     |
| 1           | 124/14 $\pm$ 19/05 | 0/33         | 1        | 120/17 $\pm$ 22/61                    | 0/22     |
| 2           | 129/27 $\pm$ 22/91 | 0/33         | 2        | 123/57 $\pm$ 22/01                    | 0/11     |
| 1           | 36/88 $\pm$ 12/11  | 0/91         | 1        | 41/43 $\pm$ 13/68                     | 0/11     |
| 2           | 37/11 $\pm$ 10/02  | 0/91         | 2        | 39/57 $\pm$ 10/86                     | 0/23     |
| 1           | 174/37 $\pm$ 75/62 | 0/5          | 1        | 165/89 $\pm$ 58/20                    | 0/26     |
| 2           | 189/67 $\pm$ 98/51 | 0/5          | 2        | 177/23 $\pm$ 94/42                    | 0/21     |

P<0/05 به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

آزمون paired T-test برای نتایج در شروع مطالعه در مقایسه با پایان مطالعه در هر گروه

آزمون unpaired T-test برای نتایج گروه دارو در مقایسه با گروه دارونما

میزان مقاومت به انسولین از طریق فرمول HOMA-ir محاسبه شد.  $22/5 \div (\text{سطح انسولین} \times \text{سطح گلوکز}) = \text{مقاومت به انسولین}$



## بحث

افراد فامیل درجه اول بیماران دیابتی حدود 40 درصد بیشتر از افراد عادی مستعد به دیابت هستند [7]. عوامل خطر ساز زمینه‌ای مانند استرس اکسیداسیون، چربی خون بالا و تغذیه بیش از حد کربوهیدرات‌ها نیز تأثیر بسزایی در تشدید ابتلا به دیابت نوع 2 بخصوص در این افراد دارند [16-18]. لذا مهار استرس اکسیداسیون و کاهش چربی خون در این افراد احتمالاً بتواند در کاهش ابتلا به دیابت نوع 2 مؤثر باشد.

در مطالعه حاضر تأثیر داروی گیاهی سیلی‌مارین با خواص آنتی‌اکسیدانی و کاهندگی گلوکز و لیپید خون روی افراد فامیل درجه یک بیماران دیابتی نوع 2 با هدف کاهش مقاومت به انسولین و لیپید خون بررسی شد. در مطالعه حاضر تجویز داروی گیاهی سیلی‌مارین با دوز 140 میلی‌گرم دو بار در روز به مدت 12 هفته به فامیل درجه یک بیماران دیابتی نوع 2 موجب کاهش سطح انسولین خون و مقاومت به انسولین شد ولی تأثیر بر معیارهای گلوکز و سطح لیپیدهای خون نداشت. بر خلاف مطالعه ما در مطالعه‌ای که تأثیر سیلی‌مارین با دوز 600 میلی‌گرم روزانه در بیماران دیابتی نوع 2 انجام شد بهبود پروفایل لیپیدی مشاهده شد [15]. در مطالعه‌ای مشابه که دکتر رضائی و همکارانش روی بیماران دیابتی نوع 2 کاندید انسولین درمانی انجام دادند تجویز روزانه 600 میلی‌گرمی سیلی‌مارین موجب شد که سطح هموگلوبین گلیکوزیله، گلوکز خون ناشتا و گلوکز خون دو ساعته و سطح کلسترول و LDL به طور معنی‌داری کاهش یابد [11]. لذا این تناقض در اثر سیلی‌مارین در این دو مطالعه در مقایسه با مطالعه ما را می‌توان به نوع افراد انتخابی و میزان دوز مصرفی سیلی‌مارین در این دو مطالعه ارتباط داد. مکانیسم عملکرد سیلی‌مارین بر متابولیسم گلوکز و چربی خون دقیقاً مشخص نمی‌باشد اما مکانیسم عمل متعددی برای اثر درمانی سیلی‌مارین مطرح شده است که شامل خواص آنتی‌اکسیدانی، افزایش غلظت گلوکوتایون سلولی، ثبات غشای سلولی، کاهش لیپوپراکسیداسیون و کاهش مقاومت به انسولین توسط این داروی گیاهی می‌باشد [19، 20].

اختلال در متابولیسم اسیدچرب آزاد در افراد مستعد به دیابت باعث تولید رادیکال آزاد اکسیژن و استرس اکسیداتیو می‌شود. این اختلال متابولیکی باعث مقاومت به انسولین، نقص عملکرد سلول‌های بتا و اختلال در تولید انسولین می‌شود [22، 21]. سیلی‌مارین حاوی ترکیبات متعدد از جمله فلاونوئیدها و فیتواستروئول‌ها با خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد که با افزایش میزان گلوکوتایون سلولی و ثبات غشای سلولی ممکن است موجب مهار اختلال متابولیکی در افراد مستعد به دیابت و بیماران دیابتی شود [16-18]. این اثر آنتی‌اکسیدانی در مطالعه دکتر بلوچ‌نژاد و همکارانش گزارش شده است [23]. در این مطالعه تجویز درازمدت سیلی‌مارین به موش‌های دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین علاوه بر کاهش گلوکزخون، میزان تری‌گلیسیرید، کلسترول و LDL فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدان سوپراکسید دسموتاز را در لوزالمعده افزایش داد. سیلی‌مارین با جمع‌آوری رادیکال‌های آزاد اکسیژن از قبیل آنیون‌های هیدروکسیل، رادیکال‌های فنوکسی و اسید هیپوکلر در بخش‌های مختلف از قبیل میکروزوم‌های کبدی، میتوکندری‌ها، فیبروبلاست‌ها و پلاکت‌ها موجب مهار استرس اکسیداسیون می‌شود [24]. در مطالعه ما اگرچه تجویز سیلی‌مارین تأثیر معنی‌داری بر غلظت لیپیدهای خون نداشت ولی تأثیر سیلی‌مارین در مهار اکسیداسیون LDL و نقش اکسیداسیون LDL در ایجاد و تشدید دیابت گزارش شده است [25]. به علاوه افزایش استرس اکسیداسیون حتی در افراد با لیپید پروفایل عادی نیز می‌تواند خطر ساز باشد [26]. لذا تأثیر سیلی‌مارین در مهار اکسیداسیون LDL احتمالاً می‌تواند به عنوان فاکتور مهم در بهبود متابولیسم سلولی در افراد فامیل درجه اول بیماران دیابتی نیز اثرگذار باشد. در این مطالعه به علت محدودیت هزینه تعداد نمونه داوطلبان کم و تجویز بیش از یک دوز سیلی‌مارین انجام نشد. به علاوه به همین دلیل انجام تست آنتی‌اکسیدانی در خون داوطلبان که تا حدودی بیانگر مکانیسم اثر سیلی‌مارین است مقدور نشد.

## نتیجه گیری

ثابت شده است این داروی گیاهی می تواند به عنوان یک جابگزین و به عنوان یک داروی گیاهی در درمان بیماران دیابتی و افراد فامیل درجه یک این بیماران که در ریسک بالایی برای ابتلا می باشند به صورت کوتاه مدت تجویز شود، اگر چه مطالعات بالینی با حجم نمونه زیاد و با استفاده از دوزهای مختلف سیلی مارین نیاز است تا ارتباط دوز - پاسخ روشن شود.

تجویز داروی گیاهی سیلی مارین به فامیل درجه یک بیماران دیابتی نوع 2 موجب کاهش مقاومت به انسولین شد. این کاهش مقاومت به انسولین به دلیل کاهش سطح سرمی انسولین در این افراد توسط داروی گیاهی سیلی مارین مشاهده شد. با توجه به اثربخشی سیلی مارین بر کاهش مقاومت به انسولین و بهبود معیارهای گلوکز خون و تأثیر مثبت بر استرس اکسیداسیون و بی ضرری آن که در چندین مطالعه بررسی و

## منابع

1. Alberti KG and Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15: 539 - 53.
2. Naik RG, Brooks WBM and Plamer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *J. Clean. Endocrinol. Metb.* 2009; 94: 6435 - 9.
3. DeFronzo RA, Bonadonna RC and Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, eds. International Textbook of Diabetes Mellitus. 2nd edn. Chichester: John Wiley, 1997, pp: 635 - 712.
4. Tabak AG, Jokela M and Akbaraly A. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes, an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009; 373: 2215 - 8.
5. Polonsky KS, Sturis J and Bell GI. Non-insulin-dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 777 - 84.
6. Mooy JM, Grootenhuys PA, de Vries H, Valkenburg HA, Bouter LM and Kostense PJ. Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch population. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 1995; 18: 1270 - 3.
7. Li H, Isomaa B and Taskinen MR. Consequences of a Family history of type 1 and type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2000; 23: 589 - 93.
8. Delparto S, Bonanonna RC and Bonora E. Characterization of cellular defects of insulin action in type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 484 - 8.
9. Padwal R, Maiumdar SR and Johnson JA. A systematic Review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes care* 2005; 28: 736 - 40.
10. Zareba G, Serradell R, Castaner R, Davies SL, Prous J and Mealy N. Phytotherapies for diabetes. *Drugs Future* 2005; 30: 1253 - 82.
11. Ramezani M, Azarabadi M, Fallah Huseini H, Abdi H, Baher G and Huseini M. The effects of *Silybum marianum* (L.) Gaertn. seed extract on glycemic control in type II diabetic patient's candidate for insulin. *Journal of Medicinal Plants* 2009; 26: 79 - 84.
12. Dittrich M, Petrak F, Rechinger KH and Wagenitz G. The genus *silibum marianum* in



Rechinger kh (ed). Flora Iranica Akademische Druck. Austria. 1979, vol. 139b, pp: 281 - 2.

**13.** Velussi M, Cernigoi AM, Viezzoli L, Dapas F, Caffau C and Zilli M. Silymarin reduces hyperinsulinemia, malondialdehyde levels, and daily insulin needs in cirrhotic diabetic patients. *Current Therapeutic Research* 1993; 53: 533 - 45.

**14.** Huseini HF, Larijani B, Heshmat R, Fakhrzad H. 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: 1036 - 9.

**15.** Huseini HF, Larijani B, Heshmat R, Fakhrzad H. Effect of *Silybum marianum* (L.) seed extract (silymarin) on lipid profile in type II diabetic patients. *Journal of Lipid and Diabetes (Persian)* 2005; 2: 201 - 6.

**16.** Aguer C, Pasqua M, Thrush AB, Moffat C, McBurney M, Jardine K, Zhang R, Beauchamp B, Dent R, McPherson R and Harper ME. Increased proton leak and SOD2 expression in myotubes from obese non-diabetic subjects with a family history of type 2 diabetes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 16: 1624 - 33.

**17.** Gregersen S, Samocha-Bonet D, Heilbronn LK, and Campbell LV. Inflammatory and oxidative stress responses to high-carbohydrate and high-fat meals in healthy humans. *J. Nutr. Metab.* 2012; 201: 23 - 30.

**18.** Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA and Grodsky GM. "Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes." *Endocr. Rev.* 2002; 23: 599 - 622.

**19.** Vogle G. Studies on pharmacodynamics,

siteand mechanism of action of silymarin the antihepatotoxic principale from *Silybum marianum* (L.) Gaert. *Arzneim Forsch.* 1979; 25: 179 - 85.

**20.** 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.

**21.** Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, and Shulman GI. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 2859 - 65.

**22.** McGarry JD. Banting Lecture 2001: Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7 - 18.

**23.** Baloochnejad Mojarrad TD, Roghami M, Homayoonfar H and Khastkhodae Z. Protective effect of long-term prescription of silymarin on blood glucose and lipids level and oxidative stress in diabetic rats. *Journal of Medicinal Plants* 2009; 10: 143 - 9.

**24.** Wargoner J, Negash A and Kane OJ. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle. *Hepatology*. 2010; 51: 1912 - 16.

**25.** Skottova N, Krecman V and Simanek V. Activities of silymarin and its flavonolignans upon low density lipoprotein oxidizability in vitro. *Phytother Res.* 1999; 13: 535 - 7.

**26.** Ford ES, Li C and Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state from two prospective studies. *Lancet* 2008; 371: 1927 - 32.