

## REVIEW ARTICLE

# ***Natural Compounds Activating the AMPK/SIRT1pathway a Therapeutic Potential for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease***

Reza Iraei<sup>1</sup>,  
Parisa Khanicheragh<sup>2</sup>,  
Hadir Musavi<sup>3</sup>,  
Mohammad Yazdi<sup>4</sup>,  
Negin Chavoshinejad<sup>5</sup>,  
Rezvan Yazdian-robati<sup>6</sup>

<sup>1</sup> MSc in Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

<sup>2</sup> PhD in Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tabriz university of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup> PhD in Clinical Biochemistry, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

<sup>4</sup> MSc in Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

<sup>5</sup> PhD in Anatomical Sciences, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>6</sup> Assistant Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 11, 2023 ; Accepted January 3, 2024)

### **Abstract**

Lipid accumulation in the liver is associated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), with obesity and insulin resistance being the main contributing factors. The AMPK/SIRT1 signaling pathway plays a crucial role in addressing lipid metabolism issues. Recent studies have demonstrated that the AMPK/SIRT1 signaling axis is involved in preventing and reducing liver damage. Upregulation of AMPK/SIRT1 can regulate lipid metabolism and oxidation in liver cells. In NAFLD, increased activity of AMPK/SIRT1 can inhibit the synthesis of fatty acids and cholesterol by down-regulating adipogenesis genes (FAS, SREBP-1c, ACC, and HMGCR). Therefore, activation of the AMPK/SIRT1 signaling pathway represents a potential therapeutic target for liver disorders. This review summarizes the most recent studies on the AMPK/SIRT1 pathway signaling axis and the mechanisms of herbal activators of the AMPK/SIRT1 pathway in non-alcoholic fatty liver.

**Keywords:** Non-alcoholic fatty liver disease, AMPK/SIRT1 signaling, Natural Compounds, Lipid metabolism

**J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 33 (229): 93-105 (Persian).**

**Corresponding Author:** Rezvan Yazdian-robati- Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: R.yazdian@mazums.ac.ir, Yazdian921@gmail.com)

# ترکیبات فعال کننده طبیعی مسیر AMPK/SIRT1 برای کبد چرب غیر الکلی

رضا ایرایی<sup>۱</sup>  
پریسا خانی چراغ<sup>۲</sup>  
حیدث موسوی<sup>۳</sup>  
محمد یزدی<sup>۴</sup>  
نگین چاوشی نژاد<sup>۵</sup>  
رضوان یزدانیان-رباطی<sup>۶</sup>

## چکیده

تجمع لیپید در کبد با بیماری کبد چرب غیر الکلی (Nonalcoholic Fatty Liver Disease: NAFLD) مرتبط است. چاقی و مقاومت به انسولین عوامل اصلی مرتبط با NAFLD هستند. مسیر سیگنالینگ AMPK/SIRT1 نقش مهمی در افزایش مشکلات متابولیسم لیپید ایفا می کند. مطالعات اخیر نشان داده است که محور سیگنالینگ AMPK/SIRT1 در پیشگیری و کاهش آسیب کبدی نقش دارد. افزایش تنظیم AMPK/SIRT1 می تواند متابولیسم لیپید و اکسیداسیون را در سلول های کبدی تنظیم کند. در NAFLD، افزایش فعالیت AMPK/SIRT1 می تواند سنتر اسیدهای چرب و کلسترول را با کاهش ژن های چربی زایی (FAS، ACC و HMGCR) مهار کند. بنابراین، فعال سازی مسیر سیگنالینگ AMPK/SIRT1 یک هدف بالقوه درمانی برای اختلالات کبدی است. در این بررسی، حداکثر مطالعات اخیر در مورد محور سیگنالینگ AMPK/SIRT1 و اثر فعال کننده های طبیعی را بر مسیر AMPK/SIRT1 در کبد چرب غیر الکلی خلاصه گردید.

**واژه های کلیدی:** کبد چرب غیر الکلی، مسیر سیگنالینگ AMPK/SIRT1، ترکیبات طبیعی، متابولیسم چربی

## مقدمه

SIRT1 سبب کاهش تجمع چربی در سلول های چربی، تولید انرژی در میتوکندری و فعال شدن اکسیداسیون اسیدهای چرب می شود. SIRT1 متابولیسم لیپید را در سلول های کبد از طریق فعال کردن AMPK تنظیم می کند<sup>(۱)</sup>. تحقیقات چند سال اخیر ترکیبات طبیعی را به عنوان امیدهای درمانی جدید برای اختلالات متابولیک مطرح کرده اند. در بسیاری از مطالعات اثرات

کبد چرب غیر الکلی یکی از مهم ترین و متداول ترین بیماری مزمن کبدی محسوب می شود. به طور کلی NAFLD در میان افراد مبتلا به دیابت که چاق هستند، دیده می شود. چاقی و مقاومت به انسولین فاکتور های اصلی مرتبط با NAFLD می باشند. SIRT1 یک هیستون داستیاز است و با بروز بیماری های متابولیکی که در ارتباط با چاقی و دیابت هستند، بسیار مرتبط است. افزایش فعالیت

E-mail: R.yazdian@mazums.ac.ir

مؤلف مسئول: رضوان یزدانیان-رباطی - ساری: مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی

۱. کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دکترای تخصصی بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳. دکترای تخصصی بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۴. کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۵. دکترای تخصصی علوم شریعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۶. استادیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۶/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۹/۱۲ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۱۰/۱۳

تغییر در ساختار کروماتین، رونویسی، متاپولیسم سلول، تنظیم ریتم‌های سیر کادین و التهاب می‌باشد<sup>(۱۶)</sup>. در کل مکانیسم اثردهی SIRT1 با داستیلاسیون سوبستراهای هیستونی و غیرهیستونی، به تنظیم بیان ژن‌ها مرتبط است. SIRT1 با داستیله کردن هیستون‌ها کروماتین را متراکم کرده و رونویسی را مهار می‌کند<sup>(۱۷)</sup>. سوبستراهای غیرهیستونی SIRT1 مولکول‌ها یا آنزیم‌هایی‌اند که در انتقال سیگنان، متاپولیسم و رونویسی ژن‌ها نقش دارند. بدین ترتیب فعالیت آنزیمی SIRT1 موجب تنظیم انرژی سلولی، تنظیم قندخون، افزایش ترشح و حساسیت به انسولین، تعادل چربی، فرآیندهای التهابی، استرس اکسیداتیو و بتا-اکسیداسیون، کنترل اختلال عملکرد اندوتیال، پیری سلولی، اتوفاژی/آپوپتوز و تنظیم اعمال عضلات اسکلتی و قلبی می‌شود و در کل افزایش طول عمر موجود زنده را سبب می‌گردد<sup>(۱۸، ۱۹)</sup>. محرومیت‌های غذایی باعث تنظیم افزایشی سطح پروتئین SIRT1 NAD<sup>+</sup>/NADH و یا نسبت NAD<sup>+</sup> می‌شود و نوسانات NAD<sup>+</sup> و یا نسبت NAD<sup>+</sup>/NADH می‌باشد<sup>(۲۰)</sup>. همچنین غلاظت نیکوتینامید به طور مستقیم فعالیت آنزیمی SIRT1 را تحت تاثیر قرار می‌دهد<sup>(۲۱)</sup>. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که SIRT1 نقش مهمی در پویایی پاتوفیزیولوژی NAFLD دارد. افزایش فعالیت SIRT1 سبب کاهش تجمع چربی در سلول‌های چربی، تولید انرژی در میتوکندری و فعال شدن اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود<sup>(۲۲)</sup>. هم‌چنین در تحقیق دیگری کاهش SIRT1 کبدی (از طریق حذف PPARα اختصاصی SIRT1 کبدی)، نقص عملکرد PPARα (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α) و کاهش بتا-اکسیداسیون اسید چرب را نشان داد، در حالی که افزایش بیان SIRT1، موجب افزایش در سطح PGC-1α و PPARγ coactivator 1 شد<sup>(۲۳)</sup>. افزایش بیان SIRT1، می‌تواند از بروز کبد چرب ناشی از رژیم غذایی پر چرب جلوگیری کند و سبب کاهش مقاومت به انسولین و افزایش تحمل گلوكز شود<sup>(۲۴، ۲۵)</sup>. درمان با یک فعال کننده سنتتیک SIRT1 (SRT1720) در مدل موشی NAFLD، به کاهش بیان ژن‌های لیپوژنیک،

ضد لیپوژنی، آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد سرطانی و بهبود حساسیت به انسولین بسیاری از ترکیبات طبیعی گزارش شده است<sup>(۲-۵)</sup>. با توجه به این که مسیر سیگنالیگ AMPK/SIRT1 از مسیرهای مهم مرتبط با لیپوژن است، در این مطالعه، به بررسی ترکیبات طبیعی فعال کننده مسیر AMPK/SIRT1 در درمان کبد چرب غیرالکلی را مورد بررسی، پرداخته شد.

### کبد چرب غیرالکلی

بیماری کبد چرب غیرالکلی یک بیماری متاپولیک شایع مرتبط با چاقی است و با مشخصه تجمع بیش از حد چربی در هپاتوسیت‌ها (ییش از ۵ درصد هپاتوسیت‌ها) که اغلب تری گلیسرید است، تعریف می‌شود و به اختلالات عملکردی بافت کبد منجر می‌گردد<sup>(۹-۶)</sup>. عوامل خطر مرتبط با NAFLD شامل چاقی (به خصوص چاقی در اطراف شکم)، دیابت ملیتوس نوع ۲ و هپرلیپیدمی می‌باشند<sup>(۱۰)</sup>. در ضربه اول تجمع تری گلیسرید در کبد منجر به مقاومت به انسولین می‌شود. ضربه دوم شامل آسیب التهابی ناشی از استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدی و تولید سایتوکاین‌ها در کبد است<sup>(۱۱)</sup>. از این رو مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو به عنوان علل عمدی کبد چرب غیرالکلی در نظر گرفته می‌شوند<sup>(۱۰، ۱۲، ۱۳)</sup>. بنابراین، بهبود حساسیت به انسولین و استرس اکسیداتیو، کلید استراتژیک در درمان NAFLD است. متأسفانه تا به امروز، هیچ دارویی یافت نشده که مستقیماً موجب کاهش و یا برگشت آسیب کبدی شود، مگر این که ملزم به کاهش وزن بیمار باشد<sup>(۱۴، ۱۵)</sup>. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که SIRT1 با بروز بیمارهای متاپولیکی که در ارتباط با چاقی‌اند، از قبیل کبد چرب بسیار مرتبط است<sup>(۱۵)</sup>.

نقش SIRT1 در کبد چرب غیرالکلی (Nonalcoholic Fatty Liver Disease) آنزیم SIRT1 یک آنزیم هیستون داستیلاز وابسته به NAD<sup>+</sup> است و دارای نقش‌های تنظیمی در فرآیندهای مختلفی مثل

فعالیت ناشی از استرس، کاهش انرژی ناشی از افزایش مصرف (مانند ورزش) و کمبود مواد غذایی، این آنزیم توسط هورمون‌های مترشحه از آدیپوسیت‌ها مانند آدیپونکتین، لپتین، گرلین و ایترولوکین مترشحه از سلول‌های اینمی نیز فعال می‌شود؛ در حالی که تغذیه زیاد (مانند گلوکز بالا) و هورمون‌ها (مانند گلوکوکورتیکوئیدها) و TNF $\alpha$ ، موجب کاهش بیان AMPK می‌شوند<sup>(۳۵-۳۹)</sup>. کیناز اصلی فسفریله کننده AMPK در پاسخ به وضعیت افت انرژی، LKB1 است که تقریباً در تمامی سلول‌ها AMPK را تنظیم می‌کند<sup>(۴۰)</sup>.

**ارتباط مسیر SIRT1 و AMPK**  
حاصل سال‌ها مطالعه بر دو مولکول AMPK و SIRT1، اخیراً آشکار شد که آن‌ها اثر مشابه‌ای در فرآیندهای متابولیسم انرژی سلول، التهاب و عملکرد میتوکندری دارند. در نهایت بر مبنای شباهت‌ها بیان شده است که AMPK و SIRT1 هر دو یکدیگر را تنظیم می‌کنند و مولکول‌های هدف مشترک زیادی دارند که بین هم به مشارکت می‌گذارند<sup>(۴۱)</sup>. به طوری که هر دو مولکول در پاسخ به دسترسی مواد غذایی (محدودیت کالری و گرسنگی) و مصرف انرژی فعال می‌شوند<sup>(۴۲)</sup>. در حالی که تغذیه سرشار از چربی، کبد چرب غیر الکلی، چاقی و مقاومت به انسولین سبب کاهش فعالیت SIRT1 می‌شود<sup>(۴۴)</sup>. مشابه با اثرات AMPK فعال شده، SIRT1 فعال شده نیز باعث کاهش گلوکز خون، افزایش حساسیت به انسولین، کاهش تری‌گلیسرید کبد و افزایش اکسیداسیون اسید چرب می‌شود<sup>(۴۵)</sup>. یافته‌های مشترک و همزمان از مطالعات متعدد احتمال ارتباط بین SIRT1 و LKB1 و AMPK را مطرح کردند. فعال شدن SIRT1 توسط فعال شونده‌ها منجر به داستیلاسیون ریشه‌ی لیزین LKB1 و سپس انتقال این کیناز از هسته به سیتوپلاسم می‌شود. LKB1 فعال شده و با فسفریلاسیون AMPK آن را فعال می‌کند. AMPK با افزایش نسبت NAD $^+$ /NADH یا افزایش بیان و فعالیت Nampt می‌تواند SIRT1 را تنظیم کند. این چرخه بسته به زودتر فعال

کاهش پروفایل لیپیدی سرم، تجمع چربی در کبد، بیان ژن‌های مربوط به استرس اکسیداتیو و تولید سایتوکاین‌های التهابی می‌انجامد<sup>(۲۶،۲۵)</sup>. بنابراین فعال شدن SIRT1 پتانسیل بالقوه‌ای به عنوان یک هدف درمانی برای جلوگیری از پیشرفت و توسعه کبد چرب غیرالکلی دارد<sup>(۲۰-۲۲)</sup>.

**نقش AMPK در کبد چرب غیر الکلی**  
آنزیم دیگری که در تنظیم متابولیسم کربوهیدرات و لپید، کنترل انرژی سلول و تمایز آدیپوسیت‌ها نقش دارد AMP-activated Protein Kinase (AMPK) است. مطالعات نشان داده است که اختلال AMPK کبدی ناشی از هایپرگلایسمی، بیان کننده یک مکانیسم کلیدی برای تجمع چربی کبدی و هایپرلیپیدمی در بیماری دیابت است<sup>(۲۷،۲۸)</sup>. یک Ser/Thr AMPK پروتئین کیناز هتروتریمریک است، که از سه زیر واحد  $\alpha$ ،  $\beta$  و  $\gamma$  تشکیل شده است. زیر واحد  $\alpha$  نقش کاتالیتیکی (کینازی) داشته و زیر واحد  $\beta$  برای اتصال به کربوهیدرات و زیر واحد  $\gamma$  جایگاه اتصال به AMP است<sup>(۲۹-۳۱)</sup>. هنگامی که سلول با کمبود انرژی رویرو شود، AMPK فعال می‌شود. AMPK مسیرهای آنابولیکی را مهار می‌کند. این فرآیند را در افزایش بتا-اکسیداسیون اسید چرب و کاهش فعالیت مسیرهای مانند سنتز پروتئین، سنتز کلسترول و تری‌گلیسرید می‌توان اشاره کرد<sup>(۳۲،۳۳)</sup>. فعال شده آنزیم‌های هدف خود، استیل کواکربوکسیلاز (ACC) و هیدرکسی متیل گلوتاریل کواکروکوتاز (HMG-CoA reductase) که در سنتز اسید چرب و کلسترول آنزیم‌های کلیدی می‌باشند را فسفریله کرده و هر دو آنزیم را غیر فعال می‌کند. مهار ACC منجر به کاهش تولید مالونیل کواک شده و در نتیجه مهار از روی کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز I (CPT-1) برداشته و اسیدهای چرب برای بتا-اکسیداسیون وارد میتوکندری می‌شوند؛ از طرف دیگر با مهار SREBP1 توسط AMPK بیان ژن آنزیم‌های مورد نیاز برای سنتز اسیدهای چرب کاهش می‌یابد<sup>(۳۴،۳۵)</sup>. تنظیم آنزیم AMPK، تنظیم هورمونی و فیریولوژیک است. علاوه بر تحریک و افزایش

بیماری‌ها به دلیل اثرات مفید آن در کاهش مقاومت به انسولین، خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، چربی خون، چاقی و بیماری‌های مرتبط با کبد چرب، توجه روزافزونی را به خود جلب کرده است. چندین مطالعه بالینی اثرات مفید رزوراترول (به عنوان یک فعال کننده SIRT1) را در بیماران مبتلا به NAFLD نشان داده‌اند.<sup>(۷۵)</sup> در یک مطالعه اثر ترکیبی رزوراترول و متفورمین بر روی کاهش سطح گلوکز و تری‌گلیسیرید و هم‌چنین بهبود عملکرد کبد در موش‌های دیابتی گزارش شد.<sup>(۷۶)</sup> هم‌چنین چندین مطالعه بالینی نشان داده‌اند که فعال‌سازی SIRT1 و AMPK نقش اصلی را در بهبود NAFLD ایفا می‌کند. ترکیب لوسین و متفورمین می‌تواند یک اثر مفید در درمان NAFLD ایجاد کند. در این آزمایش بالینی ترکیب لوسین و متفورمین به عنوان فعال کننده‌های AMPK و SIRT1 در متabolیسم لیپید مورد بررسی قرار گرفت.<sup>(۷۷)</sup> برخی مطالعات کارآزمایی بالینی فعال کننده‌های تنظیم بیان AMPK/SIRT1 در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

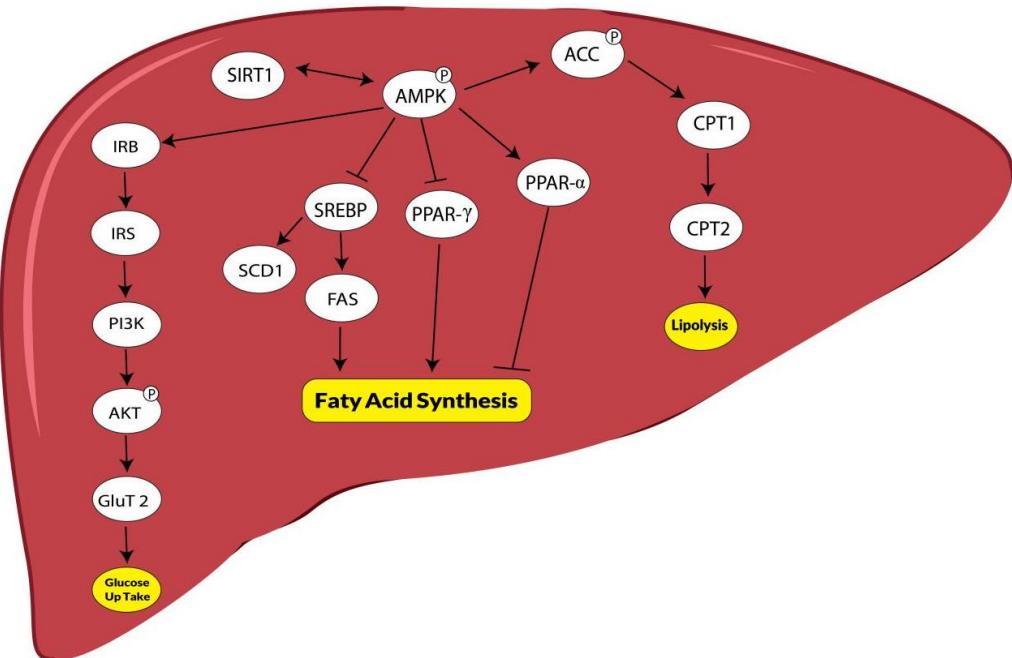
داده‌های موجود نشان داد که SIRT1 و AMPK ممکن است نقش محوری در پاتوژنز NAFLD داشته باشند. هر دو فعال کننده SIRT1 و فعال کننده AMPK در جلوگیری از لیپوژن مفید هستند، بنابراین ابتلا به کبد چرب را کاهش می‌دهند. مطالعات *in vivo* و *in vitro* هم‌چنین آزمایش‌های بالینی بر روی انسان نشان می‌دهد که ترکیبات فعال کننده SIRT1 و AMPK مشتق شده از منابع طبیعی می‌توانند سلامت انسان را حفظ کنند و درمان بیماران مبتلا به NAFLD با استفاده از این فعال کننده‌ها می‌تواند استئاتوز کبدی را بهبود بخشد و از التهاب جلوگیری کند و لیپوژن را مهار کند. با این حال، مشخص نیست که آیا اثرات این ترکیبات بیشتر مربوط به فعال‌سازی SIRT1 و AMPK است یا مکانیسم‌های دیگری دخیل است و یا این که چه دوز/غلظت دارویی برای درمان مورد نیاز است. بررسی حاضر نشان می‌دهد که فعال کننده‌های SIRT1 و AMPK درمان‌های امیدوار کننده‌ای برای درمان NAFLD هستند.

شندن PK AMPK یا SIRT1 شروع می‌شود. حاصل فعل شدن هر دوی آن‌ها داستیلاسیون و فسفریلاسیون مولکول‌های هدف مشترک است. SIRT1 با داستیلاسیون FOXO و PGC-1α متابولیسم انرژی بدن را کنترل می‌کند. AMPK با فسفریلاسیون ACC، سرکوب بیان FAS (اسید چرب ستاز) و کاهش تجمع چربی را موجب می‌گردد.<sup>(۴۶)</sup> هم‌چنین AMPK با فسفریلاسیون PGC-1α، بیان GLUT4 و هم‌فسفریلاسیون اکسیداتیو و به تبع آن بیوژن میتوکندریایی را افزایش می‌دهد.<sup>(۴۷)</sup> (تصویر شماره ۱).

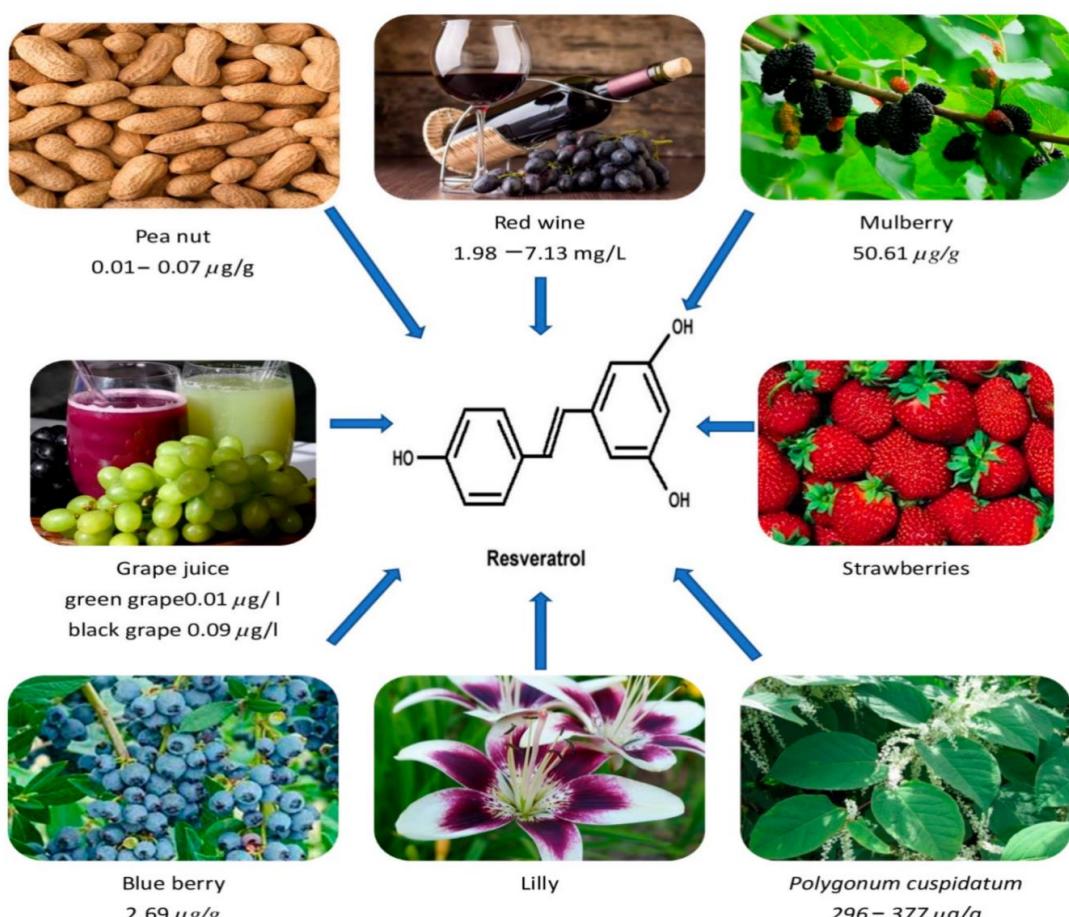
فعال کننده‌های طبیعی تنظیم بیان AMPK/SIRT1 در محافظت از تجمع چربی در کبد AMPK/SIRT1 فعال کننده‌های طبیعی مسیر سیگنالینگ طیف وسیعی از ترکیبات را در بر می‌گیرند که به دلیل پتانسیل آن‌ها برای تعديل این مسیر سلولی، مورد اهمیت می‌باشند. برخی از این فعال کننده‌های طبیعی شامل رزوراترول (موجود در انگور و انواع توت‌ها)، کورکومین مشتق شده از زردچوبه و اپی‌گالوکاتچین گالات موجود در چای سبز است (تصویر شماره ۲). این ترکیبات به دلیل توانایی آن‌ها در فعال کردن بالقوه AMPK و SIRT1، مورد توجه خاص قرار گرفته‌اند.<sup>(۴۸)</sup> در جدول شماره ۱ بسیاری از این فعال کننده‌های طبیعی تنظیم بیان AMPK/SIRT1 بررسی شده در مطالعات *in vivo* گزارش شده است.

### مطالعات کارآزمایی بالینی

در چندین کارآزمایی بالینی اثرات مفید متفورمین (یک فعال کننده غیرمستقیم AMPK) در بیماران NAFLD ( AMPK) در بیماران NAFLD استیل سیستین یک اثر گزارش شده است.<sup>(۷۳)</sup> استیل سیستین یک اثر آنتی‌اکسیدانی قوی بر روی کبد ایجاد می‌کند و در نتیجه از کبد در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند. ترکیبی از یک فعال کننده AMPK مانند متفورمین و آنتی‌اکسیدانی مانند استیل سیستین می‌تواند تأثیر مثبتی بر استئاتوز کبدی نشان دهد.<sup>(۷۴)</sup> در سال‌های اخیر، استفاده از رزوراترول به عنوان درمانی برای برخی



تصویر شماره ۱: مسیر سیگنالینگ AMPK/SIRT1 در تنظیم بیان ژن های مرتبط با سنتز چربی و لیپولیز و ورود گلوکز در کبد



تصویر شماره ۲: تصویر بالا وجود رزوراترول را در منابع مختلف نشان می دهد.(۸۹).

جدول شماره ۱: فعال کننده های طبیعی تنظیم بیان AMPK/SIRT1 در محافظت از تجمع چربی در کبد در مطالعات *in vivo*

ردیف نس	نتیجه مشاهده شده	مسیر تنظیمی	فعال کننده مستقیم SIRT1	نام ترکیب
(۴۹,۴۳)	محافظت در برابر کبد چرب	محافظت در برابر کبد چرب	resveratrol	
(۵۰)	سرکوب سنتز لپیدها و تحریک اکسیداسیون اسیدهای چرب	فعال کردن مسیر AMPK	Berberine	
(۵۱)	کاهش شدت پیماری کبد چرب غیر الکلی و مهار استرون اکسیداتو	فعال کردن مسیر AMPK	Demethyleneberberine	
(۵۲)	کاهش آسیب کبد چرب و تولید آپوپوتوزکن	AMPKA	Sophocarpine	
(۵۳)	کاهش استانوز کبدی با افزایش متابولیسم لپیدها	cAMP/CREB/SIRT3/AMPK/ACC	Caffeine	
(۵۴)	خواص محافظتی کبد با کاهش سنتز چربی و بهبود ظرفیت آتنی اکسیدانی	SREBP-1 و FAS	Puerariae	
(۵۵)	ویژگی های آتنی اکسیدانی و ضد الالئی، ضد سلطان، مهار تولید چربی کبد با افزایش بیان PPARα برای تقویت اکسیداسیون اسیدهای چرب کبد	SREBP-1 و FAS	Curcumin	
(۵۶)	جلوگری از تجمع چربی های ناشی از مقاومت به انسولین در سلول های HepG2	AMPK	Meso-di hydroguaiaretic acid	
(۵۷)	کاهش سطوح تری گلیسرید و کلسترول	AMPK	Caffeic acid	
(۵۸)	بهبود استانوز کبدی ناشی از اولیک اسید با سرکوب تجمع چربی، مرگ سلولی و استرس اکسیداتو	Akt و PPARγ	Dihydromyricetin	
(۵۹)	کاهش تجمع چربی در سلول های HepG2 در مواجهه با اولیک اسید	AMPK و ACC و کاهش بیان زن	viscothionin	
(۶۰)	خواص ضد توموری، ضد الالئی، آتنی اکسیدانی، کاهش قند خون و کاهش چربی خون افزایش لیپولیز و کاهش لیپوتز در کبد	SREBP و PPARα	Polysaccharide Radix Hedyosari	
(۶۱)	جلوگری از تجمع چربی در کبد و افزایش مقاومت به انسولین	AMPK/SIRT1	resveratrol	
(۶۳)	کاهش سطح کلسترول تام سرم (TC)، تری گلیسرید (TG)، کلسترول لیپوپوتین با چگالی کم (LDL-C)	iNOS و NF-kB p65، SIRT1	Quercetin	
(۶۴)	کاهش سطوح سرمی FFA و LDL-C، TG و HDL-C	آفزایش بیان FOXO1، تقویت انسولین، SIRT1 و دارو نکردن پروتئین،	EGCG	
(۶۵)	سرمی آتنی آمنیوتانفساز (ALT) و آسپارتات آمنیوتانفساز (AST) و کاهش محضای MDA و افزایش فعالیت T-AOC در موش های هیبریدی میک	SREBP-2		
(۶۶)	بهبود استانوز کبدی و چاقی	PPARγ و AMPK/SIRT1	α-mangostin	
(۶۷)	افزایش بیان زن های LXR، FAS، SREBP1c و کاهش لپین	AMPK/SIRT1	carvacrol	
(۶۸)	فعال شدن مسیر AMPK در کبد	AMPK/SIRT1	Green tea	
(۶۹)	مهار سیگال دهی کلپلکس راپایسین ۱ (mTORC1)	AMPK/SIRT1	TROXEROTIN	
(۷۰)	کاهش استانوز	SIRT1/PGC1a/PPARα	pifithrin-α p-nitro	
(۷۱)	کاهش بیان زن های النهایی مانند فاکتور نکروز تومور α و اینتلولوکین ۶	AMPK/SIRT1	indole-3-carbinol	
(۷۲)	القا زن های مرتبه با اکسیداسیون اسید چرب و متابولیسم گلوکزرو کاهش آسیب کبد چرب	Nampt، AMPK/SIRT1 Lkb1 و GLUT2 phospho-Foxo1	Exendin-4	
	کاهش بافت چربی ایدمال، استانوز سلول های کبدی و سنتز اسیدهای چربی افزایش لیپولیز	AMPK/SIRT1	Fisetin	
	مانع از جایگزین پروتئین ۱- اتصال مدهنه عنصر تنظیمی استرون (1) به هسته و افزایش بیان SREBP-1	Sirtuin 1/liver kinase B1/AMPK	اسید آلفا لیپویک	
	لیاز را و کاهش بیان اسید چرب ستاباز و افزایش سطوح فاکتور ۲ مرتبه با NF-E2			

## جدول شماره ۲: مطالعات کارآزمایی بالینی فعال کننده های تنظیم بیان AMPK/SIRT1 در محافظت از تجمع چربی در کبد

اسم ترکیب	نوع مطالعه	دوز دارو و مدت مصرف	گروه مورد مطالعه	نتیجه مشاهده شده
متغروزین (۷۸)	کترول با دارو نما و دوس کور	۰۰۰ میلی گرم، دو بار در روز، هفت	NAFLD	کاهش کلسترول
	کارآزمایی، چند مرکزی	۱۷ کودک مبتلا به NAFLD		
	دارو نما دوس کور	۱۷۰ میلی گرم در روز، به مدت ۲۸ هفته	۵۳ یمار مبتلا به NAFLD	کاهش NAS
	دادارو نما دوس کور	۲۵۰ میلی گرم یک بار در روز، به مدت ۲۵ هفته	۱۲ یمار مبتلا به NAFLD	کاهش ALT، AST، تری گلیسرید، VLDL و HDL cApob
	دادارو نما دوس کور	۵۰۰ میلی گرم یک بار در روز، به مدت ۱۲ هفته	۶۳ یمار مبتلا به NAFLD	کاهش در ALP، ALT، LKB1 در کبد
	دادارو نما دوس کور	۵۰۰ میلی گرم مفترضیون یک بار در روز، به مدت ۱۲ ماه	۱۲ یمار مبتلا به NAFLD	کاهش در سطح VLDL و HDL-C
	دادارو نما دوس کور	۱۰ یمار در معرض خطر ایالا به	۱۲ یمار مبتلا به NAFLD	کاهش در تری گلیسرید
	دادارو نما دوس کور	۵۰۰ میلی گرم مفترضیون یک بار در روز، به مدت ۲۴ هفته	۲۵ یمار مبتلا به NAFLD	کاهش در ALT، AST، کلسترول تام، تری گلیسرید و HDL افزایش
	دادارو نما دوس کور	۲۵۰ میلی گرم دو بار در روز، به مدت ۲۰ هفته	۲۹ یمار مبتلا به NAFLD	کاهش در تری گلیسرید و AST
	دادارو نما دوس کور	۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز	۵۵ یمار مبتلا به NAFLD	کاهش در درجه استانوز، سطح ALT و AST، نشانگرهای النهایی
	دادارو نما دوس کور	۵۰۰ میلی گرم رزوراتول یک بار در روز، به مدت ۱۲ هفته	۱۵ یمار مبتلا به NAFLD	کاهش در ALT، LDL-c AST و TNF-α
	دادارو نما دوس کور	۱۵ میلی گرم رزوراتول دو بار در روز، به مدت ۳ ماه	۲۵ یمار مبتلا به NAFLD	کاهش سطح آپوپوتکن و TNF-α
	دادارو نما دوس کور	۵۰۰ میلی گرم رزوراتول یک بار در روز، به مدت ۱۲ هفته	۲۵ یمار مبتلا به NAFLD	کاهش در استانوز کبدی و سطح ALT
	دادارو نما دوس کور	۱/۵ گرم رزوراتول در روز، به مدت ۶ ماه	۲۸ یمار مبتلا به NAFLD	کاهش در درصد محضای لیپید
	دادارو نما دوس کور	۵۰ میلی گرم و ۲۰۰ میلی گرم رزوراتول یک بار در روز، به مدت ۶ ماه	۴۴ یمار مبتلا به NAFLD	کاهش تری گلیسرید و LDL
	دادارو نما دوس کور	دوز کم ۱/۱ NS 0200 گرم لوپین + ۰/۵ گرم متغروزین + ۰ میلی گرم sildenafil	۹۱ یمار مبتلا به NAFLD	کاهش درصد چربی داخل کبدی و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب
	دادارو نما دوس کور	دوز کم ۱/۱ NS 0200 گرم لوپین + ۰/۵ گرم متغروزین + ۰ میلی گرم دوز بالا		
	دادارو نما دوس کور	دوز کم ۱/۱ NS 0200 گرم لوپین + ۰/۵ گرم متغروزین + ۱ میلی گرم sildenafil		
(۷۷)	دادارو نما دوس کور	دوز کم ۱/۱ NS 0200 گرم لوپین + ۰/۵ گرم متغروزین + ۱ میلی گرم دوز بالا		

## References

1. Musavi H, Shokri-Afra H, Mahjoub S, Khonakdar-Tarsi A, Bagheri A, Memariani Z. Galbanic acid of Ferula assa-foetida L, as a regulator of the AMPK pathway in reduction of lipid accumulation in HepG2 cells. *Immunopathol Persa* 2023; x(x): e39479.
2. Ashooriha M, Khoshneviszadeh M, Khoshneviszadeh M, Rafiei A, Kardan M, Yazdian-Robati R, et al. Kojic acid–natural product conjugates as mushroom tyrosinase inhibitors. *Eur J Med Chem* 2020; 201: 112480.
3. Asrari N, Yazdian-Robati R, Abnous K, Razavi BM, Rashednia M, Hasani FV, et al. Antidepressant effects of aqueous extract of saffron and its effects on CREB, P-CREB, BDNF, and VGF proteins in rat cerebellum. *J Pharmacopuncture* 2018; 21(1): 35-40.
4. Moghaddam FA, Ebrahimian M, Oroojalian F, Yazdian-Robati R, Kalalinia F, Tayebi L, et al. Effect of thymoquinone-loaded lipid-polymer nanoparticles as an oral delivery system on anticancer efficiency of doxorubicin. *J Nanostructure Chem* 2021; 33-44.
5. Ghobadi A, Mousavi A, Mosavi H, Shafaroudi MM, Khonakdar-Tarsi A. Alteration of connexins gene expression by silibinin during hepatic warm ischemia-reperfusion injury in the rat model. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2021; 23(4): e250 (Persian).
6. Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009; 13(1): 9-19.
7. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41(6): 1313-1321.
8. Zarpou S, Mosavi H, Bagheri A, Shafaroudi MM, Khonakdar-Tarsi A. NF-κB and NLRP3 gene expression changes during warm hepatic ischemia-reperfusion in rats with and without silibinin. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2021; 14(3): 267.
9. Anderson N, Borlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol Rev* 2008; 60(3): 311-357.
10. Carmiel-Haggai M, Cederbaum AI, Nieto N. A high-fat diet leads to the progression of non-alcoholic fatty liver disease in obese rats. *FASEB J* 2005; 19(1): 136-138.
11. Videla LA, Rodrigo R, Araya J, Poniachik J. Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Mol Med* 2006; 12(12): 555-558.
12. Musso G, Gambino R, Cassader M. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res* 2009; 48(1): 1-26.
13. Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut* 2007; 56(12): 1760-1769.
14. Purushotham A, Schug TT, Xu Q, Surapureddi S, Guo X, Li X. Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation. *Cell Metab* 2009; 9(4): 327-338.
15. Li X. SIRT1 and energy metabolism. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2013; 45(1): 51-60.
16. Kuzmichev A, Margueron R, Vaquero A, Preissner TS, Scher M, Kirmizis A, et al. Composition and histone substrates of

- polycomb repressive group complexes change during cellular differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(6): 1859-1864.
17. Deng XQ, Chen LL, Li NX. The expression of SIRT1 in nonalcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in rats. *Liver Int* 2007; 27(5): 708-715.
  18. Colak Y, Ozturk O, Senates E, Tuncer I, Yorulmaz E, Adali G, et al. SIRT1 as a potential therapeutic target for treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Med Sci Monit* 2011; 17(5): HY5-HY9.
  19. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 $\alpha$ . *Cell* 2006; 127(6): 1109-1122.
  20. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J* 2007; 404(1): 1-13.
  21. Revollo JR, Grimm AA, Imai S-i. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem* 2004; 279(49): 50754-50763.
  22. Bonzo JA, Brocker C, Jiang C, Wang R-H, Deng C-X, Gonzalez FJ. Hepatic sirtuin 1 is dispensable for fibrate-induced peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  function in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014; 306(7): E824-E837.
  23. Banks AS, Kon N, Knight C, Matsumoto M, Gutiérrez-Juárez R, Rossetti L, et al. SirT1 gain of function increases energy efficiency and prevents diabetes in mice. *Cell Metab* 2008; 8(4): 333-341.
  24. Mandard S, Kersten S. Regulation of lipogenic genes in obesity. *Nutritional genomics:* impact on health and disease. Weinheim: Pub VCH; 2006.
  25. Yamazaki Y, Usui I, Kanatani Y, Matsuya Y, Tsuneyama K, Fujisaka S, et al. Treatment with SRT1720, a SIRT1 activator, ameliorates fatty liver with reduced expression of lipogenic enzymes in MSG mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297(5): E1179-E1186.
  26. Zang M, Zuccollo A, Hou X, Nagata D, Walsh K, Herscovitz H, et al. AMP-activated protein kinase is required for the lipid-lowering effect of metformin in insulin-resistant human HepG2 cells. *J Biol Chem* 2004; 279(46): 47898-47905.
  27. Zang M, Xu S, Maitland-Toolan KA, Zuccollo A, Hou X, Jiang B, et al. Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes* 2006; 55(8): 2180-2191.
  28. Carling D, Sanders M, Woods A. The regulation of AMP-activated protein kinase by upstream kinases. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: S55-S59.
  29. Momcilovic M, Hong S-P, Carlson M. Mammalian TAK1 activates Snf1 protein kinase in yeast and phosphorylates AMP-activated protein kinase in vitro. *J Biol Chem* 2006; 281(35): 25336-25343.
  30. Hawley SA, Davison M, Woods A, Davies SP, Beri RK, Carling D, et al. Characterization of the AMP-activated protein kinase kinase from rat liver and identification of threonine 172 as the major site at which it phosphorylates AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 1996; 271(44): 27879-27887.
  31. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG.

- AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab* 2005; 1(1): 15-25.
32. Steinberg GR, Kemp BE. AMPK in health and disease. *Physiol Rev* 2009; 89(3): 1025-1078.
33. Foretz M, Ancellin N, Andreelli F, Saintillan Y, Grondin P, Kahn A, et al. Short-term overexpression of a constitutively active form of AMP-activated protein kinase in the liver leads to mild hypoglycemia and fatty liver. *Diabetes* 2005; 54(5): 1331-1339.
34. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Ya, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8(11): 1288-1295.
35. Minokoshi Y, Kim Y-B, Peroni OD, Fryer LGD, Muller C, Carling D, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature* 2002; 415(6869): 339-343.
36. Huang YY, Gusdon AM, Qu S. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular pathways and therapeutic strategies. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 171.
37. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 2006; 55(10): 2688-2697.
38. Richter E, Ruderman N. AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. *Biochem J* 2009; 418(2): 261-275.
39. Woods A, Johnstone SR, Dickerson K, Leiper FC, Fryer LG, Neumann D, et al. LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade. *Curr Biol* 2003; 13(22): 2004-2008.
40. Lan F, Cacicedo JM, Ruderman N, Ido Y. SIRT1 modulation of the acetylation status, cytosolic localization, and activity of LKB1 possible role in AMP-activated protein kinase activation. *J Biol Chem* 2008; 283(41): 27628-27635.
41. Chen D, Bruno J, Easlon E, Lin S-J, Cheng H-L, Alt FW, et al. Tissue-specific regulation of SIRT1 by calorie restriction. *Genes Dev* 2008; 22(13): 1753-1757.
42. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 305(5682): 390-392.
43. Cantó C, Jiang LQ, Deshmukh AS, Mataki C, Coste A, Lagouge M, et al. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle. *Cell Metab* 2010; 11(3): 213-219.
44. Hou X, Xu S, Maitland-Toolan KA, Sato K, Jiang B, Ido Y, et al. SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem* 2008; 283(29): 20015-20026.
45. Rodgers JT, Puigserver P. Fasting-dependent glucose and lipid metabolic response through hepatic sirtuin 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(31): 12861-12886.
46. Jäger S, Handschin C, Pierre JS-, Spiegelman BM. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 $\alpha$ . *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(29): 12017-1222.
47. Meng D, Zhang F, Yu W, Zhang X, Yin G, Liang P, et al. Biological Role and Related Natural Products of SIRT1 in Nonalcoholic

- Fatty Liver. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2023; 16: 4043-4064.
48. Chen D, Bruno J, Easlon E, Lin S-J, Cheng H-L, Alt FW, et al. Tissue-specific regulation of SIRT1 by calorie restriction. *Genes Dev* 2008; 22(13): 1753-1757 .
49. Qiang X, Xu L, Zhang M, Zhang P, Wang Y, Wang Y, et al. Demethyleneberberine attenuates non-alcoholic fatty liver disease with activation of AMPK and inhibition of oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 472(4): 603-609.
50. Song Z, Deaciuc I, Zhou Z, Song M, Chen T, Hill D, et al. Involvement of AMP-activated protein kinase in beneficial effects of betaine on high-sucrose diet-induced hepatic steatosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293(4): G894-G902.
51. Song CY, Zeng X, Chen SW, Hu PF, Zheng ZW, Ning BF, et al. Sophocarpine alleviates non-alcoholic steatohepatitis in rats. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(4): 765-774.
52. Sinha RA, Farah BL, Singh BK, Siddique MM, Li Y, Wu Y, et al. Caffeine stimulates hepatic lipid metabolism by the autophagy-lysosomal pathway in mice. *Hepatology* 2014; 59(4): 1366-1380.
53. Hwang YP, Choi CY, Chung YC, Jeon SS, Jeong HG. Protective effects of puerarin on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Arch Pharm Res* 2007; 30(10): 1309-1317.
54. Kang O, Kim S, Seo Y, Joung D, Mun S, Choi J, et al. Curcumin decreases oleic acid-induced lipid accumulation via AMPK phosphorylation in hepatocarcinoma cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(19): 2578-2586.
55. Lee M-S, Kim KJ, Kim D, Lee K-E, Hwang J-K. meso-Dihydroguaiaretic acid inhibits hepatic lipid accumulation by activating AMP-activated protein kinase in human HepG2 cells. *Biol Pharm Bull* 2011; 34(10): 1628-1630.
56. Liao C-C, Ou T-T, Wu C-H, Wang C-J. Prevention of diet-induced hyperlipidemia and obesity by caffeic acid in C57BL/6 mice through regulation of hepatic lipogenesis gene expression. *J Agric Food Chem* 2013; 61(46): 11082-11088.
57. Xie C, Chen Z, Zhang C, Xu X, Jin J, Zhan W, et al. Dihydromyricetin ameliorates oleic acid-induced lipid accumulation in L02 and HepG2 cells by inhibiting lipogenesis and oxidative stress. *Life Sci* 2016; 157: 131-139.
58. Kim S, Lee D, Kim J-K, Kim J-H, Park J-H, Lee J-W, et al. Viscothionin isolated from Korean mistletoe improves nonalcoholic fatty liver disease via the activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase. *J Agric Food Chem* 2014; 62(49): 11876-11883.
59. Xu G, Huang K, Zhou J. Hepatic AMP kinase as a potential target for treating nonalcoholic fatty liver disease: evidence from studies of natural products. *Curr Med Chem* 2018; 25(8): 889-907.
60. Alberdi G, Rodríguez VM, Macarulla MT, Miranda J, Churruca I, Portillo MP. Hepatic lipid metabolic pathways modified by resveratrol in rats fed an obesogenic diet. *Nutrition* 2013; 29(3): 562-567.
61. Tian Y, Ma J, Wang W, Zhang L, Xu J, Wang K, et al. Resveratrol supplement inhibited the NF-κB inflammation pathway through activating AMPKα-SIRT1 pathway in mice with fatty liver. *Mol Cell Biochem* 2016; 422: 75-84.
62. Sotiropoulou M, Katsaros I, Vailas M, Lidoriki I, Papatheodoridis GV, Kostomitsopoulos NG, et al. Nonalcoholic fatty liver disease:

- The role of quercetin and its therapeutic implications. *Saudi J Gastroenterol* 2021; 27(6): 319-330.
63. Li Y, Wu S. Epigallocatechin gallate suppresses hepatic cholesterol synthesis by targeting SREBP-2 through SIRT1/FOXO1 signaling pathway. *Mol Cell Biochem* 2018; 448(1-2): 175-185.
64. Choi YH, Bae JK, Chae H-S, Kim Y-M, Sreymom Y, Han L, et al. α-Mangostin regulates hepatic steatosis and obesity through SirT1-AMPK and PPAR $\gamma$  pathways in high-fat diet-induced obese mice. *J Agric Food Chem* 2015; 63(38): 8399-8406.
65. Kim E, Choi Y, Jang J, Park T. Carvacrol protects against hepatic steatosis in mice fed a high-fat diet by enhancing SIRT1-AMPK signaling. *Evidence-Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 290104.
66. Santamarina AB, Oliveira JL, Silva FP, Carnier J, Mennitti LV, Santana AA, et al. Green tea extract rich in epigallocatechin-3-gallate prevents fatty liver by AMPK activation via LKB1 in mice fed a high-fat diet. *PloS One* 2015; 10(11): e0141227.
67. Derdak Z, Villegas KA, Harb R, Wu AM, Sousa A, Wands JR. Inhibition of p53 attenuates steatosis and liver injury in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58(4): 785-791.
68. Choi Y, Yanagawa Y, Kim S, Park T. Involvement of SIRT1-AMPK signaling in the protective action of indole-3-carbinol against hepatic steatosis in mice fed a high-fat diet. *The J Nutr Biochem* 2013; 24(7): 1393-1400.
69. Lee J, Hong S-W, Chae SW, Kim DH, Choi JH, Bae JC, et al. Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing Sirt1 expression in high-fat diet-induced obese C57BL/6J mice. *PloS One* 2012; 7(2): e31394.
70. Iside C, Scafuro M, Nebbioso A, Altucci L. SIRT1 activation by natural phytochemicals: an overview. *Front Pharmacol* 2020; 11: 1225.
71. Yang Y, Li W, Liu Y, Sun Y, Li Y, Yao Q, et al. Alpha-lipoic acid improves high-fat diet-induced hepatic steatosis by modulating the transcription factors SREBP-1, FoxO1 and Nrf2 via the SIRT1/LKB1/AMPK pathway. *J Nutr Biochem* 2014; 25(11): 1207-1217.
72. Jalali M, Rahimlou M, Mahmoodi M, Moosavian SP, Symonds ME, Jalali R, et al. The effects of metformin administration on liver enzymes and body composition in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis: An up-to date systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020; 159: 104799.
73. Fouqueray P, Bolze S, Dubourg J, Hallakou-Bozec S, Theurey P, Grouin J-M, et al. Pharmacodynamic effects of direct AMP kinase activation in humans with insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: a phase 1b study. *Cell Rep Med* 2021; 2(12): 100474.
74. Lotfi K, Nouri M, Askari G. The effect of resveratrol supplementation on improving non-alcoholic fatty liver: a review on randomized clinical trials. *Clin Exc* 2020; 9(4): 11-22.
75. Ángel DM, Antonieta GM, Rocio G, Jorge R, Rosado J, Lourdes R. Effects of combined resveratrol plus metformin therapy in db/db diabetic mice. *J Metab Syndr* 2016; 5(4).
76. Chalasani N, Vuppalanchi R, Rinella M, Middleton M, Siddiqui M, Barritt IV A, et al. Randomised clinical trial: a leucine-metformin-sildenafil combination (NS-0200) vs placebo in patients with non-alcoholic

- fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(12): 1639-1651.
77. Corey KE, Vuppalanchi R, Vos M, Kohli R, Molleston JP, Wilson L, et al. Improvement in liver histology is associated with reduction in dyslipidemia in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(3): 360-367.
78. Oliveira CP, Cotrim HP, Stefano JT, Siqueira ACG, Salgado ALA, Parise ER. N-acetylcysteine and/or ursodeoxycholic acid associated with metformin in non-alcoholic steatohepatitis: An open-label multicenter randomized controlled trial. *Arquivos de Gastroenterologia* 2019; 56(3): 184-190.
79. Asmar RG, London GrM, O'Rourke ME, Safar ME, Coordinators RP, Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38(4): 922-926.
80. Green CJ, Marjot T, Walsby-Tickle J, Charlton C, Cornfield T, Westcott F, et al. Metformin maintains intrahepatic triglyceride content through increased hepatic de novo lipogenesis. *Eur J Endocrinol* 2022; 186(3): 367-377.
81. Resuli B, Demiraj V, Babameto A, Sema K, Malaj V. Metformin superior to lowfat diet for the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122(Suppl 1): 68-71.
82. Feng WH, Bi Y, Li P, Yin TT, Gao CX, Shen SM, et al. Effects of liraglutide, metformin and gliclazide on body composition in patients with both type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(12): 1639-1651.
83. Faghihzadeh F, Adibi P, Rafiei R, Hekmatdoost A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Res* 2014; 34(10): 837-843.
84. Chen S, Zhao X, Ran L, Wan J, Wang X, Qin Y, et al. Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Dig Liver Dis* 2015; 47(3): 226-232.
85. Akbari M, Tamtaji OR, Lankarani KB, Tabrizi R, Dadgostar E, Haghighat N, et al. The effects of resveratrol on lipid profiles and liver enzymes in patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2020; 19(1): 25.
86. Heebøll S, Kreuzfeldt M, Hamilton-Dutoit S, Kjær Poulsen M, Stødkilde-Jørgensen H, Møller HJ, et al. Placebo-controlled, randomised clinical trial: high-dose resveratrol treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51(4): 456-464.
87. Cioffi A, Coppini S, Massari A, Moretti A, Peroni S, Santini C, et al. Identifying and correcting invalid citations due to DOI errors in Crossref data. *Scientometrics* 2022; 127(6): 3593-3612.
88. Khattar S, Khan SA, Zaidi SAA, Darvishikolour M, Farooq U, Naseef PP, et al. Resveratrol from dietary supplement to a drug candidate: An assessment of potential. *Pharmaceuticals* 2022; 15(8): 957.