

## CARDO LECHERO (*Silybum marianum*)

Fuente: Medline Plus Hierbas y Suplementos



### Historia

El cardo amargo se ha utilizado medicinalmente durante más de 2000 años, utilizado comúnmente para el tratamiento de trastornos del hígado y de la vesícula biliar. Un compuesto flavonoide llamado silimarina puede ser extraído de las semillas del cardo lechero, y se cree que es el componente biológico activo. Los términos "cardo lechero" y "silimarina" a veces se utilizan con el mismo significado.

Los productos del cardo lechero son populares en Europa y en los Estados Unidos para varios tipos de enfermedades del hígado. A pesar de que se han publicado numerosos estudios en humanos, la mayoría de los estudios no han sido bien diseñados ni reportados.

### Sinónimos

Cardo de toro, cardo blanco, *Cardui mariae fructus*, *Cardui mariae herba*, *Cardum marianum* L., *Carduus marianus* L., Chardon-Marie, raíz Emetic, flavonolignans, Frauendistel, *Fructus Silybi mariae*, fruta de chardon Marie, cardo para sanar, cardo bendito, Isosilibinin, isosilybin, Kanger, Kocakavkas, Kuub, cardo de dama, Legalon, mariana mariana, cardo mariano, mariana mariana, Mariendistel, Marienkröner, cardo de Mary, cardo suave, leche de ipecac, naturesil, naturesilum, cardo de Nuestra Señora, hojas de cochino, cardo real, shui fei ji, silidianin, *Silybi mariae fructus*, silybin, silybinin, silychristin, silymarin, leche de serpiente, *S. marianum*, sow thistle, cardo de Santa María, Thisylin, Venue thistle, variegated thistle, alcachofa silvestre.

### Evidencia

*Se han sometido a prueba los siguientes usos en humanos o animales. La seguridad y eficacia de los mismos no siempre se han demostrado. Algunas de estas afecciones son potencialmente serias y las debe evaluar un proveedor médico calificado.*

<b>Uso basado en evidencia científica</b>	<b><u>Grado</u></b>
<b>Hepatitis crónica (inflamación del hígado)</b> Varios estudios del cardo lechero por vía oral para tratar hepatitis causada por virus o alcohol reportan mejoría en pruebas del hígado. Sin embargo, la mayoría de los estudios han sido pequeños y mal diseñados. Se necesita hacer mejor investigación antes de poder hacer una recomendación.	<b>B</b>
<b>Cirrosis</b> Múltiples estudios de Europa sugieren que hay beneficios en el uso de cardo lechero para la cirrosis. En experimentos de hasta 5 años de duración, el cardo lechero ha mejorado la función del hígado y ha disminuido el número de muertes que ocurren en pacientes cirróticos. Aunque estos resultados son prometedores, la mayoría de los estudios han sido mal diseñados. Se necesita hacer mejor investigación antes de poder hacer una recomendación.	<b>B</b>

<p><b>Hepatitis viral aguda</b> La investigación del cardo lechero para la hepatitis viral aguda no ha brindado resultados claros, y el cardo lechero no puede ser recomendado para esta afección que potencialmente podría ser muy grave.</p>	<b>C</b>
<p><b>Envenenamiento por hongos amanita phalloides</b> El cardo lechero se ha usado tradicionalmente para tratar el envenenamiento por hongos <i>Amanita phalloides</i>, y varios estudios en animales y casos aislados en humanos han sugerido posibles beneficios. Sin embargo, no hay suficientes estudios confiables en humanos para apoyar el uso del cardo lechoso.</p>	<b>C</b>
<p><b>Prevención de cáncer</b> Hay reportes tempranos de experimentos en laboratorios que indican que los compuestos químicos silimarina y silibinina en el cardo lechero reducen el crecimiento de células cancerosas en el cáncer de pecho, cervical y de próstata en humanos. También hay un reporte de un un paciente con cáncer de hígado cuya condición mejoró después del tratamiento con cardo lechero. Sin embargo, esta investigación es demasiado prematura para sacar conclusiones concretas, y dichos efectos no se han mostrado en pruebas de alta calidad en humanos.</p>	<b>C</b>
<p><b>Diabetes (en pacientes con cirrosis)</b> Un número pequeño de estudios sugiere posibles mejorías en el control de azúcar en la sangre en pacientes cirróticos con diabetes. Sin embargo, no hay suficiente evidencia científica para recomendar cardo lechero para este uso.</p>	<b>C</b>
<p><b>Colesterol alto</b> A pesar de que la investigación en animales de laboratorio sugiere que los efectos de disminución del colesterol con el cardo lechero, los estudios en humanos han ofrecido resultados poco claros. Se necesitan más estudios antes de poder hacer una recomendación.</p>	<b>C</b>
<p><b>Daño en el hígado por drogas o toxinas</b> Varios estudios sugieren que hay beneficios posibles del cardo lechero para tratar o prevenir el daño al hígado causado por drogas o productos químicos tóxicos. Los resultados de esta investigación no son claros, y la mayoría de los estudios han sido mal diseñados. Por lo tanto, no hay suficiente evidencia científica para recomendar el cardo lechero para este uso.</p>	<b>C</b>

\*Referencia para los grados:

- A: Sólida evidencia científica para este uso;
- B: Buena evidencia científica para este uso;
- C: Dudosa evidencia científica para este uso;
- D: Aceptable evidencia científica contra este uso;
- F: Sólida evidencia científica contra este uso.

## Razones para los grados

### **Usos basados en la tradición o teoría**

*Los siguientes usos están basados en la tradición, teorías científicas o investigación limitada. A menudo no se han probado completamente en humanos y no siempre se han demostrado su seguridad y eficacia. Algunas de estas afecciones son potencialmente serias y las debe evaluar un proveedor médico calificado. Podría haber otros usos propuestos que no están señalados a continuación.*

Lesiones agudas del hígado, cáncer en adultos, cirrosis por alcoholismo, reacciones tóxicas por amiodarona, antibacterial, anticarcinógeno, anti inflamatorio, antiproliferativo, antiesclerótico, efecto antiulceroso, asma, cáncer de vejiga, sangrado, cáncer de pecho, bronquitis, cáncer, quimoprevención, dolor de nervios por diabetes, suplemento dietético, dispepsia, tumores de expresión EGF-R, hígado graso. Cálculos biliares, resaca, hemorroides, hepaprotectores, cáncer de hormona refractaria en próstata humana, enfermedad, inmunomodulador, inmunoestimulante, protecciones internas, lesiones isquémicas, "limpieza" de hígado, cáncer de hígado, lesiones en el hígado, malfuncionamiento del hígado, regeneración del hígado, cáncer de hígado, daño al hígado, pérdida de apetito, cáncer de pulmón, malaria, problemas menstruales, macrófagos peritoneales, plaga, psoriasis por cáncer de próstata, toxicidad por radiación, habilidad de reparación, influencia restaurativa, cáncer de piel, mordeduras de serpientes, trastornos del bazo, cirugía para filtro solar, apoptosis inducida por irradiación de rayos ultra violeta, venas varicosas, actividad vital y capacidad de trabajo.

### **Estandarización**

La estandarización supone la medición de las cantidades de ciertos productos químicos en productos para tratar de hacer diferentes preparaciones similares entre sí. No siempre se sabe si los productos químicos que se miden son los ingredientes "activos." El cardo lechero a menudo se considera estandarizado cuando contiene 70 a 80% de silimarina. La silimarina es una mezcla de tres flavonolignanos: silybin, silidianin, y silychristin. A pesar de la estandarización, diferentes preparaciones y marcas pueden tener diferentes efectos en el cuerpo.

### **Alergias**

Las personas con alergias a plantas de la familia del aster ( *Compositae*, *Asteraceae* ) o a las margaritas, alcachofas, cardo común, kiwi o algún constituyente de la familia del cardo lechero (silibininina, siliquistina, silidianina, silimonina, siliandrina) pueden tener reacciones alérgicas al cardo lechero. Se ha reportado una reacción de choque anafiláctico (una reacción alérgica severa) al té o tabletas de cardo lechero en varios pacientes. En general, la silimarina tiene una historia de buena seguridad con reportes publicados de trastornos estomacales y y erupciones de la piel poco usuales.

### **Efectos secundarios y advertencias**

El cardo lechero parece ser bien tolerado en dosis recomendadas durante hasta 6 años. Algunos pacientes en estudios han experimentado trastornos estomacales, dolor de cabeza y comezón. Hay reportes poco usuales de pérdida de apetito, gas, acidez, diarrea, dolor en las articulaciones, e impotencia debido al uso del cardo lechero. Una persona experimentó sudor, náusea, dolor estomacal, diarrea, vómito, debilidad y un colapso después de tomar cardo lechero. Esta reacción puede haberse

debido a una reacción alérgica, y se mejoró después de 24 horas. Altos niveles de enzima del hígado en una persona que tomó cardo lechero volvió a la normalidad al dejar de tomar la hierba.

En teoría, el cardo lechero puede bajar los niveles de azúcar en la sangre. Se recomienda precaución en pacientes con diabetes o hipoglicemia, y en aquellos que están tomando medicamentos, hierbas o suplementos que afectan los niveles de azúcar en la sangre. Los niveles séricos de glucosa pueden necesitar ser observados por un profesional de la salud, y puede ser necesario ajustar el medicamento.

En teoría, debido a que el extracto de la planta del cardo lechero puede tener efectos estrogénicos, las mujeres con afecciones de sensibilidad hormonal deben evitar el cardo lechero en lugares por encima de la tierra. Algunas de estas afecciones incluyen cáncer de pecho, uterino, u ovárico, endometriosis y fibroides uterinos. No se ha comprobado que el extracto de las semillas de cardo lechero que se utiliza más comúnmente tenga efectos estrogénicos.

### **Embarazo y lactancia**

Históricamente, el cardo lechero se ha utilizado para mejorar el flujo de leche materna, y dos estudios breves del cardo lechero en mujeres embarazadas no reportan efectos secundarios. Sin embargo, por ahora no hay suficiente evidencia para apoyar el uso seguro del cardo lechero durante el embarazo o lactancia.

### **Interacciones**

*La mayoría de las hierbas y suplementos no se han probado completamente en cuando a la interacción con otras hierbas, suplementos, drogas o alimentos. Las interacciones que se señalan a continuación se basan en informes y publicaciones científicas, experimentos de laboratorio o uso tradicional. Siempre debe leer las etiquetas del producto. Si usted padece de alguna afección, o si está tomando otras drogas, hierbas o suplementos, deberá consultar con un proveedor médico calificado antes de iniciar una terapia nueva.*

### **Interacciones con drogas**

Algunos estudios en animales sugieren que el cardo lechero puede interferir con la manera en que el cuerpo procesa algunas drogas utilizando el sistema de enzima del hígado "citocromo P450." Como resultado, los niveles de estas drogas pueden incrementarse en la sangre, y pueden causar efectos más intensos o reacciones adversas. Muchos tipos de drogas pueden ser afectadas. Usted debe hablar con un profesional de la salud para obtener una lista de dichas drogas y sus interacciones posibles. En teoría, el cardo lechero puede bajar los niveles de azúcar en la sangre. Se recomienda precaución cuando se utilizan medicamentos que también bajan el nivel de azúcar en la sangre. Los pacientes que toman medicamentos para la diabetes por vía oral o insulina, deben ser observados cuidadosamente por un profesional de la salud. Puede ser necesario hacer ajustes en el medicamento.

Se ha reportado una interacción posible con fenitona (Dilantin®) con el cardo lechero. Sin embargo, los resultados no son muy claros.

Se ha reportado que los ingredientes del cardo lechero previenen la toxicidad amiodarona en estudios con animales. En base a los estudios de laboratorio y con animales, el cardo lechero puede aumentar los efectos de drogas para la quimioterapia, como doxorubicina, cisplatina y carboplatina. El cardo lechero puede interactuar con agentes hormonales.

## **Interacciones con hierbas y suplementos dietéticos**

Algunos estudios en animales sugieren que el cardo lechero puede interferir con la manera en que el cuerpo procesa algunas hierbas o suplementos utilizando el sistema de enzima del hígado "citocromo P450." Como resultado, los niveles de estas hierbas o suplementos pueden ser demasiado altos en la sangre. También pueden alterar los efectos que otras hierbas o suplementos tienen en el sistema P450, como por ejemplo, la sanguinaria, uña de gato, manzanilla, chaparral, sauzgatillo, damiana, *Echinacea angustifolia*, sello de oro, toronja, regaliza, orégano, trébol rojo, hierba de San Juan, cereza silvestre y yuca.

El cardo lechero puede bajar los niveles de azúcar en la sangre. Se recomienda precaución cuando se utilizan hierbas o suplementos que pueden también bajar el nivel de azúcar en la sangre. Los niveles de glucosa pueden requerir ser observados cuidadosamente, y se puede necesitar hacer ajustes en las dosis. Algunos ejemplos incluyen: Aloe vera, ginseng americano, arándano, melon amargo, bardana, alholva, aceite de pescado, gimnema, castaña de indias/ extracto de semilla de castaña de indias, malvavisco, cardo lechoso, Panax ginseng, romero, ginseng siberiano, ortiga mayor, vitamina E.

El cardo lechero puede interactuar con agentes hormonales. Se ha reportado que la silimarina y la vitamina E previenen la toxicidad de la amiodarona en estudios con animales. El cardo lechero puede secuestrar el hierro y retardar el metabolismo de calcio.

## **Metodología**

Esta información está basada en una monografía a nivel profesional editada y revisada por colaboradores del Natural Standard Research Collaboration ([www.naturalstandard.com](http://www.naturalstandard.com)): E-P Barrette, MD (Case Western Reserve University School of Medicine); Ethan Basch, MD (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center); Samuel Basch, MD (Mt. Sinai Medical Center, NY); Heather Boon, B.Sc.PhM, PhD (University of Toronto); Ivo Foppa, MD, ScD (Harvard School of Public Health); Paul Hammerness, MD (Harvard Medical School); David Sollars, M.Ac, H.M.C. (New England School of Acupuncture); Philippe Szapary, MD (University of Pennsylvania); Catherine Ulbricht, PharmD (Massachusetts General Hospital); Meng Yeng, PharmD (ACS-Consultec).

## **Referencias**

1. Agoston, M., Orsi, F., Feher, E., Hagymasi, K., Orosz, Z., Blazovics, A., Feher, J., and Vereckei, A. Silymarin and vitamin E reduce amiodarone-induced lysosomal phospholipidosis in rats. *Toxicology* 8-28-2003;190(3):231-241.
2. Allain, H., Schuck, S., Lebreton, S., Strenge-Hesse, A., Braun, W., Gandon, J. M., and Brissot, P. Aminotransferase levels and silymarin in de novo tacrine-treated patients with Alzheimer's disease. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 1999;10(3):181-185.
3. Arteel, G., Marsano, L., Mendez, C., Bentley, F., and McClain, C. J. Advances in alcoholic liver disease. *Best.Pract.Res.Clin.Gastroenterol.* 2003;17(4):625-647.
4. Bernstein, B. J. and Grasso, T. Prevalence of complementary and alternative medicine use in cancer patients. *Oncology (Williston.Park)* 2001;15(10):1267-1272.

5. Bettini, R. and Gorini, M. [Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy]. *Clin.Ter.* 2002;153(5):305-307.
6. Bhatia, N., Zhao, J., Wolf, D. M., and Agarwal, R. Inhibition of human carcinoma cell growth and DNA synthesis by silibinin, an active constituent of milk thistle: comparison with silymarin. *Cancer Lett.* 12-1-1999;147(1-2):77-84.
7. Bilia, A. R., Bergonzi, M. C., Gallori, S., Mazzi, G., and Vincieri, F. F. Stability of the constituents of Calendula, milk-thistle and passionflower tinctures by LC-DAD and LC-MS. *J Pharm Biomed.Anal.* 10-15-2002;30(3):613-624.
8. Breschi, M. C., Martinotti, E., Apostoliti, F., and Nieri, P. Protective effect of silymarin in antigen challenge- and histamine-induced bronchoconstriction in in vivo guinea-pigs. *Eur.J Pharmacol* 2-15-2002;437(1-2):91-95.
9. Buzzelli, G., Moscarella, S., Giusti, A., Duchini, A., Marena, C., and Lampertico, M. A pilot study on the liver protective effect of silybinphosphatidylcholine complex (IdB1016) in chronic active hepatitis. *Int.J Clin Pharmacol.Ther.Toxicol.* 1993;31(9):456-460.
10. Chu, S. C., Chiou, H. L., Chen, P. N., Yang, S. F., and Hsieh, Y. S. Silibinin inhibits the invasion of human lung cancer cells via decreased productions of urokinase-plasminogen activator and matrix metalloproteinase-2. *Mol.Carcinog.* 2004;40(3):143-149.
11. De Martiis, M., Fontana, M., Assogna, G., D'Ottavi, R., and D'Ottavi, O. [Milk thistle (*Silybum marianum*) derivatives in the therapy of chronic hepatopathies]. *Clin Ter.* 8-15-1980;94(3):283-315.
12. Dehmlow, C., Murawski, N., and de Groot, H. Scavenging of reactive oxygen species and inhibition of arachidonic acid metabolism by silibinin in human cells. *Life Sci* 1996;58(18):1591-1600.
13. DiCenzo, R., Shelton, M., Jordan, K., Koval, C., Forrest, A., Reichman, R., and Morse, G. Coadministration of milk thistle and indinavir in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2003;23(7):866-870.
14. Esiyok, D., Otles, S., and Akcicek, E. Herbs as a food source in Turkey. *Asian Pac.J Cancer Prev.* 2004;5(3):334-339.
15. Ferenci, P., Dragosics, B., Dittrich, H., Frank, H., Benda, L., Lochs, H., Meryn, S., Base, W., and Schneider, B. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol.* 1989;9(1):105-113.
16. Flora, K., Hahn, M., Rosen, H., and Benner, K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(2):139-143.
17. Gil'miiarov, E. M., Radomskaia, V. M., Kretova, I. G., Vinogradova, L. N., Babichev, A. V., Ponomareva, L. A., Samykina, L. N., Sheshunov, I. V., and Gil'miiarov, E. M. [Biologically active additive from milk thistle in the solution of public health problems]. *Vopr.Pitan.* 1998;(3):33-35.
18. Gil'miiarova, F. N., Tutel'ian, V. A., Radomskaia, V. M., Gapparov, M. M., Kuznetsova, O. I., Babichev, A. V., Kleiman, M. S., Vinogradova, L. N., Baisheva, G. M., Gerge', N. I., and Gil'miiarov, E. M. [Effect of biologically active components of naturasil on the course of reparative processes in the gastrointestinal mucosa in experiments and in patients with stomach and duodenal ulcers]. *Vopr.Pitan.* 2001;70(5):29-34.
19. Hannay, J. A. and Yu, D. Silibinin: a thorny therapeutic for EGF-R expressing tumors? *Cancer Biol.Ther.* 2003;2(5):532-533.
20. Katiyar, S. K. Silymarin and skin cancer prevention: anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects (Review). *Int.J Oncol.* 2005;26(1):169-176.

21. Ladas, E. J. and Kelly, K. M. Milk thistle: is there a role for its use as an adjunct therapy in patients with cancer? *J Altern Complement Med* 2003;9(3):411-416.
22. Lawrence V, Jacobs B, Dennehy C, and et al. Report on milk thistle: effects on liver disease and cirrhosis and clinical adverse effects. Evidence Report/Technology Assessment No. 21 (Contract 290-97-0012 to the San Antonio Evidence-based Practice Center, based at the University of Texas Health Science Center at San Antonio, and The Veterans Evidence-based Research, Dissemination, and Implementation Center, a Veterans Affairs Services Research and Development Center of Excellence). AHRQ Publication No. 01-E025. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. October 2000.
23. Lee, T. H. By the way, doctor... My neighbor takes something called milk thistle. He likes to drink alcohol and believes the herb will protect him against any kind of liver damage. Is he right? *Harv. Health Lett.* 2001;26(9):8.
24. Lee, D. G., Kim, H. K., Park, Y., Park, S. C., Woo, E. R., Jeong, H. G., and Hahm, K. S. Gram-positive bacteria specific properties of silybin derived from *Silybum marianum*. *Arch. Pharm. Res.* 2003;26(8):597-600.
25. Li, L. H., Wu, L. J., Zhou, B., Wu, Z., Tashiro, S., Onodera, S., Uchiumi, F., and Ikejima, T. Silymarin prevents UV irradiation-induced A375-S2 cell apoptosis. *Biol. Pharm. Bull.* 2004;27(7):1031-1036.
26. Lirussi F, Nassuato G, Orlando R, and et al. Treatment of active cirrhosis with ursodeoxycholic acid and a free radical scavenger: A two year prospective study. *Med Sci Res* 1995;23:31-33.
27. Lucena, M. I., Andrade, R. J., de la Cruz, J. P., Rodriguez-Mendizabal, M., Blanco, E., and Sanchez, de la Cuesta. Effects of silymarin MZ-80 on oxidative stress in patients with alcoholic cirrhosis. Results of a randomized, double-blind, placebo- controlled clinical study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40(1):2-8.
28. Luper, S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. *Altern. Med. Rev.* 1998;3(6):410-421.
29. Madisch, A., Melderis, H., Mayr, G., Sassin, I., and Hotz, J. [A plant extract and its modified preparation in functional dyspepsia. Results of a double-blind placebo controlled comparative study]. *Z. Gastroenterol.* 2001;39(7):511-517.
30. Marcelli R, Bizzoni P, Conte D, and et al. Randomized controlled study of the efficacy and tolerability of a short course of IdB 1016 in the treatment of chronic persistent hepatitis. *Eur Bull Drug Res* 1992;1(3):131-135.
31. Palasciano G, Portincasa P, Palmieri V, and et al. The effect of silymarin on plasma levels of malon-dialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Current Therapeutic Research* 1994;55(5):537-545.
32. Pares, A., Planas, R., Torres, M., Caballeria, J., Viver, J. M., Acero, D., Panes, J., Rigau, J., Santos, J., and Rodes, J. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol.* 1998;28(4):615-621.
33. Petry JJ and Hadley SK. Medicinal Herbs: Answers and Advice, Part I. *Hospital Practice* 2001;57-60.
34. Piscitelli, S. C., Formentini, E., Burstein, A. H., Alfaro, R., Jagannatha, S., and Falloon, J. Effect of milk thistle on the pharmacokinetics of indinavir in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2002;22(5):551-556.
35. Roehr, B. Can science meet the challenges of the HCV pandemic: new treatment options for chronic hepatitis C. *J Int. Assoc. Physicians AIDS Care* 1998;4(7):24-29.

36. Salmi, H. A. and Sarna, S. Effect of silymarin on chemical, functional, and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. *Scand.J Gastroenterol.* 1982;17(4):517-521.
37. Samigullina, L. I. and Lazareva, D. N. [New prospects of using milk thistle (*Silybum marianum*) preparations]. *Eksp.Klin.Farmakol.* 2004;67(4):77-80.
38. Singh, R. P. and Agarwal, R. A cancer chemopreventive agent silibinin, targets mitogenic and survival signaling in prostate cancer. *Mutat.Res.* 11-2-2004;555(1-2):21-32.
39. Szilard, S., Szentgyorgyi, D., and Demeter, I. Protective effect of Legalon in workers exposed to organic solvents. *Acta Med Hung.* 1988;45(2):249-256.
40. Tager, M., Dietzmann, J., Thiel, U., Hinrich, Neumann K., and Ansorge, S. Restoration of the cellular thiol status of peritoneal macrophages from CAPD patients by the flavonoids silibinin and silymarin. *Free Radic.Res.* 2001;34(2):137-151.
41. Thelen, P., Jarry, H., Ringert, R. H., and Wuttke, W. Silibinin down-regulates prostate epithelium-derived Ets transcription factor in LNCaP prostate cancer cells. *Planta Med.* 2004;70(5):397-400.
42. Tyagi, A., Agarwal, C., Harrison, G., Glode, L. M., and Agarwal, R. Silibinin causes cell cycle arrest and apoptosis in human bladder transitional cell carcinoma cells by regulating CDKI-CDK-cyclin cascade, and caspase 3 and PARP cleavages. *Carcinogenesis* 2004;25(9):1711-1720.
43. Tyagi, A. K., Singh, R. P., Agarwal, C., Chan, D. C., and Agarwal, R. Silibinin strongly synergizes human prostate carcinoma DU145 cells to doxorubicin-induced growth Inhibition, G2-M arrest, and apoptosis. *Clin Cancer Res* 2002;8(11):3512-3519.
44. Tyagi, A. K., Agarwal, C., Singh, R. P., Shroyer, K. R., Glode, L. M., and Agarwal, R. Silibinin down-regulates survivin protein and mRNA expression and causes caspases activation and apoptosis in human bladder transitional-cell papilloma RT4 cells. *Biochem.Biophys Res.Commun.* 12-26-2003;312(4):1178-1184.
45. Velussi M, Cernigoi AM, Viezzoli L, and et al. Silymarin reduces hyperinsulinemia, malondialdehyde levels, and daily insulin need in cirrhotic diabetic patients. *Curr Ther Res* 1993;53(5):533-545.
46. Velussi, M., Cernigoi, A. M., De Monte, A., Dapas, F., Caffau, C., and Zilli, M. Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J Hepatol.* 1997;26(4):871-879.
47. Yoo, H. G., Jung, S. N., Hwang, Y. S., Park, J. S., Kim, M. H., Jeong, M., Ahn, S. J., Ahn, B. W., Shin, B. A., Park, R. K., and Jung, Y. D. Involvement of NF-kappaB and caspases in silibinin-induced apoptosis of endothelial cells. *Int.J Mol.Med.* 2004;13(1):81-86.
48. Zi, X., Grasso, A. W., Kung, H. J., and Agarwal, R. A flavonoid antioxidant, silymarin, inhibits activation of erbB1 signaling and induces cyclin-dependent kinase inhibitors, G1 arrest, and anticarcinogenic effects in human prostate carcinoma DU145 cells. *Cancer Res.* 5-1-1998;58(9):1920-1929.
49. Zi, X., Feyes, D. K., and Agarwal, R. Anticarcinogenic effect of a flavonoid antioxidant, silymarin, in human breast cancer cells MDA-MB 468: induction of G1 arrest through an increase in Cip1/p21 concomitant with a decrease in kinase activity of cyclin-dependent kinases and associated cyclins. *Clin.Cancer Res.* 1998;4(4):1055-1064.

50. Zi, X. and Agarwal, R. Silibinin decreases prostate-specific antigen with cell growth inhibition via G1 arrest, leading to differentiation of prostate carcinoma cells: implications for prostate cancer intervention. *Proc Natl.Acad.Sci U.S.A* 6-22-1999;96(13):7490-7495.
51. Zi, X., Zhang, J., Agarwal, R., and Pollak, M. Silibinin up-regulates insulin-like growth factor-binding protein 3 expression and inhibits proliferation of androgen-independent prostate cancer cells. *Cancer Res.* 10-15-2000;60(20):5617-5620.
52. Zuber, R., Modriansky, M., Dvorak, Z., Rohovsky, P., Ulrichova, J., Simanek, V., and Anzenbacher, P. Effect of silybin and its congeners on human liver microsomal cytochrome P450 activities. *Phytother.Res.* 2002;16(7):632-638.