



Curcumin and non-alcoholic fatty liver disease

Nasrin Sharifi ¹, Somaye Kamarei ², Hamed Mirzaei ^{1*}

¹ Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

² Student Research Committee, Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

*Corresponding author: Hamed Mirzaei, Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
Email: h.mirzaei2002@gmail.com

Received: 2 June 2024 Revised: 18 September 2024 Accepted: 18 September 2024

Abstract

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is the most prevalent liver disorder, characterized by the excessive accumulation of fat in the liver due to causes other than heavy alcohol consumption. The exact etiology of NAFLD remains unclear. Currently, lifestyle modifications, including diet and exercise, are the primary strategies for the prevention and treatment of NAFLD. However, certain plant bioactive compounds may also offer potential benefits for NAFLD management with acceptable safety profiles. These herbal medicines appear to play a significant role in mitigating oxidative stress by reducing insulin resistance, decreasing fat accumulation in the liver, and interacting with hepatic fat metabolism.

Turmeric (*Curcuma longa*), a perennial plant from the ginger family (Zingiberaceae), contains the active ingredient curcumin. With its polyphenol structure, curcumin has long been recognized as a home remedy for various ailments. Numerous studies indicate that curcumin possesses antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant, immune-regulating, nephroprotective, anti-cancer, hepatoprotective, and blood sugar-lowering properties through various signaling pathways and gene expression regulation.

While substantial evidence from laboratory and animal studies supports the hepatoprotective effects of curcumin, the sole human study conducted in this area yielded inconclusive results. Therefore, this study aims to present a selection of definitive findings regarding the effects of curcumin/turmeric on NAFLD.

Keywords: Curcumin, Turmeric, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease



کورکومین و بیماری کبد چرب غیرالکلی

نسرين شريفی^{۱b}، سمیه کمره‌یی^{۲b}، حامد میرزایی^{۱*}

^۱ مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
^۲ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۳/۱۳ اصلاح مقاله: ۱۴۰۳/۰۶/۲۸ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۶/۲۸

چکیده

بیماری کبد چرب غیرالکلی (Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) شایع‌ترین اختلال کبدی است که با تجمع بیش از حد چربی کبدی (به دلایلی به جز مصرف شدید الکل) مشخص می‌شود. علت ایجاد NAFLD به طور دقیق شناخته نشده است. اگرچه در حال حاضر، اصلاح شیوه زندگی شامل رژیم غذایی و ورزش، خط مقدم پیشگیری و درمان NAFLD است، اما به نظر می‌رسد برخی از ترکیبات زیست-فعال گیاهی نیز می‌توانند به طور بالقوه درمان NAFLD را با ایمنی قابل قبولی بهبود بخشند. به نظر می‌رسد این داروهای گیاهی با کاهش مقاومت به انسولین، تجمع چربی در کبد و میانکنش با متابولیسم کبدی چربی‌ها، نقش عمده‌ای در مهار استرس اکسیداتیو داشته باشند.

زردچوبه (*Curcuma longa*) یک گیاه چند ساله متعلق به خانواده زنجبیل (*Zingiberaceae*) است که ماده موثره آن کورکومین است. کورکومین دارای ساختار پلی فنول است و از گذشته به عنوان یک درمان خانگی برای بیماری‌های مختلف مورد توجه بوده است. مطالعات متعدد حاکی از آن است که کورکومین دارای خواص ضد میکروبی، ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، تنظیم کننده سیستم ایمنی، محافظت از کلیه، ضد سرطان، محافظت کنندگی از کبد و کاهنده قند خون است که از طریق مسیرهای پیام رسانی و تنظیم بیان ژن عمل می‌کنند. اگرچه شواهد بسیاری در مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی از فعالیت حفاظت کبدی کورکومین پشتیبانی می‌کنند، اما تنها مطالعه انسانی که در این زمینه انجام شده، نتایج قاطعی در بر نداشته است. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف ارائه گزیده‌ای از یافته‌های قطعی در مورد تأثیر کورکومین / زردچوبه بر NAFLD انجام گرفت.

کلیدواژه‌ها: کورکومین، زردچوبه، بیماری کبد چرب غیرالکلی

*نویسنده مسئول: حامد میرزایی، پست الکترونیک: h.mirzaei2002@gmail.com

آدرس: مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

هنوز نقش آن در مدیریت التهاب در NAFLD انسانی روشن نشده است [۲۴، ۲۵]. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف ارائه گزیده ای از یافته‌های مطالعات پیشین در مورد تأثیر کوروکومین / زردچوبه بر NAFLD انجام گرفت.

پاتوژنز بیماری کبد چرب غیرالکلی

NAFLD شایع‌ترین بیماری مزمن کبدی در سراسر جهان محسوب می‌شود. این بیماری در ۳۰٪ از جمعیت بزرگسالان و عمدتاً در افراد چاق با رژیم‌های غذایی پرچرب و سبک زندگی غیرفعال دیده می‌شود [۲۶]. در واقع، NAFLD متشکل از طیفی از ناهنجاری‌های کبدی است که از یک تجمع چربی داخل کبدی ساده (استئاتوز یا کبد چرب غیر الکلی، NAFL) تا درجات مختلف التهاب نکرولی (استئاتوهپاتیت غیر الکلی NASH) در لام‌های بافت شناسی کبدی مشاهده می‌شود [۲۷، ۲۸]. استئاتوز ساده (NAFL) به ندرت به بیماری پیشرفته تبدیل می‌شود در حالی که تقریباً در ۲۰ درصد بیماران مبتلا به NASH، در طی یک بازه زمانی ۱۵ ساله به فیروز، سیروز و احتمالاً کارسینوم سلول‌های کبدی پیشرفت می‌کند [۲۹، ۳۰]. اکثر بیماران مبتلا به NAFLD دچار چاقی یا حتی چاقی بیمارگونه همراه با مقاومت به انسولین هستند که نقش مهمی در سندرم متابولیک دارد [۳۱-۳۴]. بنابراین، NAFLD همچنین می‌تواند به‌عنوان تظاهرات کبدی سندرم متابولیک در نظر گرفته شود که مجموعه‌ای از شرایط پیچیده از جمله چاقی مرکزی، فشار خون بالا، قند خون بالا، تری‌گلیسیرید بالا و HDL پایین (لیپوپروتئین با چگالی بالا) است. این موارد همگی از ریسک فاکتورهای پیش‌بینی کننده بیماری‌های قلبی عروقی، سکنه مغزی و دیابت محسوب می‌شوند [۳۵، ۳۶].

از سال ۱۹۹۸ James و Day برای اولین بار این فرضیه را مطرح کردند که فرایند پاتوژنز NAFLD یک فرایند "دو ضربه-ای" two-hit است. این فرضیه بر شواهدی از مطالعه Berson و همکاران مبتنی بود که نقش پراکسیداسیون لیپید در آسیب کبدی را شرح داده بودند [۳۷]. اولین ضربه، ایجاد استئاتوز کبدی از طریق تجمع تری‌گلیسیریدها در سلول‌های کبدی است، که آسیب‌پذیری کبد را در برابر انواع مختلف "ضربه دوم" افزایش می‌دهد و به نوبه خود منجر به التهاب، فیروز و مرگ سلولی مخصوص به NASH می‌شود. ضربه دوم می‌تواند عوامل مختلفی مانند استرس اکسیداتیو، استرس شبکه آندوپلاسمی، سیتوکین‌های پیش‌التهابی و اندوتوکسین باکتریایی دستگاه گوارش باشد. همان‌طور که آشکارا مشخص شده تجمع تری‌گلیسیرید در سلول‌های کبدی می‌تواند یک مکانیسم محافظتی در برابر آسیب کبدی باشد و التهاب کبدی هم می‌تواند مقدم بر استئاتوز کبدی و هم علت استئاتوز باشد. اعتقاد بر این است که "ضربه" های متعدد ممکن است به‌طور همزمان منجر به بروز NAFLD شوند که از مدل چندگانه پیشنهاد شده در سال ۲۰۱۰ پشتیبانی می‌کند [۳۸، ۳۹]. در واقع، در میان

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) به‌عنوان یک عارضه جدی، طی سالهای اخیر مورد توجه قرار گرفته است [۱، ۲] و با شیوع بالای بیماری‌های متابولیکی از جمله چاقی و دیابت ارتباط زیادی دارد [۲]. در حالی که درصد شیوع NAFLD در جمعیت عمومی ۱۷-۳۵٪ است، میزان آن در افراد چاق به ۷۵٪ می‌رسد و در بیماران دیابتی نوع ۲ از این میزان نیز فراتر می‌رود [۳-۵].

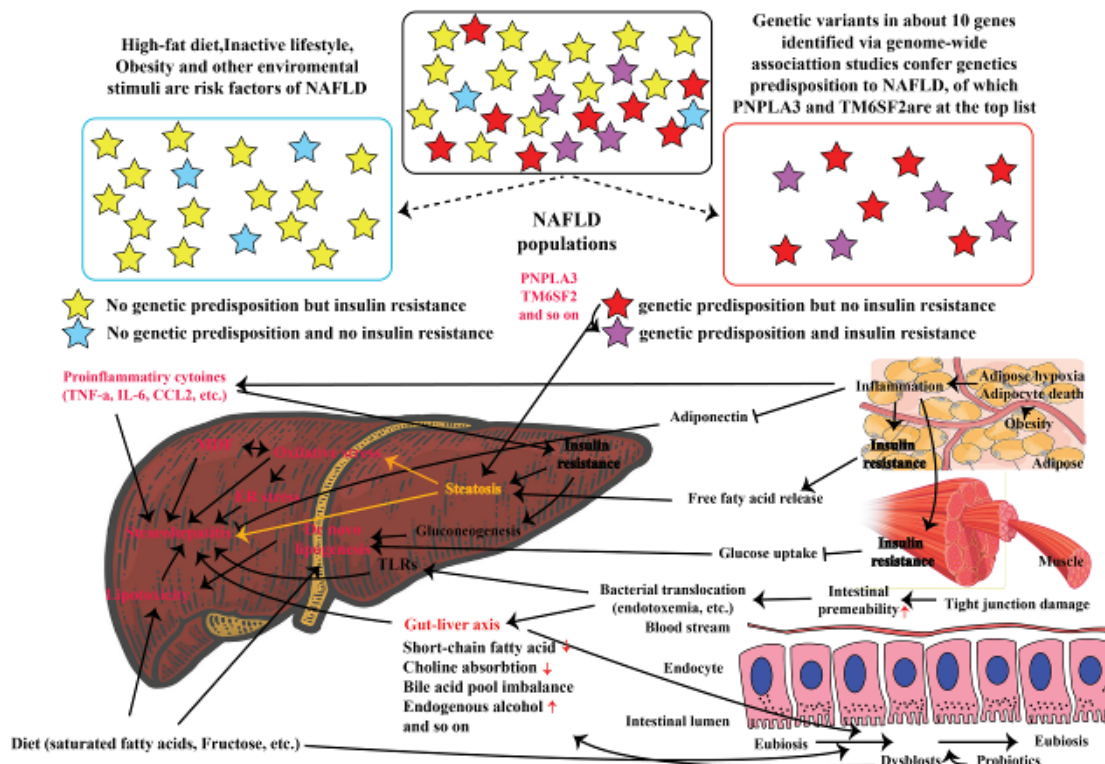
NAFLD با تجمع تری‌اسیل گلیسرول در سلول‌های کبدی (< ۱۰-۵٪ سلول‌های کبدی) و به عللی به غیر از مصرف الکل ایجاد می‌شود، که می‌تواند به استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) non-alcoholic steatohepatitis و در مراحل آخر به سیروز کبدی و کارسینوم سلول‌های کبدی بیانجامد [۶].

با توجه به فرضیه چندضربه‌ای (multiple hit)، به نظر می‌رسد صرف نظر از علل اولیه پاتوفیزیولوژی NAFLD / NASH، اختلال در عملکرد میتوکندری و استرس اکسیداتیو تقریباً مهمترین مکانیسم ایجاد کننده آن باشد. تجمع چربی‌ها در سلول‌های کبدی باعث عدم تعادل اکسیداسیون-احیا و محرک اکسیداسیون چربی می‌شود. از این رو، پاسخ التهابی همراه با افزایش بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی از جمله فاکتور نکروز کننده تومور آلفا (TNF- α) و پروتئین واکنش‌پذیر C با حساسیت بالا (hs-CRP) رخ می‌دهد [۶، ۷]. اساس مدیریت NAFLD اصلاح سبک زندگی است [۸، ۹]، با این وجود، ترکیبی از این راه‌کارها همراه با عوامل ضد التهابی درمان را به شکل مناسبی بهبود می‌بخشد [۱۰-۱۶].

زردچوبه، با نام علمی Curcuma longa یک گیاه گل‌دار از راسته زنجبیل‌سانان و تیره زنجبیلیان است که در هند و کشورهای جنوب آسیا کشت می‌شود. زردچوبه گیاهی است علفی، پایا و دارای ریزوم‌هایی که از آن ساقه هوایی به ارتفاع یک تا یک و نیم متر خارج می‌شود. زردچوبه عمده‌ترین ادویه مورد مصرف در غذاهای آسیایی است و قسمت مورد استفاده، ریزوم‌ها است که کشاورزان پس از کندن و بیرون آوردن آن از زمین، ریشه‌های فرعی را جدا کرده و پس از شست‌وشو، در آفتاب خشک کرده و سپس به مصرف می‌رسانند [۱۷]. کوروکومین یک رنگدانه زرد جدا شده از ریزوم گیاه زردچوبه است و به‌عنوان ماده اصلی و فعال این گیاه شناخته می‌شود [۱۸]. مطالعات in vitro و in vivo اخیر، خواص ضد اکسیداتیو و ضد التهابی کوروکومین را نشان داده‌اند [۱۹، ۲۰]. کوروکومین شدت التهاب کبدی را در یک مدل آزمایشی استئاتوهپاتیت کاهش داد [۲۱]. علاوه بر این، کوروکومین با تنظیم بیان فاکتور هسته‌ای-کاپا بی (NF- κ B) در سلول‌های کبدی، در تنظیم و تعدیل شرایط استرس اکسیداتیو و آبشارهای التهابی در رت‌های دریافت کننده رژیم غذایی غنی از فروکتوز مفید بوده است [۲۲]. از طرف دیگر، رحمانی و همکاران اثرات مفید کوروکومین بر ویژگی‌های متابولیک NAFLD را نشان داده‌اند [۲۳]. با این حال،

به انسولین و چاقی متمایز می‌کند. اگرچه رژیم غذایی پرچرب و سبک زندگی غیرفعال از ریسک فاکتورهای اصلی NAFLD قلمداد می‌شوند، اما تعامل بین رژیم غذایی، میکروبیوتای روده و زمینه ژنتیکی می‌تواند نقشی مهمی در ایجاد و پیشرفت NAFLD داشته باشد. این مطالعه مروری خلاصه‌ای از مکانیسم‌های پاتوژنز شایع، مکانیسم‌های مربوط به میکروبیوتای روده و واریانت‌های مهم ژنتیکی منجر به NAFLD و پیشرفت آن است (شکل ۱).

عوامل پیشنهادی ایجاد ضربه، بسیاری از آنها می‌توانند با یکدیگر تعامل داشته و یک حلقه معیوب تشکیل دهند. پیشرفت‌های اخیر متاژنومیک، درک پاتوژنز NAFLD را پیچیده تر می‌کند، زیرا بهم خوردن تعادل (دیس بیوز) و فعل و انفعالات با میکروبیوتای میزبان نیز در آن دخیل است. علاوه بر این، مطالعات ارتباطات ژنومی، چندین ژن امیدبخش را کاندید کرده اند که به عنوان زمینه ژنتیکی این بیماری عمل می‌کنند. به نظر می‌رسد این نقش‌آفرینان ژنتیکی زیرگروه‌های بیماران NAFLD را از جمعیت‌های مرتبط با مقاومت



شکل ۱. مرور اجمالی پاتوژنز بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD).

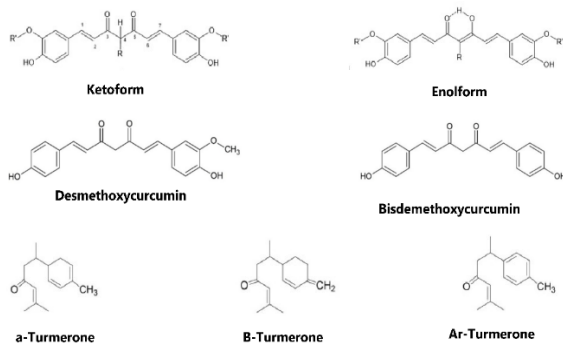
فعل و انفعال بین رژیم غذایی، میکروبیوتا و واریانت‌های ژنتیکی میزبان از طریق مکانیسم‌های مختلف، نقش مهمی در پاتوژنز پیچیده NAFLD ایفا می‌کنند. اکنون بیماران NAFLD را می‌توان بر اساس حساسیت به انسولین و استعداد ژنتیکی در جمعیت‌های مختلف دسته بندی کرد. مقاومت به انسولین در راس فرآیند بیماری زایی NAFLD قرار دارد و تعدادی فاکتور کلیدی از جمله رژیم غذایی، دیس بیوز، محور کبد-روده، ژن‌های مستعدکننده ژنتیکی (PNPLA3 و TM6SF2)، استرس اکسیداتیو، MDF (اختلال عملکرد میتوکندری)، استرس شبکه آندوپلاسمی (ER)، لیپوژنز نوپدید، لیپوتوکسیسیته و سیتوکین‌های پیش التهابی در ایجاد NAFLD دخیل هستند.

دارند. اسانس‌ها عمدتاً از سبکی‌ترین‌ها تشکیل شده‌اند، که بسیاری از آن‌ها مخصوص جنس Curcuma هستند. رایحه این ادویه به طور عمده ناشی از α - و β -تورمرون و تورمرون آروماتیک [Ar-turmerone] است [۴۱]. ساختارهای شیمیایی کورکومینوئیدها باعث می‌شود حلالیت آبی آنها در pH اسیدی و خنثی در آب بسیار کمتر شود، اما در متانول، اتانول، دی متیل سولفوکسید و استون محلول باشند. کورکومینوئیدها به دلیل تغییر مکان گسترده الکترونیکی داخل مولکول‌هایی که بین ۴۲۰ تا ۴۳۰ نانومتر در یک حلال آلی جذب شدیدی از خود نشان می‌دهند، به پودر زردچوبه رنگ نارنجی زردفامی می‌بخشند. کورکومینوئیدها

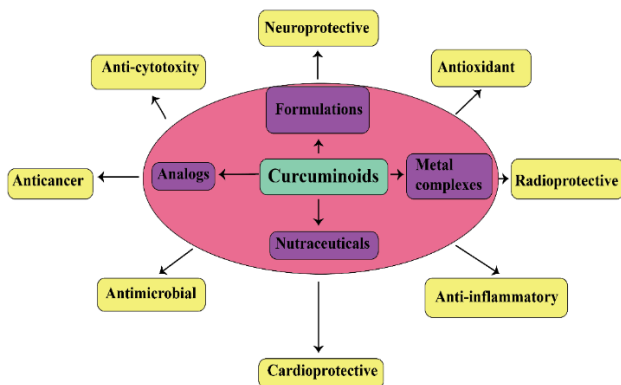
ساختار و فعالیت بیولوژیکی کورکومین

کورکومین ماده موثره زردچوبه است و از ریزوم‌های C. longa، گیاهی از خانواده Zingiberaceae استخراج می‌شود. این ماده اولین بار حدود ۲ قرن پیش، هنگامی کشف شد که Vogel و Pelletier از جداسازی یک ماده "رنگ زرد" از ریزوم‌های C. longa خبر دادند و آن را کورکومین نامیدند [۴۰]. مشخصه یابی آن توسط Milobedeska و همکاران انجام گرفت و اولین بار توسط Lampe و همکاران سنتز شد [۴۱]. دو جزء فعال زردچوبه، روغن‌های فرار و کورکومینوئیدها هستند و هر دو در اولئورزین استخراج شده از ریشه زردچوبه حضور

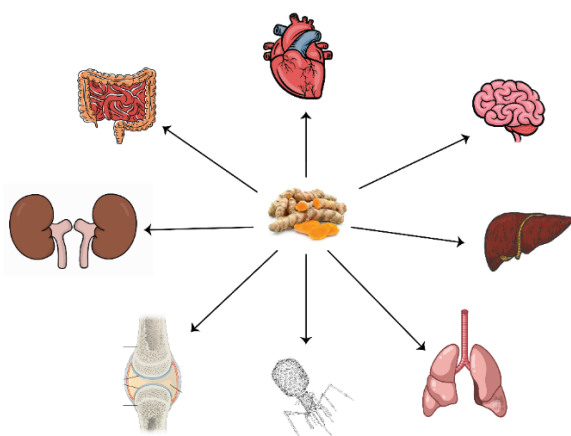
در نظر گرفته شده است. در واقع واکنش بین کورکومین و DPPH تنها توسط مکانیسم SPLET صورت می‌گیرد. در حالی که واکنش با OCH₃ - و سایر رادیکال‌های آلکوکسیل توسط مکانیسم HAT کنترل می‌شود. سهم مکانیسم HAT در واکنش کلی با کورکومین و OCH₃ بدون توجه به قطبیت حلال و ایزومر کورکومین واکنش دهنده، بالاتر از ۹۵ درصد بوده است. فعالیت آنتی‌اکسیدانی کورکومین به دلیل وجود گروه‌های فنلی به طور تجربی تأیید شده است [۴۵].



شکل ۲. ساختارهای شیمیایی ترکیبات مهم موجود در زردچوبه



شکل ۳. فعالیت‌های بیولوژیکی متعدد کورکومینوئیدها و مشتقات آنها



شکل ۴. فعالیت‌های مختلف بیولوژیکی با مکانیسم‌های مختلف کورکومینوئیدها و مشتقات آنها

مخلوطی از کورکومین‌ها هستند که از نظر شیمیایی یک دیفرولویل متان [۱،۷-بیس (۴-هیدروکسی-۳-متوکسی-فنیل) - هپتا-۱،۶-دی ان-۳،۵-دی اون] مخلوط با دو مشتق آن، دمتوکسی کورکومین [۴-هیدروکسی سیناموئیل- (۴-هیدروکسی-۳-متوکسی سیناموئیل) متان] و بیس-دمتوکسی کورکومین [بیس-(۴-هیدروکسی سیناموئیل) متان]، است که به ترتیب با فرمول‌های شیمیایی C₂₀H₁₈O₅، C₂₁H₂₀O₆، C₁₉H₁₆O₄ تعریف می‌شوند [۴۲]. ساختارهای شیمیایی ترکیبات مهم موجود در زردچوبه در شکل ۲ آورده شده است. آنها دارای ساختار مشابهی با دو حلقه بنزنمتوکسی هستند که توسط یک زنجیره اشباع نشده به هم متصل شده اند. این ماده سه عملکرد مهم دارد: یک گروه فنولی آروماتیک متوکسی؛ لینکر غیر اشباع بنا دی کتوی α، β و توتومریسم کتو-آنول. همه این ترکیبات به شکل ترانس کتو-آنول وجود دارند. گروه‌های آروماتیک باعث آبگریزی شده و لینکر باعث انعطاف پذیری می‌شود. ساختارهای توتومری همچنین بر آبگریزی و قطبیت تأثیر می‌گذارند. آبگریزی بودن کورکومینوئیدها باعث می‌شود تا آنها در آب به خوبی حل نشوند. سه ثابت اسیدیته (pKa) برای کورکومینوئیدها به شرح زیر اندازه‌گیری شده است، pKa₁ = 8.38 ± 0.04، pKa₂ = 9.88 ± 0.02 و pKa₃ = 10.51 ± 0.01. ترکیب‌های معمول کورکومینوئیدهای وارسته‌های محبوب هند در محدوده CUR 52-63%، DMC 19-27% و BDMC 18-28% یافت شده‌اند [۴۲، ۴۳].

نشان داده شده که کورکومینوئیدهای حاصل از زردچوبه و مشتقات آنها دارای طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی از جمله اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، ضد سرطانی، ضد میکروبی، محافظت عصبی، محافظت از قلب و محافظت در مقابل پرتوهای رادیو اکتیو و غیره هستند (شکل ۳). پتانسیل کورکومینوئیدها در فعالیت‌های مختلف بیولوژیکی شامل چندین مکانیسم است که در شکل ۴ آورده شده اند. کورکومینوئیدها دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی قدرتمندی هستند که در بسیاری از مواد شیمیایی در تست‌های *in vitro* و در چندین کارآزمایی *in vivo* نشان داده شده است. فعالیت‌ها و قابلیت‌های آنتی‌اکسیدانی کورکومینوئیدها توسط Jayaprakasha و همکاران [۴۴] در سیستم‌های مدل Vitro مانند روش پراکسیداسیون فسفومولیدین و اسید لینولئیک بررسی شده است. این ترکیبات به دلیل ظرفیت آنتی‌اکسیدانی خوب می‌توانند برای افزایش ماندگاری در سیستم‌های غذایی استفاده شوند. مکانیسم آنتی‌اکسیدانی کورکومین با استفاده از تئوری عملکردی چگالی توضیح داده شده است. برای آن ۵ مکانیسم مختلف از جمله انتقال الکترون منفرد، تشکیل ترکیب اضافی رادیکال (RAF)، انتقال اتم هیدروژن از کورکومین خنثی (HAT)، انتقال اتم هیدروژن از کورکومین دپروتونه شده و انتقال الکترون با از دست دادن پی در پی پروتون

کورکومین و بیماری کبد چرب غیر الکلی

در سال ۲۰۱۷، پناهی و همکاران، ۱۰۲ بیمار ایرانی مبتلا به NAFLD را به مدت ۸ هفته برای دریافت فراورده کورکومین یا دارونما اختصاص دادند. این فراورده مشابه چیزی بود که در مطالعه پناهی و همکاران در سال ۲۰۱۸ استفاده شد (Meriva®), (Indena Corp, Milan, Italy) اما با دوز پایین‌تر (کپسول ۵۰۰ میلی گرمی دو بار در روز) [۴۶]. محتوای خالص کورکومینوئید در این آزمایش ۲۰۰ میلی گرم در روز بود. ۶ بیمار در گروه کورکومین و ۹ نفر در گروه دارونما به دلیل عدم مشاهده بهبودی در اثر مصرف دارو به شکل خودسرانه آن را متوقف کردند. در نتیجه فقط ۸۷ بیمار مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. استفاده از کورکومین سطوح ALT، AST و شدت NAFLD را در مقایسه با سطح پایه کاهش داد اما با مصرف دارونما با گذشت زمان بدتر شد. این مطالعه منجر به تفاوت‌های مشخصی بین کورکومین و گروه‌های دارونما برای این متغیرها شد ($P < 0.001$ برای هر مقایسه) [۴۶]. در سال ۲۰۱۶ رحمانی و همکاران، ۸۰ بیمار ایرانی مبتلا به NAFLD را برای دریافت کورکومین (کپسول ۵۰۰ میلی گرمی دو بار در روز) یا دارونما به مدت ۸ هفته تصادفی سازی کردند [۲۳]. کپسول‌ها به صورت توده بی شکل شامل ۷۰ میلی گرم کورکومینوئید خالص توصیف شده‌اند اما سازنده یا فرآیند آن مشخص نشده بود. بدین ترتیب، دوز خالص کورکومینوئید ۱۴۰ میلی گرم در روز بود. سه بیمار از گروه کورکومین به دلیل درد / حالت تهوع انصراف دادند، در حالی که هیچ بیماری از گروه دارونما خارج نشد. هیچ قصدی برای محدود کردن آنالیز تیمارها به ۷۷ نفر از آزمایش کنندگان وجود نداشت [۲۳]. مانند مطالعه پناهی و همکاران، بیماران در مطالعه رحمانی و همکاران نیز میزان ALT، AST و درجه شدت NAFLD هنگام درمان با کورکومین در مقایسه با میزان پایه، کاهش معنی‌دار و تأثیرات به مراتب بهتری نسبت به دارونما نشان دادند (به ترتیب $P = 0.001$, $P < 0.001$, $P = 0.002$). با این حال، در گروه دارونما، مقدار ALT، AST و شدت NAFLD در مقایسه با میزان پایه مانند مطالعه پناهی و همکاران وخیم‌تر نشدند (به ترتیب $P = 0.622$, $P = 0.284$, $P = 0.409$) [۲۳].

در سال ۲۰۱۷ ناوکار و همکاران تعداد ۴۶ بیمار ایرانی مبتلا به NAFLD را برای دریافت زردچوبه (۳۰۰۰ میلی گرم در روز به صورت ۶ کپسول ۵۰۰ میلی گرمی) یا دارونما به مدت ۱۲ هفته تصادفی سازی کردند [۴۷]. در این آزمایش، ریزوم زردچوبه خریداری شده‌ی محلی شسته، خشک و به قطعات کوچک بریده شد. دوز خالص کورکومینوئید مشخص نشده بود. دو بیمار در هر گروه به دلایل شخصی مطالعه را ترک کردند و در هر گروه ۲۱ بیمار برای آنالیز باقی ماند. در این آزمایش، زردچوبه، سطوح AST یا شدت NAFLD را نسبت به سطح پایه کاهش نداد و کاهش ALT در مقایسه با میزان پایه معنادار نبود. هیچ تفاوتی بین گروه‌های زردچوبه و دارونما برای هیچ یک از این سه پیامد وجود

نداشت [۴۷].

برخلاف مطالعه پناهی و همکاران و رحمانی و همکاران، در مطالعه ناوکار و همکاران، کاهش ALT، AST یا شدت NAFLD در مقابل دارونما معنادار نبود [۲۳، ۴۶-۵۰]. گروه فعال در مطالعه ناوکار و همکاران برخلاف مطالعات پناهی و همکاران از شدت ALT، AST یا NAFLD نکاست. اولین توضیح احتمالی برای این یافته‌ها مربوط به تفاوت در شدت بیماری است. ALT و AST در اکثر آزمایشگاه‌های طبی، معیارهای معتبری برای آسیب کبدی است و محدوده طبیعی آن حدود ۲۷ u/L است [۵۱]. بر خلاف آزمایش‌های دیگر، در مطالعه ناوکار و همکاران، غلظت ALT و AST در میزان پایه فقط به انتهای بالایی محدوده طبیعی افزایش یافت و از آن فراتر نرفت [۲۳، ۴۶-۵۰]. شدت NAFLD توسط سونوگرافی و استئاتوز کبدی از ۰ (عدم تجمع چربی کبدی) تا ۳ درجه بندی می‌شود (افزایش شدید اکوزنیسیته با نمایش کاملاً مختل دیافراگم، مرزهای رگ داخل کبدی و قسمت خلفی لوب کبدی راست) [۵۱]. در مطالعات پناهی و همکاران و رحمانی و همکاران، برخی از بیماران دارای شدت NAFLD درجه ۳ بودند اما در مطالعه ناوکار و همکاران، بیماران مبتلا به کبد چرب با درجه ۱ یا ۲ بودند [۲۳، ۴۶، ۴۷، ۵۰]. توضیح احتمالی دوم مربوط به شکل و دوز فراورده فعال مورد استفاده در آزمایشات مختلف است. پناهی و همکاران در سال ۲۰۱۷ و رحمانی و همکاران از ۵۰۰ میلی گرم عصاره کورکومین ۲ بار در روز (۱۰۰۰ میلی گرم در روز) و پناهی و همکاران در سال ۲۰۱۸ از ۵۰۰ میلی گرم ۳ بار در روز (۱۵۰۰ میلی گرم در روز) استفاده کردند در حالی که ناوکار و همکاران از ریزوم‌های خام زردچوبه خریداری شده به صورت محلی که شسته، خشک شده و به قطعات کوچک برش داده شده و با دوز ۳۰۰۰ میلی گرم یک بار در روز استفاده کردند [۲۳، ۴۶، ۴۷، ۵۰]. مشخص شده که زیست دسترس پذیری کورکومین از زردچوبه خام بسیار پایین است [۵۲].

در سال ۲۰۱۸، متآنالیزی برای ارزیابی تأثیر کورکومین بر ALT و AST در بیماران مبتلا به NAFLD انجام شد [۴۹]. متآنالیز فقط آزمایشات Chirapongsathorn و همکاران در سال ۲۰۱۲ و رحمانی و همکاران را یافت و هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه کورکومین و دارونما برای ALT [-15.61 (95%CI: -6.02 to 3.57) پیدا نکرد اما برای AST [-11.31 (95%CI: -7.43 to -3.54) تفاوت معنی‌داری به دست آمد. با توجه به بسیاری از موارد ناهمسانی روش شناختی و بالینی در کارآزمایی‌ها، یافته‌های این متآنالیز قابل تفسیر نیست. نتیجه گیری حاصل از مطالعه متآنالیز اشاره شده این است که کورکومین در کاهش سطح AST در NAFLD موثر است و شواهد زیادی در مورد استفاده از کورکومین جهت کاهش غلظت ALT و AST در بیماران NAFLD وجود دارد [۴۹]. با این وجود این مطالعه متآنالیز تنها شامل دو کارآزمایی بود که یکی از آنها هیچ اطلاعاتی در مورد دوز

پیروی از یک رژیم غذایی سالم و فعالیت بدنی مناسب همراه با کاهش وزن است. همچنان خط مقدم درمان NAFLD محسوب می‌شود. با این حال، به دلیل عدم پایداری به این نوع درمان‌ها، به‌ویژه برای رژیم‌های لاغری طولانی مدت، که برخی از آنها ممکن است اثرات مضر بر روی کبد داشته باشند، علاقه زیادی به به شناسایی عواملی برای درمان و/یا پیشگیری از NAFLD وجود دارد. با توجه به اثرات نامطلوب بالقوه درمان‌های پزشکی متداول، بر مطالعه روش‌های درمانی مکمل که هم طبیعی و هم محصولاتی بی‌خطر هستند، مانند داروهای گیاهی و غذاهای کاربردی (به عنوان مثال میوه‌ها، سبزیجات) به صورت مواد خشک یا عصاره آنها تمرکز شده است. اگرچه عوامل درمانی NAFLD قبلاً بررسی شده، اما تاکنون هیچ خلاصه‌ای از آزمایشات بالینی انسانی که اثرات ترکیبات گیاهی را بر نشانگرهای زیستی مرتبط با NAFLD بررسی کرده باشد، ارائه نشده است.

نتیجه‌گیری

این مطالعه مروری نشان می‌دهد که کوروکومین / زردچوبه ممکن است در دوز بالاتر اثر مطلوبی بر NAFLD داشته باشد. برای تأیید این نتایج به مطالعات طولانی‌تر با دوزهای بالاتر کوروکومین نیاز است. کوروکومین یک داروی ایمن طبیعی با نسبت هزینه/اثربخشی پایین است که می‌تواند یک درمان کمکی همراه با کاهش شدت عوارض جانبی ناشی از استفاده از درمان دارویی رایج ارائه دهد. این یافته‌ها بیشترین بهبودی در مورد کوروکومین در درمان NAFLD فراهم کرده و به توسعه اطلاعات جامع برای مطالعات کارآزمایی آینده و طراحی با کیفیت تر آنها کمک می‌کند.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله از واحد توسعه تحقیقات

بالینی بیمارستان شهید بهشتی کاشان تشکر و قدردانی می‌شود.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله

یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد

منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

کوروکومین استفاده شده ارائه نداده و دارای نرخ خروج از مطالعه بسیار زیادی بود.

با توجه به داده‌های موجود، در حال حاضر کوروکومین، درمانی امیدوارکننده اما اثبات نشده برای NAFLD است و نقش زردچوبه مشخص نیست. هیچ یک از آزمایشات تأثیر زردچوبه یا کوروکومین بر فیروز کبدی را ارزیابی نکرده است. این موضوع مهمی است، زیرا سایر روش‌های درمانی که برای NAFLD توصیه نمی‌شوند مانند متفورمین، نیز ALT و AST را کاهش می‌دهند اما قادر به تأثیر بر فیروز کبدی نیستند. علاوه بر این، در هیچ یک از این آزمایشات میانگین غلظت ALT یا AST در بیماران بیش از ۳ برابر حد بالای طبیعی نبوده است، بنابراین اینکه آیا این کاهش‌ها در آزمایشات عملکرد کبد در بیماران مبتلا به فرم شدیدتر NAFLD تطابق دارد یا نه، مشخص نیست. همچنین مشخص نشده است که چگونه میزان این کاهش در آزمایشات عملکرد کبد، خطر را در بیمارانی با تظاهرات شدیدتر NAFLD مانند NASH کاهش می‌دهد [۲۳، ۴۶-۵۱، ۵۳]. محدودیت‌های روش شناختی دیگری مانند اندازه‌های کوچک نمونه، مدت زمان پیگیری نسبتاً کوتاه و عدم تمایل به آنالیزها در این آزمایشات نیز وجود داشت [۲۳، ۵۰-۴۶]. همچنین از نظر محتوای کوروکومینوئید فراورده‌ها، برنامه‌های مختلف دوزبندی و بررسی ناکافی نقاط پایانی ایمن در این آزمایشات وجود دارد [۲۳، ۴۶-۵۰]. در حالی که گفته شده این آزمایشات، تصادفی، دوسو کور و کنترل شده توسط دارونما است، مشخصاتی برای تأیید انطباق آزمایشات با این عوامل ارائه نشده است [۲۳، ۴۶-۴۸]. مطالعه پناهی و همکاران در سال ۲۰۱۷ تنها پژوهشی بود که اطلاعات کافی برای ارزیابی تصادفی سازی را ارائه داد اما تعریف تصادفی سازی واقعی در این آزمایش محقق نشد [۴۶].

یک آزمایش بالینی توسط جزایری-تهرانی و همکاران در حال انجام است که تأثیر کوروکومین بر مقاومت به انسولین، لیپیدها و واسطه‌های التهابی را بررسی می‌کند. نتایج آنها اگرچه مطلوب است اما شکاف‌های موجود در شواهد لازم برای تعیین جایگاه درمانی کوروکومین را پر نخواهد کرد [۵۴]. یک آزمایش کنترل شده بزرگتر با پیگیری طولانی‌تر، برای یک محصول استاندارد موجود در بازار که آن را از نظر ALT، AST، NAFLD، فیروز کبدی و نقاط پایانی ایمنی ارزیابی کند مورد نیاز است.

تاکنون هیچ درمان دارویی ایده آلی برای NAFLD در دسترس قرار نگرفته است. بنابراین اصلاح سبک زندگی، که شامل

منابع

1. Mokhtari Z, Gibson DL, Hekmatdoost A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease, the Gut Microbiome, and Diet. *Adv Nutr.* 2017;8(2):240-52. doi:10.3945/an.116.013151
2. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019; 70(3): 531-44. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.033

3. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhan M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(3): 535-42. doi:10.3945/ajcn.113.068890
4. Foschi FG, Bedogni G, Domenicali M, Giacomoni P, Dall'Aglio AC, Dazzani F, et al. Prevalence of and risk

- factors for fatty liver in the general population of Northern Italy: the Bagnacavallo Study. *BMC Gastroenterol.* 2018; 18(1): 177. doi:10.1186/s12876-018-0906-8
5. Sharifi N, Amani R, Hajjani E, Cheraghian B. Women may respond different from men to vitamin D supplementation regarding cardiometabolic biomarkers. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016; 241(8): 830-8. doi:10.1177/1535370216629009
6. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015; 62(1 Suppl): S47-64. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.012
7. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016; 65(8): 1038-48. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.012
8. Darand M, Alavian SM, Hekmatdoost A. Nigella sativa and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of the Current Evidence. *Hepat Mon.* 2018; 18(10): e68046. doi:10.5812/hepatmon.68046
9. Ghaemi A, Taleban FA, Hekmatdoost A, Rafiei A, Hosseini V, Amiri Z, et al. How Much Weight Loss is Effective on Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Hepat Mon.* 2013; 13(12): e15227. doi:10.5812/hepatmon.15227
10. Noori M, Jafari B, Hekmatdoost A. Pomegranate juice prevents development of non-alcoholic fatty liver disease in rats by attenuating oxidative stress and inflammation. *J Sci Food Agric.* 2017; 97(8): 2327-32. doi:10.1002/jsfa.8042
11. Rahimlou M, Ahmadnia H, Hekmatdoost A. Dietary supplements and pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Present and the future. *World J Hepatol.* 2015; 7(25): 2597-602. doi:10.4254/wjh.v7.i25.2597
12. Rahimlou M, Yari Z, Hekmatdoost A, Alavian SM, Keshavarz SA. Ginger Supplementation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Hepat Mon.* 2016; 16(1): e34897. doi:10.5812/hepatmon.34897
13. Talari HR, Molaqanbari MR, Mokfi M, Taghizadeh M, Bahmani F, Tabatabaei SMH, et al. The effects of vitamin B12 supplementation on metabolic profile of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 14047. doi:10.1038/s41598-022-18195-8
14. Sharifi N, Amani R. Vitamin D supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A critical and systematic review of clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019; 59(4): 693-703. doi:10.1080/10408398.2017.1389693
15. Sharifi N, Amani R, Hajjani E, Cheraghian B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine.* 2014; 47(1): 70-80. doi:10.1007/s12020-014-0336-5
16. Mohtashamian A, Ebrahimzadeh A, Shamekhi Z, Sharifi N. Nigella sativa supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of clinical trials. *Avicenna J Phytomed.* 2023; 13(1): 18-33.
17. Fuloria S, Mehta J, Chandel A, Sekar M, Rani N, Begum MY, et al. A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of Curcuma longa Linn. in Relation to its Major Active Constituent Curcumin. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 820806. doi:10.3389/fphar.2022.820806
18. Panahi Y, Alishiri GH, Parvin S, Sahebkar A. Mitigation of Systemic Oxidative Stress by Curcuminoids in Osteoarthritis: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Diet Suppl.* 2016; 13(2): 209-20. doi:10.3109/19390211.2015.1008611
19. Alm-Eldeen AA, Mona MH, Shati AA, El-Mekkawy HI. Synergistic effect of black tea and curcumin in improving the hepatotoxicity induced by aflatoxin B1 in rats. *Toxicol Ind Health.* 2015; 31(12): 1269-80. doi:10.1177/0748233713491807
20. Dattani JJ, Rajput DK, Moid N, Highland HN, George LB, Desai KR. Ameliorative effect of curcumin on hepatotoxicity induced by chloroquine phosphate. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2010; 30(2): 103-9. doi:10.1016/j.etap.2010.04.001
21. Coban D, Milenkovic D, Chanet A, Khallou-Laschet J, Sabbe L, Palagani A, et al. Dietary curcumin inhibits atherosclerosis by affecting the expression of genes involved in leukocyte adhesion and transendothelial migration. *Mol Nutr Food Res.* 2012; 56(8): 1270-81. doi:10.1002/mnfr.201100818
22. Leclercq IA, Farrell GC, Sempoux C, dela Pena A, Horsmans Y. Curcumin inhibits NF-kappaB activation and reduces the severity of experimental steatohepatitis in mice. *J Hepatol.* 2004; 41(6): 926-34. doi:10.1016/j.jhep.2004.08.010
23. Rahmani S, Asgary S, Askari G, Keshvari M, Hatamipour M, Feizi A, et al. Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Curcumin: A Randomized Placebo-controlled Trial. *Phytother Res.* 2016; 30(9): 1540-8. doi:10.1002/ptr.5659
24. Kocher A, Bohnert L, Schiborr C, Frank J. Highly bioavailable micellar curcuminoids accumulate in blood, are safe and do not reduce blood lipids and inflammation markers in moderately hyperlipidemic individuals. *Mol Nutr Food Res.* 2016; 60(7): 1555-63. doi:10.1002/mnfr.201501034
25. Ganjali S, Sahebkar A, Mahdipour E, Jamialahmadi K, Torabi S, Akhlaghi S, et al. Investigation of the effects of curcumin on serum cytokines in obese individuals: a randomized controlled trial. *Sci World J.* 2014; 2014: 898361. doi:10.1155/2014/898361
26. Demir M, Lang S, Steffen HM. Nonalcoholic fatty liver disease - current status and future directions. *J Dig Dis.* 2015; 16(10): 541-57. doi:10.1111/1751-2980.12291
27. Tiniakos DG, Vos MB, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2010; 5: 145-71. doi:10.1146/annurev-pathol-121808-102132
28. Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7(12): 691-701. doi:10.1038/nrgastro.2010.172
29. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology.* 2010; 51(2): 373-5. doi:10.1002/hep.23521
30. Soderberg C, Stal P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology.* 2010; 51(2): 595-602. doi:10.1002/hep.23314

31. Zhou Y, Llaurodo G, Oresic M, Hyotylainen T, Orho-Melander M, Yki-Jarvinen H. Circulating triacylglycerol signatures and insulin sensitivity in NAFLD associated with the E167K variant in TM6SF2. *J Hepatol.* 2015; 62(3): 657-63. doi:10.1016/j.jhep.2014.10.010
32. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2012;55(5):1389-97. doi:10.1002/hep.25539
33. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001; 120(5): 1183-92. doi:10.1053/gast.2001.23256
34. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology.* 2002;35(2):367-72. doi:10.1053/jhep.2002.30690
35. Dumas ME, Kinross J, Nicholson JK. Metabolic phenotyping and systems biology approaches to understanding metabolic syndrome and fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2014; 146(1): 46-62. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.001
36. Schuppan D, Schattenberg JM. Non-alcoholic steatohepatitis: pathogenesis and novel therapeutic approaches. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28 Suppl 1:68-76. doi:10.1111/jgh.12212
37. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998; 114(4): 842-5. doi:10.1016/S0016-5085(98)70599-2
38. Berson A, De Beco V, Letteron P, Robin MA, Moreau C, El Kahwaji J, et al. Steatohepatitis-inducing drugs cause mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation in rat hepatocytes. *Gastroenterology.* 1998; 114(4): 764-74. doi:10.1016/S0016-5085(98)70590-6
39. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology.* 2010;52(5): 1836-46. doi:10.1002/hep.24001
40. Urošević M, Nikolić L, Gajić I, Nikolić V, Dinić A, Miljković V. Curcumin: Biological Activities and Modern Pharmaceutical Forms. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(2). doi:10.3390/antibiotics11020135
41. Gupta SC, Patchva S, Koh W, Aggarwal BB. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012; 39(3): 283-99. doi:10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x
42. Siviero A, Gallo E, Maggini V, Gori L, Mugelli A, Firenzuoli F, et al. Curcumin, a golden spice with a low bioavailability. *J Herbal Med.* 2015; 5(2): 57-70. doi:10.1016/j.hermed.2015.03.001
43. Bernabe-Pineda M, Ramirez-Silva MT, Romero-Romo M, Gonzalez-Vergara E, Rojas-Hernandez A. Determination of acidity constants of curcumin in aqueous solution and apparent rate constant of its decomposition. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2004; 60(5): 1091-7. doi:10.1016/S1386-1425(03)00342-1
44. Jayaprakasha GK, Jaganmohan Rao L, Sakariah KK. Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. *Food Chem.* 2006; 98(4): 720-4. doi:10.1016/j.foodchem.2005.06.037
45. Galano A, Álvarez-Diduk R, Ramírez-Silva MT, Alarcón-Ángeles G, Rojas-Hernández A. Role of the reacting free radicals on the antioxidant mechanism of curcumin. *Chem Physics.* 2009; 363(1): 13-23. doi:10.1016/j.chemphys.2009.07.003
46. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Jafari R, Simental-Mendia LE, Sahebkar A. Efficacy and Safety of Phytosomal Curcumin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Drug Res (Stuttg).* 2017; 67(4): 244-51. doi:10.1055/s-0043-100019
47. Navekar R, Rafrat M, Ghaffari A, Asghari-Jafarabadi M, Khoshbaten M. Turmeric Supplementation Improves Serum Glucose Indices and Leptin Levels in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Diseases. *J Am Coll Nutr.* 2017; 36(4): 261-7. doi:10.1080/07315724.2016.1267597
48. Chirapongsathorn S, Jearjesdakul J, Sanpajit T, Juthaputthi A, editors. Curcumin trend to improve alanine transaminase (ALT) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with abnormal ALT. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
49. Wei Z, Liu N, Tantai X, Xing X, Xiao C, Chen L, et al. The effects of curcumin on the metabolic parameters of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatol Int.* 2019; 13(3): 302-13. doi:10.1007/s12072-018-9910-x
50. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Soflaei SS, Sahebkar A. Efficacy of phospholipidated curcumin in nonalcoholic fatty liver disease: a clinical study. *J Asian Nat Prod Res.* 2019; 21(8): 798-805. doi:10.1080/10286020.2018.1505873
51. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J Hepatol.* 2017; 9(16): 715-32. doi:10.4254/wjh.v9.i16.715
52. Lobo R, Prabhu KS, Shirwaikar A, Shirwaikar A. Curcuma zedoaria Rosc. (white turmeric): a review of its chemical, pharmacological and ethnomedicinal properties. *J Pharm Pharmacol.* 2009; 61(1): 13-21. doi:10.1211/jpp/61.01.0003
53. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 67(1): 328-57. doi:10.1002/hep.29367
54. Jazayeri-Tehrani SA, Rezayat SM, Mansouri S, Qorbani M, Alavian SM, Daneshi-Maskooni M, et al. Efficacy of nanocurcumin supplementation on insulin resistance, lipids, inflammatory factors and nesfatin among obese patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a trial protocol. *BMJ Open.* 2017; 7(7): e016914. doi:10.1136/bmjopen-2017-016914

How to Cite this Article:

Sharifi N, Kamarei S, Mirzaei H. Curcumin and non-alcoholic fatty liver disease. *Feyz Med Sci J* 2024; 28 (4) :447-455. doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.4.447