REVIEW ARTICLE

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

Reza Iraei[1],
Parisa Khanicheragh[2],
Hadis Musavi[3],
Mohammad Yazdi[4],
Negin Chavoshinejad[5],
Rezvan Yazdian-robati[6]

[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 December 28, 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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-05-20]

مـــروری

مجـلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و سوم شماره ۲۲۹ بهمن سال ۱۴۰۲ (۱۰۵-۹۳)

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 غیرالکلی (Nonalcoholic Fatty Liver Diseas: 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 می‌کند. مطالعات اخیر نشان داده است که محور سیگنالینگ AMPK/SIRT1 در پیشگیری و کاهش آسیب کبدی نقش دارد. افزایش تنظیم AMPK/SIRT1 می‌تواند متابولیسم لیپید و اکسیداسیون را در سلول‌های کبدی تنظیم کند. در NAFLD، افزایش فعالیت AMPK/SIRT1 می‌تواند سنتز اسیدهای چرب و کلسترول را با کاهش ژن‌های چربی‌زایی (FAS، SREBP-1c، ACC و HMGCR) مهار کند. بنابراین، فعال‌سازی 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 فعال‌کننده‌های طبیعی را بر مسیر AMPK/SIRT1 در کبد چرب غیرالکلی خلاصه گردید.

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

مقدمه

کبد چرب غیرالکلی یکی از مهم‌ترین و متداول‌ترین بیماری مزمن کبدی محسوب می‌شود. به‌طور کلی NAFLD در میان افراد مبتلا به دیابت که چاق هستند، دیده می‌شود. چاقی و مقاومت به انسولین فاکتورهای اصلی مرتبط با NAFLD می‌باشند. SIRT1 یک هیستون داستیلاز است و با بروز بیماری‌های متابولیکی که در ارتباط با چاقی و دیابت هستند، بسیار مرتبط است. افزایش فعالیت SIRT1 سبب کاهش تجمع چربی در سلول‌های چربی، تولید انرژی در میتوکندری و فعال شدن اکسیداسیون اسیدهای چرب می‌شود. SIRT1 متابولیسم لیپید را در سلول‌های کبد از طریق فعال کردن AMPK تنظیم می‌کند(۱). تحقیقات چند سال اخیر ترکیبات طبیعی را به‌عنوان امیدهای درمانی جدید برای اختلالات متابولیک مطرح کرده‌اند. در بسیاری از مطالعات اثرات

مولف مسئول: رضوان یزدیان-رباطی– ساری: مرکز تحقیقات علوم داروئی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی
E-mail: R.yazdian@mazums.ac.ir
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 داروئی، 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-05-20]

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 لیپوژنز است، در این مطالعه، به بررسی ترکیبات طبیعی فعال‌کننده مسیر AMPK/SIRT1 در درمان کبد چرب غیرالکلی را مورد بررسی، پرداخته شد.

کبد چرب غیر الکلی

بیماری کبد چرب غیرالکلی 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 تری‌گلیسرید است، تعریف می‌شود و به اختلالات عملکردی بافت کبد منجر می‌گردد(۶-۹). عوامل خطر مرتبط با NAFLD شامل چاقی (به‌خصوص چاقی در اطراف شکم)، دیابت ملیتوس نوع ۲ و هیپرلیپیدمی می‌باشند(۱۰). در ضربه اول تجمع تری‌گلیسرید 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(۱۳،۱۲،۱۰). بنابراین، بهبود حساسیت به انسولین و استرس اکسیداتیو، کلید استراتژیک در درمان NAFLD است. متاسفانه تا به امروز، هیچ دارویی یافت نشده که مستقیما موجب کاهش و یا برگشت آسیب کبدی شود، مگر این که ملزم به کاهش وزن بیمار باشد(۱۴،۵). 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 Diseas) 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 سوبستراهای هیستونی و غیرهیستونی، به تنظیم بیان ژن‌ها مرتبط است. SIRT1 با داستیله کردن هیستون‌ها کروماتین را متراکم کرده و رونویسی را مهار می‌کند(۱۷). سوبستراهای غیرهیستونی SIRT1 مولکول‌ها یا آنزیم‌هایی‌اند که در انتقال سیگنال، متابولیسم و رونویسی ژن‌ها نقش دارند. بدین‌ترتیب 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، اتوفاژی/آپوپتوز و تنظیم اعمال عضلات اسکلتی و قلبی می‌شود و در کل افزایش طول عمر موجود زنده را سبب می‌گردد(۱۹،۱۸). 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(۲۲-۲۰). 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 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 PPARα و PGC-1α (PPARγ 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(۲۴،۱۵). درمان با یک فعال‌کننده سنتتیک SIRT1 (SRT1720) درمدل موشی NAFLD، به کاهش بیان ژن‌های لیپوژنیک،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-05-20]

کاهش پروفایل لیپیدی سرم، تجمع چربی در کبد، بیان ژن‌های مربوط به استرس اکسیداتیو و تولید سایتوکاین‌های التهابی می‌انجامد(۲۶،۲۵). بنابراین فعال شدن SIRT1، پتانسیل بالقوه‌ای به‌عنوان یک هدف درمانی برای جلوگیری از پیشرفت و توسعه کبد چرب غیرالکلی 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 هایپرگلایسمی، بیان‌کننده یک مکانیسم کلیدی برای تجمع چربی کبدی و هایپرلیپیدمی در بیماری دیابت است(۲۸،۲۷). AMPK یک Ser/Thr پروتئین کیناز هتروتریمریک 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). هنگامی‌که 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(۳۳،۳۲). AMPK فعال شده آنزیم‌های هدف خود، استیل کوآ کربوکسیلاز (ACC) و هیدرکسی متیل گلوتاریل کوآ ردوکتاز (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 میتوکندری می‌شوند؛ از طرف دیگر با مهار SREBP1 توسط AMPK، بیان ژن آنزیم‌های مورد نیاز برای سنتز اسیدهای چرب کاهش می‌یابد(۳۴،۱). 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 ازسلول‌های ایمنی نیز فعال می‌شود؛ در حالی‌که تغذیه زیاد (مانند گلوکز بالا) و هورمون‌ها (مانند گلوکوکورتیکوئیدها) و TNFα، موجب کاهش بیان AMPK می‌شوند(۳۹-۳۵). کیناز اصلی فسفریله‌کننده AMPK در پاسخ به وضعیت افت انرژی، LKB1 است که تقریبا در تمامی سلول‌ها AMPK را تنظیم می‌کند(۴۰).

ارتباط مسیر SIRT1 و AMPK

حاصل سال‌ها مطالعه بر دو مولکول AMPK و SIRT1، اخیرا 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(۴۱). به‌طوری‌که هر دو مولکول در پاسخ به دسترسی مواد غذایی (محدودیت کالری و گرسنگی) و مصرف انرژی فعال می‌شوند(۴۳،۴۲). 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 تری‌گلیسرید 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-05-20]

شدن AMPK یا SIRT1 شروع می‌شود. حاصل فعال شـدن هر دوی آن‌ها داستیلاسیون و فسفریلاسیون مولکول‌های هدف مشترک اسـت. SIRT1 بـا داستیلاسـیون FOXO و PGC-1α متابولیسم انرژی بدن را کنترل مـی‌کنـد. AMPK با فسفریلاسیون ACC، سرکوب بیان FAS (اسید چـرب سنتاز) و کاهش تجمع چربـی را موجـب مـی‌گـردد(۴۶). هـم‌چنـین AMPK بـا فسفریلاسـیون PGC-1α، بیـان ژن GLUT4 و هم فسفریلاسیون اکسیداتیو و به تبـع آن بیـوژنز میتوکندریایی را افزایش می‌دهد(۴۷).(تصویر شماره ۱).

فعال‌کننده‌های طبیعـی تنظـیم بیـان AMPK/SIRT1 در محافظت از تجمع چربی در کبد

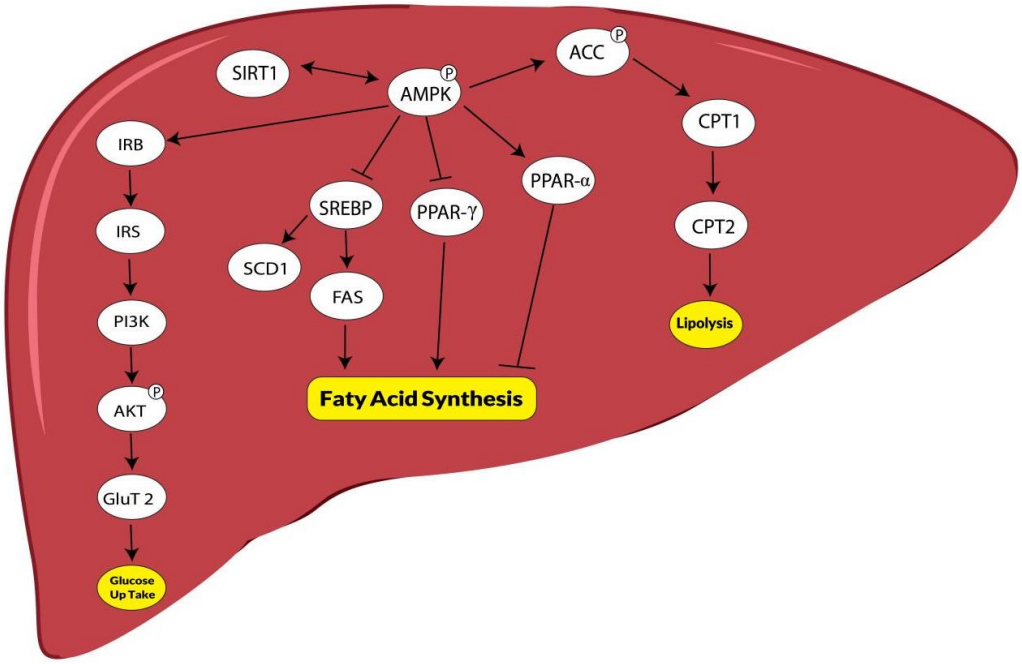
فعال‌کننده‌های طبیعی مسیر سیگنالینگ AMPK/SIRT1 طیف وسیعی از ترکیبات را در بر می‌گیرند که بـه دلیـل پتانسیل آن‌ها برای تعدیل این مسیر سلولی، مورد اهمیـت مـی‌باشـند. برخـی از ایـن فعـال‌کننـده‌هـای طبیعـی شـامل رزوراترول (موجود در انگور و انواع تـوت‌هـا)، کورسـتین (موجود در میوه‌ها و سبزیجات)، کورکومین مشتق شـده از زردچوبه و اپـی گالوکـاتچین گـالات موجـود در چـای سبز است (تصویر شماره ۲). این ترکیبات به دلیـل توانـایی آن‌هـا در فعـال‌کـردن بـالقوه AMPK و SIRT1، مـورد توجه خاص قرار گرفته‌اند(۴۸). در جدول شـماره ۱ بسـیاری از این فعال‌کننده‌های طبیعی تنظیم بیان AMPK/SIRT1 بررسی شده در مطالعات in vivo گزارش شده است.

مطالعات کارآزمایی بالینی

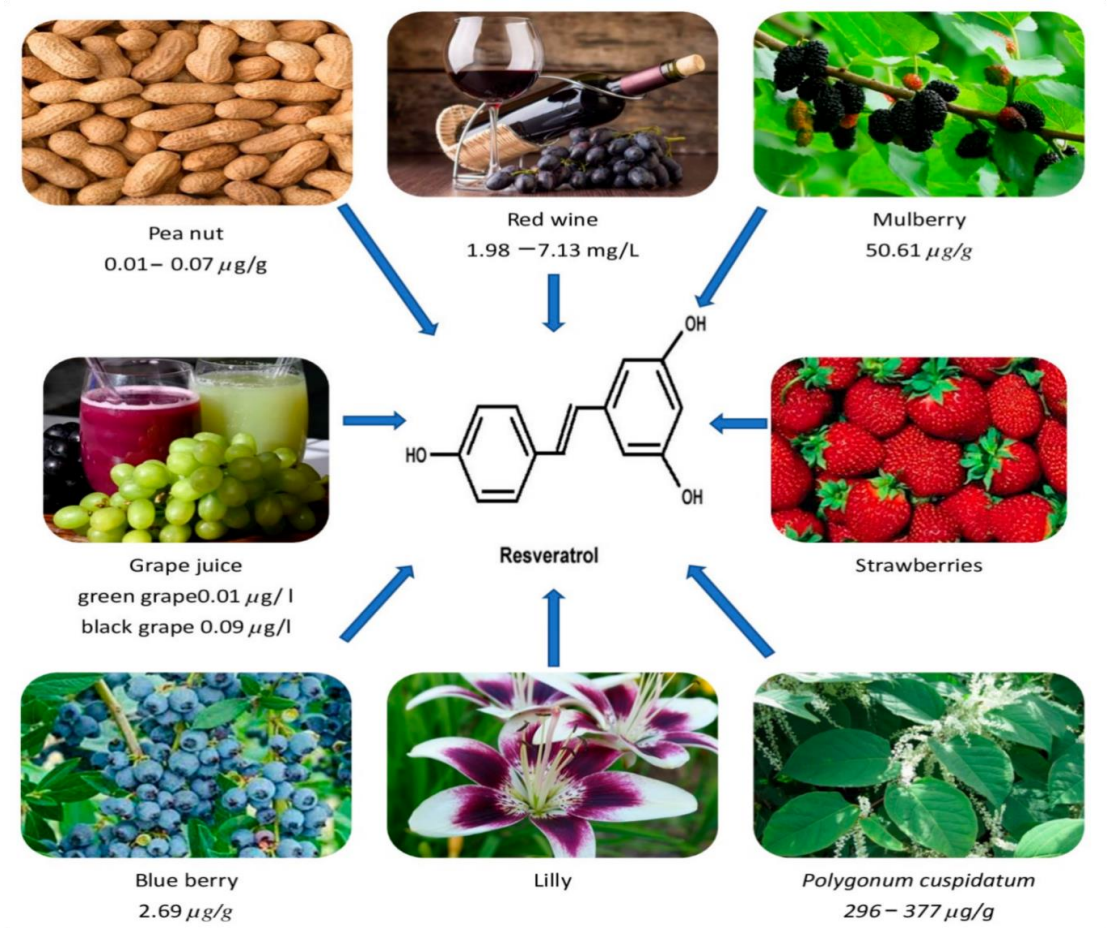
در چندین کارآزمایی بالینی اثرات مفید متفـورمین (یک فعال‌کننده غیرمستقیم AMPK) در بیماران NAFLD گـزارش شـده اسـت(۷۳). اسـتیل سیسـتئین یـک اثـر آنتی‌اکسیدانی قـوی بـر روی کبـد ایجـاد مـی‌کنـد و در نتیجه از کبد در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند. ترکیبی از یـک فعـال‌کننـده AMPK ماننـد متفـورمین و آنتی‌اکسیدانی مانند استیل سیستئین می‌تواند تأثیر مثبتـی بر استئاتوز کبـدی نشـان دهـد(۷۴). در سـال‌هـای اخیـر، اسـتفاده از رزوراتـرول بـه‌عنـوان درمـانی بـرای برخـی بیماری‌ها به دلیل اثرات مفید آن در کاهش مقاومـت بـه انسولین، خطر ابتلا به بیماری‌هـای قلبـی عروقـی، چربـی خون، چاقی و بیماری‌های مرتبط بـا کبـد چـرب، توجـه روزافزونی را به خود جلب کرده است. چنـدین مطالعـه بالینی اثرات مفید رزوراترول (به‌عنوان یک فعـال‌کننـده SIRT1) را در بیماران مبتلا به NAFLD نشـان داده‌انـد(۷۵). در یک مطالعه اثـر ترکیبـی رزوراتـرول و متفـورمین بـر روی کاهش سطح گلوکز و تری گلیسیرید و هـم‌چنـین بهبـود عملکـرد کبـد در مـوش‌هـای دیـابتی گـزارش شد(۷۶). هم‌چنین چندین مطالعه بالینی نشان داده‌انـد کـه فعال‌سازی SIRT1 و AMPK نقـش اصـلی را در بهبـود NAFLD ایفا می‌کند. ترکیب لوسین و متفورمین مـی‌توانـد یک اثر مفیـد در درمـان NAFLD ایجـاد کنـد. در ایـن آزمایش بالینی ترکیب لوسین و متفورمین به‌عنوان فعـال کننده‌های AMPK و SIRT1 در متابولیسـم لیپیـد مـورد بررسـی قـرار گرفـت(۷۷). برخـی مطالعـات کارآزمـایی بالینی فعـال‌کننـده‌هـای تنظـیم بیـان AMPK/SIRT1 در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

داده‌های موجـود نشـان داد کـه SIRT1 وAMPK ممکن است نقش محـوری در پـاتوژنز NAFLD داشـته باشند. هر دو فعال کننده SIRT1 و فعال‌کننده AMPK در جلوگیری از لیپوژنز مفید هستند، بنابراین ابتلا به کبد چرب را کاهش مـی‌دهنـد. مطالعـات in vivo و in vitro و هم‌چنین آزمایش‌های بالینی بر روی انسان نشان می‌دهـد که ترکیبات فعال‌کننده SIRT1 و AMPK مشتق شده از منابع طبیعی مـی‌تواننـد سـلامت انسـان را حفـظ کننـد و درمان بیماران مبتلا به NAFLD بـا اسـتفاده ازایـن فعـال کننده‌ها می‌توانـد اسـتئاتوز کبـدی را بهبـود بخشـد و از التهاب جلوگیری کند و لیپوژنز را مهار کنـد. بـا ایـن حـال، مشخص نیست که آیا اثرات این ترکیبات بیش‌تر مربوط به فعال‌سازی SIRT1 و AMPK است یـا مکانیسـم‌هـای دیگری دخیل است و یا این‌که چه دوز/ غلظت دارویـی برای درمان مورد نیاز است. بررسی حاضر نشان می‌دهـد کـه فعـال‌کننـده‌هـای SIRT1 و AMPK درمـان‌هـای امیدوارکننده‌ای برای درمان NAFLD هستند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-05-20]



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).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-05-20]

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	رفرنس
resveratrol	فعال کننده مستقیم SIRT1	محافظت در برابر کبد چرب	(۴۹،۴۳)
Berberine	فعال کردن مسیر AMPK	سرکوب سنتزلیپیدها 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 AMPKα	کاهش آسیب کبد چرب و تولید آدیپوسیتوکین	(۵۲)
Caffeine	مسیر سیگنالینگ cAMP/CREB/SIRT3/AMPK/ACC	کاهش استئاتوز 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 PPARα 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 PPARγ، AMPK و Akt	بهبود استئاتوز 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 ژن SREBP-1 و FAS	کاهش تجمع چربی در سلول های HepG2 در مواجهه با اولیک اسید	(۵۹)
Polysaccharide Radix Hedysari	فسفوریلاسیون AMPK ، تنظیم بیان PPARα و SREBP	خواص ضد توموری، ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، کاهش قند خون و کاهش چربی خون افزایش لیپولیز و کاهش لیپوژنز در کبد موش	(۶۰)
resveratrol	فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1	جلوگیری از تجمع چربی در کبد وافزایش مقاومت به انسولین	(۶۲،۶۱)
Quercetin	تنظیم بیان SIRT1، NF-kB p65 و iNOS	کاهش سطح کلسترول تام سرم (TC)، تری گلیسرید (TG)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C)	(۶۳)
EGCG	افزایش بیان SIRT1و فعال کردن پروتیین، FOXO1، تنظیم بیان پروتئین SREBP-2	کاهش سطوح سرمی TG، LDL-C،TC و FFA و افزایش سطوح سرمی HDL-C و کاهش سطح سرمی آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) و کاهش محتوای MDA و افزایش فعالیتT-AOC و SODدر موش های هیپرلیپیدمیک	(۶۴)
α-mangostin	فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1 و PPARγ	بهبود استئاتوز کبدی و چاقی	(۶۵)
carvacrol	فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1	افزایش بیان ژن های LXR، SREBP1c، FAS و کاهش لپتین	(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 راپامایسین ۱ (mTORC1)	(۶۷)
pifithrin-α p-nitro	افزایش فعال سازی محور SIRT1/PGC1α/PPARα	کاهش استئاتوز	(۶۸)
indole-3-carbinol	فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1	کاهش بیان ژن های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور α و اینترلوکین-۶	(۶۹)
Exendin-4	فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1 Lkb1، Nampt، phospho-Foxo1 و GLUT2	القا ژن های مرتبط با اکسیداسیون اسید چرب و متابولیسم گلوکزو کاهش آسیب کبد چرب	(۷۰)
Fisetin	فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1	کاهش بافت چربی اپیدمال، استئاتوز سلول‌های کبدی و سنتز اسیدهای چربو 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)	کنترلی با دارونما و دو سو کور	۵۰۰میلی گرم، دو بار در روز، ۹۶ هفته	۱۳۷ کودک مبتلا به NAFLD	کاهش کلسترول و LDL
متفورمین همراه با Nacetyl سیستئین PXL770(۷۹)	کارآزمایی تصادفی چند مرکزی	۸۵۰– ۱۵۰۰ میلی گرم در روز، به مدت ۴۸ هفته	53 بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش NAS
متفورمین همراه با Nacetyl سیستئین (۷۴) (PXL770)	دارونما دوسو 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 NAFLD	کاهش ALT، AST، تری گلیسیرید، VLDL، DNL و افزایش HDL c،ApoB
متفورمین (۸۰)	تصادفی‌سازی‌شده، کنترل شده با دارونما	۵۰۰میلی گرم متفورمین یک بار در روز به مدت ۴ تا ۱۲ ماه	۶۳ بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش در ALP، ALT، 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 گلیسیرید
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 گلیسیرید و افزایش HDL
متفورمین (۸۳)	کارآزمایی باopen 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 گلیسیرید ALT، AST
رزوراترول (۸۴)	تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما	۵۰۰میلی گرم رزوراترول یک بار در روز به مدت ۱۲ هفته	۵۰ بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش در درجه استئاتوز، سطحALT و AST، نشانگرهای التهابی
رزوراترول (۸۵)	تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما	۱۵۰ میلی گرم رزوراترول دو بار در روز به مدت ۳ماه	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	۵۰۰میلی گرم رزوراترول یک بار در روز به مدت ۱۲ هفته	۲۵ بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش در استئاتوز 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	کاهش۳/۸ درصدی محتوای لیپید
رزوراترول (۸۸)	تصادفی	۵۰میلی گرم و ۲۰۰ میلی گرم رزوراترول یک بار در روز به مدت ۶ ماه	۴۴ بیمار مبتلا به NAFLD	کاهش تری گلیسیرید و LDL
NS 0200 (۷۷) (لوسین+متفورمین+sildenafil)	تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما	دوز کم1/1 NS 0200 گرم لوسین + ۰/۵ گرم متفورمین + ۰/۵ میلی گرم sildenafil دوز بالا 1/1 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-05-20]

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-05-20]

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-1α. 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-05-20]

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-1α. 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-05-20]

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:

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-05-20]

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 PPARγ 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-05-20]

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. 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-05-20]