

Natural Compounds Activating the AMPK/SIRT1 pathway a Therapeutic Potential for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Reza Iraei¹,
Parisa Khanicheragh²,
Hadis Musavi³,
Mohammad Yazdi⁴,
Negin Chavoshinejad⁵,
Rezvan Yazdian-robati⁶

¹ MSc in Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² PhD in Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tabriz university of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³ PhD in Clinical Biochemistry, School of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁴ MSc in Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

⁵ PhD in Anatomical Sciences, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

⁶ 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 یک پتانسیل درمانی برای کبد چرب غیر الکلی

رضا ایرایی^۱
پریسا خانی چراغ^۲
حدیث موسوی^۳
محمد یزدی^۴
نگین چاوشی نژاد^۵
رضوان یزدیان-رباطی^۶

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 سنتز اسیدهای چرب و کلسترول را با کاهش ژن های چربی زایی (FAS، SREBP-1c، 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 مسیر 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 (۱). 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 فاکتورهای اصلی مرتبط با NAFLD می باشند. SIRT1 یک هیستون داستیلاز 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 یزدیان-رباطی - ساری: مرکز تحقیقات علوم دارونی، پژوهشکده هموگلوبینو پاتی

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 تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۶. استادیار، مرکز تحقیقات علوم دارونی، پژوهشکده هموگلوبینو پاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

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

ضد لیپوژنزی، آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد سرطانی و بهبود حساسیت به انسولین بسیاری از ترکیبات طبیعی گزارش شده است (۵-۲). با توجه به این که مسیر سیگنالینگ 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 غیر الکلی را مورد بررسی، پرداخته شد.

کبد چرب غیر الکلی

بیماری کبد چرب غیر الکلی یک بیماری متابولیک شایع مرتبط با چاقی است و با مشخصه تجمع بیش از حد چربی در هپاتوسیت‌ها (بیش از ۵ درصد هپاتوسیت‌ها) که اغلب تری گلیسرید است، تعریف می‌شود و به اختلالات عملکردی بافت کبد منجر می‌گردد (۶-۹). عوامل خطر مرتبط با NAFLD شامل چاقی (به خصوص چاقی در اطراف شکم)، دیابت ملیتوس نوع ۲ و هیپرلیپیدمی می‌باشند (۱۰). 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 (۱۱). از این رو مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو به عنوان علل عمده کبد چرب غیر الکلی در نظر گرفته می‌شوند (۱۰، ۱۲، ۱۳). 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 (۵، ۱۴). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که SIRT1 با بروز بیمارهای متابولیکی که در ارتباط با چاقی‌اند، از قبیل کبد چرب بسیار مرتبط است (۱۵).

نقش SIRT1 در کبد چرب غیر الکلی

آنزیم SIRT1 (Nonalcoholic Fatty Liver Diseases) یک آنزیم هیستون داستیلاز وابسته به NAD^+ است و دارای نقش‌های تنظیمی در فرآیندهای مختلفی مثل

تغییر در ساختار کروماتین، رونویسی، متابولیسم سلول، تنظیم ریتم‌های سیرکادین و التهاب می‌باشد (۱۶). در کل مکانیسم اثردهی SIRT1 با داستیلاسیون سوسترهای هیستونی و غیرهیستونی، به تنظیم بیان ژن‌ها مرتبط است. SIRT1 با داستیله کردن هیستون‌ها کروماتین را متراکم کرده و رونویسی را مهار می‌کند (۱۷). سوسترهای غیرهیستونی SIRT1 مولکول‌ها یا آنزیم‌هایی‌اند که در انتقال سیگنال، متابولیسم 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 اندوتلیال، پیری سلولی، اتوفژی/آپوپتوز و تنظیم اعمال عضلات اسکلتی و قلبی می‌شود و در کل افزایش طول عمر موجود زنده را سبب می‌گردد (۱۸، ۱۹). محرومیت‌های غذایی باعث تنظیم افزایشی سطح پروتئین SIRT1 می‌شود و نوسانات NAD^+ و یا نسبت $NAD^+/NADH$ و همچنین غلظت نیکوتینامید به طور مستقیم فعالیت آنزیمی SIRT1 را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۲۰-۲۲). 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 (۱۸). هم‌چنین در تحقیق دیگری کاهش SIRT1 کبدی (از طریق حذف اختصاصی SIRT1 کبدی)، نقص عملکرد PPAR α و (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α) کاهش بتا-اکسیداسیون اسید چرب را نشان داد، در حالی که افزایش بیان SIRT1، موجب افزایش در سطح PPAR α و PGC-1 α (PPAR γ coactivator 1) شد (۲۳). 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 گلوکز شود (۱۵، ۲۴). درمان با یک فعال کننده سنتتیک SIRT1 (SRT1720) درمدل موشی NAFLD، به کاهش بیان ژن‌های لیپوژنیک،

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

نقش AMPK در کبد چرب غیر الکلی

آنزیم دیگری که در تنظیم متابولیسم کربوهیدرات و لیپید، کنترل انرژی سلول و تمایز آدیپوسیت‌ها نقش دارد AMPK (AMP-activated Protein Kinase) است. مطالعات نشان داده است که اختلال AMPK کبدی ناشی از هاپر گلیسمی، بیان کننده یک مکانیسم کلیدی برای تجمع چربی کبدی و هاپر لیپیدی در بیماری دیابت است (۲۷، ۲۸). AMPK یک Ser/Thr پروتئین کیناز هتروتریمیک است، که از سه زیر واحد α ، β و γ تشکیل شده است. زیر واحد α نقش کاتالیتیکی (کینازی) داشته و زیر واحد β برای اتصال به کربوهیدرات و زیر واحد γ جایگاه اتصال به AMP است (۳۱-۲۹). هنگامی که سلول با کمبود انرژی روبرو شود، AMPK فعال می‌شود. AMPK مسیرهای آنابولیکی را مهار می‌کند. این فرآیند را در افزایش بتا-اکسیداسیون اسید چرب و کاهش فعالیت مسیرهایی مانند سنتز پروتئین، سنتز کلسترول و تری گلیسرید می‌توان اشاره کرد (۳۲، ۳۳). AMPK فعال شده آنزیم‌های هدف خود، استیل کوآ کربوکسیلاز (ACC) و هیدرکسی متیل گلو تاریل کوآ ردو کناز (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 کوآ شده و در نتیجه مهار از روی کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز I (CPT-1) برداشته و اسیدهای چرب برای بتا-اکسیداسیون وارد میتو کندری می‌شوند؛ از طرف دیگر با مهار SREBP1 توسط AMPK، بیان ژن آنزیم‌های مورد نیاز برای سنتز اسیدهای چرب کاهش می‌یابد (۱، ۳۴). تنظیم آنزیم AMPK، تنظیم هورمونی و فیزیولوژیک است. علاوه بر تحریک و افزایش

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 اینترلوکین مترشحه از سلول‌های ایمنی نیز فعال می‌شود؛ در حالی که تغذیه زیاد (مانند گلوکز بالا) و هورمون‌ها (مانند گلوکوکورتیکوئیدها) و TNF α ، موجب کاهش بیان AMPK می‌شوند (۳۹-۳۵). کیناز اصلی فسفریله کننده AMPK در پاسخ به وضعیت افت انرژی، LKB1 است که تقریباً در تمامی سلول‌ها AMPK را تنظیم می‌کند (۴۰).

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 میتو کندری 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 (۴۱). به طوری که هر دو مولکول در پاسخ به دسترسی مواد غذایی (محدودیت کالری و گرسنگی) و مصرف انرژی فعال می‌شوند (۴۲، ۴۳). در حالی که تغذیه سرشار از چربی، کبد چرب غیر الکلی، چاقی و مقاومت به انسولین سبب کاهش فعالیت این دو آنزیم می‌شوند (۴۴). مشابه با اثرات AMPK فعال شده، SIRT1 فعال شده نیز باعث کاهش گلوکز خون، افزایش حساسیت به انسولین، کاهش تری گلیسرید کبد و افزایش اکسیداسیون اسید چرب می‌شود (۴۵). یافته‌های مشترک و همزمان از مطالعات متعدد احتمال ارتباط بین SIRT1 و AMPK و LKB1 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

شدن AMPK یا SIRT1 شروع می‌شود. حاصل فعال شدن هر دوی آن‌ها داستیلاسیون و فسفریلاسیون مولکول‌های هدف مشترک است. SIRT1 با داستیلاسیون FOXO و AMPK با فسفریلاسیون PGC-1 α متابولیسم انرژی بدن را کنترل می‌کند. با فسفریلاسیون ACC، سرکوب بیان FAS (اسید چرب سنتاز) و کاهش تجمع چربی را موجب می‌گردد (۴۶). هم‌چنین AMPK با فسفریلاسیون PGC-1 α ، بیان ژن GLUT4 و هم فسفریلاسیون اکسیداتیو و به تبع آن یوژنر میتوکندریایی را افزایش می‌دهد (۴۷). (تصویر شماره ۱).

فعال‌کننده‌های طبیعی تنظیم بیان AMPK/SIRT1 در محافظت از تجمع چربی در کبد

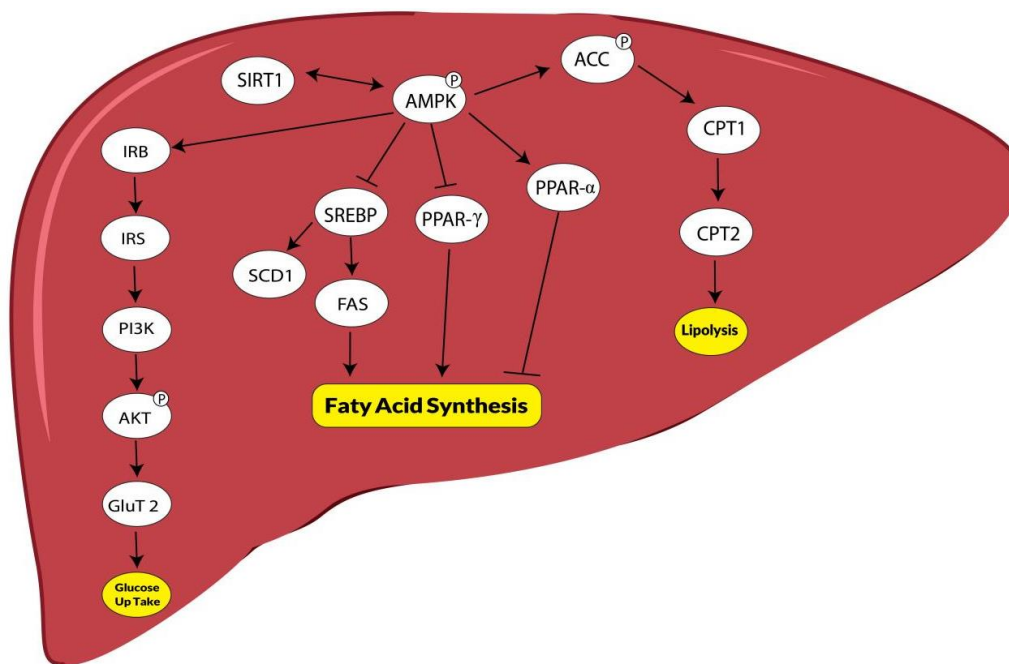
فعال‌کننده‌های طبیعی مسیر سیگنالینگ AMPK/SIRT1 طیف وسیعی از ترکیبات را در بر می‌گیرند که به دلیل پتانسیل آن‌ها برای تعدیل این مسیر سلولی، مورد اهمیت می‌باشند. برخی از این فعال‌کننده‌های طبیعی شامل رزوراترول (موجود در انگور و انواع توت‌ها)، کورستین (موجود در میوه‌ها و سبزیجات)، کورکومین مشتق شده از زردچوبه 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 (۴۸). در جدول شماره ۱ بسیاری از این فعال‌کننده‌های طبیعی تنظیم بیان AMPK/SIRT1 بررسی شده در مطالعات *in vivo* گزارش شده است.

مطالعات کارآزمایی بالینی

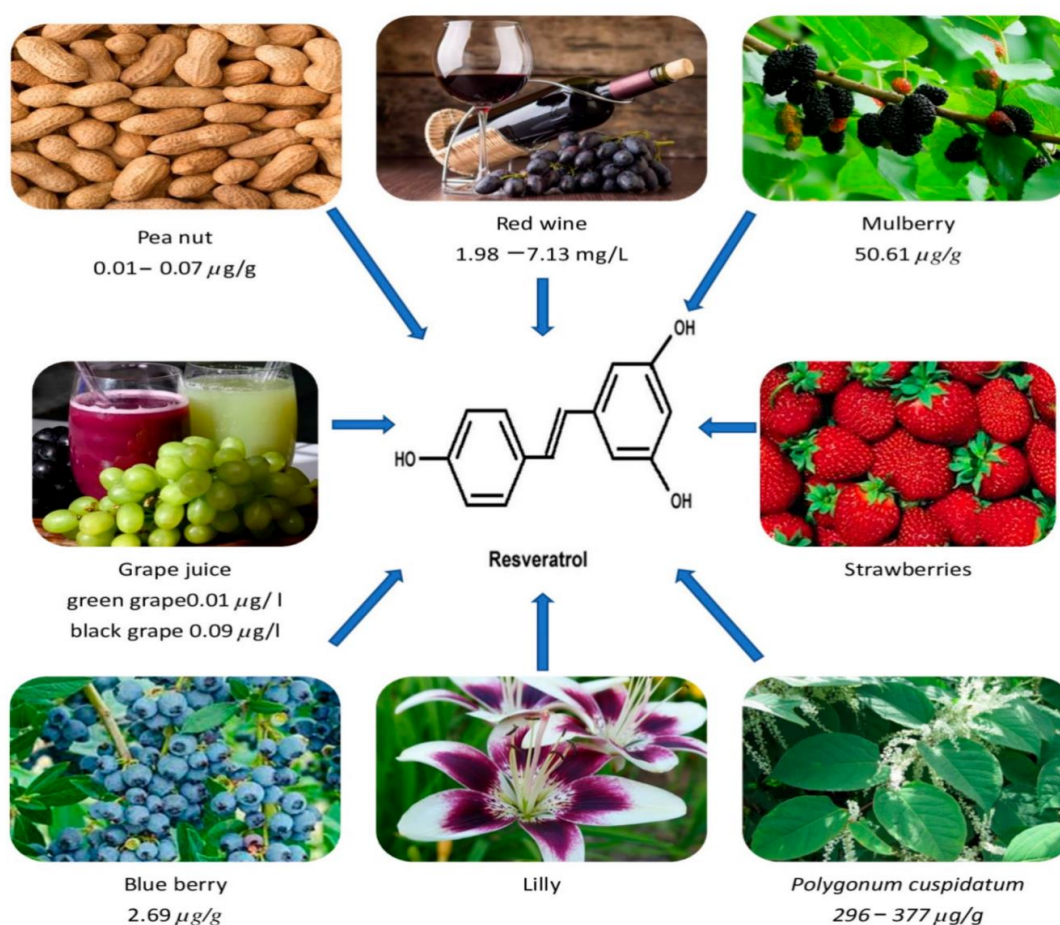
در چندین کارآزمایی بالینی اثرات مفید متفورمین (یک فعال‌کننده غیرمستقیم AMPK) در بیماران NAFLD گزارش شده است (۷۳). استیل سیستئین یک اثر آنتی‌اکسیدانی قوی بر روی کبد ایجاد می‌کند و در نتیجه از کبد در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند. ترکیبی از یک فعال‌کننده AMPK مانند متفورمین و آنتی‌اکسیدانی مانند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

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 فعال‌کننده SIRT1) را در بیماران مبتلا به NAFLD نشان داده‌اند (۷۵). در یک مطالعه اثر ترکیبی رزوراترول و متفورمین بر روی کاهش سطح گلوکز و تری گلیسیرید و هم‌چنین بهبود عملکرد کبد در موش‌های دیابتی گزارش شد (۷۶). 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 فعال‌کننده‌های AMPK و SIRT1 در متابولیسم لیپید مورد بررسی قرار گرفت (۷۷). برخی مطالعات کارآزمایی بالینی فعال‌کننده‌های 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 فعال‌کننده SIRT1 و فعال‌کننده AMPK در جلوگیری از لیپوژنز 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 فعال‌کننده SIRT1 و AMPK مشتق شده از منابع طبیعی می‌توانند سلامت انسان را حفظ کنند و درمان بیماران مبتلا به NAFLD با استفاده از این فعال‌کننده‌ها می‌تواند استئاتوز کبدی را بهبود بخشد و از التهاب جلوگیری کند و لیپوژنز 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 فعال‌کننده‌های SIRT1 و AMPK درمان‌های امیدوارکننده‌ای برای درمان NAFLD هستند.



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

نام ترکیب	مسیر تنظیمی	تاثیر مشاهده شده	دفرنس
resveratrol	فعال کننده مستقیم SIRT1	محافظت در برابر کبد چرب	(۴۹،۴۳)
Berberine	فعال کردن مسیر AMPK	سرکوب سنتز لیپیدها و تحریک اکسیداسیون اسیدهای چرب	(۵۰)
Demethyleneberberine	فعال کردن مسیر AMPK	کاهش شدت بیماری کبد چرب غیر الکلی و مهار استرس اکسیداتیو	(۵۱)
Sophocarpine	افزایش فسفوریلاسیون AMPK α	کاهش آسیب کبد چرب و تولید آدیپوسیتوگن	(۵۲)
Caffeine	مسیر سیگنالینگ cAMP/CREB/SIRT3/AMPK/ACC	کاهش استاتوز کبدی با افزایش متابولیسم لیپیدها	(۵۳)
Puerariae	تحریک مسیر AMPK و سرکوب بیان FAS و SREBP-1	خواص محافظتی کبد با کاهش سنتز چربی و بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی	(۵۴)
Curcumin	تحریک AMPK و کاهش بیان FAS و SREBP-1	ویژگی های آنتی اکسیدانی و ضد التهابی، ضد سرطان، مهار تولید چربی کبد و افزایش بیان PPAR α برای تقویت اکسیداسیون اسیدهای چرب کبد	(۵۵)
Meso-di hydroguaiaretic acid	فعال کننده مسیر AMPK	جلوگیری از تجمع چربی های ناشی از مقاومت به انسولین در سلول های HepG2	(۵۶)
Caffeic acid	افزایش فسفوریلاسیون اولیه AMPK	کاهش سطوح تری گلیسرید و کلسترول	(۵۷)
Dihydromyricetin	تنظیم مسیرهای سیگنالینگ AMPK، PPAR γ و Akt	بهبود استاتوز کبدی ناشی از اولیک اسید با سرکوب تجمع چربی، مرگ سلولی و استرس اکسیداتیو	(۵۸)
viscothionin	فعال سازی فسفوریلاسیون AMPK و ACC و کاهش بیان γ FAS و SREBP-1	کاهش تجمع چربی در سلول های HepG2 در مواجهه با اولیک اسید	(۵۹)
Polysaccharide Radix Hedysari	فسفوریلاسیون AMPK، تنظیم بیان PPAR α و SREBP	خواص ضد توموری، ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، کاهش قند خون و کاهش چربی خون افزایش لیپولیز و کاهش لیپوزن در کبد موش	(۶۰)
resveratrol	فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1	جلوگیری از تجمع چربی در کبد و افزایش مقاومت به انسولین	(۶۲،۶۱)
Quercetin	تنظیم بیان SIRT1، p65 NF-kB و iNOS	کاهش سطح کلسترول تام سرم (TC)، تری گلیسرید (TG)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C)	(۶۳)
EGCG	افزایش بیان SIRT1 و فعال کردن پروتئین، FOXO1، تنظیم بیان پروتئین SREBP-2	کاهش سطوح سرمی ALT، LDL-C، FFA و افزایش سطوح سرمی HDL-C و کاهش سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) و کاهش محتوای MDA و افزایش فعالیت T-AOC و SOD در موش های هیپرلیپیدمیک	(۶۴)
α -mangostin	فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1 و PPAR γ	بهبود استاتوز کبدی و چاقی	(۶۵)
carvacrol	فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1	افزایش بیان ژن های LXR، SREBP1c، FAS و کاهش لیپین	(۶۵)
Green tea	فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1	فعال شدن مسیر AMPK از طریق LKB1 در کبد	(۶۶)
TROXEROTIN	فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1	مهار سیگنال دهی کمپلکس رابامایسین ۱ (mTORC1)	(۶۷)
pifithrin- α p-nitro	افزایش فعال سازی محور SIRT1/PGC1 α /PPAR α	کاهش استاتوز	(۶۸)
indole-3-carbinol	فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1	کاهش بیان ژن های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور α و اینترلوکین-6	(۶۹)
Exendin-4	فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1 Lkb1، Nampt، phospho-Foxo1 و GLUT2	القا ژن های مرتبط با اکسیداسیون اسید چرب و متابولیسم گلوکز و کاهش آسیب کبد چرب	(۷۰)
Fisetin	فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1	کاهش بافت چربی ایدمالم، استاتوز سلول های کبدی و سنتز اسیدهای چربی افزایش لیپولیز	(۷۱)
اسید آلفا لیپوئیک	فعال کردن مسیر Sirtuin 1/liver kinase B1/AMPK	ممانعت از جابجایی پروتئین ۱- اتصال دهنده عنصر تنظیمی استرول (SREBP-1) به هسته و افزایش بیان لیپاز را و کاهش بیان اسید چرب سنتاز و افزایش سطوح فاکتور ۲ مرتبط با NF-E2 هسته ای	(۷۲)

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
متفورمین (۷۸)	کترلی با دارونما و دو سو کور	۵۰۰ میلی گرم، دو بار در روز، ۹۶ هفته	۱۳۷ کودک مبتلا به NAFLD	کاهش کلسترول و LDL
متفورمین همراه با Nacetyl (۷۹) PXL770	کارآزمایی تصادفی چند مرکزی	۸۵۰-۱۵۰۰ میلی گرم در روز، به مدت ۴۸ هفته	۵۳ بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش NAS
متفورمین همراه با Nacetyl (۷۴) PXL770	دارونما دو سو کور	۲۵۰ میلی گرم یک بار در روز، ۲۵۰ میلی گرم دو بار در روز و ۵۰۰ میلی گرم یک بار در روز به مدت ۱۲ هفته	۱۲ بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش ALT، AST، تری گلیسرید، DNL، VLDL و افزایش HDL cApoB
متفورمین (۸۰)	تصادفی سازی شده، کنترل شده با دارونما	۵۰۰ میلی گرم متفورمین یک بار در روز به مدت ۴ تا ۱۲ ماه	۶۳ بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش در ALT، ALP، تری گلیسرید و افزایش HDLc
متفورمین (۸۱)	کارآزمایی	۵۰۰ میلی گرم متفورمین یک بار در روز به مدت ۱۲ هفته	۱۰ بیمار در معرض خطر ابتلا به NAFLD	کاهش سطح VLDL و تری گلیسرید
متفورمین (۸۲)	کارآزمایی کنترل شده آینده نگر	۸۵۰ میلی گرم متفورمین روزانه به مدت ۲۴ هفته	۳۵ بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش در ALT، AST، کلسترول تام، تری گلیسرید و افزایش HDL
متفورمین (۸۳)	کارآزمایی با open label، آینده نگر و تصادفی	۲۵۰ میلی گرم دو بار در روز، ۵۰۰ میلی گرم سه بار در روز، ۱۰۰۰ میلی گرم دو بار در روز	۲۹ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و NAFLD	کاهش در تری گلیسرید، ALT، AST
رزوراترول (۸۴)	تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما	۵۰۰ میلی گرم رزوراترول یک بار در روز به مدت ۱۲ هفته	۵۰ بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش در درجه استاتوز، سطح ALT و AST، نشانگرهای التهابی
رزوراترول (۸۵)	تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما	۱۵۰ میلی گرم رزوراترول دو بار در روز به مدت ۳ ماه	۶۰ بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش در ALT، AST، LDL-C، سطح گلوکز و کاهش سطح آدیپونکتین و TNF- α
رزوراترول (۸۶)	تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما	۵۰۰ میلی گرم رزوراترول یک بار در روز به مدت ۱۲ هفته	۲۵ بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش در استاتوز کبدی و سطح ALT
رزوراترول (۸۷)	تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما	۱/۵ گرم رزوراترول در روز به مدت ۶ ماه	۲۸ بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش ۳/۸ درصدی محتوای لیپید
رزوراترول (۸۸)	تصادفی	۵۰ میلی گرم و ۲۰۰ میلی گرم رزوراترول یک بار در روز به مدت ۶ ماه	۴۴ بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش تری گلیسرید و LDL
NS 0200 (۷۷) (لوسین+متفورمین+sildenafil)	تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما	دوز کم ۱/1 NS 0200 گرم لوسین + ۰/۵ گرم متفورمین + ۰/۵ میلی گرم sildenafil، دوز بالا ۱/1 NS 0200 گرم لوسین + ۰/۵ گرم متفورمین و ۱ میلی گرم sildenafil دو بار در روز به مدت ۱۶ هفته	۹۱ بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش ۱۵/۷ درصد چربی داخل کبدی و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب

References

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).
- Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia* 2009; 13(1): 9-19.
- 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.
- Zarpou S, Mosavi H, Bagheri A, Shafaroudi MM, Khonakdar-Tarsi A. NF- κ B and NLRP3 gene expression changes during warm hepatic ischemia-reperfusion in rats with and without silibinin. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2021; 14(3): 267.
- Anderson N, Borlak J. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol Rev* 2008; 60(3): 311-357.
- 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.
- 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.
- 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.
- Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut* 2007; 56(12): 1760-1769.
- 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.
- Li X. SIRT1 and energy metabolism. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2013; 45(1): 51-60.
- 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 α . *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- α 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, Matakis 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 α . *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, Churrua 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- κ B inflammation pathway through activating AMPK α -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 γ 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, Vuppalandhi 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. *J Diabetes Investig* 2019; 10(2): 399-407.
 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.