

نقش مکمل‌ها در درمان اختلال‌های شایع کبدی

محمد عباسی نظری^۱، نگین کشوری^۲

۱. گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. دانشجوی داروسازی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

■ مقدمه

می‌باشند. درمان‌های دارویی محدودی نیز جهت درمان برخی از اختلال‌های یاد شده در دسترس است. گرچه که بسیاری از داروهای فعلی تنها به صورت علامتی مشکلات کبدی را کنترل می‌نمایند مانند استفاده از عوامل دارویی جهت کنترل خارش بیماران کبدی. مکمل‌ها اعم از ترکیبات گیاهی و غیرگیاهی به‌عنوان یکی از درمان‌های کمکی اختلال‌های کبدی همواره مورد توجه قرار گرفته‌اند و مطالعات زیادی چه به صورت *in vitro* و چه *in vivo* به بررسی اثرات آن‌ها پرداخته‌اند، هدف از این مقاله بررسی آخرین یافته‌ها در خصوص نقش مکمل‌های شناخته شده در درمان اختلال‌های شایع کبدی است.

■ قهوه

قهوه ترکیبی از مولکول‌های مختلف مانند کربوهیدرات‌ها، لیپیدها، ویتامین‌ها، آلکالوئیدها،

کبد یکی از اعضای پیچیده بدن انسان است که در متابولیسم بسیاری از مواد نقش دارد. عوامل زیادی شامل عفونت‌ها، مواد آندوژن و آگزوژن می‌توانند سبب آسیب به سلول‌های کبدی و در نهایت، ایجاد اختلال‌های کبدی شوند. بیماری کبدچرب غیرالکلی (NAFLD) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های کبدی است که امروزه معتقد هستند پیش‌زمینه ایجاد مشکلات کبدی حادثر مانند استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH) و سیروز کبدی (Liver cirrhosis) می‌باشد. البته، هپاتیت‌های ویروسی نیز به‌عنوان یکی از علل ایجاد سیروز کبدی و در برخی موارد سرطان سلول‌های کبدی (HCC) مطرح می‌باشد. درمان‌های غیردارویی مانند فعالیت بدنی مناسب و رعایت رژیم غذایی خاص به‌عنوان یکی از اساس درمان برخی از موارد ذکرشده مثل NAFLD و NASH مطرح

مولکول‌های نیتروژنی و فنلی است. ترکیبات کافئینی، الکل‌های دی‌ترپن و اسید کلروژنیک نیز در آن موجود است. به سبب خواص ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، تعدیل‌کننده سیستم ایمنی و ضدفیبروتیک مواد موجود در قهوه، اثرات مثبت آن بر بافت کبد گزارش شده است. گزارش شده که کافئین سبب تحریک پروتئین‌کیناز فعال شده میتوژنی می‌شود که نهایتاً طی روندی منجر به فعال شدن ژن‌های مؤثر در سم‌زدایی سلولی می‌گردد. به‌علاوه، کافئین به سبب خواص لیپوپراکسیداسیونی، سبب تضعیف آسیب به دیواره سلولی می‌گردد و سطح گلوکوتایون را به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان مهم داخل بدن افزایش داده و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و گلوکوتایون پراکسیداز و کاتالاز را هم افزایش می‌دهد.

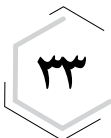
در حوزه بالینی نیز مصرف قهوه با کاهش روند فیروز بافت کبد و کارسینومای سلول کبدی در بیماران دچار هپاتیت C یا بیماران مبتلا به NAFLD همراه بوده است. مصرف قهوه بیش از دو فنجان در روز، بروز فیروز کبدی و سیروز را در افراد دچار بیماری زمینه‌ای کبدی کاهش داده است. در مطالعه دیگری مصرف سه فنجان قهوه یا بیشتر در روز با ۱۴ درصد کاهش مرگ و میر کلی همراه بوده است. یک مطالعه جدید روی جمعیت قابل توجه ۳۰،۸۲۴ بیمار انجام گرفته که نشان داده افراد مصرف‌کننده قهوه، خطر کمتری جهت ابتلا به کارسینومای سلول کبدی دارند. در مطالعه دیگری نیز کاهش بروز فیروز کبدی در بیماران دچار بیماری‌های مزمن کبدی مانند هپاتیت C مزمن در نتیجه مصرف مداوم قهوه

گزارش گردیده است. به نظر می‌رسد مواد موجود در قهوه که خواص لیپولیتیک دارند، سبب کاهش رسوب چربی در هپاتوسیت‌ها می‌گردند و بدین نحوه جلوی وقایع ناخوشایندی مثل فیروز و سیروز را می‌گیرند. البته، به‌نظر می‌رسد شاید جداسازی مواد خاصی از ترکیبات موجود در قهوه و آزمایش‌های بالینی و سلولی بیشتر روی آن‌ها جهت فهم بیشتر در خصوص اثرات قهوه در بیماری‌های کبدی ضروری است.

■ روی (Zn)

کبد عضو اصلی جهت متابولیسم روی است. معمولاً سطح روی در بیماری‌های مزمن کبدی کاهش می‌یابد. از سوی دیگر، کاهش روی می‌تواند بر قدرت عملکردی سلول‌های کبدی و نیز پاسخ‌های ایمنی مؤثر باشد که ماحصل آن‌ها مقاومت به انسولین، رسوب چربی در سلول‌های کبدی و نیز ازدیاد سطح آهن در کبد باشد. بنابراین، مطالعات زیادی انجام شده تا تأثیر تجویز روی در بهینه کردن علائم بالینی و آزمایشگاهی بیماران کبدی را ارزیابی نماید.

در سال ۲۰۱۹ مقاله‌ای منتشر شد که تاکنون آخرین متاآنالیز منتشر شده در خصوص تأثیر روی در درمان اختلال‌های کبدی است که در آن با بررسی ۱۳۱۵ مقاله در خصوص تأثیر روی بر درمان بیماری‌های کبدی، نهایتاً ۱۳ مقاله واجد شرایط مناسب از نظر علمی مورد آنالیز قرار گرفته‌اند. این ۱۳ مطالعه در کشورهای چین، ژاپن، بلژیک، ایتالیا، دانمارک و ایران انجام شده‌اند. ۶ مطالعه به بررسی تأثیر افزودن روی به رژیم درمانی هپاتیت



تجویز نارنجین مشاهده شده است. عمده مطالعات در شرایط *in vitro* است و آثار ضد فیروز سلول‌های کبدی، ضد سرطان سلول‌های کبدی از این ماده مشاهده شده است. بخشی از این اثرات به واسطه خواص تعدیل‌کنندگی در سنتز کلاسترول و سایر لیپیدها به واسطه این ماده در سلول‌های کبدی اعمال می‌گردد. حتی اثرات ضد ویروس هپاتیت C نیز از این ماده گزارش شده که مانع اثرات تخریبی ویروس هپاتیت C می‌گردد. شایان ذکر است که مطالعه بالینی قابل توجهی در خصوص اثرات این ماده در بیماران دچار بیماری‌های کبدی انجام نشده و تحقیقات بیشتر در این زمینه ضروری است.

■ ویتامین E

استرس اکسیداتیو به‌عنوان یکی از عوامل کلیدی آسیب به سلول‌های کبدی مطرح است. افزایش تولید اکسیژن ری‌اکتیو (ROS) می‌تواند سبب القای پراکسیداسیون لیپیدی و نهایتاً التهاب و فیبروتیک شدن سلول‌های کبدی شود. ویتامین E به واسطه اثر آنتی‌اکسیدانی می‌تواند آسیب ROS را محدود نماید بنابراین، از سال‌ها قبل به‌عنوان یکی از درمان‌های کبدچرب غیرالکلی (NAFLD) مطرح شده است. مطالعات بالینی زیادی نیز به بررسی اثرات درمانی ویتامین E بر این اختلال تمرکز کرده‌اند، به طوری که در سال ۲۰۱۹ متآنالیزی در این خصوص منتشر شده است. در این متآنالیز از مجموع ۱۴۷ مطالعه انجام شده بین سال‌های ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۵ تعداد ۹ مطالعه در آنالیز نهایی باقی ماندند، چون در بقیه آن‌ها عوامل مخدوش‌کننده وجود داشت است مثلاً بیماران به غیر از ویتامین E ترکیبات

C مزمن پرداخته‌اند و در مجموع اثر قابل توجهی از نظر پاسخ درمانی که شاخص اصلی آن SVR (Sustained Viral Response) می‌باشد، مشاهده نگردیده است. ۴ مطالعه نیز به بررسی اثر روی در درمان سیروز و مشکلات مربوط پرداخته‌اند که در مجموع تفاوتی میان تأثیر روی و دارونما بر مدیریت و درمان سیروز وجود نداشته است. ۳ مطالعه نیز به مقوله درمان انسفالوپاتی کبدی با افزودن روی به رژیم درمانی پرداخته‌اند که تنها در این مورد روی، آثار مثبتی از خود نشان داده است و در بهبود علائم بالینی بیماران مبتلا به انسفالوپاتی کبدی مؤثر بوده است. در برخی از این مطالعات که سطح آمونیم نیز اندازه‌گیری شده، افزودن روی در مقایسه با دارونما در کاهش میزان آمونیم پلاسما نیز مؤثر بوده است. در مجموع، به نظر می‌رسد با داده‌های فعلی در حوزه بیماری‌های کبدی، روی تنها در کاهش علائم انسفالوپاتی مؤثر است و جهت بررسی تأثیر بر سایر مشکلات کبدی انجام کارآزمایی‌های بالینی با کیفیت در آینده ضروری است.

■ نارنجین (Naringenin)

این ماده یک فلاونوئید بدون رنگ است که عمدتاً در گریپ‌فروت و برخی میوه‌های دیگر یافت می‌شود. جذب خوراکی اندکی دارد و حدود ۱۵ درصد آن از طریق دستگاه گوارش جذب می‌شود. خواص مختلف ضدباکتری، ضدتک‌یاخته، ضدالتهاب، ضدسرطان و آنتی‌اکسیدان در مورد آن گزارش شده است. در شرایط *in vitro* اثرات ممانعت از آسیب کبدی القا شده توسط اتانول و تراکلرید کربن به واسطه

در روند ایجاد NAFLD مؤثر هستند، افزایش یافته است. بنابراین، این فرضیه که تجویز ویتامین C نقش حمایت‌کننده در برابر ایجاد NAFLD دارد تقویت می‌شود.

در مطالعات بعدی برای حیواناتی که در آن‌ها NAFLD ایجاد شده بود، ویتامین C تجویز گردید و مشاهده شد که آسیب استرس اکسیداتیو کبدی کاهش می‌یابد. البته، شایان ذکر است که تأثیر آن بر استئاتوهپاتیت متغیر بوده و براساس این که از چه روشی جهت القای NAFLD استفاده شده، تفاوت داشته است. در حوزه انسانی نیز مطالعاتی کاهش غلظت ویتامین C در افراد مبتلا به NAFLD را گزارش داده‌اند و برخی مطالعات تفاوتی با افراد سالم ندیده‌اند. تاکنون تنها دو کارآزمایی بالینی به بررسی اثرات تجویز ویتامین C بر NAFLD پرداخته‌اند که در هر دو، ویتامین C به تنهایی به‌کار نرفته به نحوی که در یکی ویتامین C با مقدار مصرف ۱ گرم در روز به همراه ویتامین E با مقدار مصرف ۱۰۰۰ واحد بین‌المللی در روز و در دیگری ویتامین C با مقدار مصرف ۱ گرم روزانه به همراه آتورواستاتین ۲۰ میلی‌گرم در روز به‌کار رفته‌اند و هر دو مطالعه نشان داده‌اند که شدت استئاتوزیس در افراد گیرنده دارو در مقایسه با دارونما کمتر شده است.

مطالعات بالینی که اثر ویتامین C به تنهایی را در درمان NAFLD بسنجند، در منابع معتبر وجود ندارد و نیازمند بررسی بیشتر است. کاهش سطح ویتامین C در افراد مبتلا به هپاتیت‌های B و C گزارش شده است و چون در پاتوزنز هپاتیت آسیب استرس اکسیداتیو مطرح

دیگر مؤثر بر کبد نیز مصرف می‌کردند و یا همزمان بیماری‌های دیگری داشتند. مطالعات انتخاب شده نهایی در کشورهای آمریکا، ایتالیا و اسپانیا انجام شده بودند. نتایج نهایی حاکی از تأثیرات مطلوب و مثبت ویتامین E در برخی شاخص‌های NAFLD بود. طبیعی شدن آنزیم‌های کبدی شامل AST و ALT و نیز بهبود بافت‌شناسی کبدی بر اساس یافته‌های سونوگرافی در بالغان کاملاً مشهود بود. البته، این نتایج در جمعیت اطفال مشاهده نگردید. یکی از محدودیت‌های ذکر شده در مجموع این مطالعات زمان بیان شده است که لزوم انجام کارآزمایی‌های درازمدت‌تر را جهت بررسی بهتر اثربخشی (Efficacy) و ایمنی (Safety) مصرف ویتامین E در درازمدت را می‌طلبد. قابل ذکر است که اثرات مثبت مصرف ویتامین E تنها در خصوص NAFLD گزارش شده و در مورد تأثیر آن در سایر موارد مانند هپاتیت‌های ویروسی یا سیروز کبدی و مشکلات ناشی از آن چون انسفالوپاتی اطلاعات محدود است.

■ ویتامین C

ویتامین C یک پاک‌کننده رادیکال‌های آزاد و حمایت‌کننده بافت‌ها از آسیب پراکسیداز است. مطالعات انجام شده در مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که ویتامین C نقش مهمی در تنظیم هموستاز لیپیدها در بافت کبد دارد و کمبود آن می‌تواند در ایجاد NAFLD مؤثر باشد. چندین مطالعه در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که در حیوانات دچار کمبود ویتامین C فعالیت شاخص‌هایی مثل مالونیل دی‌آلدهید (MDA) که

اتفاقات مشاهده نگردید. یک مرور سیستماتیک در خصوص این ماده در سال ۲۰۱۷ به بررسی اثرات آن در NAFLD پرداخته و در نهایت، گزارش داده که این ماده نمی‌تواند در کاهش فیروز بیماران مبتلا به NAFLD مؤثر باشد و شواهد کارایی آن جهت تجویز جهت درمان NAFLD ناکافی است. یک مشکل دیگر نیز مسأله زیست دستیابی اندک این ماده است و یکی از توجیه‌ها تلاش در جهت افزایش زیست دست‌یابی و بعد انجام مطالعات بالینی در بیماران مبتلا به کبد چرب است.

■ کوئرستین (Quercetin)

یکی از فلاونوئیدهای موجود در رژیم غذایی است که عمدتاً در پیاز، سیب، کرن‌بری، چای، بروکلی، انگور، گریپ‌فروت، شراب قرمز و گوجه‌فرنگی یافت می‌شود. خواص آنتی‌اکسیدان، شلات شدن به فلزات، ضدویروس، حمایت از بافت قلب، ضدسرطان، مهار تجمع پلاکتی و آنژیوژنز از آن گزارش شده است. هم‌چنین شواهدی به نفع حمایت از بافت کبد در خصوص آن گزارش گردیده است. در مدل‌های *in vitro* که آسیب کبدی با موادی مانند تتراکلرید کربن القا شده، فعالیت آنزیم‌های ALT و AST و بیلی‌روبین شده است. هم‌چنین دیده شده فعالیت آنزیم‌هایی مانند سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز را در موش‌هایی که به‌طور مزمن با تتراکلرید کربن مسموم شده بودند افزایش می‌دهد. یکی از فرضیه‌های آسیب کبدی القا شده توسط تتراکلرید کربن، فعال شدن NF- κ B است که به‌دنبال آن سطوح TNF- α و نیتریک

است، فرضیه تأثیر ویتامین C در بهبود هپاتیت‌های ویروسی شکل گرفته است. لیکن مطالعات در این مورد دوگانگی دارند یعنی برخی مطالعات گزارش داده‌اند که افزودن آن مؤثر و برخی دیگر آن را بی‌اثر گزارش داده‌اند. البته، این مطالعات در سال‌های قبل که رژیم درمانی هپاتیت C براساس توامی ریبویرین و پگ اینترفرون استوار بوده، انجام شده و با توجه به این که رژیم‌های فعلی درمان هپاتیت C استفاده از آنالوگ‌های نوکلئوزیدی است، انجام مطالعات جدید با ویتامین C ضروری به‌نظر می‌رسد.

مطالعاتی در خصوص تأثیر ویتامین C در جلوگیری از کارسینومای سلول کبدی (بیماری کلستاتیک کبدی) انجام شده‌اند که همگی با دوگانگی همراه می‌باشند. در مجموع جهت مشخص شدن آثار ویتامین C در بیماری کبدی مطالعات بیشتری لازم است.

■ رزوراترول (Resveratrol)

رزوراترول به خانواده stilbene متعلق است و در انگور، تمشک، شراب قرمز و آجیل موجود است. سبب افزایش حساسیت به انسولین و بهبود تحمل قندخون می‌گردد و سطح لیپیدهای پلازما را کاهش می‌دهد و ضمناً به سبب اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی نقش حمایت از سلول‌های کبدی را دارا است. مطالعات بالینی روی آن نیز صورت گرفته است. به‌عنوان مثال، در یک مطالعه ۵۰ بیمار مبتلا به NAFLD به مدت ۱۲ هفته از ۵۰۰ میلی‌گرم رزوراترول استفاده نمودند و سطوح ALT و استئاتوزیس در آن‌ها کاهش یافت در حالی که در گروه دارونما این

اکسید در بافت کبد افزایش یافته و سبب آسیب سلول کبد می‌شود. کوئرسستین می‌تواند جلوی فعال شدن NF-κB را بگیرد و بدین وسیله مانع از آسیب‌رسانی به سلول کبدی شود. تنها تعداد محدودی مطالعه بالینی در خصوص تأثیر حمایتی این ماده در بافت کبد در انسان انجام شده است. در یک مطالعه بالینی تجویز آن در ۳۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C مزمن اثرات ضدویروسی خوبی نشان داد گرچه تأثیر زیادی بر غلظت آنزیم‌های کبدی نداشت. بنابراین، در حال حاضر نمی‌توان به‌طور کلی در درمان بیماری‌های کبدی این ماده را توصیه نمود مگر در آینده مطالعات بالینی در خصوص کارایی و سلامت آن بیشتر انجام شود.

■ سیلی‌مارین (Silymarin)

Silybum marianum که حاوی سیلی‌مارین است شامل ترکیبی از فلاونوئیدها، سیلی‌بین، سیلی‌دیابین و سیلی‌کریستین می‌باشد که به‌طور گسترده در مدل‌های حیوانی و انسان مورد مطالعه قرار گرفته است. سیلی‌مارین به مقدار زیادی در میوه گیاه *milk tistle* تا حدودی نیز در برگ‌ها و دانه‌های آن یافت می‌شود. تصور می‌گردد سیلی‌مارین خواص آنتی‌اکسیدان، ضدالتهابی و ضدفیبروتیک دارد. گزارش شده سیلی‌مارین قادر است آسیب کبدی ناشی از ترکیباتی چون استامینوفن، تتراکلریدکربن، ازدیاد آهن، الکل، ایسکمی ناشی از سرما و نیز عفونت‌های حاد و مزمن هپاتیت و ویروسی را کاهش دهد. سیلی‌مارین آنتی‌اکسیدان قوی در سطح سلولی است که

آنزیم‌هایی مانند سوپراکسید دسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و کاتالاز را افزایش می‌دهد، علاوه بر این که خودش خصلت پاک‌کنندگی رادیکال‌های آزاد از جنس پراکسیل لیپید آزاد در سطح سلول عصبی را نیز دارد. به علاوه، در تثبیت غشای میتوکندری و کاهش استرس اکسیداتیو نقش دارد. این ترکیب خصلت تشکیل شلات با فلزات را نیز دارد و احتمالاً از این طریق نیز اعمال اثر می‌نماید. خواص ضدالتهابی از سیلی‌مارین نیز گزارش شده بدین نحوه که با سرکوب ژن NF-κB سبب مهار سیکلواکسیژناز ۲، پروستاگلاندین E2 و سیتوکین‌های التهابی می‌گردد. از سوی دیگر، در کاهش TNF-α و اینترلوکین‌های ۲ و ۴ و گامانیز مؤثر است. اساساً سیلی‌مارین یکی از مکمل‌هایی است که به کرات در درمان بیماری‌های کبدی مانند بیماری الکلی کبد، بیماری کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، هپاتیت‌های ویروسی و کارسینوم سلول‌های کبدی مورد بررسی قرار گرفته است. در برخی موارد نتایج مثبتی نیز نشان داده است. لیکن در متاآنالیزی که در این خصوص در سال ۲۰۱۷ به چاپ رسیده نشان داده که تنها در طبیعی نمودن غلظت ALT و AST تا حدودی مؤثر است و از نظر بالینی چندان مؤثر نیست. البته، مواردی چون جذب اندک گوارشی و پدیده عبور اولیه کبدی بالا سبب کاهش زیست‌دستیابی آن می‌شوند ولی چون در شرایط *in vitro* برون‌تن نقش مهمی در حمایت سلول‌های کبدی دارد، تکنولوژی‌های دارویی باید سعی در افزایش زیست‌دستیابی آن داشته باشند و مطالعات بیشتر بالینی انجام گیرد تا اثرات آن در اختلال‌های کبدی به‌صورت قطعی مشخص گردد.

معنی‌دار بود ($P < 0.000$). البته، یکی از مشکلات حال حاضر کور کومین محدودیت جذب گوارش آن است. بنابراین، مطالعاتی در خصوص استفاده از ترکیبات افزاینده جذب کور کومین انجام و در حال انجام است. بنابراین، به احتمال زیاد مطالعات آینده با افزودن این ترکیبات به کور کومین انجام و نتایج آن‌ها قضاوت بهتری در خصوص جایگاه درمانی آن در اختلال‌های کبدی خواهد داد.

■ کور کومین (Curcumin)

این مکمل از ریشه و ریزوم گیاه Cutcuma که در مناطق گرم آسیا می‌روید، به دست می‌آید. از این قسمت گیاه کور کومینویدها استخراج می‌شوند که یکی از آن‌ها کور کومین می‌باشد. کور کومین یک آنتی‌اکسیدان قوی است که جلوی افزایش شاخص‌های آسیب‌رسان به کبد را می‌گیرد و سطح آنزیم‌هایی مانند سوپراکسید دسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و نیز گلوکاتایون را افزایش می‌دهد. در مدل‌های آسیب کبدی القاء شده با تتراکلرید کربن، تجویز کور کومین سبب مهار فیروز و ایجاد سیروز شده است. از سوی دیگر، کور کومین می‌تواند تکثیر سلولی را مهار و آپوپتوزیس سلول‌های سرطانی را افزایش دهد و بنابراین، می‌تواند در جلوگیری از روند تبدیل NASH به کارسینوم سلول کبدی در مدل موش جلوگیری نماید. شایان ذکر است که مصرف این ترکیب با آثار مثبتی مانند کاهش شاخص توده بدنی (BMI)، کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، LDL، قندخون و تجمع چربی کبدی نیز همراه است که همه این عوامل زمینه خطر و آسیب بیماری‌های کبدی را فراهم می‌نمایند. مطالعات بالینی نیز در خصوص تأثیر کور کومین در بیماری‌های کبدی انجام شده است. مثلاً آثار مثبت تجویز ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز کور کومین در مقایسه با دارونما در افراد مبتلا به NAFLD گزارش شده است. در این مطالعه معلوم شد که یافته‌های اولترا سونوگرافی در ۷۵ درصد بیماران دریافت‌کننده کور کومین بعد از ۸ هفته و تنها در ۴ درصد بیماران دریافت‌کننده دارونما بعد از ۸ هفته بهبود نشان دادند و تفاوت آماری ۲ گروه

منابع

1. Vargas-Pozada EE, Muriel P. Herbal medicines for the liver: From bench to bedside. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020; 32(2): 148-158.
2. Diglio DC, Fernandes SA, Stein J, Azeredo-da-Silva A, de Mattos AA, Tovo CV. Role of zinc supplementation in the management of chronic liver diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2019 In Press.
3. Manullah I, Khan YH, Anwar I, Gulzar A, Mallhi TH, Raja AA. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Postgrad Med J* 2019; 95(1129): 601-611.
4. Jose J.G, MarinMariaJ, PerezMariaA, SerranoRociol.R, Macias. Chapter 13 - Chemoprotective Role of Vitamin C in Liver Diseases. In: VinoodB., Patel, RajkumarRajendram, Victor R. Preedy. *The Liver, Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*. Elsevier 2018: 139-153.