

تاثیر سیلی مارین در درمان دیابت نوع II: یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور

حسن فلاح حسینی^۱، باقر لاریجانی^{۲*}، بیتا رجبی پور^۳، رامین حشمت^۴

۱- استادیار پژوهش، گروه پژوهشی فارماکولوژی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران
 ۲- استاد، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
 ۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
 ۴- دستیار اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی و آمار حیاتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
 *آدرس مکاتبه: خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم
 تلفن: ۸۰۲۶۹۰۲ (۰۲۱)، نمابر: ۸۰۲۹۳۹۹ (۰۲۱)
 پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

تاریخ تصویب: ۸۳/۲/۱۵

چکیده

مقدمه: سیلی مارین به عنوان احیا کننده رادیکال های آزاد و پایدارکننده غشای سلولی، ترشح انسولین را، بدون بالا رفتن قند خون کاهش می دهد. این تاثیر توأم در درمان هیپرگلیسمی همراه با هیپرانسولینمی در دیابت نوع II مفید می باشد.

هدف: هدف از این مطالعه ارزیابی اثرات آنتی اکسیدان سیلی مارین و سایر اثرات ناشناخته آن بر دیابت نوع ۲ می باشد.

روش تحقیق: ۶۰ بیمار مبتلا به دیابت تیپ II در یک مطالعه کارآزمایی بالینی به صورت تصادفی در دو گروه ۳۰ نفری به مدت ۴ ماه تحت درمان با سیلی مارین و دارونما قرار گرفتند. گروه اول علاوه بر داروهای خوراکی معمول خود، روزانه ۶۰۰ میلی گرم از عصاره سیلی مارین منقسم به سه دوز و گروه دوم دارونما دریافت کردند. در شروع و انتهای مطالعه گلوکز ناشتای خون، انسولین سرم، ALP، HbA1c، SGOT و SGPT اندازه گیری شد.

یافته ها: در گروه سیلی مارین میزان گلوکز ناشتا، از 155 ± 96 mg/dl در ابتدای مطالعه به 133 ± 39 mg/dl در انتهای مطالعه کاهش پیدا کرد ($p=0/001$). در حالی که میزان گلوکز در دارونما از 166 ± 46 به میزان 188 ± 46 افزایش پیدا کرد. میزان HbA1c در گروه سیلی مارین از $7/82 \pm 2/01$ به میزان $6/78 \pm 1/05$ کاهش پیدا کرد و این میزان کاهش معنی دار بود ($p=0/001$). در گروه دارونما HbA1c از $8/29 \pm 1/88$ به میزان $9/45 \pm 2/16$ افزایش پیدا کرد ($p=0/001$). میزان SGOT ($p=0/008$) و SGPT ($p=0/001$) به طور معنی دار در گروه سیلی مارین کاهش پیدا کردند. میزان سرمی انسولین، میزان فشار خون و وزن بیماران نیز کاهش پیدا کردند که البته از نظر آماری معنی دار نبودند.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان می دهد که سیلی مارین در درمان دیابت تیپ II در کاهش قند خون و HbA1c مفید است. مکانیسم اثر سیلی مارین احتمالاً به علت اثرات آنتی اکسیداتیو، کاهش لیپوپراکسیداسیون غشای سلولی و شاید مکانیسم های ناشناخته دیگر باشد.

کلواژگان: سیلی مارین، دیابت، آنتی اکسیدان، افزایش قند خون



مقدمه

رادیکال‌های آزاد اکسیژن نقش مهمی در تشدید بیماری‌های مزمن مانند فشار خون، بیماری‌های قلبی عروقی دارند. شواهد نشان می‌دهد این رادیکال‌های آزاد در بیماری دیابت به خصوص در به وجود آمدن عوارض آن مانند نوروپاتی و آنژیوپاتی نقش داشته باشد [۱]. هیپرگلیسمی باعث پیدایش بسیاری از عوارض در دیابت نوع دوم می‌شود. بیشترین علت ایجاد چنین عوارضی، پیدایش محصولات اکسیداتیو به وسیله چرخه تنفس میتوکندریال در طول مدت هیپرگلیسمی می‌باشد [۲]. پانکراس پایین‌ترین سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان را دارا می‌باشد و به این علت سلول‌های β به فعالیت سیتوتوکسیک رادیکال‌های آزاد اکسیژن و تخریب اکسیداتیو به خاطر پایین بودن این آنزیم‌ها آسیب‌پذیر هستند. همچنین رادیکال‌های آزاد تولید شده در وضعیت هیپرگلیسمی باعث تحریک سلول‌های پانکراس به ترشح انسولین می‌شوند [۳].

سیلی مارین ترکیبی از فلاونوئیدها می‌باشد که از عصاره بذر گیاه دارویی به نام *Silybum marianum* استخراج می‌شود. بذر این گیاه برای قرن‌ها به عنوان یک داروی مفید و کم‌ضرر در درمان بیماری‌های کبدی استفاده و از سال ۱۹۷۰ به صورت داروی کارخانه‌ای تولید و مصرف شده است [۴]. سه ماده موثر موجود در عصاره بذر این گیاه شامل سیلی‌بین، سیلی کریستین و سیلی‌دیانین می‌باشد [۵]. سیلی مارین توسط روده جذب و در سیستم صفراوی تغلیظ می‌شود و چرخه هپاتیک دارد [۶]. عوارض جانبی پیش‌بینی شده برای آن کم اهمیت و شامل اسهال، حساسیت و یا سردرد می‌باشد. توصیه شده است که برای ظهور حداکثر اثر باید حداقل به مدت سه ماه متوالی مصرف شود [۷].

سیلی مارین به عنوان احیا کننده رادیکال‌های آزاد و پایدارکننده غشای سلولی و افزایش‌دهنده گلوکاتایون سلولی می‌باشد [۸،۹]. گلوکاتایون مسؤول مسومیت‌زدایی و حذف رادیکال آزاد در بدن است [۱۰]. همچنین از لیپو پروکسیداسیون که باعث آسیب غشای سلولی می‌شود، جلوگیری می‌کند [۷،۱۱]. میزان غلظت این ماده در بدن در جذب سلولی گلوکز و حساسیت سلول‌های بدن به انسولین نیز موثر است [۱۰]. در بیماران دیابتی نوع ۲ میزان گلوکاتایون سلولی به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد، در نتیجه اختلالات متابولیسمی در این بیماران تشدید می‌یابد.

تأثیر سیلی مارین بر سیستم اندوکراین و اگزوکراین پانکراس تاکنون به خوبی مطالعه نشده است. هر چند که گفته می‌شود که سیلی مارین ترشح انسولین را کاهش می‌دهد، بدون اینکه باعث بالا رفتن قند خون شود و این تأثیر توأم در درمان هیپرگلیسمی همراه با هیپر انسولینمی در دیابت نوع ۲ می‌تواند مفید باشد [۱۲]. هدف از این مطالعه ارزیابی اثرات آنتی‌اکسیدان سیلی مارین بر دیابت نوع ۲ می‌باشد.

مواد و روش‌ها

۶۰ بیمار دیابتی در درمانگاه دیابت بیمارستان شریعتی برای یک مطالعه کار آزمایی بالینی تصادفی دو سو کور به مدت ۴ ماه انتخاب شدند. رضایتنامه کتبی از تمام بیماران اخذ شد.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: تشخیص قطعی دیابت براساس معیارهای ADA، سن بیمار بین ۴۰ تا ۶۵ سال، مدت شروع بیماری بیش از ۲ سال، عدم کنترل دیابت بیماران با رژیم غذایی، قند ناشتای پلاسمایی کمتر از ۲۵۰ mg/dl.

معیارهای خروج از مطالعه: انسولین درمانی، بیماری کاردیواسکولار، بیماری‌های عفونی، حاملگی، شیردهی.

در این مطالعه بیماران به طور تصادفی در دو گروه ۳۰ نفری قرار گرفتند: گروه اول علاوه بر داروهای معمول رورانه ۶۰۰ میلی گرم از عصاره سیلی مارین منقسم بر سه دوز در روز به مدت ۴ ماه دریافت کردند. به همه بیماران توصیه شد هر روز سه قرص ۲۰۰ میلی گرم را بعد از هر وعده غذایی میل کنند و اگر وعده‌ای را فراموش کردند، حتماً در وعده بعدی جبران کنند. گروه کنترل که شامل ۳۰ بیمار بود علاوه بر داروهای معمول رورانه دارونما به روش مشابه با سیلی مارین دریافت کردند.

در شروع و انتهای مطالعه گلوکز ناشتا خون، انسولین سرم، HbA_{1C}، ALP، SGPT، SGOT اندازه‌گیری شد. به تمام بیماران توصیه شد که قبل از نمونه‌گیری خون به مدت ۱۲ ساعت ناشتا باشند. قند خون ناشتا به وسیله روش گلوکز اکسیداز و با استفاده از آنالیزر گلوکز Beckman2 بلافاصله پس از نمونه‌گیری خون در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد انجام شد. همچنین HbA_{1C} با استفاده از روش HPLC^۱ (کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا) اندازه‌گیری شد. بقیه آزمایش‌های به وسیله روش اتوآنالیز با استفاده از دستگاه Hitachi 902 با استفاده کیت‌های مرسوم انجام شد.

نتایج

مشخصات دموگرافیک بیماران در جدول شماره ۱ خلاصه شده است. میزان گلوکز خون ناشتا در بیمارانی که در گروه سیلی مارین قرار داشتند، کاهش پیدا کرد ($p = ۰/۰۰۱$). در مقابل یک افزایش مشخص در میزان گلوکز خون در گروه درمان نشده دیده شد ($p = ۰/۰۰۰۱$).

میزان HbA_{1C} نیز در گروه تحت درمان در طول مطالعه کاهش پیدا کرد و این میزان کاهش در مقایسه با مقدار اولیه معنی‌دار بود ($p = ۰/۰۰۱$). از سوی دیگر در گروه که پلاسبو دریافت کردند، HbA_{1C} به طور معنی‌دار افزایش پیدا کرد ($p = ۰/۰۰۰۱$).

همچنین در هر یک از گروه‌ها سطوح انسولین سرم در نمونه‌ای که جهت اندازه‌گیری سایر فاکتورها تهیه شده بود، در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شد. تغییرات میزان سرم انسولین در طول مطالعه

¹ High Pressure Liquid Chromatography

جدول شماره ۱- مشخصات دموگرافیک افراد شرکت کننده در مطالعه

جنس	سن	طول مدت بیماری	وزن
گروه سیلی مارین	۱۴ مرد، ۱۱ زن	$53/04 \pm 46/56$	$77/16 \pm 14/80$
گروه دارونما	۵ مرد، ۲۱ زن	$54/08 \pm 6/00$	$69/92 \pm 10/85$
کل	۱۹ مرد، ۳۲ زن	$53/54 \pm 6/26$	$73/40 \pm 13/14$

اسیدلیپوئیک در مدل حیوانی دیابت موجب حذف رادیکال آزاد اکسیژن و در نتیجه افزایش حساسیت به انسولین شده است [۱۳]. همچنین گزارش مطالعات بالینی نشان داد که تجویز آنتی اکسیدان ها از جمله ویتامین E، ویتامین C و گلوکاتینون به بیماران دیابتی نوع ۲ مقاوم به انسولین، موجب افزایش حساسیت سلول های بدن به انسولین شده است [۱۴].

اگر چه مکانیسم اثر سیلی مارین و ماده موثر موجود در آن که باعث کاهش قند خون شده است مشخص نیست، ولی اثر بخشی تجویز سیلی مارین در محافظت از سلول های لوزالمعده و پیشگیری از اختلالات متابولیسمی ناشی از قند بالا در تحقیقات متعددی گزارش شده است [۱۵]. دیده شده است سیلی بین موجود در عصاره سلی مارین از آزادسازی انسولین توسط تحریک گلوکز پیشگیری می کند [۱۶].

در این مطالعه میزان قند خون در گروهی که تحت درمان با سیلی مارین بودند در طول مطالعه کاهش یافت و این کاهش از نظر آماری معنی دار بود و این در حالی است که میزان قند خون در گروهی که درمان نشده بودند به طور معنی داری در طول مطالعه افزایش پیدا کرد. نکته جالب توجه دیگر این بود که این کاهش قند خون با تغییرات میزان HbA_{1C} تایید می شود. در واقع در این گروه میزان HbA_{1C} نیز کاهش پیدا کرد که این میزان کاهش در مقایسه با مقدار اولیه از نظر آماری معنی دار بود. در مطالعات دیگر نشان داده شد که درمان با سیلی مارین باعث کاهش قندخون به همراه کاهش ترشح انسولین می باشد و این تاثیر توأم در درمان هیپرگلیسمی همراه با هیپرانسولینی در دیابت تیپ II مفید می باشد [۱۲].

البته در این مطالعه اندازه گیری سطح سرم انسولین در ابتدا و انتهای مطالعه انجام شد که تغییرات در میزان انسولین سرم از نظر آماری معنی دار نبود. یافته مورد توجه دیگر کاهش معنی دار میزان آنزیم کبدی SGPT و SGOT در گروه تحت درمان با سیلی مارین می باشد. این یافته این مسأله را تایید می کند که سیلی مارین با تاثیر بر غشای خارجی سلول های کبد و جلوگیری از نفوذ مواد و همچنین

در هر گروه، از نظر آماری معنی دار نبود. همچنین در پایان مطالعه تفاوت معنی داری در میزان سطح سرم انسولین در دو گروه مشاهده نشد. ($p = 0/318$).

میزان SGPT و SGOT نیز به طور مشخص در گروه تحت درمان با سیلی مارین کاهش پیدا کرد. اگر چه در گروه کنترل نیز میزان مختصری کاهش دیده شد، ولی این میزان از نظر آماری معنی دار نبود.

در این مطالعه تغییراتی که در میزان فشار خون بیماران در طول مطالعه در دو گروه مورد و شاهد دیده شد از نظر آماری معنی دار نبود. همچنین تغییراتی در وزن بیماران در گروه ۱ دیده شد، به طوری که میانگین وزن بیماران از $77/1 \pm 14/8$ به $76/5 \pm 14/2$ کاهش پیدا کرد. هر چند این تغییرات از نظر آماری معنی دار نبود. میانگین وزن بیماران در گروه کنترل تغییر بارزی نکرد (جدول شماره ۲).

در این مطالعه ۵ نفر از بیمارانی که در گروه مورد و ۴ نفر از بیمارانی که در گروه شاهد قرار داشتند از مطالعه خارج شدند. علل اصلی خروج بیماران از مطالعه، نیاز به تغییر در دوز داروهای خوراکی بود که مصرف می کردند که منجر به حذف بیمار از مطالعه شد (زیرا در طول مطالعه نوع و دوز داروهای خوراکی که بیماران مصرف می کردند ثابت نگه داشته شد) قابل ذکر است در این مطالعه عوارض دارویی عمده ای دیده نشد و در پایان مطالعه بسیاری از بیماران که در گروه درمان با سیلی مارین بودند، تمایل به ادامه درمان با آن دارو را داشتند.

بحث و بررسی

این مطالعه اولین مطالعه ای است که تاثیر سیلی مارین در درمان بیماران مبتلا به دیابت تیپ I که نیاز به انسولین خارجی ندارند و تحت درمان با داروی خوراکی هستند را بررسی کرده است. رادیکال های آزاد در اتیولوژی و پاتولوژی دیابت و عوارض آن مثل نفروپاتی، آنژیوپاتی نقش دارند [۱]. نتایج تحقیقات آزمایشگاهی و بالینی متعددی حاکی از آن است که تجویز آنتی اکسیدان ها مانند آلفا

جدول شماره ۲- مقایسه مارکرهای بیوشیمیایی در گروه مورد و شاهد

گروه دارونما			گروه سیلی مارین			
P value	بعد از ۴ ماه	شروع	P value	بعد از ۴ ماه	شروع	
./0.001	۱۸۸/۰۰ ± ۴۶/۰۰	۱۶۶/۰۰ ± ۴۶/۰۰	./0.001	۱۳۳/۰۰ ± ۳۹/۰۰	۱۵۵/۰۰ ± ۴۶/۰۰	قند خون ناشتا mg/dl
./0.001	۹/۴۵ ± ۲/۱۶	۸/۲۹ ± ۱/۸۸	./0.001	۶/۷۸ ± ۱/۰۵	۷/۸۲ ± ۲/۰۱	HbA1c
./0.۲۶۴	۰/۳۴ ± ۰/۱۶	۰/۳۴ ± ۰/۱۹	./0.۰۷۵	۰/۳۹ ± ۰/۱۶	۰/۳۹ ± ۰/۲۷	انسولین سرم
./0.۳۹	۲/۲۱ ± ۵/۱۸	۲۲/۰۵ ± ۴/۸۱	./0.۰۰۸	۱۷/۱۷ ± ۳/۱۷	۲۱/۵۷ ± ۵/۲۰	SGOT
./0.۲۸۳	۱۸/۲۱ ± ۸/۵۷	۱۶/۴۷ ± ۹/۴۳	./0.۰۰۰۱	۱۲/۰۹ ± ۵/۹۲	۱۸/۶۱ ± ۹/۰۴	SGPT

ارتباط داد. فلاونوئید یک گروه ترکیبات موجود در سیلی مارین هستند که علاوه بر خواص آنتی اکسیدانی بسیار قوی موجب تثبیت غشای سلولی و افزایش گلوتاتیون سلولی می شوند که احتمالاً در کاهش قند خون و بهبود متابولیسم کبدی تأثیر گذار است.

با تأثیر بر افزایش سنتز پروتئین ریبوزومی می تواند باعث ترمیم سلول های کبدی و ساخت مجدد سلول های کبدی شود و به این ترتیب باعث بهبود وضعیت فعالیت کبدی گردد [۵].
سیلی مارین همانند دیگر عصاره های گیاهی حاوی ترکیبات بسیار فراوان می باشد که تأثیر بیولوژیکی آن را نمی توان به یک ترکیب واحد

منابع

1. Paolisso G, De Amero A, Di Maro G, D Onofrio F. Evidence for a relationship between free radicals and insulin action in the elderly. *Metabolism* 1993; 42: 659-663.
2. Katherine Green, Martin D Brand, Michael P Murphy. Prevention of Mitochondrial Oxidative Damage as a Therapeutic Strategy in Diabetes. *Diabetes* 2004; 53: S110-119.
3. Tiedge M, Lortz S, Drinkgerny J, Lenzen S. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes* 1997; 46: 1733-1742.
4. Schuppan D, Jia J, Brinkhaus B, Hahn E. Herbal Products for liver disease: a therapeutic challenge for the new millennium. *Hepatology* 1999; 3: 1099-1104.
5. PeHit J. Alternative medicine: Milk thistle. *Clinician Reviews* 2000; 10 (10): 72-74.
6. Flora K, Rosen H, Benner K. The use of nuturopathic remedies for chronic liver disease. *American Journal of Gastroenterology* 1996; 91 (12): 2654-2655.
7. Palasciano G, portinaceass P. The effect of Silymarin on Plasma Levels of malondial dehyde in Patients receiving long-term treatment with Psychotropic druge. *Current Therapeutic Research* 1994; 55: 537-545.
8. Letteron p, Labbe G, Degott C, Berson A, Fromenty B, Delaforge M. Mechanism for the protective effects of silimarine against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation and hepatotoxicity in mice. *Pharmacol.* 1990; 39: 2027-2034.
9. Feher A, Lang I, Nekam K. Involvement and mechanism of lipid peroxidation in biological system. *Biochem. Sci.* 1990; 15: 129-135.
10. De Mattia G, Bravi MC, Laurenti O. Influence of reduced glutathione infusion on glucose. *metabolism* 1998; 47: 993-997.
11. Alarcon de la lastra C, Martín M, Maruenda E. Gastric and anti-ulcer activity of silymarin, a lipoxyprogenase inhibitor in rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 1992; 44L: 929-931.
12. Bailey CY, Path MRC, Thrner Rc. Metformin. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 574-579.
13. Evans JL, Goldfine ID. a-Lipoic acid: a multi functional ontioxidant that improves insulin sensivity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol. their.* 2002; 401 - 413.

14. Packer L, Rosen P, Tritschler H, King GL, Azzi A. *Antioxidants and Diabetes Management*. Marcel Dekker. New York. 2000.

15. Soto CP, Perez BL, Favari LP, Reyes JL, Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the rat by silymarin. *Comparative pharmacology & Toxicology* 1998; 119:125-129.

Lirussi F, Beccarello A, Zane He G, De Monte A, Donadon v, velussim, Crepaldi G. Silybin-beta-cyclocleextrin 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.