

بررسی اثر عصاره‌ی گیاه خار مریم (Milk thistle) در درمان نوروپاتی دیابتی*

دکتر حسن رضوانیان^۱، دکتر علی کجویی^۱، علی میرزاپور^۲

خلاصه

مقدمه: نوروپاتی دیابتی، که می‌تواند به ESRD تبدیل شود، شایع‌ترین علت انتظار برای پیوند کلیه در آمریکا محسوب می‌شود. دو عامل مهم دخیل در نوروپاتی دیابتی شامل اختلالات همودینامیک و اختلالات متابولیک در کلیه‌ها هستند که از این میان، یکی از مکانیسم‌های مهم آسیب کلیه‌ها را تولید و افزایش ROS (Reactive oxidative system) می‌دانند. یکی از گیاهان شناخته شده با مصرف دارویی زیاد از سالیان قدیم، گیاه خار مریم (Milk thistle) است که اثرات درمانی آن را به خاصیت آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی، اثری ترمیمی و اثر ضدالتهابی نسبت می‌دهند. در این مطالعه، به بررسی اثر Milk thistle [به صورت قرص لیورگل (Livergol)] بر نوروپاتی دیابتی پرداختیم.

روش‌ها: این کارآزمایی بالینی در سال‌های ۱۳۸۸-۱۳۸۹ در میان بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ با نوروپاتی دیابتی شناخته شده، که به طور فعال به مرکز تحقیقات غدد اصفهان مراجعه می‌کردند، انجام شد. بیماران واجد شرایط، که ۶۵ نفر بودند، به صورت تصادفی به دو گروه ۳۵ نفره‌ی مورد و ۳۰ نفره‌ی شاهد تقسیم شدند. بعد از رد موارد منع مصرف احتمالی، به صورت دو سو کور گروه مورد به مدت ۳ ماه قرص لیورگل به میزان ۱۴۰ mg سه بار در روز و گروه شاهد، دارونما به همین میزان دریافت کردند. برای بیماران قبل و بعد از انجام مداخله، میانگین دفع آلبومین تصادفی ادرار به صورت نسبت آلبومین به کراتینین (A/C) اندازه‌گیری و محاسبه‌ی eGFR انجام شد. اطلاعات به دست آمده با آزمون‌های t و Paired-t آنالیز شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، در گروه مورد ۶ نفر و در گروه شاهد ۷ نفر به علل مختلف از سیر مطالعه خارج شدند. در گروه مورد ۳۱ درصد افراد مورد مطالعه مرد و ۶۹ درصد زن و در گروه شاهد ۳۵ درصد افراد مرد و ۶۵ درصد زن بودند؛ دو گروه از نظر توزیع جنسیتی تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P = 0/1$). میانگین سنی بیماران در گروه مورد ۵۵/۹ و در گروه شاهد ۵۷/۷ سال بود؛ دو گروه از نظر میانگین سنی تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P = 0/2$). میانگین دفع آلبومین تصادفی ادرار به صورت نسبت آلبومین به کراتینین (A/C) در گروه مورد ۱۰۶/۲ و در گروه شاهد ۸۲/۵ بود؛ دو گروه از این نظر بعد از تجویز دارو و یا دارونما تفاوت معنی‌داری نداشتند ($P = 0/07$) ولی در گروه مورد، میانگین دفع آلبومین تصادفی ادرار بعد از تجویز دارو به طور معنی‌داری بیشتر شده بود ($P = 0/04$). در گروه مورد، میانگین eGFR بعد از تجویز دارو تغییر معنی‌داری یافت ($P = 0/001$) ولی در گروه شاهد بعد از تجویز دارونما تغییر معنی‌داری در میانگین eGFR مشاهده نشد ($P = 0/07$).

نتیجه‌گیری: طبق نتایج این مطالعه، تجویز عصاره‌ی گیاه خار مریم، با وجود خواص دارویی زیادی که دارد، با میزان ۱۴۰ mg سه بار در روز در درمان نوروپاتی دیابتی نه تنها مفید نیست بلکه می‌تواند عملکرد کلیوی بیماران را از نظر دفع آلبومین تصادفی ادرار بدتر نماید.

کلید واژه‌ها: عصاره‌ی گیاه خار مریم، نوروپاتی دیابتی، درمان، عملکرد کلیوی.

مقدمه

وقتی مولکولی در ساختمان اتمی اش یک الکترون منفرد داشته باشد، ناپایدار و واکنشگر بوده و به Free Radical معروفند که با مولکولهایی مثل H_2O_2 (که خود Free radical نیستند) بعنوان ROS گفته می‌شود و برای سلولها و بافت‌ها مضرند. یکی از مکانیسم‌های مهم ایجاد نوروپاتی در اثر دیابت،

با توجه به شیوع بالای جهانی دیابت ملیتوس و سیر صعودی شیوع آن، شایعترین علت پیوند کلیه در اکثر کشورها (تا ۵۰٪ علل) را شامل می‌شود. دو عامل مهم دخیل در نوروپاتی دیابتی، شامل اختلالات همودینامیک کلیوی و اختلالات متابولیک هستند.

* این مقاله حاصل پایان نامه دوره دکترای حرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد

^۱ دانشیار، گروه غدد و متابولیسم، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Albo/Cr (۱) ادرار راندوم $< 30 \mu\text{g/gr}$ یا Albo ادراری $< 30 \text{ mg/d}$ بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل: DM1، $\text{HbA1c} > 10\%$ ، $\text{Hb} < 10$ ، $\text{Cr} > 1/5$ ، سابقه حساسیت به دارو یا Supplement، ACS، حاد یا CVA طی ۳ ماه اخیر، مالیگنسی، وابستگی به الکل، شرایط روانی خاص که اطلاعات قابل اعتماد نیستند، UTI، ورزشهای سنگین طی ۲۴ ساعت قبل آزمایش، شروع ۳ ماه اخیر ACEI و ARB و Ca بلوکر، BS بیشتر از 200 mg/dl تب قبل از آزمایش، هر گونه عفونت حاد قبل از آزمایش، هماچوری بود.

در ابتدا از تمام بیماران DM2 شناخته شده که به مرکز تحقیقات غدد اصفهان بطور فعال مراجعه می کردند و پرونده داشتند از هر دو جنس، بین سنین ۳۰-۷۰ سال بطور تصادفی پرونده هایشان مورد بررسی قرار گرفت. اینها افرادی بودند که در حداقل ۲ نمونه از ۳ نمونه ادرار، نسبت Alb به Cr بیشتر از ۳۰ mg/dl داشته و اکثرا فعالانه تحت کنترل دارویی و یا سایر تمهیدات جهت کنترل نروپاتی بودند.

با اینحال بعد از شرح حال و معاینه بالینی و در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج یک بار دیگر آزمایشات زیر درخواست شد و در همان آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد آزمایشات انجام گرفت.

FBS, BS (2hpp), HbA1c, Hb, BUN, Cr, Na, eGFR محاسبه (Albo/cr), K, Albo, Urie spot

cr سپس با رویت و تفسیر آزمایشات، در صورتی که $\text{cr} < 30 \mu\text{r/mg}$ یا ادرار راندوم Albo/ادرار راندوم $< 30 \text{ mg/d}$ باشد، و در نظر گرفتن شرایط ورود و خروج تعداد ۶۵ نفر برای مطالعه انتخاب شدند.

افزایش Reactive oxygen spesies (ROS) در بدن است. آنتی اکسیدانها در بدن مثل گلوتاتیون (معروفترین تیول بدن)، سوپراکسید دیسموتازها، کاتالازها و... از مکانیسم های دفاعی نسبت به استرس اکسیداتیوها هستند. سیستم دفاعی بدن دارای دو سیستم آنزیماتیک (مثل گلوتاتیون و...) و غیر آنزیماتیک (مثل: اسید اسکوربیک، توکوفرول، کاروتنوئیدها و...) برای خنثی سازی ROS است. یکی از گیاهان شناخته شده با مصرف دارویی زیاد از سالیان قدیم، گیاه خار مریم (Milk thistle) است که اثرات درمانی آنرا به خاصیت آنتی اکسیدانی بسیار قوی اثری ترمیمی، اثر ضد التهابی و... آن نسبت می دهند. Milk thistle در حال حاضر در داروخانه های سراسر کشور موجود است و برای درمان هیپاتیت و کبد چرب استفاده می شود. گرچه در مقالات توصیف زیادی از داشتن خواص اثرات درمانی در بیماریهای مختلف ذکر شده است ولی تاکنون فقط دانشگاه تگزاس آمریکا این دارو را با دوز ۹۶۰ میلی گرم روزانه برای اجرای طرح تحقیقاتی (اثر بر نروپاتی دیابتی) تصویب کرده است و در حال اجرای طرح می باشد. هدف از انجام این مطالعه تعیین اثر Milk thistle در درمان نروپاتی دیابتی در افراد مورد مطالعه بود.

مواد و روشها

نوع این مطالعه interventional و از نوع کارآزمایی بالینی بود. این مطالعه بصورت Randomized clinical trial در سال ۱۳۸۸ تا ۱۳۸۹ انجام گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۷۰-۳۰ سال، هر دو جنس، DM2 نروپاتی دیابتی

یافته‌ها

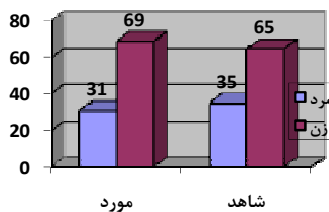
توزیع جنسیتی بیماران مورد مطالعه در نمودار (۱) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود ۳۱ درصد افراد مورد مطالعه مرد و ۶۹ درصد زن هستند و ۳۵ درصد افراد مورد مطالعه مرد و ۶۵ درصد زن هستند.

جدول ۱. توزیع جنسیتی بیماران مورد مطالعه در گروه مورد

جنس	فراوانی	درصد
مرد	۹	۳۱
زن	۲۰	۶۹
جمع	۲۹	۱۰۰

جدول ۲. توزیع جنسیتی بیماران مورد مطالعه در گروه شاهد

جنس	فراوانی	درصد
مرد	۸	۳۵
زن	۱۵	۶۵
جمع	۲۳	۱۰۰



(P=0.1)

نمودار ۱. مقایسه توزیع جنسیتی بیماران مورد مطالعه در دو گروه مورد مطالعه

آزمون آماری Chi-Square نشان داد دو گروه از نظر توزیع جنسیتی تفاوت معنی‌داری ندارند. (P=0.1) میانگین سنی بیماران، در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۳) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود میانگین سنی بیماران در گروه مورد ۵۵/۹ سال و در گروه شاهد ۵۷/۷ سال بود.

جهت تشخیص کراتینین ادرار از کیت تشخیص کمی شرکت پارس آزمون و با روش فتومتریک استفاده شد.

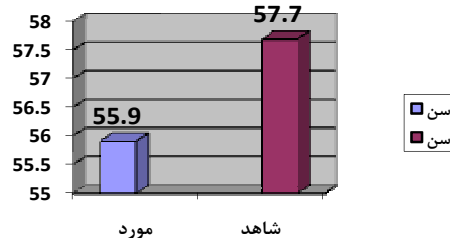
جهت تشخیص میکرو آلبومینوری در ادرار از کیت تشخیص کمی شرکت پارس آزمون و با روش ایمونوتوربیدیتریک استفاده شد.

جهت تشخیص آلبومین سرم از کیت تشخیص کمی شرکت پارس آزمون و با روش فتومتریک استفاده شد.

بعد از رد سایر علل پروتئینوری (من جمله، تب، بعد از ورزش سنگین، نارسایی قلبی پیشرفته، عفونت همراه، حاملگی، کریز فشار خون، هماچوری، داروها، اعتیاد به Opioid) بیماران بعنوان نفروپاتی دیابتی وارد مطالعه شدند سپس بیماران که ۶۵ نفر بودند با randomization به دو گروه ۳۵ و ۳۰ نفره تقسیم شدند که به مدت ۳ ماه به صورت Doubleblind به یک گروه بعد از رد کتراتندیکاسیونهای احتمالی عصاره گیاه خار مریم به صورت قرص و به گروه دوم دارونما داده شد به گروه اول عصاره خارمریم بصورت قرص لیورگل از شرکت گل دارو ۱۴۰mg/TDS، و به گروه دوم قرص لیورگل دارونما ۱۴۰mg/TDS از شرکت گل داروی (اصفهان) به بیماران داده شد دارو برای مدت ۲ هفته در اختیار بیماران قرار داده می‌شد و هر دو هفته تکرار می‌گردید. سرانجام بیمار پس از اتمام طرح، تحت برنامه از پیش تعیین شده یا با تماس تلفنی فراخوان شده و ضمن معاینات لازمه، آزمایشات فوق مجدداً درخواست گردید. نتایج استخراج و مورد آنالیز آماری قرار گرفت و نتایج کل اعلام شد. اطلاعات بدست آمده با SPSSv15 و آزمون کای دو و T-test و PairedT-test آنالیز شد و P<0/05 معنی‌دار می‌باشد.

جدول ۳. مقایسه میانگین سنی بیماران مورد مطالعه در دو گروه

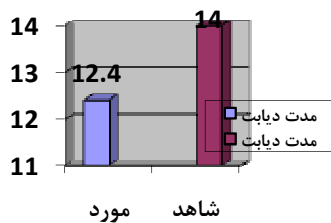
مورد مطالعه		
سن	میانگین	انحراف معیار
گروه مورد	۵۵/۹	۶/۵
گروه شاهد	۵۷/۷	۷/۷



مدت ابتلا به دیابت در بیماران، در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۵) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود مدت ابتلا به دیابت در بیماران در گروه مورد ۱۲/۴۴ سال و در گروه شاهد ۱۴/۰۳ سال بود.

جدول ۵. مقایسه مدت ابتلا به دیابت در بیماران، در دو گروه

مورد مطالعه			
مدت ابتلا به دیابت	میانگین	انحراف معیار	P value
گروه مورد	۱۲/۴۴	۴/۵۳	۰/۲
گروه شاهد	۱۴/۰۳	۵/۴	



نمودار ۳. مقایسه مدت ابتلا به دیابت در بیماران، در دو گروه مورد مطالعه

آزمون آماری T-Test نشان داد دو گروه از نظر مدت ابتلا به دیابت تفاوت معنی داری ندارند. (P=0.2)

میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۶) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود میانگین A/C ratio بیماران در گروه مورد ۸۵/۴ و در گروه شاهد ۸۲/۵ می‌باشد.

جدول ۶. مقایسه میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

A/C ratio	میانگین	انحراف معیار	P-value
گروه مورد	۸۵/۴	۴۳/۵	۰/۵۴
گروه شاهد	۸۲/۵	۴۹/۷	

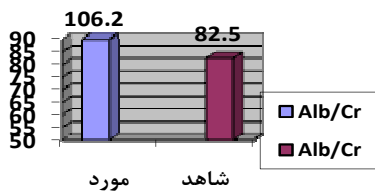
نمودار ۲. مقایسه میانگین سنی بیماران مورد مطالعه در دو گروه مورد مطالعه

آزمون آماری T-Test نشان داد دو گروه از نظر میانگین سنی تفاوت معنی داری ندارند. (P=0.2)

توزیع فراوانی نوع داروی مصرفی در بیماران، در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۴) مقایسه شده است. آزمون آماری Chi-Square نشان داد دو گروه از نظر توزیع فراوانی نوع داروی مصرفی، تفاوت معنی داری ندارند. (P=0.3)

جدول ۴. مقایسه توزیع فراوانی نوع داروی مصرفی در بیماران، در دو گروه مورد مطالعه

دارو	فراوانی در گروه مورد	فراوانی در گروه شاهد
ACEI	۱۲ (۴۱/۳)	۶ (۲۳/۱)
ARB	۸ (۲۷/۶)	۱۰ (۳۸/۵)
کلسیم بلوکر	۰ (۰)	۱ (۳/۸)
ARB و ACEI	۰ (۰)	۲ (۷/۷)
ACEI و کلسیم بلوکر	۲ (۶/۹)	۱ (۳/۸)
ARB و کلسیم بلوکر	۳ (۱۰/۳)	۱ (۳/۸)
هیچکدام	۴ (۱۳/۸)	۵ (۱۹/۳)
جمع	۲۹ (۱۰۰)	۲۶ (۱۰۰)

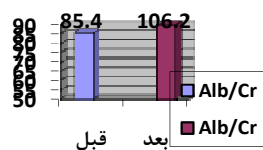


نمودار ۵. مقایسه میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio قبل و بعد از تجویز Milk thistle در دو گروه مورد در جدول (۸) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود میانگین A/C ratio قبل از مداخله ۸۵/۴ و بعد از مداخله ۱۰۶/۲ می‌باشد. آزمون آماری Paired t-test نشان داد در گروه مورد از نظر میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio بعد از تجویز دارو بطور معنی‌داری بیشتر شده است. (P=0.04)

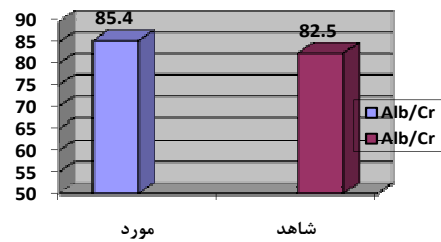
جدول ۸. میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio قبل و بعد از تجویز Milk thistle در دو گروه مورد

P-value	انحراف معیار	میانگین	A/C ratio
۰/۰۴	۴۳/۵	۸۵/۴	قبل مداخله
	۴۹/۰	۱۰۶/۲	بعد مداخله



نمودار ۶. میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio قبل و بعد از تجویز Milk thistle در دو گروه مورد

میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio قبل و بعد از تجویز دارونما در دو گروه



نمودار ۴. مقایسه میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

آزمون آماری T-Test نشان داد دو گروه از نظر میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio قبل از تجویز دارو و یا دارونما تفاوت معنی‌داری ندارند. (P=0.54)

میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۷) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود میانگین A/C ratio بیماران در گروه مورد ۱۰۶/۲ و در گروه شاهد ۸۲/۵ می‌باشد. آزمون آماری T-Test نشان داد دو گروه از نظر میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio بعد از تجویز دارو و یا دارونما تفاوت معنی‌داری ندارند. (P=0.07)

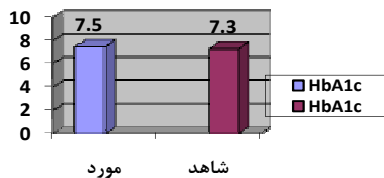
جدول ۷. مقایسه میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

P-value	انحراف معیار	میانگین	A/C ratio
07/0	۴۹/۰	۱۰۶/۲	گروه مورد
	۳۰/۹	۸۲/۵	گروه شاهد

ندارند. (P=0.64)

جدول ۱۰. مقایسه میانگین هموگلوبین A1c قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

P value	انحراف معیار	میانگین	A/C ratio
۰/۶۴	۱/۶	۷/۵	گروه مورد
	۱/۰	۷/۳	گروه شاهد

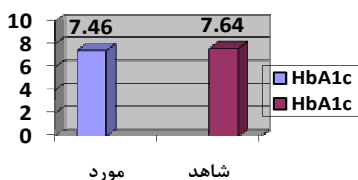


نمودار ۸. مقایسه میانگین هموگلوبین A1c قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

میانگین هموگلوبین A1c بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۱۱) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می شود میانگین هموگلوبین A1c بیماران در گروه مورد ۷/۴۶ و در گروه شاهد ۷/۶۴ می باشد. آزمون آماری T-Test نشان داد دو گروه از نظر میانگین هموگلوبین A1c بعد از تجویز دارو تفاوت معنی داری ندارند. (P=0.65)

جدول ۱۱. مقایسه میانگین هموگلوبین A1c بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

P-value	انحراف معیار	میانگین	A/C ratio
۰/۶۵	۱/۶۶	۷/۴۶	گروه مورد
	۱/۷۹	۷/۶۴	گروه شاهد

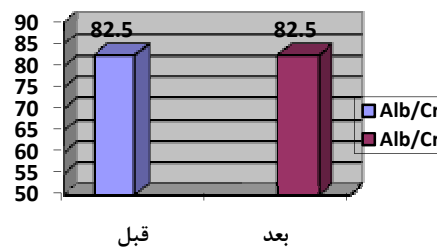


نمودار ۹. مقایسه میانگین هموگلوبین A1c بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

شاهد در جدول (۹) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می شود میانگین A/C ratio قبل از دادن دارونما ۸۲/۱۶ و بعد از دادن دارونما نیز ۸۲/۴۶ می باشد. همانطور که آزمون آماری Paired t-test نشان داده است در گروه شاهد از نظر میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio بعد از تجویز دارونما تغییر معنی داری مشاهده نشده است. (P=0.996)

جدول ۹. میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio قبل و بعد از تجویز دارونما در دو گروه شاهد

P-value	انحراف معیار	میانگین	A/C ratio
۰/۹	۴۳/۵	۸۲/۱۶	قبل مداخله
	۴۹/۰	۸۲/۴۶	بعد مداخله

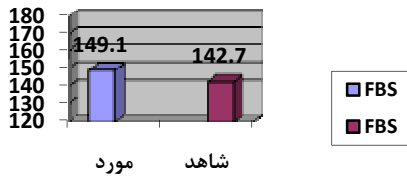


نمودار ۷. میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio قبل و بعد از تجویز دارونما در دو گروه شاهد

میانگین هموگلوبین A1c قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۱۰) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می شود میانگین هموگلوبین A1c بیماران در گروه مورد ۷/۳ و در گروه شاهد ۷/۶۴ می باشد. آزمون آماری T-Test نشان داد دو گروه از نظر میانگین هموگلوبین A1c قبل از تجویز دارو تفاوت معنی داری

جدول ۱۳. مقایسه میانگین قند خون ناشتا بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

P-value	انحراف معیار	میانگین	قند خون ناشتا
۰/۶۷	۵۳/۹	۱۴۹/۱	گروه مورد
	۶۱/۲	۱۴۲/۷	گروه شاهد

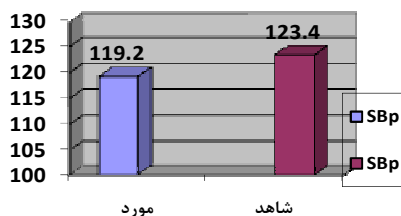


نمودار ۱۱. مقایسه میانگین قند خون ناشتا بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

میانگین فشار خون سیستولی قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۱۴) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می شود میانگین فشار خون سیستولی بیماران در گروه مورد ۱۱۹/۲ mmHg و در گروه شاهد ۱۲۳/۴ mmHg می باشد. آزمون آماری T-Test نشان داد دو گروه از نظر میانگین فشار خون سیستولی قبل از تجویز دارو تفاوت معنی داری ندارند. (P=0.4)

جدول ۱۴. مقایسه میانگین فشار خون سیستولی قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

P-value	انحراف معیار	میانگین	فشار خون سیستولی
۰/۴	۲۴/۲	۱۱۹/۲	گروه مورد
	۱۳/۸	۱۲۳/۴	گروه شاهد



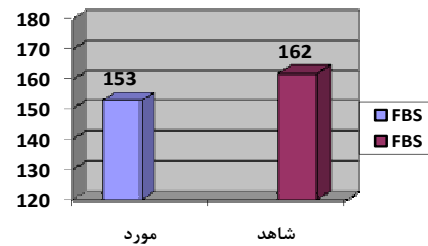
نمودار ۱۲. مقایسه میانگین فشار خون سیستولی قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

میانگین قند خون ناشتا قبل از تجویز Milk thistle

و دارونما در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۱۲) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می شود میانگین قند خون ناشتا بیماران در گروه مورد ۱۵۳ mg/dl و در گروه شاهد ۱۶۲ mg/dl می باشد. آزمون آماری T-Test نشان داد دو گروه از نظر میانگین قند خون ناشتا قبل از تجویز دارو تفاوت معنی داری ندارند. (P=0.2)

جدول ۱۲. مقایسه میانگین قند خون ناشتا قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

P-value	انحراف معیار	میانگین	قند خون ناشتا
۰/۲	۴۵	۱۵۳	گروه مورد
	۵۳	۱۶۲	گروه شاهد



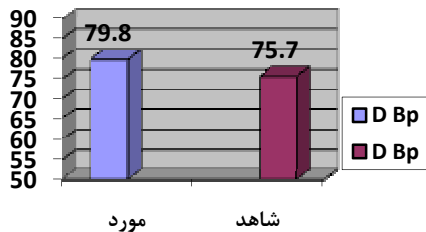
نمودار ۱۰. مقایسه میانگین قند خون ناشتا قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

میانگین قند خون ناشتا بعد از تجویز

Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۱۳) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می شود میانگین قند خون ناشتا بیماران در گروه مورد ۱۴۹/۱ و در گروه شاهد ۱۴۲/۷ می باشد. آزمون آماری T-Test نشان داد دو گروه از نظر میانگین قند خون ناشتا بعد از تجویز دارو تفاوت معنی داری ندارند. (P=0.67)

جدول ۱۶. مقایسه میانگین فشار خون دیاستولی قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

P-value	انحراف معیار	میانگین	فشار خون دیاستولی
۰/۵۹	۹/۵	۷۹/۸	گروه مورد
	۸/۷	۷۵/۷	گروه شاهد

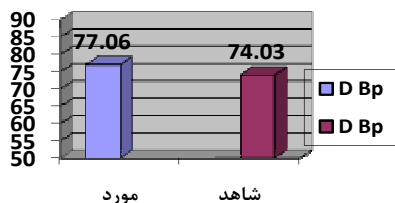


نمودار ۱۴. مقایسه میانگین فشارخون دیاستولی قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

میانگین فشار خون دیاستولی بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۱۷) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می شود میانگین فشار خون دیاستولی بیماران در گروه مورد ۷۷/۰۶ mmHg و در گروه شاهد ۷۴/۰۳ mmHg می باشد. آزمون آماری T-Test نشان داد دو گروه از نظر میانگین فشار خون دیاستولی بعد از تجویز دارو تفاوت معنی داری ندارند. (P=0.2)

جدول ۱۷. مقایسه میانگین فشارخون دیاستولی بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

P-value	انحراف معیار	میانگین	فشار خون دیاستولی
۰/۲	۸/۴	۷۷/۰۶	گروه مورد
	۱۱/۷۴	۷۴/۰۳	گروه شاهد

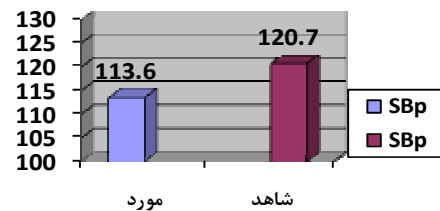


نمودار ۱۵. مقایسه میانگین فشار خون دیاستولی بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

میانگین فشارخون سیستولی بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۱۵) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می شود میانگین فشار خون سیستولی بیماران در گروه مورد ۱۱۳/۶۲ mmHg و در گروه شاهد ۱۲۰/۷۶ mmHg می باشد. آزمون آماری T-Test نشان داد دو گروه از نظر میانگین فشارخون سیستولی بعد از تجویز دارو تفاوت معنی داری ندارند. (P=0.2)

جدول ۱۵. مقایسه میانگین فشار خون سیستولی بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

P-value	انحراف معیار	میانگین	فشار خون سیستولی
۰/۲	۲۶/۷	۱۱۳/۶۲	گروه مورد
	۱۶/۰۴	۱۲۰/۷۶	گروه شاهد



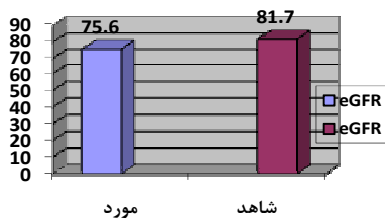
نمودار ۱۳. مقایسه میانگین فشار خون سیستولی بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

میانگین فشار خون دیاستولی قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۱۶) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می شود میانگین فشارخون دیاستولی بیماران در گروه مورد ۷۹/۸ mmHg و در گروه شاهد ۷۵/۷ mmHg می باشد. آزمون آماری T-Test نشان داد دو گروه از نظر میانگین فشارخون دیاستولی قبل از تجویز دارو تفاوت معنی داری ندارند. (P=0.59)

میانگین eGFR قبل و بعد از تجویز Milk thistle در گروه مورد در جدول (۲۰) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود میانگین eGFR بیماران در گروه مورد قبل از تجویز Milk thistle ۷۵/۶۵ و بعد از آن ۸۱/۷۴ می‌باشد. همانطور که آزمون آماری Paired t-test نشان داده است در گروه مورد از نظر میانگین eGFR بعد از تجویز دارو تغییر معنی‌داری مشاهده شده است. (P=0.001)

جدول ۲۰. مقایسه میانگین eGFR قبل و بعد از تجویز Milk thistle در گروه مورد

P-value	انحراف معیار	میانگین	eGFR
۰/۰۰۱	۱۷/۴۵	۷۵/۶۵	قبل
	۱۸/۸۴	۸۱/۷۴	بعد



نمودار ۱۸. مقایسه میانگین eGFR قبل و بعد از تجویز Milk thistle در گروه مورد

میانگین eGFR قبل و بعد از تجویز دارونما در گروه شاهد در جدول (۲۱) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود میانگین eGFR بیماران در گروه شاهد قبل از تجویز دارونما ۶۸/۹۸ و بعد از آن ۷۳/۵۲ می‌باشد.

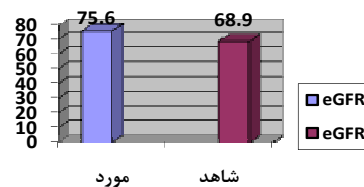
جدول ۲۱. مقایسه میانگین eGFR قبل و بعد از تجویز دارونما در گروه شاهد

P-value	انحراف معیار	میانگین	eGFR
۰/۰۷	۲۰/۳۳	۶۸/۹۸	قبل
	۲۳/۶۳	۷۳/۵۲	بعد

میانگین eGFR قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۱۸) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود میانگین eGFR بیماران در گروه مورد ۷۵/۶۵ و در گروه شاهد ۶۸/۹۸ می‌باشد.

جدول ۱۸. مقایسه میانگین eGFR قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

P-value	انحراف معیار	میانگین	eGFR
۰/۴	۱۷/۴۵	۷۵/۶۵	گروه مورد
	۲۰/۳۳	۶۸/۹۸	گروه شاهد

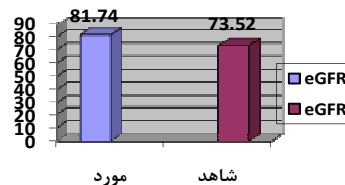


نمودار ۱۶. مقایسه میانگین eGFR قبل از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

میانگین eGFR بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه در جدول (۱۹) مقایسه شده است. همانطور که مشاهده می‌شود میانگین eGFR بیماران در گروه مورد ۸۱/۷۴ و در گروه شاهد ۷۳/۵۲ می‌باشد.

جدول ۱۹. مقایسه میانگین eGFR بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

P-value	انحراف معیار	میانگین	eGFR
۰/۲	۱۸/۸۴	۸۱/۷۴	گروه مورد
	۲۳/۶۳	۷۳/۵۲	گروه شاهد



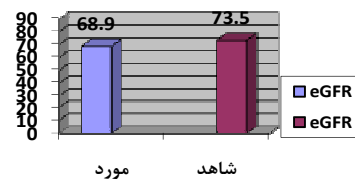
نمودار ۱۷. مقایسه میانگین eGFR بعد از تجویز Milk thistle و دارونما در دو گروه مورد مطالعه

باعث تاثیرات مضر سلولی و بافتی می‌شود. سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی بدن شامل non enzymatic micronutrient (شامل ویتامین‌های A, C, E, و ...) و آنزیمی شامل متالوآنزیمها گلوکاتایون پراکسیداز، گلوکاتایون ردوکتاز، سوپراکسیددیسموتاز با آنزیم‌های مختلف حاوی مس، روی و منگنز باعث پاکسازی رادیکالهای آزاد مضر می‌شود (۳). اسیداسکوربیک، توکوفرول، روتنوییدها که در سبزیجات و میوه جات موجودند و همچنین گیاهان دارویی دیگر سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی بدن می‌باشند. (۱۵) از گیاهان که در سالهای اخیر بحث زیادی بخصوص در مورد خاصیت داشتن آنتی‌اکسیدانی قوی است عصاره گیاه خار مریم می‌باشد.

- **Milk thistle**: دارویی گیاهی است که استفاده ۲۰۰۰ ساله دارد و حاوی چندین فلاوولیکنانها است که به مجموعه آنها سیلیمارین Silymarin گفته می‌شود که Free radical scavenger قوی و تثبیت کننده غشای سلولی و دارای خاصیت سلول‌زایی از طریق افزایش mRNA سلولی و Anti-Infelmatory و... است (۱۵).

سیلیمارین بطور مستقیم از طریق اثر بر ۷-گلوتامیل - سیترین سنتتاز باعث افزایش تولید گلوکاتایون داخل سلولی می‌شود و بطور غیرمستقیم با کنترل فعالیت آنزیم گلوکاتایون ردوکتاز و پراکسیداز باعث تنظیم فعالیت سیکل داخل سلولی گلوکاتایون می‌شود و ضمن کنترل Reactive oxygen species باعث بهبود عملکردهای T cell helper و کاهش TNF- α می‌شود (۱۶).

تحقیقات موید Renoprotective بودن سیلیمارین در کموتراپی بعد از سیس پلاتین، در مسمومیت با



نمودار ۱۹. مقایسه میانگین eGFR قبل و بعد از تجویز دارونما در گروه شاهد

همانطور که آزمون آماری Paired t-test نشان داده است در گروه شاهد از نظر میانگین eGFR بعد از تجویز دارونما تغییر معنی‌داری مشاهده نشده است. (P=0.07)

بحث و نتیجه گیری

هدف از انجام این مطالعه تعیین اثر Milk thistle در درمان نروپاتی دیابتی در افراد مورد مطالعه بود.

DM شایعترین بیماری متابولیک بوده و ۹۰٪ آنرا DM2 تشکیل می‌دهد (۸) و در دهه‌های اخیر شیوع آن افزایش یافته بطوریکه تخمین زده می‌شود در سال ۲۰۲۵، ۳۰۰ میلیون فرد دیابتی در سراسر جهان داشته باشیم. (۹) یکی از عوارض مزمن مهم آن نروپاتی دیابتی است. نروپاتی دیابتی به افزایش ترشح پروتئین در ادرار در غیاب علل دیگر با حضور دیابت گفته می‌شود.

استرس اکسیداتیو نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت نروپاتی دیابتی ایفا می‌کند که ناشی از افزایش تولید گونه‌های واکنش‌زای اکسیژن می‌باشد. هیپرگلیسمی مزمن از دو طریق مستقیم (متابولیسم گلوکز و اتواکسیداسیون) و غیرمستقیم (تشکیل AGES و رسپتورهایش) باعث افزایش تشکیل Reactive oxygen species می‌شود و آن بنوبه خود

آفلاتوکسین B1 و فومونیزین B1 و ... است و نتایج چشمگیری داشته است (۲۰ و ۱۹ و ۱۸ و ۱۷).

سیلیمارین در حال حاضر بطور وسیعی در اروپا جهت بیماریهای کبدی مصرف می شود و دارای اثرات درمانی بسیار زیادی است که به آن «یک کلید برای هزار قفل» اسم می برنند: "A key for the thousand lock" (۲۱) و دارای خواص و ویژگیهای زیر است: - ویژگیهای آنتی اکسیدانی قوی - باعث کاهش لیپیدهای کبدی - تاثیر بر روی لیپیدها و لیپوپروتئینهای پلاسمایی - تحریک تشکیل ریبوزوم و mRNA سلولی و در نتیجه ترمیم بافتی - اثر ضد التهابی - اثر ضد سرطانی - اثر ضد فیبروتیک و ضد سیروزی - ممانعت از فعالیت آنزیم سیتوکروم P450 - مانع تشکیل لوکوترنیها از طریق مهار آنزیم 5-لیپوآکسیژناز و در نتیجه محافظت در مقابل اولسرها - اثر کاهندگی کلسترول سرم از طریق مهار آنزیم HMG-COA - اثر محافظت کنندگی پوست در مقابل اشعه ماورابنفش (۲۱)

سیلیمارین تاکنون به شکل قرص، کپسول، پودر، ساشه، کرم، قطره، تتور عرضه شده است (۱۲).

جهت درمان بیماریهای کبدی سیلیمارین به صورت خوراکی 140mg و ۳-۲ بار در روز؛ و در درمان مسمومیت با آمانیتیا فالوئیدس انفوزیون وریدی سیلینین (یکی از اجزای تشکیل دهنده سیلیمارین) ۲۰ mg/kg در ۴ دوز منقسم روزانه توصیه شده است (۲۲).

در مطالعات مختلف حیوانی بر روی موش، خرگوش و سگ هیچ گونه اثرات سمی و عوارض جانبی دیده نشده است (۲۳). LD50 خوراکی در موش صحرائی ۱۰۰۰۰ mg/kg می باشد (۲۴).

میانگین میزان مصرف عصاره خارمریم به صورت خوراکی بین ۲-۰/۵ gr/day است. در نهایت با توجه به اینکه اجزای اصلی این دارو از خانواده فلاونوئیدها می باشند، با توجه به مطالعات مختلفی که بر روی انواع مختلف ترکیبات فلاونوئیدی صورت گرفته، استفاده از آنها عوارض جانبی اندکی در حیوان و انسان گزارش شده است. (۲۱) بنظر می رسد تداخل دارویی قابل پیش بینی و نگران کننده ای برای سیلیمارین وجود نداشته باشد. سیلیمارین بر سیستم آنزیمی P450 بی تاثیر است (۲۵).

نتایج این مطالعه نشان داد دو گروه از نظر میانگین سنی و توزیع جنسیتی تفاوت معنی داری با هم نداشتند ($P>0.05$). بنابراین فاکتور سن و جنس در نتایج مقایسه دو گروه تاثیر گذار نبود.

همچنین در گروه از نظر مدت ابتلا به دیابت و همچنین نوع داروهای مصرفی تفاوت معنی داری با هم نداشتند ($P>0.05$) بنابراین، این دو فاکتور نیز در نتایج مقایسه دو گروه تاثیر گذار نبودند.

نتایج این مطالعه نشان داد دو گروه از نظر میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio قبل از تجویز دارو و یا دارونما تفاوت معنی داری نداشتند بنابراین مقایسه این نسبت بعد از مداخله امکان پذیر بود.

پس از مداخله نتایج نشان داد که گرچه میانگین دفع آلبومین راندوم ادرار به صورت A/C ratio بعد از تجویز دارو بیشتر از قبل شده و حتی در مقایسه با گروه دارونما وضعیت بیماران بدتر شده ولی این تفاوت معنی دار نبود ($P>0.05$). ولی به نظر می رسد چنانچه تعداد نمونهها افزایش می یافت از نظر آماری این تفاوت معنی دار می شد. این می رساند که عصاره

مدت درمان و دوز درمانی است. در هر صورت بنا به نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد تجویز عصاره گیاه خار مریم به میزان ۱۴۰ mg/TDS در درمان نفروپاتی دیابتی نه تنها مفید نیست بلکه می‌تواند عملکرد کلیوی بیماران را از نظر دفع آلبومین راندوم ادرار بدتر نماید.

گیاه خار مریم در مدت ۳ ماه درمان وضعیت عملکرد کلیوی بیماران را از نظر دفع آلبومین راندوم ادرار بدتر نموده است. این نتیجه با نتایج سایر مطالعات صورت گرفته در این زمینه تفاوت دارد و این تفاوت یا بعلت تفاوت‌های بیولوژیکی ناشی از تفاوت در قومیت‌های مورد مطالعه است و یا بعلت تفاوت در

References

- Breyer JA. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20(6): 533-47.
- Hostetter TH. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM, Rector FC, editors. *Brenner and Rector's The Kidney*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 1377-402.
- Milovanceva-Popovska M, Dzikova S. Progression of diabetic nephropathy: value of intrarenal resistive index (RI). *Prilozi* 2007; 28(1): 69-79.
- DiMario C, Dudek D, Piscione F. Diabetic nephropathy in patients with diabetic melitus. *Lancet* 2008; 371: 559.
- Cannon CP, Murphy SA. Early diabetic nephropathy in Type 2 diabetes. *Am J Cardiol* 2001; 88: 831.
- Drobatz KJ, Hess RS. Outcome of patients with diabetic nephropathy: (1993-2003). *J Vet Intern Med* 2006; 20(3): 547-55.
- Kayima JK, Omonge EO, Oyoo GO. Diabetic nephropathy: risk factors, mechanisms and management strategies in sub-Saharan Africa: a review. *East Afr Med J* 2006; 82(12 Suppl): S197-203.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414(6865): 782-7.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9): 1414-31.
- Medscap today - Diabetes care; joryel Gross MD; Mirelajde Azevedo MD Sandra P Silveriro, MD; Luis Henrique canani, MD; Marialuiza Caramori, MD; themis zelmanovitz, MD, Authors & Disclosures Published, 1, 24, 2005.
- Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55(1): 1-28.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(6865): 813-20.
- Nakhjavani M. Oxidative stress and diabetes mellitus. *Proceeding of the 2nd Iranian congress of Endocrine & Metabolism*; 2009. April 22-24; Isfan, Iran.
- Ha H, Lee HB. Oxidative stress in diabetic nephropathy: Basic and clinical information. *Current Diabetes Reports* 2001; 1(3): 282-7.
- Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(17): 7915-22.
- Soto CP, Perez BL, Favari LP, Reyes JL. Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the rat by silymarin. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1998; 119(2): 125-9.
- Manna SK, Mukhopadhyay A, Van NT, Aggarwal BB. Silymarin suppresses TNF-induced activation of NF-kappa B, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis. *J Immunol* 1999; 163(12): 6800-9.
- Gaedeke J, Fels LM, Bokemeyer C, Mengs U, Stolte H, Lentzen H. Cisplatin nephrotoxicity and protection by silibinin. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(1): 55-62.
- Rastogi R, Srivastava AK, Rastogi AK. Long term effect of aflatoxin B(1) on lipid peroxidation in rat liver and kidney: effect of picroliv and silymarin. *Phytother Res* 2001; 15(4): 307-10.
- He Q, Kim J, Sharma RP. Silymarin protects against liver damage in BALB/c mice exposed to fumonisin B1 despite increasing accumulation of free sphingoid bases. *Toxicol Sci* 2004; 80(2): 335-42.
- Naderi MM, Oliazadeh N, Jamshidi AA, Ahmadi Ashtiani HR, Jafarzadeh M, Taheri Boroujerdi M, et al. A key to thousand unlock: Comprehensive review of herbal medicine (Silymarin) and Introducing of Silybum

- marianum. Tehran: Noavar; 2007.
22. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. 36th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
23. Albrecht M, Frerick H, Kuhn U. Therapy of toxic liver pathologies with Legalon. Z Klin Med 1992; 47(87): 92.
24. Abascal K, Yarnell E. The many faces of silybum marianum (Milk thistle) Part 2-clinical uses, safety and types of preparations. Alternative and Complementary Therapies 2003; 251-6.
25. Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. Pharmacol Rev 2000; 52(4): 673-751.

The Effect of Milk Thistle Extract in the Treatment of Diabetic Nephropathy*

Hassan Rezvanian MD¹, Ali Kachuei MD¹, Ali Mirzapour²

Abstract

Background: Milk thistle has antioxidative effects and may improve renal performance. Our study investigated whether Milk thistle improve renal performance in patients with type II diabetes mellitus nephropathy.

Methods: In this clinical trial study, after ethics committee approval, 65 Patients with type II diabetes mellitus were enrolled into a randomized simple sampling, prospective, double-blinded study. In the case group, was gave Milk thistle and control group was given placebo. We measured urine albumin/cratinine (A/C) ratio and eGFR before and after intervention. The gathered data were analyzed by t and paired-t tests. $P < 0.05$ was regarded as significant level.

Finding: The groups were well matched for age, sex, and duration of diabetes. The mean age was 55.9 ± 6.5 and 57.7 ± 7.7 years in case and control groups, respectively. There was not any significant difference between A/C ratio in case and control groups after intervention ($P > 0.05$); but in case group, after intervention A/C ratio was worse than before it ($P < 0.05$).

Conclusion: The results suggest that Milk thistle did not improve the renal performance in patients with type II diabetes mellitus.

Keywords: Milk thistle, Diabetic nephropathy, Treatment, Renal performance.

*This paper derived from a medical Doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Endocrinology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Medical Student, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding author: Hassan Rezvanian MD, E-mail: rezvanian@med.mui.ac.ir