



MILK THISTLE

(SYLIBUM MARIANUM SEED EXTRACT)

80% SILIMARINA



Hepatoprotetor
Citoprotetor
Antioxidante
Regulador Metabólico
Colagogo e Colerético
Antiinflamatório
Antifibrinogênico



MILK THISTLE

(SYLIBUM MARIANUM SEED EXTRACT)

80% SILIMARINA

NOME CIENTÍFICO: *Sylibum marianum*

NOME COMUM: Milk Thistle

FAMÍLIA: Asteraceae

PARTE UTILIZADA: Sementes

RAIO DE EXTRAÇÃO: 160:1

CONSTITUINTE QUÍMICO PRINCIPAL: Silymarin / Silibinin / Isosilybin

DOSAGEM USUAL: 200 mg, 3 vezes ao dia, junto com as principais refeições
NÃO É NECESSÁRIO O USO DE FATOR DE CORREÇÃO

1) INTRODUÇÃO

1.1 *Sylibum marianum*

Originário do Sul da Europa, Norte da África e Ásia Menor, sendo bem aclimatadas nas Américas do Sul e do Norte e Sul da Austrália. Conhecido também como *Cardus marianus*, é uma planta anual ou bianual pertencente à família Asteraceae. Cresce de 30 - 200 cm de altura e possui no geral a forma cônica. Sua haste é sulcada e mais ou menos felpuda com tronco oco. Suas folhas são oblongas, lanceoladas com bordas espinhosas de coloração verde com veios brancos aparentes. Suas cabeças de flores são roxas e medem de 4 - 12 cm de comprimento e largura. Florescem de Junho a Agosto no Norte ou de Dezembro a Fevereiro no Hemisfério Sul. Suas sementes maduras são as partes utilizadas como medicinal. Tem sido utilizada como medicamento para seres humanos desde o século IV antes de Cristo, contra náuseas, mordidas de serpentes, distúrbios menstruais e como indutores da lactação. A partir do século XVI passou a ser utilizada para doenças hepatobiliares, revitalizada na Europa a partir dos anos 60 e hoje é utilizada com esta indicação em todo o mundo. [1], [2]



MILK THISTLE

(SYLIBUM MARIANUM SEED EXTRACT)

80% SILIMARINA

1.2 Silimarina e Mecanismo de Ação

A silibinina ou silibinin é o componente mais ativo da silimarina (*Silybum marianum*) uma mistura de flavonóides polifenólicos que possui efeitos antiinflamatórios, citoprotetores, antifibróticos e anticarcinogênicos.

Seu mecanismo de ação ainda está por ser definitivamente determinado e provavelmente é multifatorial como revisado recentemente por Saller et al. e Abe-navoli et al.

Estes autores identificaram a partir de estudos experimentais, que a ação hepatoprotetora da Silimarina é encontrada em cinco sítios:

- (1) atividade antioxidante contra peroxidação de lipídios por retirar espécies reativas de oxigênio e aumentar a quantidade de Glutation;
- (2) habilidade de regular a permeabilidade da membrana dos hepatócitos aumentando sua defesa contra a agressão de xenobióticos;
- (3) ação antiinflamatória agindo sobre o receptor do TNF-alfa, diminuindo a ação pró-inflamatória de diversos agentes agressores;
- (4) aumento da síntese proteica por estímulo da RNA-polimerase I, e esta propriedade promoveria a regeneração hepática tão importante na defesa do órgão contra doenças agudas e crônicas;
- (5) diminuição da ativação das células estreladas, promovendo uma ação anti-fibrogênica.

[3], [4]



MILK THISTLE

(SYLIBUM MARIANUM SEED EXTRACT)

80% SILIMARINA

2) ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS:

2.1 Atividade Antioxidante

O efeito antioxidante de silibina foi demonstrado em todas as células estudadas. Silibina atua como um antioxidante, porque inibe a formação de radicais, liga-se a algumas espécies de radicais livres, interfere com a peroxidação lipídica das membranas (e, por conseguinte, modula a permeabilidade da membrana) e aumenta o teor intracelular de substâncias removedoras de radicais livres. De fato, na presença de stress oxidativo e nitrosativo, a silibina inibe a formação de radicais superóxido e de óxido nítrico (NO), aumentando o conteúdo de ATP através da fosforilação da ADP e diminuindo o teor de malondialdeído (MDA). Estes resultados, que são dependentes da dose, foram documentadas em células isoladas de ratos do tipo Kupffer, hepatócitos, células HepG2, mitocôndrias isoladas a partir de hepatócitos de ratos, e em modelos de isquemia-reperfusão do fígado de ratos. Estudo realizado em fígados de camundongos (dano induzido), verificou-se que após uma hora de administração intragástrica de um conjugado silibina (0,6 g / kg de peso corporal) + fosfatidilcolina, o teor de silibina em microsomas medidos utilizando um ensaio HPLC específico foi de aproximadamente 2,5 ng / mg de proteína, o que corresponde a uma concentração final de 10 mmol / L de silibina. Nestas condições, a peroxidação de lípidos, a permeabilidade mitocondrial e da respiração, e os potenciais de membrana, assim como a morte celular foram revertidas por silibina, particularmente pelo conjugado silibina + fosfatidilcolina. [5], [6], [7], [8]



MILK THISTLE

(SYLIBUM MARIANUM SEED EXTRACT)

80% SILIMARINA

2.2 Atividade Antiinflamatória

Em termos gerais, a silimarina e silibina interferem com a cascata de transdução de NF-kB-controlado. NF-kB é um complexo protéico que controla a transcrição de DNA. NF-kB é encontrada em quase todos os tipos de células animais e está envolvida em respostas celulares a estímulos tais como o stress, citocinas, radicais livres, radiação ultravioleta, LDL oxidado e de antígenos virais ou bacterianos. NF-kB desempenha um papel chave na regulação da resposta imune à infecção. Em células não estimuladas, o NF-kB é sequestrado no citoplasma através da interação com uma proteína inibidora de $B \kappa \alpha$ (I κ B α). Após a ativação do stress oxidativo, o NF-kB dissocia I κ B α e I κ B α é degradada. NF-kB transloca-se para o núcleo e, por meio de fosforilação da quinase, leva à ativação de genes que suportam a inflamação. Silibina foi demonstrada por inibir a ativação do NF-kB e a translocação através da supressão da fosforilação e degradação I κ B α . Num modelo de lesão hepática aguda em que os ratinhos foram tratados com concanavalina A, silibina reduziu os níveis plasmáticos de transaminases e o teor de citocinas pró-inflamatórias no plasma e fígado, inibiram a ativação de NF-kB hepático e aumentaram no plasma e tecido os níveis de IL-10. Em ratos que sofreram lesão hepática crônica induzidos por dimetilnitrosamina, silibina + fosfatidilcolina + vitamina E (Realsil[®], Ibi-Lorenzini, Itália) administrado por gavagem gástrica preveniram a perda de peso corporal e do fígado, bem como reduziram o grau de ferimento do fígado, determinados por valores de ALT e pontuações necro-inflamatórias. Estes resultados foram associados com a redução da ativação de células estreladas hepáticas e proliferação tanto após 1 e 5 semanas de tratamento. [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15]



MILK THISTLE

(SYLIBUM MARIANUM SEED EXTRACT)

80% SILIMARINA

2.3 Atividade Antifibrótica

Em um modelo *in vitro* de fibrogênese hepática humana, silibina mostrou propriedades fibróticas diretas e indiretas.

Na dose de 25 nmol / L, Silibina reduziu o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) que induz a síntese de DNA e proliferação celular, reduziu também a migração de células de uma forma dose-dependente. Finalmente, o pré-tratamento com 25-50 mmol / L de silibina reduziu significativamente o TGF- β que induz a síntese de novo pro-colágeno Tipo I em sobrenadantes de células. [16], [17]

2.4 Efeitos Metabólicos

Silibina interfere com alguns mecanismos de ação da insulina. Ela modula a absorção de glicose em adipócitos, bloqueando o transportador de glicose dependente de insulina. Em hepatócitos de ratos, Silibina em concentrações variando de 25 a 100 mmol / L, reduziu a formação de glicose a partir de substratos diferentes gliconeogênicos através de um efeito inibidor sobre a atividade de piruvato-quinase. [18], [19]

2.5 Efeitos na Sinalização Celular

2.5.1 Em células cancerosas, Silibina altera os reguladores do ciclo celular e induz a apoptose, quer através de propriedades antioxidantes, propriedades anti-inflamatórias ou através da inibição da mitogênes do fator de crescimento mediado por receptores e sinalização de sobrevivência celular, particularmente relacionadas com a ativação de tirosina-quinase. PDGF receptor (PDGFR), receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), Bcr-Abl, e KIT são exemplos de tirosina quinases "overexpressed" em cânceres humanos. A Silimarina ou Silibina são particularmente eficazes na inibição da sinalização do EGFR com a supressão da expressão de ciclina-dependente cinase (ou seja,



MILK THISTLE

(SYLIBUM MARIANUM SEED EXTRACT)

80% SILIMARINA

CDK4) e aumento da regulação de CDK inibidores (CDKIs). Esses efeitos levam a retenção das células cancerosas, como recentemente confirmado em um modelo de câncer de cólon humano. [26]

Em uma dose variando 40-75 mmol / L, Silibina significativamente inibiu a proliferação celular através da paragem do ciclo celular através da inibição da atividade promotora de ciclina. [20], [21], [22], [23], [24], [25]

2.5.2 A angiogênese refere-se ao crescimento de vasos capilares a partir de vasos sanguíneos existentes e é considerado obrigatório para o crescimento e para a progressão de tumores sólidos. Angiogênese crítica, depende de várias condições, entre elas: (1) proliferar para fornecer a quantidade necessária de células para os vasos de crescimento, (2) metaloproteinases de matriz (MMPs secretoras), que são necessários para quebrar a matriz de tecido circundante; e (3) ser capaz de movimento e migração. Além disso, os estímulos angiogênicos tais como a hipóxia e a produção de citocinas angiogênicas, tais como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), tem de ser sustentada. Tratamento com Silibina diminui os níveis de VEGF segregados e mostra uma forte inibição dose-dependente da formação de tubo capilar em matrigel, retração e desintegração da rede capilar pré-formada, inibição da invasão de matrigel e migração, e uma diminuição na secreção de MMP-2. [27], [28], [29]

2.6 Desintoxicante e Hepatoprotetor

Vários agentes quimioterapêuticos são metabolizados pelo fígado e pode exercer hepatotoxicidade. Pacientes com câncer que utilizam estes agentes quimioterapêuticos frequentemente utilizam *Silybum marianum* como protetor hepático para fornecer apoio para o fígado enquanto ele desempenha várias funções, incluindo a de responder ao aumento da demanda metabólica causada pelo crescimento do tumor, ajudando no metabolismo de produtos gerados



MILK THISTLE

(SYLIBUM MARIANUM SEED EXTRACT)

80% SILIMARINA

quando um tumor é morto ou reduzido por quimioterapia e radiação, e auxiliando no processamento de medicamentos prescritos para pacientes com cancro. Silibina também é considerado um inibidor humano potente da β -glucuronidase intestinal, visto que causa o bloqueio da libertação e da reabsorção de xenobióticos livres e dos seus metabólitos a partir de seus conjugados glucuronídeos. Como o fígado é o principal órgão que limpa e desintoxica o sangue, muitos programas de desintoxicação incluem um componente de suporte do fígado ou o que é muitas vezes chamado de limpeza do fígado. Por estas razões, Silibina é vulgarmente incluídos nos regimes de desintoxicação. No entanto, apenas um estudo randomizado, duplo-cego, relatou os efeitos da Silimarina em pacientes que receberam terapia de câncer, 50 crianças com leucemia linfoblástica aguda e de grau 2 ou maior toxicidade hepática foram randomizados para receber um suplemento de leite do *Cardus marianus* (5,1 mg / kg / dia) ou placebo durante 28 dias. Os autores relataram reduções significativas nos níveis de AST (P <0,05) e uma tendência para uma redução significativa nos níveis de ALT (P <0,07). Um número significativamente maior de crianças no grupo que ingeriu o *Cardus marianus* desenvolveu uma redução > 50% da bilirrubina total no dia 28 em comparação com o grupo placebo (P <0,0069). [30], [31], [32], [33], [34], [35]

2.7 Lesão Hepática Aguda

A administração de Silibina dentro de aproximadamente 48 h após o envenenamento produzido pelo cogumelo *Amanita phalloides* parece ser uma medida eficaz para prevenir danos graves ao fígado. Uma análise retrospectiva de 205 casos de envenenamento clínico (1971-1980) documentou a eficácia do extrato de leite de *Cardo marianus* (silibina) em aumentar as taxas de sobrevivência em adultos e crianças expostas a este cogumelo potencialmente letal.



MILK THISTLE

(SYLIBUM MARIANUM SEED EXTRACT)

80% SILIMARINA

Em janeiro de 2007, seis membros da mesma família na Califórnia sofreram de intoxicação por aflatoxinas causada por cogumelos *A. phalloides* e foram tratados com o cardo de leite por via intravenosa. O FDA concedeu permissão para o uso do cardo de leite depois de considerar que todos os pacientes apresentavam alto risco de morrer de insuficiência hepática. Em última análise, um dos seis pacientes morreram, enquanto os outros tiveram uma recuperação completa após o tratamento. Um relatório do caso menciona que Silibina pode oferecer proteção contra a toxicidade hepática causada pela droga farmacêutica fenitoína. [36], [37], [38]

2.8 Lesão Hepática Crônica

A hepatite alcoólica ocorre após anos de uso abusivo da droga sendo que a toxicidade do etanol no tecido hepático, a suscetibilidade individual a doença hepática e os fatores genéticos associados contribuem para o estabelecimento da cirrose de Laennec que afeta cerca de 3 entre 10.000 pessoas, sendo que nos últimos anos a indicação de fitoterápicos hepatoprotetores têm sido alvo de estudos quanto a possibilidade de seu uso na diminuição de danos ao órgão. A maioria das pessoas que consomem álcool não sofrem danos significativos no fígado, entretanto o consumo crônico e / ou excessivo pode causar uma gama de patologias como a esteatose, hepatite e degeneração hepática ou cirrose descrita por Laennec. A hepatite alcoólica e a cirrose desenvolvem-se em aproximadamente 15 a 20% dos doentes sendo que estes apresentam insuficiência renal, hemorragia digestiva e infecções recorrentes. Atualmente, a cirrose de laennec esta entre as sete maiores causas de óbito pois associa-se aos quadros de pancreatite fulminante, miocardiopatias, traumas decorrentes de acidentes automobilísticos e intoxicação fetal sendo a ultrassonografia associada com a pesquisa de enzimas hepáticas e biopsia esclarecedoras diagnósticas. Os lipotrópicos representam vários nutrientes como a silimarina, n-acetilcisteína, colina e inositol que



MILK THISTLE

(SYLIBUM MARIANUM SEED EXTRACT)

80% SILIMARINA

atuam sinergicamente promovendo a desintoxicação e a reparação hepática.

A silimarina (*Silybum marianum*) tem sido testada com sucesso na inativação de toxinas potentes e tem ação lipolipidêmica sobre a gordura hepática e o colesterol biliar nos quadros de hepatite e cirrose alcoólica.

Podemos concluir que a abstinência alcoólica, a dieta hipolípida, o controle do uso de drogas e o uso adjuvante de lipotrópicos favorecem a restrição do processo degenerativo hepático e conseqüentemente a melhoria da qualidade de vida do hepatopata. [39], [40], [41]





MILK THISTLE

(SYLIBUM MARIANUM SEED EXTRACT)

80% SILIMARINA

3) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rose, Francis (1981). *The Wild Flower Key*. Frederick Warne & Co. pp. 388–389.
2. Mayer KÉ, Myers RP, Lee SS. Silymarin treatment of viral hepatitis: a systematic review. *Journal of Viral Hepatitis* 2005; 12:559-67.
3. Abenavoli L, Capasso R, Milic N, Capasoo F. Milk Thistle in Liver Diseases: Past, Present, Future. *Phytother Res* 2010
4. Saller R, Melzer J, Reichling J, Brignoli R, Meier R. *Forschende Komplementarmedizin*, 2007;14:70-80.
5. Trouillas P, Marsal P, Svobodová A, Vostálová J, Gazák R, Hrbác J, Sedmera P, Kren V, Lazzaroni R, Duroux JL, et al. Mechanism of the antioxidant action of silybin and 2,3-dehydrosilybin flavonolignans: a joint experimental and theoretical study. *J Phys Chem A*. 2008;112:1054–1063.
6. Dehmlow C, Erhard J, de Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatology*. 1996;23:749–754.
7. Carini R, Comoglio A, Albano E, Poli G. Lipid peroxidation and irreversible damage in the rat hepatocyte model. Protection by the silybin-phospholipid complex IdB 1016. *Biochem Pharmacol*.1992;43:2111–2115.
8. Ligeret H, Brault A, Vallerand D, Haddad Y, Haddad PS. Antioxidant and mitochondrial protective effects of silibinin in cold preservation-warm reperfusion liver injury. *J Ethnopharmacol*.2008;115:507–514.
9. Bremner P, Heinrich M. Natural products as targeted modulators of the nuclear factor-kappaB pathway. *J Pharm Pharmacol*. 2002;54:453–472.
10. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2007;121:2381–2386.
11. Yoo HG, Jung SN, Hwang YS, Park JS, Kim MH, Jeong M, Ahn SJ, Ahn BW, Shin BA, Park RK, et al. Involvement of NF-kappaB and caspases in silibinin-induced apoptosis of endothelial cells. *Int J Mol Med*. 2004;13:81–86.
12. Momeny M, Khorramzadeh MR, Ghaffari SH, Yousefi M, Yekaninejad MS, Esmaeili R, Jahanshiri Z, Nooridaloi MR. Effects of silibinin on cell growth and invasive properties of a human hepatocellular carcinoma cell line, HepG-2, through inhibition of extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation. *Eur J Pharmacol*. 2008;591:13–20.
13. Gharagozloo M, Velardi E, Bruscoli S, Agostini M, Di Sante M, Donato V, Amirghofran Z, Riccardi C. Silymarin suppress CD4+ T cell activation and proliferation: effects on NF-kappaB activity and IL-2 production. *Pharmacol Res*. 2010;61:405–409.
14. Schümann J, Prockl J, Kiemer AK, Vollmar AM, Bang R, Tiegs G. Silibinin protects mice from T cell-dependent liver injury. *J Hepatol*. 2003;39:333–340.
15. Di Sario A, Bendia E, Taffetani S, Omenetti A, Candelaresi C, Marzioni M, De Minicis S, Benedetti A. Hepatoprotective and antifibrotic effect of a new silybin-phosphatidylcholine-Vitamin E complex in rats. *Dig Liver Dis*. 2005;37:869–876.
16. Trappoliere M, Caligiuri A, Schmid M, Bertolani C, Failli P, Vizutti F, Novo E, di Manzano C, Marra F, Loguercio C, et al. Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells. *J Hepatol*. 2009;50:1102–1111.
17. Muriel P, Moreno MG, Hernández Mdel C, Chávez E, Alcantar LK. Resolution of liver fibrosis in chronic CCl4 administration in the rat after discontinuation of treatment: effect of silymarin, silibinin, colchicine and trimethylcolchicinic acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96:375–380.
18. Nomura M, Takahashi T, Nagata N, Tsutsumi K, Kobayashi S, Akiba T, Yokogawa K, Moritani S, Miyamoto K. Inhibitory mechanisms of flavonoids on insulin-stimulated glucose uptake in MC3T3-G2/PA6 adipose cells. *Biol Pharm Bull*. 2008;31:1403–1409.
19. Guigas B, Naboulsi R, Villanueva GR, Taleux N, Lopez-Novoa JM, Leverve XM, El-Mir MY. The flavonoid silibinin decreases glucose-6-phosphate hydrolysis in perfused rat hepatocytes by an inhibitory effect on glucose-6-phosphatase. *Cell Physiol Biochem*. 2007;20:925–934.



MILK THISTLE

(SYLIBUM MARIANUM SEED EXTRACT)

80% SILIMARINA

3) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

20. Mokhtari MJ, Motamed N, Shokrgozar MA. Evaluation of silibinin on the viability, migration and adhesion of the human prostate adenocarcinoma (PC-3) cell line. *Cell Biol Int.* 2008;32:888–892.
21. Raina K, Rajamanickam S, Singh RP, Deep G, Chittezhath M, Agarwal R. Stage-specific inhibitory effects and associated mechanisms of silibinin on tumor progression and metastasis in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model. *Cancer Res.* 2008;68:6822–6830.
22. Verschoyle RD, Greaves P, Patel K, Marsden DA, Brown K, Steward WP, Gescher AJ. Evaluation of the cancer chemopreventive efficacy of silibinin in genetic mouse models of prostate and intestinal carcinogenesis: relationship with silibinin levels. *Eur J Cancer.* 2008;44:898–906.
23. Lah JJ, Cui W, Hu KQ. Effects and mechanisms of silibinin on human hepatoma cell lines. *World J Gastroenterol.* 2007;13:5299–5305.
24. Tyagi A, Raina K, Singh RP, Gu M, Agarwal C, Harrison G, Glode LM, Agarwal R. Chemopreventive effects of silymarin and silibinin on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. *Mol Cancer Ther.* 2007;6:3248–3255.
25. Singh RP, Dhanalakshmi S, Tyagi AK, Chan DC, Agarwal C, Agarwal R. Dietary feeding of silibinin inhibits advance human prostate carcinoma growth in athymic nude mice and increases plasma insulin-like growth factor-binding protein-3 levels. *Cancer Res.* 2002;62:3063–3069.
26. Singh RP, Gu M, Agarwal R. Silibinin inhibits colorectal cancer growth by inhibiting tumor cell proliferation and angiogenesis. *Cancer Res.* 2008;68:2043–2050.
27. Hogan FS, Krishnegowda NK, Mikhailova M, Kahlenberg MS. Flavonoid, silibinin, inhibits proliferation and promotes cell-cycle arrest of human colon cancer. *J Surg Res.* 2007;143:58–65.
28. Sangeetha N, Felix AJ, Nalini N. Silibinin modulates biotransforming microbial enzymes and prevents 1,2-dimethylhydrazine-induced preneoplastic changes in experimental colon cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18:385–394.
29. Singh RP, Tyagi A, Sharma G, Mohan S, Agarwal R. Oral silibinin inhibits in vivo human bladder tumor xenograft growth involving down-regulation of survivin. *Clin Cancer Res.* 2008;14:300–308.
30. Gazák R, Walterová D, Kren V. Silybin and silymarin--new and emerging applications in medicine. *Curr Med Chem.* 2007;14:315–338.
31. Tamayo C, Diamond S. Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (*Silybum marianum* [L.] Gaertn.) *Integr Cancer Ther.* 2007;6:146–157.
31. Verschoyle RD, Greaves P, Patel K, Marsden DA, Brown K, Steward WP, Gescher AJ. Evaluation of the cancer chemopreventive efficacy of silibinin in genetic mouse models of prostate and intestinal carcinogenesis: relationship with silibinin levels. *Eur J Cancer.* 2008;44:898–906.
32. Lah JJ, Cui W, Hu KQ. Effects and mechanisms of silibinin on human hepatoma cell lines. *World J Gastroenterol.* 2007;13:5299–5305.
33. Tyagi A, Raina K, Singh RP, Gu M, Agarwal C, Harrison G, Glode LM, Agarwal R. Chemopreventive effects of silymarin and silibinin on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. *Mol Cancer Ther.* 2007;6:3248–3255.
34. Singh RP, Dhanalakshmi S, Tyagi AK, Chan DC, Agarwal C, Agarwal R. Dietary feeding of silibinin inhibits advance human prostate carcinoma growth in athymic nude mice and increases plasma insulin-like growth factor-binding protein-3 levels. *Cancer Res.* 2002;62:3063–3069.
35. Lin CJ, Sukarieh R, Pelletier J. Silibinin inhibits translation initiation: implications for anticancer therapy. *Mol Cancer Ther.* 2009;8:1606–1612.



MILK THISTLE

(SYLIBUM MARIANUM SEED EXTRACT)

80% SILIMARINA

3) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

36. treatment of alpha-amanitin poisoning with N-acetylcysteine, benzylpenicillin, cimetidine, thioctic acid, and silybin in a murine model. *Ann Emerg Med.* 2008;52:184-185; author reply 185.
37. Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40:715-757.
38. Jacobs BP, Dennehy C, Ramirez G, Sapp J, Lawrence VA. Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2002;113:506-515.
39. CREMONESE,R.V.; PEREIRA, A. ;MAGALHÃES, R.; MATTOS, A.A.; MARRONI,Carlos A.Cirrose experimental induzida por inalação de tetracloreto de carbono: avaliação da peroxidação lipídica, *Anales de Medicina Interna, Madrid, v.18,n.9, 341-346,sep 2006.*
40. ARAÚJO, M. T.; COELHO, H. S. M.; CELESTE , C. Z.; PITROWSKY,M. T. Prevalence of hepatitis and evaluation of associated risk factors in a group of brazilian patients with inflammatory bowel disease. *Brazilian Journal Medicine Biology Research, São Paulo, v.38,n.1, 41-49,2005.*
41. AGUILAR, F.; BENLLOCK, S.; BERENQUER, B.; BERENQUER, J. Esteatohepatitis alcohólica: consideraciones fisiopatológicas,clínicas y terapêuticas. *Revista Española de Enfermedades Digestivas, Madrid, v.96, n.9,112-118, sep.2004*

