

Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Tedavisinde Bazı Antioksidanların Rolü

The Role of Some Antioxidants in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Gülbahar Göncü¹, Aylar Kargar²

Geliş tarihi/Received: 30.12.2021 • Kabul tarihi/Accepted: 19.04.2022

ÖZET

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), %25-30'luk bir prevalansla dünya çapında kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir. Hepatositlerde %5 üzeri steatoz varlığı ile tanımlanır. Hazır besinlerin tüketimindeki artış, kişi başına gelirdeki artış, hareketsiz yaşam ve artan beden kütle indeksi NAYKH'nun başlıca nedenleri arasında gösterilmektedir. Uzmanlar NAYKH tedavisi için öncelikle kapsamlı yaşam tarzı değişikliklerini önermiştir. Farmakolojik tedavi ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Bununla birlikte serbest radikallerin ve oksidatif stresin, NAYKH patogenezinde rol oynadığı gözlenmiş, tedavide antioksidan bileşiklerin kullanımının da potansiyel bir terapötik yaklaşım olabileceği öne sürülmüştür. Bu derleme makalede NAYKH tedavisinde kullanımı önerilen, antioksidan işlev gösteren E vitamini, omega-3 yağ asitleri, silimarin, resveratrol ve kurkuminin etkileri incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, silimarin, resveratrol, omega-3, kurkumin

ABSTRACT

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most frequent cause of chronic liver disease worldwide, with a prevalence of 25-30%. It is defined by the presence of more than 5% steatosis in hepatocytes. Enhanced food intake and individual incomes, sedentary lifestyles, and increased BMI are among the leading reasons for the NAFLD. Medical experts recommend primarily comprehensive lifestyle changes for the treatment of NAFLD. There is no consensus on the pharmacological treatment. However, free radicals and oxidative stress have been observed to play a role in the pathogenesis of NAFLD, and it has been suggested that the use of antioxidant compounds in the treatment may be a potential therapeutic approach. The benefits of vitamin E, omega-3 fatty acids, silymarin, resveratrol and curcumin, which are indicated for use in the treatment of NAFLD, were discussed in this review article.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, silymarin, resveratrol, omega-3, curcumin

1. **İletişim/Correspondence:** Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: bahargoncu98@gmail.com • <https://orcid.org/0000-0001-6982-1809>

2. Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0001-8020-8095>

GİRİŞ

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) dünya çapında kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenidir. Tanıdaki zorluklar, patogenezin karmaşıklığı, onaylanmış tedavilerin olmaması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Önümüzdeki on yıl içinde NAYKH'nin hem yetişkinlerde hem de çocuklarda karaciğer transplantasyonunun önde gelen sebeplerinden biri olabileceği düşünülmektedir (1,2).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı aşırı hepatik yağ birikimi ile karakterizedir. Histolojik olarak hepatositlerde %5'in üzerinde steatoz varlığı ile tanımlanır. Bu tanımın geçerli olması için ikincil nedenlerin (steatozu indükleyen; ilaç kullanımı, viral karaciğer hastalığı, kalıtsal bozukluklar gibi) ve erkeklerde 30 g/gün, kadınlarda 20 g/gün üzeri alkol alımının dışlanması gerekir. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı histopatolojik olarak basit yağlanma ve alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH) şeklinde kabaca iki türde sınıflandırılır. Basit yağlanmada hepatosellüler hasar ve fibroz bulunmazken, NASH inflamasyonun olduğu fibrozis ile karşılaşılabilen aynı zamanda siroz ve hepatosellüler karsinomaya ilerleyebilen NAYKH'nin daha agresif alt formudur (3-5).

Olgularda ilk şüphe alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) enzimlerinin yüksekliğinden kaynaklanır. Serum ALT değeri AST değerinden genellikle yüksektir. ALT normal aralığı kadınlarda 19-25 IU/L, erkeklerde 29-33 IU/L; AST normal değeri ise <35 IU/L'dir. İleri fibrozis ve siroz gelişen hastalarda ise AST/ALT oranı 1'in üzerine çıkabilir (4,6).

Alkolebağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, ultrason, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme gibi görüntüleme çalışmaları ile teşhis edilebilirken, NASH tanısı hepatosellüler balonlaşma, mallory cisimcikleri, fibrozis ve inflamasyonun varlığını ve yerini belirleyebilmek için karaciğer biyopsisini zorunlu kılar. Ancak karaciğer biyopsisiyle

ilişkili riskler ve maliyetler, yaygın kullanımını engellemektedir (2). Fibrozis varlığı ve derecesi, NAYKH'de en önemli prognostik belirleyicidir. Çeşitli histolojik skorlama sistemlerinden Brunt / Kleiner sistemi, fibrozu evrelemek için en yaygın kullanılan sistemdir (7).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında ölümlerin çoğu kardiyovasküler hastalıktan (KVH) kaynaklanırken, hepatik olmayan kanser mortalitesi de artış göstermektedir (8).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının mevcut ilerleyişi; hazır besinlerin tüketimindeki evrensel artış, kişi başına gelirdeki artış, hareketsiz yaşam ve artan beden kütle indeksi (BKİ) ile ilişkilendirilmektedir. Sıklıkla obezite, insülin direnci, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi metabolik sendrom bileşenleri ile NAYKH birbirine paralel gelişme gösterir (8,9). Örneğin tip 2 diyabete sahip bireylerin %76'sından fazlasında, bariatrik cerrahi operasyonu geçirenlerin ise %90'ından fazlasında NAYKH görüldüğü belirlenmiştir (10).

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı prevalansı ile ilgili veriler değişiklik göstermekle birlikte 2020 yılında yapılmış bir çalışmada dünya genelinde prevalans %25.4 olarak belirtilmiştir. Bu oranların farklı popülasyonlardaki farklı genetik faktörlerden etkilendiği görülmektedir. En yüksek oranlar (yaklaşık %30) Orta Doğu ve Güney Amerika ülkelerinden bildirilirken, Afrika'da yapılmış çalışma çok daha düşük (%13) prevalans bildirmektedir (8). Türkiye'de ise genel prevalansın %48.3 olduğu ve en çok 50 yaş üstü bireylerde rastlandığı rapor edilmiştir (11).

Tedavi

Sağlıksız yaşam tarzı ile NAYKH arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır. Dolayısıyla Avrupa kılavuzlarında NAYKH tedavisi için öncelikle kapsamlı yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir (3).

Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı tedavisi için literatürdeki öncelikli öneriler vücut ağırlık kaybı, fiziksel aktivitenin artırılması ve Akdeniz diyetine uyumdur. Farmakolojik tedavi ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığını önlemek veya iyileştirmek için birçok ilaç test edilmiş ve önerilmiştir. Bununla birlikte serbest radikallerin ve oksidatif stresin, NAYKH patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüş ve hem hayvan modellerinden hem de insanlardan elde edilen kanıtlar bu teoriyi desteklemiştir. Alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığında karaciğer ve serum oksidasyon ürünlerinde artış; plazma antioksidan aktivitesinde azalma bildirilmiştir. Ayrıca basit steatozlu hastalarda reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin daha fazla olduğu görülmüştür. Daha ileri bir çalışmada, antioksidan takviyeleri alındıktan sonra NASH' da iyileşme olduğu gösterilmiş ve dolaylı olarak steatozun ilerlemesinde oksidatif stresin etkisini de kanıtlamıştır (12).

Bu derlemede, NAYKH tedavisinde kullanımının yarar sağladığı ileri sürülen antioksidanlardan bazılarının ve olası etkilerine değinilmeye çalışılmıştır.

Antioksidan Bileşikler

E vitamini

E vitamini, farklı besinlerde bulunan dört tokoferol (α -, β -, γ - ve δ -tokoferoller) ve dört tokotrienol (α -, β -, γ - ve δ -tokotrienoller) içeren bir mikro besin ögesidir. Başlıca diyetsel kaynakları aspir veya ayçiçek yağı gibi α -tokoferolden zengin bitkisel yağlardır. E vitamini hidroksil, peroksil ve süperoksit radikallerinin süpürücüsü olarak hareket edebilen ve çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu sonlandırarak, plazma lipidine ve düşük yoğunluklu lipoprotein peroksidasyonuna karşı koruma sağlayan, lipitte çözünür zincir kırıcı bir antioksidan olarak kabul edilmektedir (13). E vitamininin NAYKH'de inflamasyonu azaltabildiği, hepatik fibrozu iyileştirdiği ve hiperinsülinemiyi azalttığı gösterilmiştir (14). Hepatik steatoza sahip 253 hasta ile yapılan bir kohort çalışmada, bu hastaların serum

E vitamini düzeylerinin azaldığı görülmüştür (15).

Alkole bağı olmayan steatohepatite sahip 8-17 yaş arası çocuklar ile yürütülen bir çalışmada, çocuklara günlük 800 IU E vitamini 96 hafta boyunca verilmiş ve sonuçta karaciğerde yağlanma, iltihaplanma ve balonlaşmanın iyileştiği gözlenmiştir (16). E vitamininin, metformin, silimarin ve pioglitazon ile birlikte, NAYKH'ye sahip bireylere 3 ay süreyle verildiği bir çalışma ise E vitamini takviyesinin karaciğer enzimlerini iyileştirmede önemli bir yararının olduğunu öne sürmüştür (17). Bu verilere ek olarak E vitamini takviyesi ile ilgili önemli bir nokta ise; inflamasyonu ve karaciğer fibrozunu azaltmak için aktif E vitamini formunun en etkili dozu, tavsiye edilen günlük alımın (RDA) (E vitamini için RDA: 20 IU) 40 katıdır (800 IU/gün). Ayrıca 20 kat daha yüksek dozlar (400 IU/gün), artan mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, etkili dozda E vitamini ile uzun süreli tedavi uygulamak için dikkatli olunmalıdır (18).

Omega-3 yağ asitleri

Omega-3 yağ asidi türevi olan alfa linolenik asit (ALA), vücutta eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) şeklinde metabolize olan, çoklu doymamış uzun zincirli yağ asididir. İn vivo sentezlenemediğinden dışarıdan besinler yoluyla alınması elzemdir (19). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA), ALA için yeterli alım miktarının günlük enerjinin %0.5'i olduğunu bildirmiştir (20). Alfa linolenik asit ceviz, keten tohumu, chia tohumu, soya fasulyesi yağı ve kanola yağı gibi bitkisel ürünlerde bulunmaktadır. Ancak ALA'nın EPA ve DHA'ya dönüşümünün zayıf olduğu belirtilmektedir. EFSA yetişkinlerde EPA+DHA için günlük yeterli alımın 250 mg/gün olduğunu bildirmiş, bazı kaynaklar ise hastalık risk durumlarına göre 0.25-2 g/gün olarak önermiştir. Bu da en az bir porsiyonu yağlı balık olmak üzere haftada 2 porsiyon balık ile elde edilebilecek miktara karşılık gelmektedir (21). Aynı zamanda yağlı balık tüketimi veya balık yağı takviyeleri ile omega-3 yağ asitleri doğrudan EPA ve DHA olarak vücuda alınır. Omega-3 yağ asitlerinin

yetersiz alımı veya omega-6/omega-3 oranının yüksek olması NAYKH için risk faktörleridir (13). En önemli etki mekanizması hücresel metabolizmayı lipogenez ve triaçilgliserol birikiminden yağ asidi oksidasyonuna dönüştürmesidir. Bu sayede hepatositlerdeki lipit metabolizmasını modüle ederek steatozun önlenmesine katkı sağlar. Yapılan bir çalışma, NAYKH, omega-3, çoklu doymamış yağ asitleri ve oksidatif stres ana başlıkları ile yapılmış araştırmaları ele alarak EPA ve DHA'nın antioksidan, antiinflamatuvar özellik gösterdiğini; NAYKH erken evresinde kullanımının yararlı olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte NAYKH ileri evreleri ve NASH boyutunda ise etkili olmadığı görülmüştür (22). Bir başka meta-analiz ise 18 çalışma ile 1424 hastayı dahil etmiş, oral omega-3 takviyesinin karaciğer yağ miktarını ve karaciğer enzim parametrelerini iyileştirebileceğini göstermiştir (23).

Daha yakın zamanda yapılmış bir çalışma ise EPA ve DHA'nın fitosterollerle birlikte alınmasının yalnız EPA+DHA veya yalnız fitosterol alınmasına kıyasla hepatik steatoz tedavisinin etkinliğini daha fazla artırdığını bildirmiştir (24).

Silimarin

Yaygın olarak devedikeni (Milk Thistle/MT) olarak adlandırılan Silybum marianum Akdeniz bölgesine özgü bir bitkidir. Yüzyıllardır hepatoloji alanında gıda takviyesi olarak kullanımının yaygın olduğu bilinmektedir (25). Bu bitkinin aktif kompleksi, tohumlarından elde edilen, lipofilik bir ekstrakt olan; silibin, silidianin ve silikristin olmak üzere üç flavonolignandan meydana gelen Silimarin'dir. Silimarin ve aktif bileşenleri ile yapılan klinik ve klinik öncesi çalışmalar; antioksidan, antiinflamatuvar ve anti-fibrotik özelliklere sahip olduğunu açıklamıştır. Silimarinin NAYKH'de etkilerine ilişkin veriler sınırlı olmakla beraber, silimarin tedavisinin, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe etme yeteneğinden dolayı oksidatif profilde bir iyileşme ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (26). Yapılan bir çalışma silimarin tedavisinin NAYKH'ye sahip bireylerde insülin direnci ve serum transaminaz seviyelerinde

pozitif değişiklikler ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Loguercio et al. (27), çok merkezli bir faz III çift kör klinik çalışmada, 12 ay sonra MT ekstrelerinin, [aktif bileşenler: silibin 94 mg, fosfatidilkolin 194 mg, E vitamini asetat %50 (α-tokoferol 30 mg) 89.28 mg] NAYKH olan bireylerde vücut ağırlığında herhangi bir artış olmaksızın, insülin direncinde, karaciğer enzimlerinde ve karaciğer histolojisinde iyileşme sağladığını göstermiştir.

Silimarinin NAYKH için tedavi seçeneği olarak incelendiği bir çalışmada 90 gün boyunca diyet ile birlikte silimarin (125 mg) ve E vitamini (30 IU) takviyesi verilen hastalarda plaseboya göre biyometrik parametrelerde, abdominal çevre, BKİ, hepatik steatozda anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir (28). Yapılan başka bir çalışma ise NAYKH'ye sahip bireylere, fiziksel aktivite ve Akdeniz diyeti ile birlikte verilen silimarin içeren antioksidan kompleks takviyesinin bireylerde antropometrik parametreleri, insülin duyarlılığını, lipit profilini iyileştirmede, hepatik yağ birikimini ve karaciğer sertliğini azaltmada etkili olduğunu bildirmiştir. Hepatik sertlik düzeylerinin nicelleştirilmesi, NAYKH olan hastalarda fibrozisin belirlenmesi, karaciğer hasarının değerlendirilmesi için doğruluk derecesi iyi, non-invaziv bir araç olarak kullanılmıştır (12).

Resveratrol

Resveratrol, kırmızı üzüm, dut, yer fıstığı ve kakaoda bulunan polifenolik bir bileşiktir. İki izomerik formu bulunmaktadır. Trans-resveratrol formu üzümün kabuğunda ve kırmızı üzüm suyunda doğal olarak bulunurken, cis-resveratrol formu kırmızı şarapta bulunur ve trans-resveratrolün UV ışınlarına maruz kalmasıyla elde edilebilir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalar trans-resveratrolün metabolik alandaki etkilerini incelemiştir. Sonuçlar ise mikronize formülasyon takviyesindeki trans-resveratrolün karaciğer hasarını önlediğini ve iyileştirdiğini göstermiştir. Resveratrol trigliserit birikimini azaltarak karaciğeri NAYKH'den korumaya yardımcı olur (25,29,30).

Resveratrolün karaciğer patolojilerini iyileştirmede etkili olduğu kanıtlanmıştır (31). Resveratrol, hepatositler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Aynı zamanda antisteatotik, antiinflamatuvar ve antioksidatif etkileri kanıtlanmıştır. Bunlara ek olarak resveratrol moleküler mekanizmalarının steatoz, inflamasyon sinyal yolu, insülin sinyal yolundaki bozukluklar ve oksidatif stres üzerindeki etkisi gösterilmiştir (32).

Resveratrol takviyesinin biyokimyasal, fizyolojik etkileri ve NAYKH üzerindeki yararlarının incelendiği çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada; (RCT), çalışma grubuna 12 hafta boyunca günde iki kez oral olarak 75 mg'lık dozda resveratrol takviyesi verilmiş ve hepatik steatoz manyetik rezonans spektroskopisi ile analiz edilmiştir. Sonuç olarak resveratrol takviyesi alan grupta hepatik steatozun plaseboya kıyasla önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir (33). Başka bir RCT ise NAYKH'ye sahip bireylerde resveratrolün, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında AST, glukoz ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü önemli ölçüde azalttığını ve insülin direncini tedavi etmedeki rolünü desteklediğini bildirmiştir. 12 haftalık 500 mg resveratrol takviyesinin, NAYKH görülen 50 hastada ALT düzeyi ve hepatik steatozu plaseboya kıyasla daha fazla azalttığı gözlenmiştir (34).

Kardiyovasküler komplikasyonların NAYKH için başlıca mortalite nedeni olduğu bilinmektedir. Bu nedenle resveratrolün aterosjenik risk faktörleri üzerine etkileri de araştırılmıştır. Ancak yapılan çalışmalar resveratrol takviyesinin NAYKH'ye sahip bireylerde KVH risk faktörlerinin çoğunu etkilemediğini göstermiştir (35,36).

Resveratrolün NAYKH ve KVH komplikasyonları üzerindeki etkisini açıklamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kurkumin

Kurkumin, yaygın olarak kullanılan bir baharat olan köride bulunan, zerdeçal bitkisinin (*Curcuma Longa*) sarı renginden sorumlu polifenoldür. Antioksidan özellikleri nedeniyle kapsamlı olarak incelenmiş

karaciğer metabolizması üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (25).

Kurkumin, antioksidan ve proinflamatuvar enzimlerin katalitik aktivitesinden, inflamasyon ve redoks biyolojisi ile ilgili birçok genin ekspresyonuna kadar çeşitli süreçleri önemli ölçüde etkileyebilen bir moleküldür. Kurkumin, hücrel redoks dengesi ve dolayısıyla mitokondriyal biyoloji ile yakından ilişkili bir mikro besin ögesidir (37). Karaciğer hastalığının, özellikle NAYKH'nin gelişimi; oksidatif stres süreçleri ile birlikte lipidlere, proteinlere, DNA'ya verilen hasarı ve fonksiyonel sinyal yollarındaki değişiklikleri içerir. Kurkumin, lipid peroksidasyonunun inhibisyonu, serbest radikal oluşumu (örneğin; süperoksit ve hidroksil radikallerinin (ROS), nitrik oksit ve peroksinitrit (RNS) nötralizasyonu) ve DNA hasarı ile ilişkilendirilmiştir (38).

Kurkumin takviyesinin NAYKH teşhisi konmuş bireylere 8 hafta boyunca 1000 mg/gün verildiği çalışmanın sonuçlarına göre kurkumin takviyesi alan grupta BKİ'de, hepatik steatozda, HbA1c seviyelerinde önemli bir azalma gözlenmekle birlikte karaciğer hacminde ve portal akışta da iyileşmeler bildirilmiştir (39).

İranlı, NAYKH görülen 102 hasta ile yapılmış bir çalışmada ise 8 hafta boyunca günde iki doz 500 mg kurkumin takviyesinin transaminaz seviyelerinde, bel çevresinde ve hastaların %75'inin hepatik steatoz derecesinde iyileşmelerle ilişkili olduğu görülmüştür (18).

Bu veriler ve daha fazlası umut verici görünse de saf kurkuminin olumlu etkilerinin gözlemlendiği yüksek düzeydeki takviyelerinin (genellikle >1500 mg/gün) tedaviye uymada zorluk ve maliyet sorunlarına neden olduğu belirtilmektedir. Bu durumun nedeni kurkuminin zayıf oral biyoyararlanıma sahip olmasıdır (18).

Bunlara ek olarak literatürde NAYKH tedavisinde D vitamini, C vitamini, astaksantin, quercetin, karnitin gibi antioksidan ve antiinflamatuvar bileşiklerin de olası olumlu etkilerinden bahsedilmektedir. Ancak bu

bileşiklerin kullanımını desteklemek veya reddetmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (18).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının giderek artan bir halk sağlığı problemi olduğu açıktır. Farmakolojik tedavilerin yetersiz oluşu bireylerin yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte diyetlerini tedaviye yönelik düzenlemelerini zorunlu kılmaktadır. Yapılan çalışmalar NAYKH patogenezi ve tedavisinde antioksidanların olumlu etkilerini göstermektedir. Bireylerin diyetlerini hepatik steatozu iyileştirdiği kanıtlanmış çeşitli antioksidanlardan zenginleştirmek faydalı bir yaklaşım olabilir. Bu konuda doğru dozlar ve etkileri görmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yazarlık katkısı ▪ Author contributions: Çalışmanın tasarımı: GG, AK; İlgili literatürün taranması: GG; Makale taslağının oluşturulması: GG, AK; İçerik için eleştirel gözden geçirme: AK; Yayınlanacak versiyonun son onayı: AK, GG ▪ **Study design:** GG, AK; **Literature review:** GG; **Draft preparation:** GG, AK; **Critical review for content:** AK; **Final approval of the version to be published:** AK, GG.

Çıkar çatışması ▪ Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. ▪ *The authors declare that they have no conflict of interest.*

KAYNAKLAR

1. Idalsoaga F, Kulkarni AV, Mousa OY, Arrese M, Arab JP. Non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: two intertwined entities. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:448.
2. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017;15(1):45.
3. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
4. Kaya A, Bayraktar F, Tütüncü NB, Dağdelen S, Güllü S, Siva ZO. NASH çalışmayı sonuç raporu 2018. *Türkiye Diyabet Vakfı*; 2018.
5. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int*. 2017;37(Suppl 1):97-103.
6. Kalas MA, Chavez L, Leon M, Taweeseedt PT, Surani S. Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World J Hepatol*. 2021;13(11):1688-98.
7. Altamirano J, Qi Q, Choudhry S, Abdallah M, Singal AK, Humar A, et al. Non-invasive diagnosis: non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:31.
8. Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:16.
9. Ullah R, Rauf N, Nabi G, Ullah H, Shen Y, Zhou YD, et al. Role of nutrition in the pathogenesis and prevention of non-alcoholic fatty liver disease: recent updates. *Int J Biol Sci*. 2019;15(2):265-76.
10. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
11. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - a global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70(3):531-44.
12. Abenavoli L, Greco M, Milic N, Accattato F, Foti D, Gulletta E, et al. Effect of mediterranean diet and antioxidant formulation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized study. *Nutrients*. 2017;9(8):870.
13. Alberti G, Gana JC, Santos JL. Fructose, omega 3 fatty acids, and vitamin E: involvement in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2020;12(11):3531.
14. Nagashimada M, Ota T. Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life*. 2019;71(4):516-22.
15. Pastori D, Baratta F, Carnevale R, Cangemi R, Del Ben M, Bucci T, et al. Similar reduction of cholesterol-adjusted vitamin E serum levels in simple steatosis and non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6:e113.
16. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(16):1659-68.
17. Hajiaghahmohammadi AA, Ziaee A, Oveisi S, Masroor H. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. *Hepat Mon*. 2012;12(8):e6099.
18. Cicero AFG, Colletti A, Bellentani S. Nutraceutical approach to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): the available clinical evidence. *Nutrients*. 2018;10(9):1153.

19. Del Ben M, Polimeni L, Baratta F, Pastori D, Angelico F. The role of nutraceuticals for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(1):88-95.
20. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(2):CD006320.
21. Scorletti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol Aspects Med*. 2018;64:135-46.
22. Yang J, Fernandez-Galilea M, Martinez-Fernandez L, Gonzalez-Muniesa P, Perez-Chavez A, Martinez JA, et al. Oxidative stress and non-alcoholic fatty liver disease: effects of omega-3 fatty acid supplementation. *Nutrients*. 2019;11(4):872.
23. Yan JH, Guan BJ, Gao HY, Peng XE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12271.
24. Song L, Zhao XG, Ouyang PL, Guan Q, Yang L, Peng F, et al. Combined effect of n-3 fatty acids and phytosterol esters on alleviating hepatic steatosis in non-alcoholic fatty liver disease subjects: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Br J Nutr*. 2020;123(10):1148-58.
25. Salomone F, Godos J, Zelber-Sagi S. Natural antioxidants for non-alcoholic fatty liver disease: molecular targets and clinical perspectives. *Liver Int*. 2016;36(1):5-20.
26. Colica C, Boccuto L, Abenavoli L. Silymarin: an option to treat non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8437-8.
27. Loguercio C, Andreone P, Brisc C, Brisc MC, Bugianesi E, Chiamonte M, et al. Silybin combined with phosphatidylcholine and vitamin E in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(9):1658-65.
28. Sorrentino G, Crispino P, Coppola D, De Stefano G. Efficacy of lifestyle changes in subjects with non-alcoholic liver steatosis and metabolic syndrome may be improved with an antioxidant nutraceutical: a controlled clinical study. *Drugs R D*. 2015;15(1):21-5.
29. Shang J, Chen LL, Xiao FX, Sun H, Ding HC, Xiao H. Resveratrol improves non-alcoholic fatty liver disease by activating AMP-activated protein kinase. *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(6):698-706.
30. Theodotou M, Fokianos K, Moniatis D, Kadlenic R, Chrysikou A, Aristotelous A, et al. Effect of resveratrol on non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Ther Med*. 2019;18(1):559-65.
31. Simon J, Casado-Andres M, Goikoetxea-Usandizaga N, Serrano-Macia M, Martinez-Chantar ML. Nutraceutical properties of polyphenols against liver diseases. *Nutrients*. 2020;12(11):3517.
32. Charytoniuk T, Drygalski K, Konstantynowicz-Nowicka K, Berk K, Chabowski A. Alternative treatment methods attenuate the development of NAFLD: A review of resveratrol molecular mechanisms and clinical trials. *Nutrition*. 2017;34:108-17.
33. Kantartzis K, Fritsche L, Bombrich M, Machann J, Schick F, Staiger H, et al. Effects of resveratrol supplementation on liver fat content in overweight and insulin-resistant subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(7):1793-7.
34. Faghihzadeh F, Adibi P, Hekmatdoost A. The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr*. 2015;114(5):796-803.
35. Farzin L, Asghari S, Rafrat M, Asghari-Jafarabadi M, Shirmohammadi M. No beneficial effects of resveratrol supplementation on atherogenic risk factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Vitam Nutr Res*. 2020;90(3-4):279-89.
36. Elgebaly A, Radwan IA, AboElnas MM, Ibrahim HH, Eltoomy MF, Atta AA, et al. Resveratrol supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(1):59-67.
37. Vera-Ramirez L, Perez-Lopez P, Varela-Lopez A, Ramirez-Tortosa M, Battino M, Quiles JL. Curcumin and liver disease. *Biofactors*. 2013;39(1):88-100.
38. Jabczyk M, Nowak J, Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzinska B. Curcumin in Metabolic Health and Disease. *Nutrients*. 2021;13(12):4440.
39. 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.