

کار آزمایشی بالینی تأثیر عصاره بذر گیاه دارویی ماریتیغال (سیلی مارین) روی چربی خون در بیماران دیابتی نوع دوم مبتلا به چربی خون بالا

حسن فلاح حسینی^{۱*}، باقر لاریجانی^۲، حسین فخرزاده^۳، بیتا رجبی پور^۴، شاهین آخوندزاده^۱، طیبه تولیت^۵، رامین حشمت^۶

چکیده

مقدمه: اختلالات متابولیسمی و کاهش قدرت آنتی‌اکسیدانی خون در بیماران دیابتی مبتلا به چربی خون بالا منجر به افزایش تولید و کاهش دفع رادیکال‌های آزاد اکسیژن و از عوامل مؤثر در تشدید بسیاری از بیماری‌های ثانویه می‌باشد. تأثیر مثبت آنتی‌اکسیدان‌ها در بهبود اختلالات متابولیسمی فوق در مطالعات متعددی گزارش شده است. در این کارآزمایی بالینی تأثیر عصاره بذر گیاه دارویی ماریتیغال یا سیلیوم ماریانوم (*Silybum marianum*) با خواص آنتی‌اکسیدانی که به سیلی مارین معروف است روی چربی خون در بیماران دیابتی مبتلا به چربی خون بالا بررسی شد.

روش‌ها: تعداد ۵۴ بیمار دیابتی مراجعه‌کننده به بیمارستان شریعتی دارای کلسترول خون بین ۲۰۰ الی ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و قند خون ۱۵۰ الی ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر انتخاب و بطور تصادفی در دو گروه درمان با سیلی مارین (۲۹ نفر) و دارونما (۲۵ نفر) تقسیم شدند. بیماران هر دو گروه قبل از ورود به مطالعه و سپس بعد از ۴ ماه از نظر میزان کلسترول، LDL، HDL، تری‌گلیسرید، قند، SGPT و SGPT خون در حالت ناشتا بررسی شدند. به بیماران گروه سیلی مارین بعد از ورود به مطالعه روزانه ۳ عدد قرص ۲۰۰ میلی‌گرمی سیلی مارین و به گروه دارونما روزی ۳ عدد قرص دارونما تجویز شد.

یافته‌ها: نتایج طرح حاکی از آن بود که در گروه سیلی مارین میزان کلسترول، LDL، تری‌گلیسرید، SGPT، SGPT و قند خون ناشتا بعد از چهار ماه در مقایسه با زمان ورود به مطالعه بطور معنی‌دار کاهش یافت. این تغییرات در گروه دارونما مشاهده نشد ولی میزان قند خون بطور معنی‌داری افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: تجویز داروی گیاهی سیلی مارین به بیماران دیابتی نوع دوم مبتلا به چربی خون بالا موجب کاهش میزان کلسترول، LDL، تری‌گلیسرید، SGPT و SGPT و همچنین قند خون ناشتا می‌شود.

کلید واژه‌ها: گیاه دارویی، سیلی مارین، چربی خون بالا، دیابت، آنتی‌اکسیدان

۱- استادیار پژوهشی، گروه داروشناسی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی

۲- استاد بیماریهای غدد و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- استادیار بیماریهای قلب و عروق، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- محقق مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵- استادیار دانشکده داروسازی، بخش داروسازی صنعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۶- دستیار اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی یکی از عوامل مهم مرگ و میر به‌ویژه در بیماران دیابتی می‌باشد [۲،۱]. گزارش شده است که افزایش ۱۵٪ در میزان کلسترول LDL خون انسان موجب افزایش ۱۵ الی ۴۵٪ در بروز بیماری قلبی عروقی می‌شود [۳]. در بیماری‌های مزمن مانند دیابت به دلیل اختلالات متابولیسمی و کاهش قدرت آنتی‌اکسیدانی خون، میزان غلظت اکسید LDL افزایش یافته که موجب ایجاد و تشدید بیماری آترواسکلروز که زمینه ساز بیماری قلبی عروقی است می‌شود. در این میان کاهش میزان غلظت کلسترول LDL و مهار اکسیداسیون LDL با تجویز آنتی‌اکسیدان‌ها در سال‌های اخیر مورد توجه محققان قرار گرفته است [۴]. فلاونوئیدها یک گروه بزرگ از مواد پلی‌فنولی موجود در مواد غذایی با خواص آنتی‌اکسیدانی و حذف رادیکال آزاد اکسیژن هستند که به‌عنوان مواد غذایی قابل مصرف می‌باشند [۵]. تأثیر مثبت مصرف مواد غذایی حاوی آنتی‌اکسیدان‌ها در بهبود بیماری‌های قلبی عروقی در تحقیقات بالینی و آزمایشگاهی گزارش شده است [۶،۷]. سیلی‌مارین داروی گیاهی با خواص محافظت کبدی دارای ترکیبات متعدد از جمله فلاونوئیدها با خواص آنتی‌اکسیدانی، تثبیت غشای سلولی و افزایش گلوکوتایون می‌باشد که تأثیر مثبت آن در بهبود بیماری‌های متعدد از جمله افزایش چربی خون در مطالعات آزمایشگاهی گزارش شده است [۸-۱۲]. این داروی گیاهی هیچ‌گونه اثر سمی نداشته و هم‌اکنون به افراد مبتلا به بیماری‌های کبدی در بسیاری از کشورها تجویز می‌شود [۱۳ و ۱۴]. با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی و تأثیر مثبت سیلی‌مارین در بهبود متابولیسم کبدی و کاهش چربی خون که در تحقیقات آزمایشگاهی تأیید شده است. تأثیر این داروی گیاهی در کاهش چربی خون بیماران دیابتی مبتلا به چربی خون بالا بررسی شد.

روشها

قرص داروی گیاهی سیلی‌مارین و قرص دارونما به‌صورت هم‌شکل در پژوهشکده گیاهان دارویی تهیه گردید. تعداد

۵۴ بیمار دیابتی با سن ۴۵ تا ۶۵ سال مراجعه‌کننده به بیمارستان شریعتی دارای کلسترول خون بین ۲۰۰ الی ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و قند خون ۱۵۰ الی ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر انتخاب و بطور تصادفی در دو گروه ۲۹ نفری (سیلی‌مارین) و ۲۵ نفری (دارونما) تقسیم شدند. در گروه دارونما ۱۹ نفر زن و ۶ نفر مرد و در گروه سیلی‌مارین ۱۶ نفر زن و ۱۳ نفر مرد قرار داشتند. به بیماران اطلاعات کافی در رابطه با خواص داروی گیاهی سیلی‌مارین، عوارض جانبی احتمالی و روش و مدت زمان انجام آزمایش داده شد. به بیماران گروه سیلی‌مارین بعد از ورود به مطالعه روزانه ۳ عدد قرص سیلی‌مارین ۲۰۰ میلی‌گرمی و به گروه دارونما روزی ۳ عدد قرص دارونما به مدت چهار ماه تجویز شد. در این مطالعه بیماران و همچنین پزشک معالج از نوع درمان اطلاعی نداشتند و دارو و دارونما بطور تصادفی توسط همکار طرح به بیماران داده می‌شد. بیماران هر ماه یک بار ویزیت شده و از نظر روند درمان، عوارض احتمالی ناشی از مصرف داروی گیاهی (از جمله یبوست) و نیز اطمینان از مصرف منظم و کامل داروی گیاهی و دارونما بررسی شدند. بیماران هر دو گروه قبل از ورود به مطالعه و سپس بعد از ۴ ماه از نظر میزان کلسترول، LDL، HDL، تری‌گلیسرید، قند، SGOT و SGPT خون در حالت ناشتا بررسی شدند. کلیه آزمایشات در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران و طبق روش‌های استاندارد مورد استفاده در آن آزمایشگاه انجام شد.

آنالیز داده ها

برای تجزیه و تحلیل داده ها، از نرم افزار SPSS و آزمون "t" student paired test استفاده شد. نتایج $P < 0/05$ * بعنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

کلیه بیماران در طول مطالعه داروی گیاهی و دارونما را بطور کامل مصرف و هیچ‌گونه عوارض جانبی که بتوان به داروی گیاهی (یبوست) نسبت داد در آنها مشاهده نشد. مشخصات بیماران دو گروه در جدول ۱ آمده است. میانگین سنی بیماران گروه سیلی‌مارین $51/25 \pm 7/2$ و در

جدول ۱- مشخصات بیماران در بدو ورود به مطالعه بر حسب گروههای درمانی (Mean +SD)

سیلی مارین	دارونما
سن	۵۳/۸۸±۶/۷
جنس	۱۶ زن و ۱۳ مرد
مدت زمان بیماری (سال)	۷/۶ ± ۴/۹
وزن (کیلوگرم)	۷۷/۱۶ ± ۱۴/۸

جدول ۲- شاخصهای بیوشیمیایی بیماران گروه سیلیمارین و دارونما (Mean +SD)

گروههای آزمایشی	دارونما		سیلی مارین	
	شروع	بعد از ۶ ماه	شروع	بعد از ۶ ماه
کلسترول (mg/dl)	۲۲۸/۲۰±۸/۰۸	۲۳۱/۹۰±۱۰/۷۰	۲۴۶/۷۶±۸/۴۹	۲۰۸/۴۱±۶/۱۲ **
LDL (mg/dl)	۱۵۱/۴۰±۹/۷۸	۱۵۵/۳۰±۶/۶۲	۱۵۷/۸۸±۵/۵۴	۱۳۰/۴۱±۴/۷۲ *
HDL (mg/dl)	۶۸/۹۰± ۵/۶	۷۶/۶۵±۳/۹۹	۷۲/۳۵±۵/۲۲	۷۱/۶۴±۳/۸۶
تری گلیسرید (mg/dl)	۱۷۵/۲۰±۱۶/۰۲	۱۹۴/۵۵±۱۶/۳۲	۳۳۶/۰۰±۵۵/۷۶	۲۳۳/۴۱±۳۸/۳۳ *
گلوکز (mg/dl)	۱۶۹/۰۰±۱۰/۸۱	۱۹۱/۸۵±۱۰/۸۵ **	۱۶۲/۵۴±۸/۶۴	۱۳۸/۵۹±۸/۱۶ **
SGOT (U/L)	۲۰/۹۴±۱/۰۵	۱۹/۳۸±۱/۲۶	۲۲/۸۰±۱/۸۶	۱۷/۸۰±۰/۹۳ *
SGPT (U/L)	۱۷/۳۸±۱/۸۲	۱۶/۱۳±۱/۹۲	۲۰/۱۴±۱/۰۴	۱۵/۳۰±۱/۲۱ *

*P< ۰/۰۵

**P< ۰/۰۰۱

۲۳۳/۴۱ بطور معنی داری (به ترتیب p=۰/۰۰۰، p=۰/۰۱۴) و کاهش یافت ولی در میزان HDL تغییر معنی داری مشاهده نشد (جدول ۲).

قند خون

در گروه بیمارانی که دارونما تجویز شد میزان قند خون در حالت ناشتا در زمان شروع مطالعه (۱۶۹/۰۰ ± ۱۰/۸۱) در مقایسه با بعد از چهار ماه درمان (۱۹۱/۸۵ ± ۱۰/۸۵) بطور معنی داری (p=۰/۰۰۰) افزایش یافت. در گروه بیمارانی که سیلی مارین تجویز شد؛ میزان قند خون در حالت ناشتا در زمان شروع مطالعه (۸/۶۴ ± ۱۶۲/۵۴) در مقایسه با بعد از چهار ماه درمان (۱۳۸/۵۹ ± ۸/۱۶) بطور معنی داری (p=۰/۰۰۰) کاهش یافت (جدول شماره ۲).

گروه دارونما ۶/۷ ± ۵۳/۸۸ بود. همچنین ۴۴٪ از بیماران گروه سیلی مارین و ۲۴٪ از بیماران گروه دارونما مرد بودند. در این مطالعه نتایج آزمایشهای روز اول و روز بعد از چهار ماه تجویز قرص سیلی مارین و دارونما در هر گروه بطور مجزا با یکدیگر مقایسه شدند و آنالیز آماری انجام شد که نتایج در جدول ۲ خلاصه شده است.

چربی خون

در گروه بیمارانی که دارونما تجویز شد؛ میزان کلسترول، LDL، HDL و تری گلیسرید خون در حالت ناشتا بعد از چهار ماه درمان در مقایسه با زمان شروع مطالعه تفاوت معنی داری نداشت. در گروه بیمارانی که سیلی مارین تجویز شد میزان کلسترول، LDL و تری گلیسرید خون در حالت ناشتا در زمان شروع مطالعه به ترتیب ۲۴۶/۷۶ ± ۸/۴۹، ۱۵۷/۸۸ ± ۵/۵۴ و ۳۳۶/۰۰ ± ۵۵/۷۶ بود که در مقایسه با نتایج بعد از چهار ماه درمان ۲۰۸/۴۱ ± ۶/۱۲، ۱۳۰/۴۱ ± ۴/۷۲ و ۳۸/۳۳ ±

آنزیم‌های کبدی

در گروه بیمارانی که دارونما تجویز شد میزان آنزیم‌های کبدی SGOT و SGPT در خون در حالت ناشتا بعد از چهار ماه درمان در مقایسه با زمان شروع مطالعه تفاوت معنی داری نداشت.

در گروه بیمارانی که سیلی‌مارین تجویز شد میزان آنزیم‌های کبدی SGOT و SGPT در خون در حالت ناشتا در زمان شروع مطالعه $22/80 \pm 1/86$ و $20/14 \pm 1/04$ در مقایسه با بعد از چهار ماه درمان $17/80 \pm 0/93$ و $1/21$ $\pm 15/30$ بطور معنی داری (به ترتیب $p=0/04$ و $p=0/03$) کاهش یافت (جدول ۲).

بحث

در تحقیق حاضر تاثیر داروی گیاهی سیلی‌مارین که دارای ترکیبات فلاونوئیدی با خواص آنتی‌اکسیدانی می‌باشد بر میزان چربی خون در بیماران دیابتی نوع دوم مبتلا به چربی خون بالا بررسی شد. تجویز سیلی‌مارین به بیماران دیابتی مبتلا به چربی خون بالا به‌طور معنی‌داری موجب کاهش غلظت کلسترول، LDL و تری‌گلیسرید خون شد. به‌علاوه میزان آنزیم‌های کبدی SGOT، SGPT و همچنین قند خون ناشتا در این بیماران بطور معنی‌داری کاهش یافت. مشاهده تاثیر مثبت سیلی‌مارین بر چربی و قند خون حاکی از سودمندی مصرف این دارو در بیماران دیابتی مبتلا به چربی خون بالا می‌باشد. کاهش چربی خون (کلسترول، LDL و تری‌گلیسرید) در بیماران دیابتی از مشخصه بهبودی متابولیسم بدن آنها می‌باشد که همراه با کاهش میزان قند خون و بهبود متابولیسم کبدی توسط این داروی گیاهی حاکی از اثر درمانی آن روی بیماران دیابتی مبتلا به چربی خون بالا می‌باشد.

اگرچه مکانیسم اثر سیلی‌مارین که موجب کاهش چربی و قند خون شده است مشخص نیست، ولی سیلی‌مارین یک آنتی‌اکسیدان قوی بوده و افزایش رادیکال آزاد در بیماران دیابتی و هیپرلیپیدمی عامل مهمی در ایجاد اختلالات متابولیسمی می‌باشد. اختلالات متابولیسمی و کاهش قدرت آنتی‌اکسیدانی خون در بیماران دیابتی مبتلا به چربی خون بالا منجر به افزایش تولید و کاهش دفع رادیکال‌های آزاد

اکسیژن می‌شود. این رادیکال‌های اکسیژن به دلیل میل ترکیبی زیاد به ملکول‌ها و ترکیبات مختلف به‌ویژه LDL منجر به تولید اکسیداسیون LDL و با ترکیب با لایه‌های چربی غشای سلولی منجر به تولید اکسید لیپید در غشای سلولی می‌شود [۱۹-۱۵]. این اختلال در متابولیسم لیپید علاوه بر تشدید آترواسکلروز و بیماری قلبی عروقی عاملی مهم در ایجاد عوارض جانبی ناشی از قند خون بالا در بیماران دیابتی مبتلا به چربی خون بالا می‌شود [۱۹ و ۲۰]. آنتی‌اکسیدان‌ها با حذف رادیکال آزاد اکسیژن در کاهش اختلالات متابولیسمی ناشی از استرس اکسیداسیون مؤثر می‌باشند [۵ و ۴]. اثر مثبت آنتی‌اکسیدان‌ها با مهار رادیکال آزاد اکسیژن در کاهش چربی و قند خون در حیوانات آزمایشگاهی گزارش شده است [۲۱ و ۲۲].

سیلی‌مارین حاوی ترکیبات فلاونوئیدی با خواص آنتی‌اکسیدانی قوی می‌باشد و احتمالاً مهار رادیکال آزاد اکسیژن و رفع اختلالات متابولیسمی حاصله در کاهش چربی و قند خون تأثیرگذار بوده است. مهار اکسیداسیون و کاهش چربی خون توسط چندین گیاه دارویی با خواص آنتی‌اکسیدانی نیز گزارش شده است [۲۳ و ۲۴]. سیلی‌مارین همچنین با کاهش سنتز کلسترول در کبد و کاهش کلسترول خون از طریق مهار جذب آن در مجاری گوارشی [۲۵ و ۲۶] می‌تواند بر متابولیسم و غلظت چربی خون تاثیر گذار باشد.

در بیماران دیابتی مبتلا به چربی خون بالا متابولیسم و فعالیت کبدی نیز مختل می‌شود که به‌طور مستقیم در متابولیسم چربی و قند اثر می‌گذارد [۲۷ و ۲۸]. سیلی‌مارین یک داروی گیاهی با خواص محافظ کبدی می‌باشد که با تنظیم متابولیسم کبدی احتمالاً می‌تواند تأثیری مثبت در متابولیسم چربی و قند داشته باشد.

به‌علاوه عصاره سیلی‌مارین همانند دیگر عصاره‌های گیاهی حاوی ترکیبات بسیار فراوان می‌باشد که تأثیر بیولوژیکی آن را نمی‌توان به یک ترکیب واحد ارتباط داد. فلاونوئیدها یک گروه ترکیبات موجود در سیلی‌مارین هستند که علاوه بر خواص آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی، موجب تثبیت غشای سلولی و افزایش گلوکوتائون سلولی شده که احتمالاً در کاهش چربی و قند خون تاثیرگذار باشند [۸-۱۱ و ۲۹].

بدین‌وسیله از مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران جهت پرداخت هزینه‌های اجرای طرح و از پرسنل مرکز دیابت بیمارستان شریعتی بدلیل همکاری در اجرای طرح و از پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی و دانشکده داروسازی، بخش داروسازی صنعتی جهت تهیه مواد و داروهای مورد نیاز تشکر و قدردانی می‌شود.

نتیجه کلی آن‌که تجویز سیلی‌مارین به بیماران دیابتی مبتلا به چربی خون بالا موجب کاهش چربی، قند خون و فعالیت کبدی شده و این اثر ممکن است به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی، تثبیت غشای سلولی، مهار سنتز کلسترول در کبد و مهار جذب کلسترول از مجاری گوارشی باشد.

سپاسگزاری

مآخذ

1. Krieger M. The "best" of cholesterol, the "worst" of cholesterol: a tale of two receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Apr 14;95(8):4077-80.
2. Bohler S, Glaeser H, Pittrow D, Lehnert H, Stalla GK, et al. Diabetes and cardiovascular risk evaluation and management in primary care: progress and unresolved issues - rationale for a nationwide primary care project in Germany - . *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004 Apr;112(4):157-70.
3. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, et al. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation*. 1997 Jan 7;95(1):69-75.
4. Hou L, Zhou B, Yang L, Liu ZL. Inhibition of human low density lipoprotein oxidation by flavonols and their glycosides. *Chem Phys Lipids*. 2004 May;129(2):209-19.
5. Bohm H, Boeing H, Hempel J, Raab B, Kroke A. [Flavonols, flavone and anthocyanins as natural antioxidants of food and their possible role in the prevention of chronic diseases] *Z Ernährungswiss*. 1998 Jun;37(2):147-63.
6. Mennen LI, Sapinho D, de Bree A, Arnault N, Bertrais S, Galan P, Hercberg S. Consumption of foods rich in flavonoids is related to a decreased cardiovascular risk in apparently healthy French women. *J Nutr*. 2004 Apr;134(4):923-6.
7. Yokozawa T, Ishida A, Cho EJ, Nakagawa T. The effects of *Coptidis Rhizoma* extract on a hypercholesterolemic animal model. *Phytomedicine*. 2003 Jan;10(1):17-22.
8. Schonfeld J.V, Weisbrod B. and Muller M.K. Silibinin, a plant extract with antioxidant and membrane stabilizing properties, protects exocrine pancreas from cyclosporin toxicity, *CMLS*, 1997; 53: 917-920.
9. Clot p, Tabone N, Arico S, Albano E. Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different daily alcohol intake. *Gut* 1994; 35: 1637-43.
10. Svagera Z, Skottova N, Vana P, Vecera R, Urbanek K, et al. Plasma lipoproteins in transport of silibinin, an antioxidant flavonolignan from *Silybum marianum*. *Phytother Res*. 2003 May; 17(5): 524-30.
11. Skottova N, Vecera R, Urbanek K, Vana P, Walterova D, Cvak L. Effects of polyphenolic fraction of silymarin on lipoprotein profile in rats fed cholesterol-rich diets. *Pharmacol Res*. 2003 Jan;47(1):17-26.
12. Skottova N, Krecman V, Simanek V. Activities of silymarin and its flavonolignans upon low density lipoprotein oxidizability in vitro. *Phytother Res*. 1999 Sep;13(6):535-7.
13. Vogel, G., Trost, W., Braatz, R., Odenthal, K.P., Brusewitz, G., Antweiler, H., Seeger, R., 1975. Pharmacodynamics, site and mechanism of action of silymarin, the antihepatotoxic principle from *Silybum mar. (L) Gaertn.* 1. Acute toxicology or tolerance, general and specific (liver-) pharmacology. *Arzneimittelforschung*. 25(1),82-89.
14. Flora K, & Hahn M. etal. 1998) Milk thistle (*silybum marianum*) for the therapy of liver disease *Am J Gastroenterol* 1998, 93(2):139 – 43.
15. Tsuzura S, Ikeda Y, Suehiro T, Ota K, Osaki F, et al. Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2004 Mar;53(3):297-302.
16. Ahmad M, Khan MA, Khan AS. Naturally occurring antioxidant vitamin levels in patients with type-II diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2003 Jan-Mar;15(1):54-7.
17. He J, Qiu Y, Yan Y, Niu Y. [Relationship between changes of phospholipid and lipid peroxide of erythrocyte membrane and diabetic retinopathy] *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 1998 May;34(3):202-4.
18. Kesavulu MM, Rao BK, Giri R, Vijaya J, Subramanyam G, Apparao C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in Type 2 diabetics with coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001 Jul;53(1):33-9.
19. Manea A, Constantinescu E, Popov D, Raicu M. Changes in oxidative balance in rat pericytes exposed to diabetic conditions. *J Cell Mol Med*. 2004 Jan-Mar;8(1):117-26.

20. Mehrotra S, Ling KL, Bekele Y, Gerbino E, Earle KA. Lipid hydroperoxide and markers of renal disease susceptibility in African-Caribbean and Caucasian patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001 Feb;18(2):109-15.
21. Hong JH, Kim MJ, Park MR, Kwag OG, Lee IS, et al. Effects of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin Chim Acta*. 2004 Feb;340(1-2):107-15.
22. Mahesh T, Menon VP. Quercetin alleviates oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytother Res*. 2004 Feb;18(2):123-7.
23. Liu N, Huo G, Zhang L, Zhang X. [Effect of Zingiber OfficinaleRosc on lipid peroxidation in hyperlipidemia rats] *Wei Sheng Yan Jiu*. 2003 Jan;32(1):22-3.
24. Wang S, Chen B, Sun C. [Regulation effect of curcumin on blood lipids and antioxidation in hyperlipidemia rats] *Wei Sheng Yan Jiu*. 2000 Jul;29(4):240-2.
25. Skottova N, Krecman V. Silymarin as a potential hypocholesterolaemic drug. *Physiol Res*. 1998;47(1):1-7. 26- Skottova N, Krecman V, Walterova D, Ulrichova J, Kosina P, Simanek V. Effect of silymarin on serum cholesterol levels in rats. *Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med*. 1998;141:87-9
27. Di Bisceglie AM. What every hepatologist should know about endocrinology: obesity, diabetes, and liver disease. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):604-6.
28. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-468.
29. Kajimoto Y, Kaneto H. Role of Oxidative Stress in Pancreatic beta-Cell Dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Apr;1011:168-176.