

## بررسی اثر میوه هندوانه ابوجهل [*Citrullus colocynthis* (L.) Schrad.] بر کاهش قند خون در بیماران دیابتی نوع دوم: کارآزمایی بالینی دو سو کور

حسن فلاح حسینی<sup>۱\*</sup>، رامین حشمت<sup>۲</sup>، باقر لاریجانی<sup>۳</sup>، حسین فخرزاده<sup>۴</sup>، زهرا جعفری آذر<sup>۵</sup>، فرزانه درویش زاده<sup>۶</sup>،  
مظاهر رحمانی<sup>۷</sup>، امیر هوشنگ شیخ سامانی<sup>۸</sup>

۱- استادیار پژوهش، گروه فارماکولوژی و طب کاربردی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی

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

۳- استاد، گروه بیماری‌های داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- استادیار قلب و عروق، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵- استادیار، گروه داروسازی صنعتی، دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی تهران

۶- پزشک عمومی، محقق مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۷- کارشناس آزمایشگاه، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۸- کارشناس ارشد بیوشیمی، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

\* آدرس مکاتبه: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، خیابان قدس، خیابان بزرگمهر غربی، شماره ۹۷

صندوق پستی: ۱۴۴۶-۱۳۱۴۵، تلفن: ۶۶۹۵۰۴۴۷، ۶۶۶۶۲۱۷۹ (۰۲۱)، نامبر: ۶۶۶۶۵۵۴ (۰۲۱)

پست الکترونیک: huseini\_fallah@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۱/۲۳

تاریخ تصویب: ۸۴/۵/۳۱

### چکیده

مقدمه: هندوانه ابوجهل توسط بسیاری از عطاری‌ها به بیماران دیابتی جهت قند خون تجویز می‌شود ولی اطلاعات علمی بالینی معتبر در مورد اثر ضد دیابتی و سمیت این گیاه وجود ندارد.

هدف: هدف این طرح بررسی اثر ضد دیابتی، عوارض جانبی و سمیت هندوانه ابوجهل روی بیماران دیابتی نوع دوم می‌باشد. مواد و روش‌ها: دو گروه ۲۵ نفری بیماران دیابتی نوع دوم به شکل تصادفی به مدت ۲ ماه تحت درمان با هندوانه ابوجهل و دارونما قرار گرفتند. گروه اول علاوه بر داروهای خوراکی معمول خود، ۳ عدد کپسول ۱۰۰ میلی‌گرمی هندوانه ابوجهل سه بار در روز همراه با غذا و گروه دوم به طور مشابه کپسول دارونما دریافت کردند. بیماران هر دو گروه از نظر میزان مارکرهای سرولوژیکی از قبیل میزان هموگلوبین گلیکوزیله خون و میزان قند، کلسترول، **HDL**، **LDL**، تری‌گلیسرید، **SGPT**، **SGOT**، **BUN**، **ALK** و کراتینین خون در حالت ناشتا قبل و در پایان مطالعه آزمایش شدند.

نتایج: در گروه هندوانه ابوجهل میانگین میزان **HbA<sub>1c</sub>** خون به طور معنی‌داری از ۱۰/۴ درصد به ۹/۰ درصد کاهش یافت. در گروه دارونما میانگین میزان هموگلوبین گلیکوزیله خون قبل و بعد از درمان تغییر معنی‌داری نداشت. در گروه هندوانه ابوجهل میانگین میزان قند خون ناشتا قبل از درمان ۱۸۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به طور معنی‌داری به ۱۷۴ کاهش یافت. در بیماران گروه دارونما میانگین میزان قند خون ناشتا قبل و بعد از درمان تغییر معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: تجویز مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز هندوانه ابوجهل به بیماران دیابتی نوع دوم موجب کاهش میزان **HbA<sub>1c</sub>** و قندخون ناشتا در این بیماران شد. تجویز این میزان دوز به مدت ۲ ماه به این بیماران بدون هیچ‌گونه عوارض جانبی گوارشی، کبدی و کلیوی بود. جهت اطمینان بیشتر آزمایش این دوز هندوانه ابوجهل بر روی تعداد زیادتری بیمار در مدت طولانی‌تر پیشنهاد می‌شود.

کل واژگان: هندوانه ابوجهل، دیابت، گیاهان دارویی کارآزمایی بالینی



## مقدمه

میوه هندوانه ابوجهل<sup>۱</sup> که به حنظل معروف است دارای خواص مسهلی بسیار قوی است. تجویز دوز بالای این گیاه دارویی موجب اسهال، دل‌پیچه دردناک و در دوز بالاتر موجب اسهال خونی در انسان می‌شود [۱،۲]. در حیوانات آزمایشگاهی دوز بیش از حد و کشنده آن موجب ایست قلبی و مرگ حیوان می‌شود [۳،۴،۵،۶]. پوسته میوه این گیاه حاوی ترکیب تلخی به نام کولوسیتین و کولوسیتین و ترکیبات دیگری شامل فیتواسترول‌های گلیکوزیدی، گام، پکتین، آلبومینوئیدها و غیره می‌باشد [۷،۸،۹]. حدود ۷۰ درصد از وزن خشک میوه گیاه را هسته تشکیل می‌دهد که خواص دارویی ندارد. هندوانه ابوجهل توسط بسیاری از عطاری‌ها در اکثر شهرهای ایران با دوزهای متفاوت به بیماران دیابتی جهت کاهش قند خون تجویز می‌شود ولی اطلاعات علمی بالینی معتبر روی اثر ضد دیابتی و دوز سمی این گیاه وجود ندارد. این در حالی است که تعداد محدودی مقاله منتشر شده است و اثر ضد دیابتی این گیاه را روی حیوانات آزمایشگاهی گزارش نموده‌اند [۱۰،۱۱،۱۲].

## مواد و روش‌ها

**تهیه شکل دارویی هندوانه ابوجهل و دارونما:** گیاه هندوانه ابوجهل در مزرعه تحقیقاتی پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی کشت داده و میوه رسیده جمع‌آوری و خشک گردید. میوه خشک گیاه به صورت پودر درآورده و فرمولاسیون کپسول ۱۰۰ میلی‌گرمی از آن انجام شد. کپسول‌ها به صورت بسته‌بندی‌های ۹۰ عددی تهیه گردید. کپسول دارونما در شکل و رنگ مشابه ولی بدون داروی گیاهی ساخته و در بسته‌بندی‌های ۹۰ عددی تهیه شد.

**روش اجرای طرح:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی<sup>۲</sup> به شیوه دو سویه کور<sup>۳</sup> در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه تهران و واحد دیابت بیمارستان شریعتی اجرا شد.

تعداد ۵۰ بیمار دیابتی مراجعه‌کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان شریعتی انتخاب و جهت کارآزمایی بالینی به صورت

تصادفی در دو گروه ۲۵ نفری دارونما و ۲۵ نفری هندوانه ابوجهل تقسیم شدند. در این مطالعه تنها بیماران دیابتی نوع دوم بر اساس معیارهای ADA با سن ۶۰-۴۰ سال دارای قند خون ناشتا کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و حداقل مدت زمان دو سال ابتلا به دیابت انتخاب شدند [۱۳]. بیماران که مبتلا به عفونت‌های جانبی و بیماری‌های قلبی - عروقی و خانم‌های باردار و شیرده وارد طرح نگردیدند.

برای هر بیمار پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات شخصی، داروهای مصرفی، سایر بیماری‌ها، سابقه خانوادگی بیماری‌ها و ... تکمیل گردید. همچنین به منظور حفظ ملاحظات اخلاقی با توضیح تاثیر و عوارض احتمالی دارو، رضایتنامه‌ای تنظیم و به امضای بیماران رسید. به بیماران گروه هندوانه ابوجهل بعد از ورود به مطالعه روزانه ۳ عدد کپسول هندوانه ابوجهل ۱۰۰ میلی‌گرمی و به گروه دارونما روزی ۳ عدد کپسول دارونما تجویز شد. در طول مدت این مطالعه که دو ماه بود، بیماران از نظر عوارض جانبی احتمالی که عمده‌ترین آنها اسهال بود با پزشک در ارتباط بودند. کپسول و جعبه دارو و دارونما از نظر ظاهر مشابه بوده و با کد مخصوص مشخص و توسط منشی پزشک بدون آگاهی از نوع آنها و براساس جدولی که از پیش طراحی شده به بیماران معرفی شده داده و کد مخصوص در پرونده مریض درج می‌شد.

بیماران هر دو گروه از نظر میزان هموگلوبین گلیکوزیله و میزان قند، کلسترول، LDL، HDL، تری‌گلیسرید، SGOT، SGPT، BUN، ALK و Creatinine خون در حالت ناشتا قبل و در پایان مطالعه آزمایش شدند. کلیه آزمایش‌ها با استفاده از کیت استاندارد در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی تهران در بیمارستان شریعتی انجام شد.

## آنالیز آماری داده‌ها

اطلاعات جمع‌آوری شده و اعداد خام وارد نرم‌افزار آماری کامپیوتری SPSS شد و سپس میانگین انحراف معیار به دست آمد. برای مقایسه میان متغیرها گروه تحت درمان در مقایسه با گروه کنترل با توجه به نوع توزیع متغیر از آزمون‌های

<sup>1</sup> *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad.

<sup>2</sup> Randomized Clinical Trial

<sup>3</sup> double-blind



بعد از ۲ ماه درمان این میزان به  $2/4 \pm 9/0$  کاهش یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این کاهش معنی دار است. در بیماران گروه دارونما میزان  $HbA_{1c}$  خون قبل از درمان  $1/9 \pm 9/1$  درصد بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به  $1/6 \pm 9/1$  افزایش یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این افزایش معنی دار نبوده است.

**قند خون ناشتا:** در بیماران گروه هندوانه ابوجهل میزان قند خون ناشتا قبل از درمان  $189 \pm 57$  میلی گرم در دسی لیتر بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به  $174 \pm 64$  کاهش یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این کاهش معنی دار است.

در بیماران گروه دارونما میزان قند خون ناشتا قبل از درمان  $172 \pm 44$  میلی گرم در دسی لیتر بود که بعد از ۲ ماه درمان این میزان به  $177 \pm 62$  افزایش یافت. آنالیز آماری حاکی از آن بود که این افزایش معنی دار نبوده است.

**آزمایش های بیوشیمیایی:** همچنین در هر دو گروه بیماران میزان کلسترول،  $HDL$ ،  $LDL$ ، تری گلیسرید،  $SGPT$ ،  $SGOT$ ،  $BUN$ ،  $ALK$  و کراتینین خون در حالت ناشتا در پایان مطالعه در مقایسه با شروع مطالعه تغییرات معنی داری نداشتند.

پارامتریک و غیرپارامتریک مناسب استفاده شد. مقادیر قبل و بعد از درمان در هر یک از گروه ها با استفاده از آزمون های زوج مقایسه شدند و  $p < 0/05$  به عنوان سطح اختلاف معنی دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

در این مطالعه بیماران مصرف کننده دارو و دارونما از مصرف آن اعلام رضایت نموده و عنوان کردند که مصرف این دارو برای آنها مشکلات گوارشی نداشته است. تعداد ۴ نفر از بیماران در گروه هندوانه ابوجهل مبتلا به اسهال خفیف شده که با ادامه درمان این مشکلات رفع شد. در گروه دارونما تعداد ۴ بیمار مرد و ۲۱ بیمار زن با میانگین سن ۵۵ سال و در گروه هندوانه ابوجهل تعداد ۷ بیمار مرد و ۱۸ بیمار زن با میانگین سن ۵۳ سال وجود داشت.

در این مطالعه میانگین نتایج آزمایش ها روز اول و روز بعد از دو ماه تجویز داروی هندوانه ابوجهل و دارونما در هر گروه در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

**هموگلوبین گلیکوزیله:** در بیماران گروه هندوانه ابوجهل میزان  $HbA_{1c}$  خون قبل از درمان  $10/36 \pm 1/9$  درصد بود که

جدول شماره ۱- میزان مارکهای سرولوژیکی خون در حالت ناشتا در بیماران گروه هندوانه تلخ و گروه دارونما

مارکهای سرولوژیکی	هندوانه ابوجهل		دارونما	
	شروع	بعد از دو ماه	شروع	بعد از دو ماه
Glucose (mg/dl)	$189 \pm 57$	$174 \pm 64^*$	$172 \pm 44$	$177 \pm 62$
HbA1c (%)	$10/4 \pm 1/9$	$9/0 \pm 2/4^*$	$9/1 \pm 1/9$	$9/1 \pm 1/6$
Total cholesterol (mg/dl)	$218 \pm 37$	$205 \pm 40$	$195 \pm 43$	$218 \pm 37$
LDL cholesterol (mg/dl)	$132 \pm 28$	$118 \pm 46$	$109 \pm 24$	$115 \pm 31$
HDL cholesterol (mg/dl)	$69 \pm 20$	$63 \pm 17$	$66 \pm 21$	$56 \pm 18$
Triglycerid (mg/dl)	$171 \pm 74$	$170 \pm 40$	$193 \pm 83$	$216 \pm 97$
BUN (mg/dl)	$13/5 \pm 3/1$	$15/7 \pm 4/7$	$15/0 \pm 3/8$	$14/7 \pm 3/5$
Creatinine (mg/dl)	$0/9 \pm 0/1$	$0/9 \pm 0/2$	$0/9 \pm 0/1$	$0/9 \pm 2/5$
SGOT (U/L)	$26 \pm 8$	$28 \pm 7$	$28 \pm 6$	$29 \pm 5$
SGPT (U/L)	$35 \pm 7$	$31 \pm 11$	$33 \pm 12$	$33 \pm 8$
ALK (IU/L)	$183 \pm 52$	$171 \pm 43$	$165 \pm 62$	$175 \pm 60$

\*  $p < 0/05$  میانگین میزان قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله بعد از دو ماه درمان در گروه هندوانه ابوجهل در مقایسه با شروع مطالعه و در مقایسه با گروه دارونما به طور معنی داری کاهش یافت.



## بحث

بالا می‌تواند عاملی در جهت بهبود متابولیسم قند خون و در نتیجه کاهش آن باشد.

در بیماران دیابتی اسید چرب آزاد موجب آزادسازی رادیکال آزاد اکسیژن و در نتیجه استرس اکسیداسیون می‌شود [۱۶] این اختلالات متابولیسمی به طور مستقیم موجب افزایش مقاومت به انسولین در سلول‌های بدن و همچنین کاهش ترشح انسولین می‌شود [۱۷، ۱۸، ۱۹]. خواص آنتی‌اکسیدانی و مهار اکسیداسیون چربی توسط هندوانه ابوجهل ممکن است در بهبود اختلالات متابولیسمی بیماران دیابتی موثر باشد [۲۰، ۲۱]. در رابطه با این اثر گزارش شده است که گیاهان دارویی و دیگر ترکیبات با خواص آنتی‌اکسیدانی با مهار رادیکال آزاد و اکسیداسیون چربی موجب بهبود اختلالات متابولیسمی از بیماران دیابتی می‌شوند [۲۲، ۲۳].

عوارض جانبی هندوانه ابوجهل در مطالعات انسانی و حیوانی گزارش شده است که شامل اختلالات کبدی و بیش از همه گوارشی که شامل اسهال و دل‌پیچه دردناک با تجویز دوز بالا همراه با اسهال خونی و دوز کشنده موجب مرگ می‌شود [۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۱۰]. ولی در این مطالعه در بیماران دیابتی با مصرف هندوانه ابوجهل با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز هیچ‌گونه عوارض گوارشی مشاهده نشد. به علاوه میزان آنزیم‌های کبدی و میزان کراتینین خون و اوره نیتروژن‌دار با تجویز هندوانه ابوجهل تغییر نیافت که حاکی از سلامتی دارو در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز می‌باشد.

**نتیجه‌گیری:** نتیجه کلی آنکه تجویز میزان ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز هندوانه ابوجهل به بیماران دیابتی نوع دوم موجب کاهش میزان  $HbA_{1C}$  و قندخون ناشتا در این بیماران شد. تجویز این میزان دوز به مدت ۲ ماه به این بیماران بدون هیچ‌گونه عوارض جانبی گوارشی، کبدی و کلیوی بود. جهت اطمینان بیشتر آزمایش این دوز هندوانه ابوجهل روی تعداد بیشتر بیمار در مدت طولانی‌تر پیشنهاد می‌شود.

این مطالعه اولین مطالعه‌ای است که در آن تاثیر هندوانه ابوجهل که در طب سنتی جهت کاهش قند خون تجویز می‌شود در درمان بیماران مبتلا به دیابت نوع دوم که تحت درمان با داروی خوراکی ضددیابت هستند مورد بررسی قرار گرفت. اگر چه اطلاعات علمی بالینی معتبر روی اثر ضددیابتی این گیاه وجود ندارد ولی این گیاه توسط بسیاری از عطاری‌ها به بیماران دیابتی تجویز می‌شود. تعداد محدودی مقاله اثر ضددیابتی این گیاه روی حیوانات آزمایشگاهی گزارش نموده‌اند [۱۰، ۱۱، ۱۲]. هندوانه ابوجهل اثر مسهلی شدید دارد و مصرف دوز بالای آن در انسان موجب درد شدید گوارشی و اسهال خونی و تجویز دوز بالای آن در حیوانات موجب مرگ آنان می‌شود [۳، ۴، ۵، ۶]. لذا در این طرح علاوه بر بررسی اثر ضددیابتی، عوارض جانبی گوارشی و سمیت آن روی کبد و کلیه نیز بررسی شد.

در این تحقیق تجویز هندوانه ابوجهل با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز به بیماران دیابتی به طور معنی‌داری موجب کاهش میزان قند خون ناشتا و غلظت هموگلوبین گلیکوزیله در آنها شد. اگرچه مکانیسم اثر هندوانه ابوجهل و ماده موثر موجود در آن که باعث کاهش میزان قند خون شده است مشخص نیست، ولی در یک مطالعه آزمایشگاهی هندوانه ابوجهل موجب افزایش ترشح انسولین از سلول‌های لوزالمعده شده است [۱۲]. اثربخشی تجویز هندوانه ابوجهل در محافظت از سلول‌های لوزالمعده گزارش شده است. در این گزارش ادعا شده است که تجویز استرپتوزوتوسین به حیوانات آزمایشگاهی با ایجاد رادیکال آزاد اکسیژن سلول‌های لوزالمعده را نابود می‌کند و موجب افزایش قند خون می‌شود. هندوانه ابوجهل از اثر مخرب استرپتوزوتوسین روی سلول‌های لوزالمعده پیشگیری می‌کند [۱۴، ۱۵]. تاثیر مثبت هندوانه ابوجهل در محافظت از سلول‌های لوزالمعده و پیشگیری از اختلالات متابولیسمی ناشی از قند خون

## منابع

1. Goldfain D, Lavergne A, Galian A, Chauveinc L and Prudhomme F. Peculiar acute toxic colitis

after ingestion of colocynth: a clinicopathological study of three cases. *Gut*. 1989; 30: 1412-1418.



2. Al Faraj S. Haemorrhagic colitis induced by *Citrullus colocynthis*. *Annual. Tropen. Parasitology*. 1995; 89, 695 – 696.
3. Al-Yahya MA, AL-Farhan AH and Adam SE. Preliminary toxicity study on the individual and combined effects of *Citrullus colocynthis* and *Nerium oleander* in rats. *Fitoterapia*. 2000; 71: 385 - 391.
4. Diwan FH, Abdel-Hassan Ia and Mohammed ST. Effect of saponin on mortality and histopathological changes in mice. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2000; 6: 345 - 351.
5. Bakhiet AO and Adam SEI. An estimation of *Citrullus colocynthis* toxicity for chicks. *Vet. Hum. Toxicol*. 1995; 37: 356-359.
6. Elawad AA, Abdel Bari EM, Mahmoud OM, Adam SE. The effect of *Citrullus colocynthis* on sheep. *Vet. Hum. Toxicol*. 1984; 26 (6): 481-485.
7. Wasfi IA. Some pharmacological studies on *Citrullus colocynthis*. *Journal of herbs, spices and medical plants* 1994; 2: 65-79.
8. Afifia MD, Sayed MS and Balbaa SI. Nitrogenous bases of different organs of *Citrullus colocynthis*. *Planta Medica*. 1973; 24: 260-265.
9. Darwish SM, Balbaa ST and Afifi MS. The glycosidal content of the different organs of *Citrullus colocynthis*. *Planta Medica*. 1974; 26: 293–298.
10. Ziyat A, Legssyer A, Mckhfi H, Dassouli A, Serhrouchni M and Benjelloum W. Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental morocco. *J. Ethnopharmacol*. 1997; 58: 45-54.
11. Abdel-Hassan IA, Abdel-Barry JA and Tariq Mohammeda S. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *J. Ethnopharmacol*. 2000; 71: 325-330.
12. Nmila R, Gross R, Rchid H, Roye M, Manteghetti M, Petit P, Tijane M, Ribes G and Sauvair Y. Insulinotropic effect of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. *Planta Med*. 2000; 66: 418 - 423.
13. American diabetes Association. Screening for type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26 (S1): S21-S24.
14. Ramachandran B, Ravi K, Narayanan V, Kandaswamy M and Subramanian S. Protective effect of macrocyclic binuclear oxovanadium complex on oxidative stress in pancreas of streptozotocin induced diabetic rats. *Chem. Biol. Interact*. 2004; 149 (1): 9-21.
15. Al-Ghaithi F, El-Ridi MR, Adeghate E, Amiri MH. Biochemical effects of *Citrullus colocynthis* in normal and diabetic rats. *Mol. Cell Biochem*. 2004; 261: 143-149.
16. McGarry JD. Banting Lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002; 51, 7–18.
17. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*. 1997; 46: 3–10.
18. Rosen P, Nawroth PP, King G, Moller W, Tritschler HJ and Packer L. The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association, and the German Diabetes Society. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2001; 17: 189–212.
19. Paolisso G and Giugliano D. Oxidative stress and insulin action. Is there a relationship? *Diabetologia*. 1996; 39: 357 – 363.
20. Barth A, Muller D and Durring K. In vitro investigation of a standardized dried extract of *Citrullus colocynthis* on liver toxicity in adult rats. *Exp. Toxicol. Pathol*. 2002; 54: 223-230.
21. Gebhardt R. Antioxidative, antiproliferative and biochemical effects in HepG2 cells of a homeopathic remedy and its constituent plant tinctures tested separately or in combination. *Arzneimittelforschung*. 2003; 53: 823-830.
22. Soto CP, Perez BL, Favari LP and Reyes JL. Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the rat by silymarin. *Comparative pharmacology & Toxicology*. 1998; 119: 125-129.
23. Packer L, Rosen P, Tritschler H, King GL and Azzi A (Eds): *Antioxidants and Diabetes Management*. New York, Marcel Dekker, 2000.

