



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
ŞİDDETİNE GÖRE DİYETE BAĞLI RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Caner ÖZYILDIRIM

**BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurcan YABANCI AYHAN**

**ANKARA
2024**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
ŞİDDETİNE GÖRE DİYETE BAĞLI RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Caner ÖZYILDIRIM

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nurcan YABANCI AYHAN

ANKARA

2024

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Şiddetine Göre Diyete Bağlı Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Caner ÖZYILDIRIM

Tarih: 31.10.2024

İmza



KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında

Caner ÖZYILDIRIM tarafından hazırlanan

"Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Şiddetine Göre Diyete Bağlı Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak

OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 31.10.2024

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Nurcan YABANCI AYHAN

Ankara Üniversitesi

Öye

Doç. Dr. Hülya YARDIMCI

Ankara Üniversitesi

Öye

Doç. Dr. Hülya KAMARLI ALTUN

Akdeniz Üniversitesi

Öye

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Volkan YILMAZ

Ankara Üniversitesi

Öye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. Fügen AKTAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Şiddetine Göre Diyete Bağlı Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) hastalığı, küresel prevalansı giderek artan bir sağlık sorunu olmasının yanında karaciğer yetmezliğinin ve karaciğer naklinin en önemli sebeplerinden birisidir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişiminde diyet önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı, NAYK hastalığının şiddetiyle diyetel risk faktörlerinin ilişkisinin değerlendirilmesidir. Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne muayene ve kontrol için başvuran, 19-64 yaş aralığındaki 33 erkek, 127 kadın olmak üzere toplam 160 NAYK hastası ile yürütülmüştür. Araştırma verileri, hastalar ile yüz yüze görüşülerek toplanmıştır. Demografik bilgiler, beslenme alışkanlıkları, besin tüketim sıklığı ve fiziksel aktivite düzeyi anket formu ile sorgulanmıştır. Ayrıca hastaların antropometrik ölçümleri araştırmacı tarafından alınmış ve kan bulguları hastane kayıtları sorgulanarak elde edilmiştir. Diyete bağlı risk faktörlerini değerlendirmek için besin tüketim sıklığı üzerinden günlük enerji, makro ve mikro besin öğelerinin yanında Diyet İnflamatuvar İndeksi, Net Endojen Asit Üretimi, Potansiyel Renal Asit Yüğü, Diyet Asit Yüğü, Bitkisel Temelli Diyet İndeksi ve Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 hesaplanmış; hastaların enerji, makro ve mikro besin öğelerinin yeterli alımları Türkiye Beslenme Rehberi (2022) önerilerine göre değerlendirilmiştir. Çalışmadaki 160 hastanın %20,6'sı erkek, %79,4'ü kadındır. Hastaların %31,2'inde grade 1, %41,9'unda grade 2 ve %26,9'unda grade 3 derecesinde karaciğer yağlanması bulunmaktadır. Hastaların %81,2 'sinde tip 2 diyabet, %20,0'sinde Hashimoto tiroidi, %16,8'inde hipertansiyon ve %16,2'sinde guatr tanısı bulunmaktadır. Hastaların ortalama beden kütle indeksi $32,2 \pm 5,0$ kg/m²'dir. Grade 1 hastaların %44,0'ü, grade 2 hastaların %85,1'i ve grade 3 hastaların %83,8'i obezdir. Grade 2 ve grade 3 hastaların BKİ ve bel çevresi grade 1 hastalardan yüksektir ($p < 0,001$). Hastaların %72,9'u bel çevresine göre, %73,8'i bel-kalça oranına göre, %95,9'u ise bel-boy oranına göre, %40,0'ı boyun çevresine göre artmış risk grubundadır. Grade 3 grubundaki hastaların tekli doymamış yağ asitlerinden gelen enerji oranı grade 2 hastalardan ve grade 1 hastalardaki fosfor alımı (mg/1000 kkal) grade 2 hastalardan düşüktür ($p < 0,05$). Grade 2 hastaların kurubaklagil ve yağlı tohum tüketimleri grade 3 hastalardan yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Grade 3 hastaların protein (g) ve karbonhidrat (g) karşılama ortalaması grade 2 hastalardan yüksektir ($p < 0,05$). Sağlıklı Yeme İndeksi-2015'ne Diyet kalitesi kötü olarak belirlenen hastaların %52,0'si grade 1, %26,9'ü grade 2 ve %41,9'u grade 3 grubunda yer almaktadır. Diyet kalitesi iyi olan hiçbir hasta bulunmamaktadır. Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 bileşenlerine göre, grade 2 hastaların rafine tahıl puanı ($6,6 \pm 4,0$) grade 3 hastalardan ($4,4 \pm 4,2$) daha yüksektir ($p = 0,017$). Erkeklerin Diyet Asit Yüğü ve Potansiyel Renal Asit Yüğü kadınlardan yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Diyet İnflamatuvar İndeksi, Net Endojen Asit Üretimi, Potansiyel Renal Asit Yüğü, Diyet Asit Yüğü, Bitkisel Temelli Diyet İndeksi, Sağlıklı Bitkisel Temelli Diyet İndeksi ve Sağlıksız Bitkisel Temelli Diyet ve Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 puanları karaciğer yağlanması derecesi grupları arasında benzerdir. Bu diyet indekslerinin antropometrik ölçümler ile ve kan bulguları ile olan korelasyonlarının zayıf olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, NAYK hastaları arasında obezite ve çeşitli kronik hastalıkların yaygın bir şekilde bulunduğu ve bu hastaların antropometrik özellikler açısından risk altında olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, bu hastaların karaciğer yağlanması derecelerinden bağımsız olarak diyet kaliteleri kötüdür. Karaciğer yağlanmasının zaman içerisinde fibroza ve siroza ilerleyebildiği düşünüldüğünde henüz başlangıç aşamasında dahi hastalığın yönetimi için beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi önerilmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile diyetel risk faktörlerinin daha iyi ortaya konması için büyük örneklemli ve/veya prospektif araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Bitkisel Bazlı Diyet İndeksi, Diyet Asit Yüğü, Diyet İnflamatuvar İndeksi, Diyet Kalitesi, Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

SUMMARY

Evaluation of Dietary Risk Factors According to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Severity

Non-alcoholic fatty liver (NAFL) disease is a health problem with increasing prevalence worldwide and is a leading cause of liver failure and liver transplantation. Diet plays an important role in the development of NAFL disease. The aim of this study was to evaluate the relationship between dietary risk factors and the severity of NAFL disease. The study was conducted with a total of 160 NAFL patients, 33 males and 127 females, aged between 19-64 years, who applied to Akdeniz University Hospital Endocrinology and Metabolic Diseases Polyclinic for examination and control. The data were collected by face-to-face interviews with the patients. Demographic information, dietary habits, food consumption frequency and physical activity level were questioned with a questionnaire form. In addition, anthropometric measurements of the patients were taken by the researcher and blood findings were obtained by questioning the hospital records. Dietary Inflammatory Index, Net Endogenous Acid Production, Potential Renal Acid Load, Dietary Acid Load, Plant-Based Diet Index and Healthy Eating Index-2015 were calculated in addition to daily energy, macro and micronutrients based on food consumption frequency to evaluate diet-related risk factors; adequate intakes of energy, macro and micronutrients were evaluated according to the recommendations of the Turkish Nutrition Guide (2022). Of the 160 patients in the study, 20.6% were men and 79.4% were women. Fatty liver disease was grade 1 in 31.2%, grade 2 in 41.9% and grade 3 in 26.9% of the patients. 81.2% of the patients had type 2 diabetes, 20.0% had Hashimoto's thyroid, 16.8% had hypertension and 16.2% had goitre. The mean body mass index of the patients was 32.2 ± 5.0 kg/m². 44.0% of grade 1 patients, 85.1% of grade 2 patients and 83.8% of grade 3 patients were obese. BMI and waist circumference of grade 2 and grade 3 patients were higher than grade 1 patients ($p < 0.001$). 72.9% of the patients were in the increased risk group according to waist circumference, 73.8% according to waist-to-hip ratio, 95.9% according to waist-to-height ratio and 40.0% according to neck circumference. The energy ratio from monounsaturated fatty acids in grade 3 patients was lower than that in grade 2 patients and phosphorus intake (mg/1000 kcal) in grade 1 patients was lower than that in grade 2 patients ($p < 0.05$). Consumption of legumes and oilseeds in grade 2 patients was higher than in grade 3 patients ($p < 0.001$). The mean protein (g) and carbohydrate (g) coverage level of grade 3 patients was higher than that of grade 2 patients ($p < 0.05$). According to the Healthy Eating Index-2015, 52.0% of the patients with poor diet quality were in grade 1, 26.9% in grade 2 and 41.9% in grade 3 group. There were no patients with good diet quality. According to the Healthy Eating Index-2015 components, the refined grain score of grade 2 patients (6.6 ± 4.0) was higher than that of grade 3 patients (4.4 ± 4.2) ($p = 0.017$). Dietary Acid Load and Potential Renal Acid Load of men were higher than women ($p < 0.05$). Dietary Inflammatory Index, Net Endogenous Acid Production, Potential Renal Acid Load, Dietary Acid Load, Plant-Based Diet Index, Healthy Plant-Based Diet Index and Unhealthy Plant-Based Diet and Healthy Eating Index-2015 scores were similar between fatty liver disease grade groups. The correlations of these dietary indices with anthropometric measurements and blood findings were found to be weak. In conclusion, obesity and various chronic diseases were found to be common among patients with NAFL and these patients were found to be at risk in terms of anthropometric characteristics. Furthermore, these patients have poor diet quality regardless of the degree of fatty liver disease. Considering that fatty liver disease can progress to fibrosis and cirrhosis over time, modification of dietary habits is recommended for the management of the disease even at the initial stage. Large sample and/or prospective studies are needed to better elucidate the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and dietary risk factors.

Keywords: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Dietary Acid Load, Dietary Inflammatory Index, Plant Based Diet Index, Diet Quality

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tanımı	2
1.1.1. Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı	3
1.2. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Epidemiyolojisi	6
1.3. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Etiyopatogenezi	7
1.3.1. Lipid Metabolizması, İnsülin Direnci ve Adipoz Doku	8
1.3.2. Bağırsak-Karaciğer Ekseni	9
1.3.3. Genetik ve Epigenetik Faktörler	10
1.3.4. Sarkopeni	11
1.3.5. Fiziksel İnaktivite	11
1.4. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ile İlişkili Karaciğer Dışı Komorbiditeler	11
1.4.1. Tip 2 Diyabet	12
1.4.2. Kardiyovasküler Hastalıklar	12
1.4.3. Kronik Böbrek Hastalığı	13
1.4.4. Obstrüktif Uyku Apnesi	13
1.4.5. Polikistik Over Sendromu	14
1.4.6. Osteoporoz	14
1.4.7. Tiroid Bezi ile İlişkili Hastalıklar	14
1.5. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Yönetimi	15
1.6. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Patogenezinde Besin Öğelerinin Etkileri	16
1.6.1. Karbonhidratlar	17
1.6.2. Amino Asit ve Proteinler	18
1.6.3. Yağ Asitleri	19
1.6.4. Mikro Besin Öğeleri	21
1.6.7. Nutrasötikler	23
1.7. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Patogenezinde Diyet İle İlişkili Faktörler	24
1.7.1. Diyetin Asit Yükü	25
1.7.2. Diyetin İnflamatuvar Yükü	26
1.7.3. Ultra İşlenmiş Besin Tüketimi	27
1.8. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Patogenezinde Diyet Modelleri	28
1.8.1. Yüksek Yağlı Diyetler	28
1.8.2. Batı Tarzı Diyet	29
1.8.3. Yüksek Proteinli Diyetler	30
1.8.4. Aralıklı Açlık Diyetleri	31
1.8.5. Düşük Karbonhidratlı Diyetler ve Ketojenik Diyet	32
1.8.6. Paleolitik Diyet	33
1.8.7. Akdeniz Diyeti	34
1.8.8. Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet (Dash) Yaklaşımı	34
1.8.9. Bitkisel Bazlı Diyetler	35

2. GEREÇ VE YÖNTEM	38
2.1. Araştırmanın Planlanması ve Seyri	38
2.1.1. Dahil Edilme Kriterleri	40
2.1.2. Dışlama Kriterleri	40
2.2. Anket Formu	40
2.2.1. Beslenme Alışkanlıkları ve Besin Tüketiminin Değerlendirilmesi	41
2.2.2. Diyetin Asit Yükünün Hesaplanması	42
2.2.3. Bitkisel Bazlı Diyet İndeksinin Hesaplanması	42
2.2.4. Diyet İnflamatuvar İndeksinin Hesaplanması	44
2.2.5. Sağlıklı Yeme İndeksinin Hesaplanması	46
2.2.6. Antropometrik Ölçümlerin Alınması	46
2.2.7. Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi	47
2.2.8. Kan Bulgularının Alınması	48
2.2.9. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi	48
3. BULGULAR	50
4. TARTIŞMA	84
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	104
KAYNAKLAR	107
EKLER	154
Ek-1. Etik Kurul Raporu	154
Ek 2. Gönüllü Onam Formu	156
Ek 3. Anket Formu	158
Ek 4. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Kan Bulguları Referans Aralıkları	164
Ek 5-Türkiye Beslenme Rehberi-2022'ye Göre Enerji, Makro Ve Mikro Besin Ögelerinin Yeterli Alım Düzeyleri	165
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ÖNSÖZ

Doktora yolculuğumun ilk gününden itibaren bilgisini ve rehberliğini hiçbir koşulda benden esirgemeyen, bu süreçteki her zorluğun üstesinden gelebileceğimi bana hissettiren ve akademik hayatın içerisinde şefkatin ne kadar önemli bir yeri olduğunu fark etmemi sağlayan çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nurcan YABANCI AYHAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca Tez İzleme Komitesinde yer alan değerli hocalarım Doç. Dr. Hülya YARDIMCI ve Prof. Dr. Hilal YILDIRAN hocalarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışması sürecinde tüm yoğunluğuna rağmen her kapısını çaldığımda bana yardımcı olan ve desteğini her zaman arkamda hissettiğim çok değerli hocam Doç. Dr. Hülya KAMARLI ALTUN'a minnetlerimi sunarım.

Yüksek lisansa başladığımız ilk günden bu yana beraber çalıştığım, aynı odada yıllar geçirdiğim ve bana her zaman destek olmuş ve gelecekte de olacağını bildiğim çok değerli arkadaşım Arş. Gör. Dr. Aybike Gizem KAYACAN KÖSE'ye tüm iyi niyeti için teşekkür ederim.

Emeklerini asla ödeyemeyeceğimi bildiğim, hayatım boyunca iyiliklerinden ve desteklerinden başka bir şey görmediğim kıymetli aileme sonsuz teşekkürler ederim.

Hayatımın hem en sıkıcı hem de tüm önemli anlarının tanığı olan, sevgisini ve sabrını cömertçe önüme seren biricik eşim Buse GÜMÜŞLÜ ÖZYILDIRIM'a ise her şeyimi borçluyum.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AST	Aspartat Aminotransferaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
BKİ	Beden Kütle İndeksi
CRP	C-Reaktif Protein
ÇDYA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
Dİİ	Diyet İnflamatuvar İndeksi
DYA	Doymuş Yağ Asitleri
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL-K	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
hPDI	Sağlıklı Bitki Bazlı Diyet İndeksi (Healthy Plant Based Diet Index)
kg	Kilogram
LDL-K	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
M	Metre
n-3	Omega-3
n-6	Omega-6
NASH	Non-alkolik Steatohepatit
NAYK	Non-alkolik Yağlı Karaciğer
NEAP	Net Endojen Asit Üretimi (Net Endogen Acid Production)
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Anketi (National Health and Nutrition Examination Survey)
PDI	Bitkisel Bazlı Diyet İndeksi (Plant-Based Diet Index)
RE	Retinol Eşdeğer
PRAL	Potansiyel Renal Asit Yüğü (Potential Renal Acid Load)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SYİ-2015	Sağlıklı Yeme İndeksi-2015
T2DM	Tip 2 Diyabet
TDYA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
TK	Toplam kolesterol
TSH	Tiroid Stimule Edici Hormon
uPDI	Sağlıksız Bitki Bazlı Diyet İndeksi (Unhealthy Plant Based Diet Index)

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. NAYK hastalığı ile ilişkili risk faktörleri ve etki mekanizmaları	8
Şekil 1.2. NAYK patogeneğinde makro ve mikro besin ögeleri	17
Şekil 1.3. Diyetlerin NAYK hastalığı ile ilişkisi	28
Şekil 2.1. Araştırmanın seyri	39



ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Hepatik steatozun ve/veya artmış aminotransferazların sekonder sebepleri	2
Çizelge 1.2. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için saptanmış bazı fenotipler	5
Çizelge 2.1. Bitkisel bazlı diyet indeksi'nde kullanılan besin grupları ve besinler	43
Çizelge 2.2. Diyet inflamatuvar indeksi için inflamatuvar etki skorları ve küresel alım miktarları	45
Çizelge 3.1. Hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri	50
Çizelge 3.2. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre demografik özellikleri	51
Çizelge 3.3. Hastaların cinsiyete göre yaşam tarzı alışkanlıkları	52
Çizelge 3.4. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre yaşam tarzı alışkanlıkları	53
Çizelge 3.5. Hastaların cinsiyete göre NAYK Hastalığına eşlik eden hastalıkları	53
Çizelge 3.6. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre diğer hastalık bilgileri	54
Çizelge 3.7. Hastaların cinsiyete göre antropometrik ölçümlerinin ortalama ve medyan değerleri	55
Çizelge 3.8. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre antropometrik ölçümlerinin ortalama ve medyan değerleri	56
Çizelge 3.9. Hastaların cinsiyete göre antropometrik ölçümlerinin sınıflandırılması	57
Çizelge 3.10. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre antropometrik ölçümleri	58
Çizelge 3.11. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre kan bulgularının ortalama ve medyan değerleri	59
Çizelge 3.12. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre kan bulguları düzeyleri	60
Çizelge 3.13. Hastaların cinsiyete göre öğün sıklıkları	61
Çizelge 3.14. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre öğün sıklıkları	62
Çizelge 3.15. Hastaların cinsiyete göre enerji ve makro besin ögesi tüketimlerinin ortalama ve medyan değerleri	63
Çizelge 3.16. Hastaların cinsiyete göre mikro besin ögesi tüketimlerinin ortalama ve medyan değerleri	65
Çizelge 3.17. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre enerji ve makro besin ögesi tüketimlerinin ortalama ve medyan değerleri	67
Çizelge 3.18. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre mikro besin ögesi tüketimlerinin ortalama ve medyan değerleri	69
Çizelge 3.19. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre günlük besin grubu tüketiminin değerlendirilmesi	71
Çizelge 3.20. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre enerji, makro ve mikro besin öğelerinin karşılanma düzeyleri	73
Çizelge 3.21. Hastaların ortalama SYİ-2015 puanlarının cinsiyete ve karaciğer yağlanma derecesine göre değerlendirilmesi	75
Çizelge 3.22. Diyet indekslerinin cinsiyete göre ortalama ve medyan değerleri	77
Çizelge 3.23. Diyet indekslerinin karaciğer yağlanma derecesine göre ortalama ve medyan değerleri	78
Çizelge 3.24. Diyet indekslerinin antropometrik ölçümler ile korelasyonlarının değerlendirilmesi	80
Çizelge 3.25. Diyet indekslerinin kan bulguları ile korelasyonlarının değerlendirilmesi	82

1. GİRİŞ

Karaciğerde yağ birikimi ile karaciğer hasarı arasındaki bağlantı ilk kez 1962 yılında Thaler tarafından fark edilmiş olsa da (Thaler, 1962) alkol tüketimi olmadan karaciğerde aşırı yağ birikimi histolojisi Ludwig vd. (1980) tarafından "Non-alkolik steatohepatit" (NASH) terimi tanımlanmıştır. Non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) hastalığı terimi ise ilk olarak 1986 yılında Schaffner ve Thaler (1986) tarafından literatüre girmiştir. Günümüzde, inflamasyon ve hepatosit hasarı olmadığı durumlarda histolojik olarak hepatositlerin %5'inden fazlasında yağ birikimi doğrulandığında basit steatoz (yağlı karaciğer) tanısı konulmaktadır. Yağlı karaciğerin ilerlemiş formu olan NASH ise steatozun yanında hepatosit hasarı (balonlaşma) ve fibrozlu veya fibrozsuz inflamasyon varlığı ile karakterizedir. Basit steatoz tanısı almış hastaların %20-30'unun NASH'ye ilerleyebileceği (Liu vd., 2016) ve %25'inde fibroz gelişebileceği tahmin edilmektedir (Mazzolini vd., 2020). Ayrıca, NASH siroz ve hepatoselüler karsinomaya kadar ilerleyebilmektedir. Dolayısıyla NAYK hastalığı, basit bir karaciğer yağlanması tanısı olmayıp siroz ile hepatoselüler karsinomaya kadar ilerleyebilen ve NASH'i de içeren geniş ve kompleks bir karaciğer hastalığı spektrumudur (Ahmed vd., 2015).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, dünya genelinde tahmini %25'lik prevalansı ile giderek büyüyen bir sağlık sorunu olmasının yanında karaciğer yetmezliğinin ve karaciğer nakillerinin en önemli sebeplerinden birisidir (Adam vd., 2018; Cotter ve Charlton, 2020). Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının patogenezinde insülin direnci, lipotoksiste, bağırsak mikrobiyotasındaki bozukluklar ve inflamasyon etkili olduğundan bu hastalık obezite, Tip 2 Diyabet (T2DM) ve metabolik sendrom gibi birçok metabolik anormallik ve kronik hastalıklarla yakından ilişkilidir (Takaki vd., 2013; Tilg ve Moschen, 2010).

Diyet ile gereksinimden fazla enerji alımı NAYK hastalığı için en önemli risk faktörlerinden birisidir (Anderson vd., 2015; Wehmeyer vd., 2016). Bununla birlikte diyet kompozisyonu da NAYK için riski belirleyen bir diğer önemli faktördür (De Wit vd., 2012). Çünkü makro besin öğelerinin içerisinde NAYK hastalığı riskini hem artırabilen hem de azaltabilen bileşenler bulunmaktadır. Örneğin karbonhidratlardan posa, yağlardan doymamış yağlar ve proteinlerden bitkisel proteinler azalmış hastalık riskiyle ilişkili iken, karbonhidratlardan fruktoz, yağlardan doymuş yağlar, trans yağlar ve kolesterol, proteinlerden ise hayvansal proteinler, dallı zincirli amino asitler, aromatik amino asitler ve sülfürlü amino asitler artmış NAYK hastalığı riskiyle ilişkilendirilmektedir (Xia vd., 2020;

Yaskolka vd., 2021; Zhang vd., 2016; Zhang vd., 2021; Zhang vd., 2023). Ayrıca mikro besin öğelerinin ve biyoaktif bileşenlerin tüketimi genel olarak olumlu sağlık etkileri ile öne çıksa da artmış demir, bakır ve selenyum tüketiminin NAYK hastalığı riskini artırabildiği gösterilmiştir. Dolayısıyla uygun enerji alımının yanında tüm besin öğelerinin yeterli ve dengeli miktarlarda tüketilmesi NAYK hastalığının hem önlenmesi hem de tedavisi için en uygun yollardan birisidir (Tian vd., 2022; Vilar-Gomez vd., 2022; Yaskolka Meir vd., 2021; Yoo vd., 2020).

Bu çalışmanın amacı, NAYK hastalarında çeşitli diyetel risk faktörlerinin karaciğer yağlanması şiddeti ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

1.1. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Tanımı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı, belirgin alkol kullanımı ve hepatik steatoz ve/veya aminotransferaz yükselmesinin sekonder nedenleri dışlanarak konulmaktadır (Chalasani vd., 2018; Cusi vd., 2022; Kanwal vd., 2021). Non-alkolik karaciğer yağlanması sekonder sebepleri Çizelge 1.1’de belirtilmiştir.

Çizelge 1.1 Hepatik steatozun ve/veya artmış aminotransferazların sekonder sebepleri

Hepatik Steatozun Sekonder Sebepleri
• Aşırı alkol tüketimi • Hepatit C • Lipodistrofi • Akut vücut ağırlığı kaybı • Malnutrisyon • Parenteral nütrisyon • Reye’s Sendromu • Wilson hastalığı • Hamilelikle ilişkili gelişen hepatik steatoz (Hemolitik anemi, düşük platelet sayısı sendromu, hamilelik akut yağlı karaciğeri) • İlaçlar (kortikosteroidler, mipopersen, lomitapid, amiodaron, metotreksat, tamoksifen, valproat, antiretroviral ilaçlar) • Doğuştan metabolizma hataları (lesitin-kolesterol asiltransferaz eksikliği, kolesterol ester depo hastalığı, Wolman hastalığı)
Artmış Aminotransferazların Sekonder Sebepleri
• İlaçlar, vitaminler, takviyeler • Viral hepatitler (A, B, C) • Endokrin bozukluklar (hiper/hipotroidizm, Cushing sendromu, hipogonadizm, büyüme hormonu eksikliği, Addison’s hastalığı...)

Çizelge 1.1. Devam. Hepatik steatozun ve/veya artmış aminotransferazların sekonder sebepleri

Artmış Aminotransferazların Sekonder Sebepleri
• Hemokramatozis • Otoimmün hepatit • Primer biliyer kolanjit • Alfa-1 antitripsin eksikliği • Budd-Chiari sendromu • Kitle lezyonları

Chalasani vd., 2018; Isaacs, 2023; Kanwal vd., 2021; Portincasa, 2023 kaynaklarından uyarlanmıştır.

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı Klinik Rehberi'ne (2021) göre NAYK hastalığı tanısı için aşağıdaki kriterlerin sağlanması gerekmektedir:

- Karaciğer yağlanması radyolojik olarak abdominal ultrasonografide veya başka bir görüntüleme yönteminde belirlenen eşik değerin üzerinde saptanmalı ya da karaciğer biyopsisinde histolojik olarak hepatositlerin %5'den fazlasında yağlanma bulunmalıdır.
- Erkeklerde 30 g/gün, kadınlarda 20 g/gün üzerinde alkol tüketimi olmamalıdır.
- Karaciğer yağlanmasına yol açabilecek sekonder sebepler veya eşlik edebilecek diğer kronik hastalıklar dışlanmalıdır.

1.1.1. Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının tanı kriterleri, alkol gibi diğer faktörlere bağlı hepatik steatozun dışlanmasına dayanmaktadır. Bununla birlikte, isimlendirmeye yönelik bu yaklaşım, NAYK hastalığı patogenezinin ve hastalık geçmişinin çok faktörlü ve heterojen yapısını göz ardı ettiği gibi hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde kilit rol oynayan metabolik özelliklerle doğrudan bağlantılı değildir. Bu durum, belirgin şekilde farklı hastalığı olan hastaları NAYK hastalığı adı altında bir araya getirilebilmektedir. Farklı hastalık etkenlerine sahip hastaların bu şekilde hatalı gruplandırılması klinik karar verme sürecini ve araştırmaları etkileyebilmektedir. Hastaların etkili bir şekilde alt gruplara ayrılamaması, NAYK farmakoterapilerinin düşük performansının altında yatan önemli bir faktör olarak öne sürülmüştür (The Lancet Gastroenterology ve Hepatology, 2020). Ayrıca tanıda "alkolik olmayan" veya "yağlı" ifadelerinin kullanılması ise önyargı/damgalamayla

ilişkili olabilmektedir. Bunlara ek olarak, NAYK hastalığının obezitesi olan çocuk ve/veya ergenlerin yaklaşık %40'ında ve genel pediatrik popülasyonun yaklaşık %10'unda görüldüğü tahmin edildiğinden, NAYK tanımlanmasında karaciğer biyopsisi ve alkol tüketiminin kullanılması, bu popülasyonda NAYK hastalığının teşhisi ve önlenmesi için bir başka sınır teşkil etmektedir (Nobili vd., 2019).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı terimi uluslararası kılavuzlarda kullanılmaya devam etse de 2020 yılında uluslararası bir konsensüs tarafından “Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı” tanımının, dışlayıcı kriterlerdense “dahil edilmeye dayalı” tanı kriterlerini kullanan bir yaklaşım olarak geleneksel NAYK hastalığı tanısı yerine kullanımı önerilmiştir. Bu yeni tanım, karaciğerde yağ birikimini alkol tüketim miktarından ve düzeninden bağımsız olarak histolojik, görüntüleme veya kan biyobelirteçleri aracılığıyla doğrulanmasından sonra buna ek olarak fazla kilo/obezite, T2DM veya metabolik disregülasyonun birinin olması durumunda hastalık tanısının konulmasını önermektedir (Eslam vd., 2020a; Eslam, vd., 2020b).

Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı her ne kadar yeni bir tanımlama olsa da 2023 yılında yayınlanan yeni konsensüs hastalığın “Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı” olarak isimlendirilmesini önermiştir (Rinella, vd., 2023a). Bu tanım ile hastalık steatotik karaciğer hastalığı olarak çatı bir isim almıştır. Bu yeni tanı, karaciğerde steatozun sekonder sebepleri dışlandıktan sonra (kadınlarda en fazla 140 g/hafta, erkeklerde en fazla 210 g/hafta alkol tüketimi durumunda) herhangi bir kardiyovasküler risk faktörünün bulunması ile konulmaktadır. Hastalığın ilerlemiş formu ise “Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatohepatit” olarak sınıflandırılmaktadır. Bu yeni sınıflama ile steatoz ve kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak önerilen alkol tüketiminden fazlası varsa “Metabolik İlişkili Alkolik Karaciğer Hastalığı, steatoz ve fazla alkol tüketimi var ancak kardiyovasküler risk faktörlerinden birisi yoksa “Alkolik Karaciğer Hastalığı” isimlendirmelerinin kullanımı önerilmiştir. Ayrıca yeni tanım, kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığıyla beraber karaciğer steatozunun sekonder sebeplerine göre de tanı koyma imkanı sağlamaktadır (İlaç-ilişkili karaciğer hastalığı, monogenik hastalık ve miscellaneous hastalık). Bununla beraber karaciğer steatozunun varlığına ek olarak kardiyovasküler risk faktörleri yoksa ve steatozun sekonder sebepleri bilinmiyorsa “Kriptojenik Steatotik Karaciğer Hastalığı” tanımı uygun görülmüştür (Rinella, vd., 2023b).

Bu tanımlamaların yanında, hastalığın kompleks yapısı NAYK hastalığının evrelerini ve fenotiplerini saptamak için çeşitli girişimlerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için saptanmış bazı fenotipler Çizelge 1.2’de özetlenmiştir.

Çizelge 1.2. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için saptanmış bazı fenotipler

Tanımlama	Açıklama
Lean NAYK	Obezite, NAYK hastalığı için önemli bir risk faktörü olsa da normal vücut ağırlığına sahip kişiler de ($<30\text{kg/m}^2$; Asya popülasyonlarında $<25\text{kg/m}^2$) NAYK’dan etkilenmektedir. Normal vücut ağırlığına sahip kişilerde görülen bu NAYK hastalığı formu “lean NAYK hastalığı” (obezite olmayan/yağsız/zayıf/yalın) olarak sınıflandırılmaktadır. Yağsız NAYK hastalığı prevalansı %10-40 arasında değişmektedir ve en yüksek oranlar Asya toplumlarında görülmektedir. Bu gruptaki hastaların çoğunda artmış viseral yağ, insülin direnci ve metabolik sendrom bulunur.
Metabolik Olarak Sağlıklı NAYK Hastalığı	Metabolik olarak sağlıklı obezite, obezitesi olan bazı kişilerde yaygın metabolik anormalliklerin bulunmadığına dair klinik gözlemlerden türetilmiş bir kavramdır. Metabolik olarak sağlıklı obezitesi olan 4,432 kişinin dahil edildiği bir çalışmada, 2,145 hastada (%48,4) eş zamanlı olarak NAYK hastalığı görülmüştür.
Genetik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı	Genetik varyantlar sebebiyle gelişen yağlı karaciğer hastalığıdır. Monogenik veya poligenik genetik varyantlar her zaman metabolik anormalliklerle sonuçlanmayabilir.
Lipodistrofi İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı	Kısmi veya total adipoz doku kaybıyla yağ ve kas kütlesi anormallikleriyle obezite olmadan gözlenen yağlı karaciğer formudur.
Yağlı Karaciğer Hastalığının Kombine Sebepleri	Obezite, sarkopeni, genetik nedenler veya lipodistrofi gibi yağlı karaciğer hastalığının farklı formlarının örtüştüğü sınıfı tanımlamaktadır.
Henüz Tanımlanmamış Alt Gruplar	Etiyolojinin tam olarak tanımlanamadığı yağlı karaciğer formudur.

Portincasa, 2023; Valenzuela-Vallejo ve Mantzoros, 2022 kaynaklarından uyarlanmıştır.

1.2. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Epidemiyolojisi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının küresel yetişkin popülasyonunun dörtte birini etkilediği (Younossi vd., 2016) ve sekiz büyük ülkeyi kapsayan bir modelleme çalışmasında bu oranın 2030 yılında %28,4'e ulaşacağı öngörülmüş olmasına rağmen (Estes vd., 2018a); Younossi vd. (2023a) yaptıkları meta-analizde, NAYK hastalığı prevalansının 2016-2019 yılları arasında şimdiden %38,0'a yükseldiğini bildirmiştir. Dahası, bu prevalansın artmaya devam edeceği ve 2040 yılına kadar yetişkin nüfusun yarısından fazlasının NAYK hastası olacağı öngörülmektedir (Le vd., 2022). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının daha aktif formu olan NASH ise sirotik komplikasyonlar, hepatoselüler karsinom ve karaciğerle ilişkili ölümün önde gelen nedeni arasında yer almaktadır (Huang vd., 2022). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Amerika Birleşik Devletleri'nde (2018'de karaciğer nakillerinin %21'i) ve Avrupa'da (2016'da karaciğer nakillerinin %8,4'ü) karaciğer naklinin önde gelen nedenidir (Adam vd., 2018; Cotter ve Charlton, 2020). Metabolik risk faktörlerinin küresel insidansındaki dramatik artış ve yaşlanan nüfus nedeniyle, NAYK hastalığına bağlı ileri hastalık yükünün 2016-2030 döneminde iki kattan fazla artması beklenmektedir (Estes vd., 2018a; Estes vd., 2018b; Younossi vd., 2018).

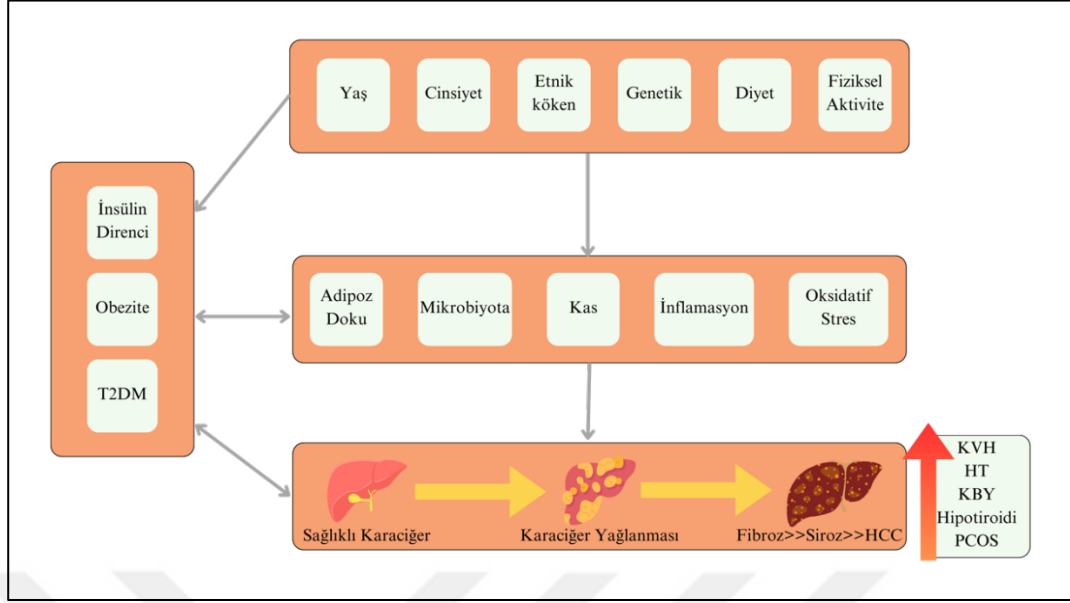
Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının dünyadaki dağılımı coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir (Riazi vd., 2022; Younossi, vd., 2018). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansları Afrika'da %14, Kuzey Amerika'da %24 (Younossi vd., 2019), Avrupa'da %18-40 (Cholongitas, 2021), Asya'da %27, Orta Doğu'da %32 (Younossi vd., 2019) olarak bildirilmiştir. En yüksek NAYK prevalansı Hispaniklerde, ardından Hispanik olmayan beyaz bireylerde ve en düşük prevalans ise Afrikalı Amerikalılarda (%10) saptanmıştır (Sayiner vd., 2016; Younossi vd., 2018). Ülkemizde NAYK hastalığı sıklığının %48-60 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Kaya ve Yılmaz, 2019; Younossi vd., 2016). Bununla beraber NAYK Dünya Sağlık Örgütü gündemindeki bulaşıcı olmayan hastalıklar arasında yer almamaktadır. Dahası, 102 ülkede yakın zamanda yapılan bir anket, hiçbir ülkenin NAYK hastalığı için ulusal veya alt ulusal bir stratejisi olmadığını göstermiştir (Lazarus vd., 2022).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı prevalansının yaşla birlikte arttığı konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Erkeklerde NAYK prevalansının en yüksek olduğu yaşlar 50 ila 60 yaş arasıyken (Goossens vd., 2019), kadınlarda ise bu artmış prevalans 65 yaş üstünde

görülmektedir (Perumpail vd., 2017). Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmesi Anketi (NHANES) III verilerine dayanarak, erkekler için yaşa göre prevalans oranları 30-40 yaş arası kişilerde %16,1, 41-50 yaş arası kişilerde %22,3 ve 60 yaş üstü kişilerde %27,6 olarak belirtilmiştir. Kadınlar için ise NAYK prevalansı 30-40 yaş arası kişilerde %12,5, 41-50 yaş arası kişilerde %16,1 ve 51-60 yaş arası kişilerde %21,6'dır (Lazo vd., 2013). Yaş arttıkça NAYK ve NAYK hastalığı ile ilişkili fibroz prevalansı da artmaktadır (Mongraw-Chaffin vd., 2015; Younossi vd., 2018). Yaşa ek olarak, cinsiyetin de NAYK riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Camhi vd., 2011; European Association for the Study of the Liver (EASL) vd., 2016; Mongraw-Chaffin vd., 2015). Cinsiyete göre hastalık yükünü değerlendiren araştırmacılar, 50 yaş ve üzeri kadınlarda NASH ve ileri fibroz gelişme olasılığının benzer yaştaki erkeklere kıyasla daha fazla olduğunu bulmuştur (Balakrishnan vd., 2021). Genel olarak, NAYK'nin görülme sıklığı ve prevalansı erkeklerde menopoza öncesi kadınlara göre daha yüksekken, menopoza sonrası kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir (Agyapong vd., 2023).

1.3. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Etiyopatogenezi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının altında yatan mekanizma metabolik, çevresel ve genetik faktörleri içeren karmaşık ve çok faktörlüdür. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezi tanımlamada “Çift vuruş hipotezi” ve “Çoklu vuruş hipotezi” gibi farklı teoriler geliştirilmiştir. Çift vuruş hipotezine göre hepatik lipid birikimi ilk vuruş olarak işlev görür ve karaciğeri 'ikinci vuruş' olarak işlev gören diğer mekanizmalara karşı hassaslaştırır. İkinci vuruş oksidatif stresi, otofajiyi ve inflamasyonun neden olduğu NASH ilerlemesini kapsamaktadır (Berlana vd., 2014). Bununla birlikte, bu görüşün, sinerjik olarak hareket eden çok sayıda paralel faktörün hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde rol oynadığı için hastalığın karmaşıklığını özetlemede yetersiz kaldığı ortaya çıkmış ve hastalığın patogenezi daha iyi açıklayan “Çoklu vuruş hipotezi” kavramı türetilmiştir (Takaki vd., 2013; Tilg ve Moschen, 2010). Bu görüş, insülin direnci, lipotoksiste, inflamasyon, sitokin dengesizlikleri, doğuştan gelen bağışıklığın aktivasyonu ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler gibi çoklu süreçleri göz önünde bulundurur. Bu hipotez hem çevresel hem de genetik faktörleri dikkate alır ve NAYK hastalığı patogenezinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olur. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile risk faktörleri ve etki mekanizmaları Şekil 1.3.'te özetlenmiştir.



HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar, PCOS: Polikistik Over Sendromu, T2DM: Tip 2 diyabet

Şekil 1.1. NAYK hastalığı ile ilişkili risk faktörleri ve etki mekanizmaları

1.3.1. Lipid Metabolizması, İnsülin Direnci ve Adipoz Doku

Hepatositlerin sistemik lipid homeostazındaki başlıca işlevi dolaşımdaki lipidleri toplamak, işlemek, hücresel metabolizma için gerekli olmayan yağ asitlerini trigliseritlere, kolesterol esterlerine ve membran lipidlerine çevirmek ve sonrasında diğer doku ve organların gereksinimleri için gerekli olan yağ asitlerini tekrar çok düşük dansiteli lipoprotein olarak dolaşıma salmaktır. Hepatik trigliserit seviyeleri, lipid girişi (dolaşımdan esterleşmemiş serbest yağ asitlerinin alınması ve de novo lipogenez) ve çıkışı (yağ asidi oksidasyonu ve trigliseritten zengin çok düşük dansiteli lipoprotein salgılanması) arasındaki denge ile korunmaktadır (Ipsen vd., 2018; Tilg vd., 2017). Bu yollardan birinin veya daha fazlasının bozulması, karaciğerde yağ birikmesini ve ardından NAYK gelişimini hızlandırabilmektedir.

Obezite ve aşırı vücut yağının bir sonucu olarak ortaya çıkan insülin direncinin NAYK ile ilişkili metabolik ve histolojik bozuklukların gelişiminde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. İnsülin direnci koşullarında insülin seviyesi yüksek kalır, lipoliz baskılanmadığından karaciğere ve dolaşıma salınan yağ asitlerinin miktarı artar ve glukoz varlığında dahi enerji kaynağı olarak lipidlerin kullanımı teşvik edilir. Non-alkolik yağlı

karaciğer hastalarında görülen seçici hepatik insülin direnci, insülinin çok düşük dansiteli lipoprotein üretimini baskılayamamasına neden olur (Adiels vd., 2007; Poulsen vd., 2016). Hiperinsülinemik ve hiperglisemik koşullar, karaciğerde kronik sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1 ve karbonhidrat yanıt elementi bağlayıcı protein kronik aktivasyonu yoluyla de novo lipogeneze artışla sonuçlanır (Postic d Girard, 2008; Softic vd., 2018; Wang vd., 2015b)

Adipoz doku, diğer doku ve organlara lipid akışını kontrol ederek sistemik enerji homeostazisini karaciğerle beraber düzenlemektedir. Hepatik lipid depolarının önemli bir kısmı da adipoz doku trigliseritlerinin lipolizinden sağlanmaktadır. Kronik aşırı besin tüketimi ve adipoz doku hacminin giderek artmasıyla beraber adipoz dokuda disfonksiyon gelişmektedir. Adipoz dokunun disfonksiyonu, metabolik yanıt verme veya değişikliklere uyum sağlama yeteneğinin azalmasına, insülin direnci gelişmesine, insülin direnci sebebiyle adipositlerdeki lipolizin baskılanamaması serbest yağ asidi salınımına ve karaciğere olan yağ asidi akışının artmasına, inflamasyona, fibroza ve metabolik hastalıklara yol açmaktadır (Lee vd., 2023a). Adipoz doku disfonksiyonuyla beraber anormal adipokin sekresyonu gözlenmektedir. Karaciğer, kas ve beyin gibi uzak hedef dokularda sistemik glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen adipokinlerin anormal sekresyonu NAYK patogenezi de olumsuz etkilemektedir. Örneğin, serum leptin seviyeleri, karaciğer inflamasyonu ve fibrozunun şiddeti ile pozitif ilişkilidir (Polyzos vd., 2016). Steatotik hastalarda adipoz dokudan adiponektin salgılanmasının azalması yağ asidi oksidasyonunun azalmasına ve de novo lipogenezin artmasına yol açarak hepatik trigliserit birikimini artırmaktadır (Yamauchi vd., 2007).

1.3.2. Bağırsak-Karaciğer Eksen

Bağırsak mikrobiyotası, bakteriler, arkeler, ökaryotik mikroorganizmalar ve virüsler dahil olmak üzere bağırsaklarda yaşayan karmaşık ve çeşitli bir mikroorganizma topluluğudur. Sindirim ve besin emilimi, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, patojenlerden korunma, metabolik ve nörolojik fonksiyonların düzenlenmesi, konakçıdaki bağırsak mikrobiyotası tarafından düzenlenen önemli fonksiyonlardan bazılarıdır (den Besten vd., 2013; Lynch ve Pedersen, 2016). Son bulgular, bağırsak mikrobiyotasının etkisinin mikrobiyal metabolitler ve bakteriyel bileşenler aracılığıyla bağırsağın ötesine uzandığını ve uzak organları etkilediğini göstermektedir. Karaciğer de bu organlardan birisidir çünkü bağırsaktan emilen bu metabolitler portal ven yoluyla karaciğere taşınmakta veya diğer

organların fonksiyonlarını etkileyerek dolaylı olarak karaciğer fonksiyonunu düzenlemektedir. Bağırsak ile karaciğer arasındaki bu etkileşim "bağırsak-karaciğer eksen" olarak adlandırılmakta ve karaciğer hastalıklarının başlangıcı ve ilerlemesi için önemli bir mekanizma olarak kabul görmektedir (Tilg vd., 2022).

Bağırsak mikrobiyotası olmayan ratlara, yüksek yağlı diyetten sonra inflamasyon oluşan hiperglisemik ratlardan fekal mikrobiyal transplantasyon uygulandığında bu ratlarda NAYK hastalığı geliştiği (Le Roy vd., 2013), ihmal edilebilir sistemik inflamasyona sahip normoglisemik ratlardan fekal transplantasyon yapıldığında ise NAYK gelişmediği gösterilmiştir (Le Roy vd., 2013). Diğer bir çalışmada, yüksek yağlı diyetle beslenen mikrobiyotasız ratların kolonize kontrollere kıyasla hepatik steatoza karşı daha dirençli olduğu gösterilmiştir (Rabot vd., 2010). Bu preklinik kanıtlar, mikrobiyotanın karaciğer yağlanması üzerinde önemli etkileri olduğunu doğrulamaktadır. Sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında NAYK hastalığı olan hastalarda disbiyoz, artmış bağırsak geçirgenliği ve endotokseminin bulunduğu gösterilmiştir (Farhadi vd., 2008; Henao-Mejia vd., 2012). Disbiyoz bağırsak bariyerlerini bozabilmekte, bağırsaktan gelen endotoksin ve sitokinler gibi inflamasyonu teşvik eden ürünler dolaşıma geçerek karaciğere girebilmekte ve karaciğerdeki bağışıklık tepkisini aktive ederek karaciğerde inflamasyonu ve fibrozu tetikleyebilmektedir (Mao vd., 2015; Mencin vd., 2009).

1.3.3. Genetik ve Epigenetik Faktörler

Genetik faktörlerin NAYK hastalığı gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiş (Eslam ve George, 2020; Trépo ve Valenti, 2020), NAYK vakalarının %10-20'sinin şu anda tanınan gen varyantları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Sookoian ve Pirola, 2017). Özellikle patatin benzeri fosfolipaz domain-içeren protein 3 ve transmembran 6 süper ailesi üyesi 2 nükleotid polimorfizmlerinin NAYK hastalığı gelişimini ve ilerlemesini olumsuz etkilediği bildirilmiştir (Sookoian ve Pirola, 2020). Karbonhidrat ve lipid metabolizmasıyla ilişkili birçok genin de NAYK ve NASH gelişimini ve ilerlemesini etkilediği gösterilmiştir (Örn: *GCKR*, *APOB*, *LPIN1*, *UCP2*, *IFLN4*) (Chalasani vd., 2010; Di Filippo vd., 2014; Petta vd., 2017).

Epigenetik modifikasyonlar, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonları gibi transkripsiyonel düzeyde temel DNA dizilerini değiştirmeyen ancak hücre homeostazına katkıda bulunan kararlı değişikliklerdir (Zeybel vd., 2013). Epigenetik modifikasyonlar,

NAYK hastalığı gelişmesini uyarabilmektedir (Podrini vd., 2013). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişimi çevresel faktörlerden güçlü bir şekilde etkilendiği için dış faktörlere yanıt olarak gelişen epigenetik modifikasyonların da hepatik lipid metabolizması, inflamasyon, endoplazmik retikulum stresi, oksidatif stres, mitokondriyal hasar ve hepatik insülin direnci dahil olmak üzere NAYK ile ilgili biyolojik süreçlerin düzensizliğine katkıda bulunması şaşırtıcı değildir (Eslam vd., 2018).

1.3.4. Sarkopeni

Sarkopeni, iskelet kası kütlesinin ve gücünün azalmasını ifade etmektedir (Polyzos ve Margioris, 2018). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile sarkopeni arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Cai vd., 2020a; Wijarnpreecha vd., 2018). Takip süresi 12 yıl olan prospektif kohort bir çalışma, başlangıçta NAYK hastalığı olmayan hastalarda düşük iskelet kası kütlesinin daha yüksek NAYK hastalığı riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu belirtmiştir (Choe vd., 2023).

1.3.5. Fiziksel İnaktivite

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişiminde etkili olan yaşam tarzı faktörlerinden birisi de fiziksel aktivite düzeyidir. Yapılan bazı çalışmalar, hareketsiz yaşam tarzı ile NAYK hastalığının insidansı ve prevalansı arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Bowden Davies vd., 2019; Hallsworth vd., 2015). Kısa süreli hareketsizlik dönemleri dahi metabolik sağlığı kötüleştirip insülin duyarlılığında azalmaya ve karaciğer yağında artışa neden olabilmektedir (Bowden Davies vd., 2018). Egzersizin yanında egzersiz dışı fiziksel aktivite de sağlığın önemli bir göstergesidir. Asyalı bir grupta, uzamış oturma süresi ve azalmış fiziksel aktivite düzeyi, NAYK hastalığı prevalansı ile pozitif ilişkili bulunmuştur ve bu ilişki BKİ $<23 \text{ kg/m}^2$ olan bireylerde de gözlemlenmiştir (Ryu vd., 2015). Bununla birlikte, sedanter davranış veya düşük fiziksel aktivitenin yağlı karaciğere yol açmasının ayrıntılı mekanizması belirsizliğini hala korumaktadır.

1.4. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ile İlişkili Karaciğer Dışı Komorbiditeler

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinom gibi karaciğerle ilgili komplikasyonlarla ilişkili olmasının yanında (Polyzos vd.,

2019; Stefan vd., 2019) çeşitli risk faktörleri için düzeltmeler yapıldıktan sonra bile mortalite dahil olmak üzere karaciğer dışı komorbidite riskinde artışa neden olmaktadır (Golabi vd., 2020). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı bulunan kişilerin yaklaşık %80'inde obezite ve dislipidemi, yaklaşık %70'inde hipertansiyon ve yaklaşık %50'sinde T2DM bulunmaktadır (Younossi vd., 2016). Bu tür durumların varlığı, NAYK hastalığı olan kişilerde kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, endokrin ve metabolik bozuklukların insidansını artırmaktadır (Cai vd., 2020b; Li vd., 2022a,d; Targher vd., 2021b).

1.4.1. Tip 2 Diyabet

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve T2DM arasındaki ilişki çift yönlü ve oldukça komplekstir (Valenti vd., 2016). Tip 2 diyabeti olan hastalardaki NAYK prevalansı %87,1 kadar yüksek olabilmektedir (Dai vd., 2017) ve bu hastalarda T2DM prevalansı NAYK hastalığının şiddetine paralel olarak artmaktadır (Ekstedt vd., 2006; Loomba vd., 2012; Mantovani vd., 2018a). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı karaciğer, pankreas ve kaslarda trigliserit türevi toksik metabolitlerin birikmesi ile ortaya çıkan lipotoksisite ile ilişkilidir ve bu da inflamasyon kaskadının aktivasyonuna ve insülin direncine yol açmaktadır (Cusi, 2012). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili hepatik insülin direnci, bu hastalarda T2DM gelişimi için temel itici güç olsa da NAYK'de artmış T2DM riskini açıklamak için bir dizi mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar arasında en önemlileri sağlıksız beslenme tarzı, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu, bağırsak geçirgenliğinin artışı, adipöz doku disfonksiyonu, de novo lipogenezdeki değişiklikler ve artmış hepatik glukoz üretimidir (Targher, vd., 2021a).

1.4.2. Kardiyovasküler Hastalıklar

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında kardiyovasküler hastalık görülme sıklığının 1000 kişi-yıl başına 100,6 kadar yüksek olduğu tahmin edilmektedir (Park vd., 2021). Kardiyovasküler hastalık riski, NAYK'nin şiddetine paralellik göstermektedir (Targher vd., 2016). Kardiyovasküler hastalıklar için klasik risk faktörleri olarak kabul gören insülin direnci, hipertansiyon, aterosklerotik dislipidemi ve obezite NAYK hastalarında sıklıkla görüldüğü için NAYK'de kardiyovasküler hastalık riskinin artması doğaldır (Ormazabal vd., 2018). Dahası, NAYK'deki sistemik inflamasyon ve bunun sonucunda ortaya çıkan endotel disfonksiyon ile artan ateromatöz plak oluşumu kardiyovasküler hastalık ile doğrudan ilişkilidir (Francque vd., 2016; Stahl vd., 2019). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında

değişen lipid metabolizması (yüksek çok düşük dansiteli lipoprotein ve düşük HDL-K ile birlikte düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K) ile karakterize edilir) da pro-aterojenik etkiler göstermektedir (Francque vd., 2016; Stahl vd., 2019). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının asemptomatik hastalarda ateroskleroz ve kardiyovasküler olay riskinin değerlendirilmesi için onaylanmış bir araç olan karotis intima-media kalınlığında artış ile bağlantılı olduğu ve NAYK hastalarında karotis plaklarının bulunma olasılığının kontrollere kıyasla 3,7 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Cai vd., 2015).

1.4.3. Kronik Böbrek Hastalığı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan kişilerde kronik böbrek hastalığı gelişme riski sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin şekilde artmaktadır (Byrne ve Targher, 2020). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında gözlenen T2DM ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili benzer patofizyolojik süreçlerin kronik böbrek hastalığı ile olan ilişkiyi yönlendirmesi muhtemeldir (Byrne ve Targher, 2020). Kronik böbrek hastalığı prevalansı NAYK hastalığı olan yetişkinler arasında yaklaşık %20 ila %55 arasında değişirken, steatozu olmayanlar arasında bu oran %5-30'dur (Targher vd., 2014; Targher ve Byrne, 2017). Mantovani vd. (2018b), yaklaşık 96.000 kişinin verilerinin yer aldığı dokuz gözlemsel boylamsal çalışmanın bir meta-analizini gerçekleştirmiş ve bu analiz sonucunda NAYK hastalığının 5,2 yıllık medyan takip süresi boyunca kronik böbrek hastalığı evre 3'ün üstü olma riskinde yaklaşık %40'luk bir artışla ilişkili olduğunu göstermiştir

1.4.4. Obstrüktif Uyku Apnesi

Obstrüktif uyku apnesi, solunum sisteminin tekrarlayan kısmi veya tam kollapsı ile indüklenen, uyku sırasında kronik hipoksi ile karakterize bir uyku solunumu bozukluğudur (Qaseem vd., 2014). Obstrüktif uyku apnesi insülin direnci gelişmesine katkıda bulunabilir ve NAYK gelişimini tetikleyebilir (Ahmed ve Byrne, 2010). Bu hastalarda hepatik steatoz prevalansı %75 kadar yüksek olabilmektedir (Jullian-Desayes vd., 2021). Bir meta-analizde obstrüktif uyku apnesi, NAYK hastalığı varlığı ile ilişkilendirilmiş olup, bu hastalarda NAYK hastalığı ve NASH gelişme riskinin iki kat arttığı belirtilmiştir (Musso vd., 2013).

1.4.5. Polikistik Over Sendromu

Genel popülasyondaki kadınların yalnızca %14-34'ü polikistik over sendromundan etkilenmesinde rağmen, NAYK hastalığının polikistik over sendromu bulunan kadınların oranı %34-70'tir (Paschou vd., 2020). Bu hastalarda gözlenen hiperandrojenizm NAYK riskini bağımsız olarak artırabilir. Bir vaka kontrol çalışmasında, polikistik over sendromu bulunan 275 obez olmayan kadın ile polikistik over sendromu bulunmayan 892 obez olmayan kadın karşılaştırılmış ve polikistik over sendromu olanlarda NAYK hastalığı prevalansının %5,8 olduğu, polikistik over sendromu olmayan kadınların ise yalnızca %2,8'inde NAYK hastalığı bulunduğu saptanmıştır (Kim vd., 2017).

1.4.6. Osteoporoz

Osteomalazi ve osteoporoz, kronik karaciğer hastalığı olanlarda, özellikle son evrelerde sık görülen komplikasyonlardır; bu nedenle bu durumlar "hepatik osteodistrofi" terimiyle kategorize edilmiştir (Guañabens ve Parés, 2018). Çalışmalar, düşük kemik mineral yoğunluğu ile fibroz ve siroz arasında (Xie ve Liu, 2022) ve NAYK hastalığı ile osteoporoz ve kemik kırıkları arasında (Loosen vd., 2022) pozitif bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının insülin direncini kötüleştirilmesi ve pro-inflamatuvar sitokinler ile kemik sağlığını etkileyebilecek bazı moleküllerin üretimini tetiklemesi, kemik demineralizasyonuna ve osteoporoza katkıda bulunan mekanizmalardır (Guañabens ve Parés, 2018; Yılmaz, 2012). Yine de NAYK hastalığı ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkinin arkasındaki mekanizmalar henüz belirsizdir.

1.4.7. Tiroid Bezi ile İlişkili Hastalıklar

Tiroid fonksiyonundaki bozukluklar ekstrahepatik mekanizmalar yoluyla NAYK oluşumunu tetikleyebilmektedir. Düşük tiroid fonksiyonunun, tiroid stimüle edici hormon (TSH) seviyelerindeki artışla doğru orantılı bir riskle ilişkili olduğu saptanmıştır (Kim vd., 2018). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve tiroid disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren 12,924 katılımcıyı içeren bir meta-analizde, NAYK hastaları arasında %15,2 ile %36,3 arasında değişen bir hipotiroidizm prevalansı bulunduğu bildirilmiştir (Eshraghian ve Hamidian, 2014).

1.5. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Yönetimi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için standart bir tedavi bulunmasa da Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği, Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği, Avrupa Obezite Çalışmaları Birliği klinik uygulama kılavuzları (EASL vd., 2016) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Birliği Uygulama Kılavuzları (Rinella, vd., 2023a) yaşam tarzı değişikliklerinin yapılmasını önermekte ve bu değişikliklerin fazla kilo ve obezitesi olan NAYK hastalarında %5-10 vücut ağırlığı kaybına yol açarak hastalığın yönetimi için faydalı olduğunu belirtmektedir. Bu nedenle, akılcı bir diyet ve egzersiz müdahalesi yoluyla yaşam tarzının optimize edilmesi NAYK hastalığı tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Hastalığın tedavisi için yaşam tarzı değişikliklerinin yanında bariatrik cerrahi ve farmakoterapik tedaviler için araştırmalar devam etmektedir (Nassir, 2022).

Araştırmalar devam etmesine rağmen, yakın zamana kadar NAYK hastalığı için onaylanmış herhangi bir farmakolojik tedavi bulunmamaktaydı. Amerika Birleşik Devletleri Besin ve İlaç İdaresi Rezdiffra (resmetirom) adlı ilacın orta-ileri fibrozu bulunan ve sirotik olmayan NASH tedavisi için yetişkinlerde diyet ve egzersizle beraber kullanımını onaylamıştır (Food and Drug Administration, 2024). Tiroid hormon reseptörünün kısmi aktivatörü olan Rezdiffra, karaciğerde bu reseptörün aktivasyonu sağlayarak karaciğer yağ birikimini azaltmaktadır. Araştırmalar, NAYK hastalığının insülin direnci, obezite ve T2DM ile ortak mekanizmaları paylaşmasından kaynaklı olarak bu hastalıkların yönetiminde kullanılan GLP-1 reseptör agonistleri, sodyum-glukoz taşıyıcı 2 inhibitörleri ve thiazolidinedionlar gibi ilaçların NAYK hastalığı yönetiminde etkili olabileceğini göstermektedir (Akuta vd., 2022; Liu vd., 2020; Petit vd., 2016; Petit ve Vergès, 2017).

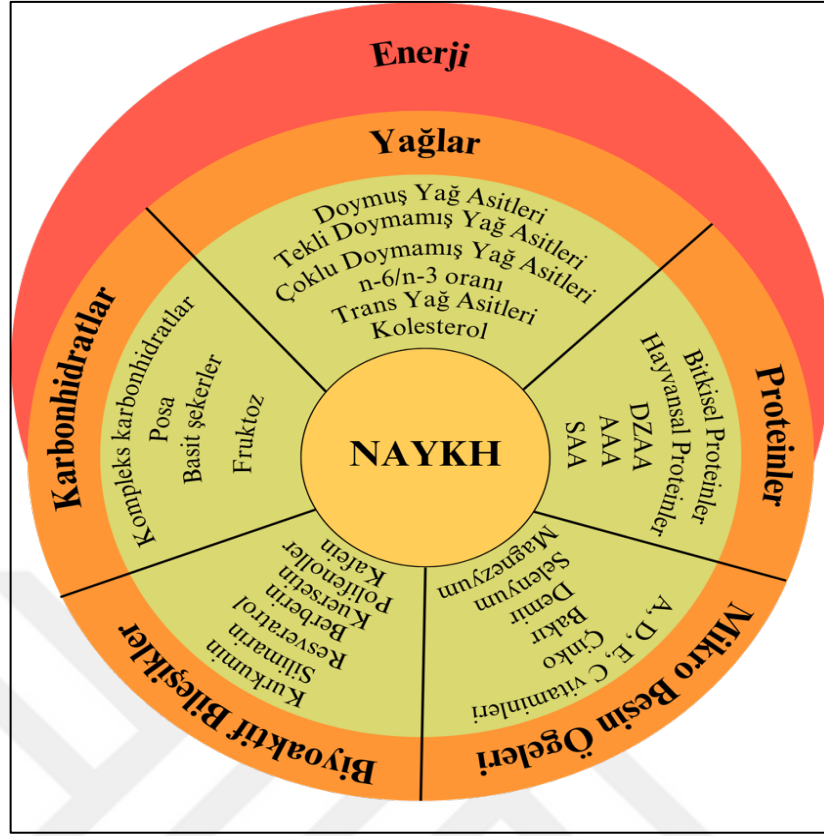
Obezitenin tedavi yöntemlerinden birisi olan bariatrik cerrahi artık klinik olarak ciddi obezite ve komplikasyonlarının tedavisinde etkili bir yaklaşım olarak önerilmektedir (Lassailly vd., 2020). Bariatrik cerrahi aynı zamanda NAYK hastalığı ile obezitesi bulunan ve diyet ve egzersiz ile vücut ağırlığı kaybını sağlayamayan kişilerde için bir seçenek olabilir. Morbid obez hastalarda bariatrik cerrahi, hastaların %30'unda steatoz, NASH ve karaciğer fibrozunu iyileştirmektedir (Fakhry vd., 2019).

Düzenli egzersiz hem obezitesi olan hem de obezitesi olmayan kişilerde NAYK hastalığı tedavisinde etkili olabilir (Wong vd., 2018). Egzersizin hepatik steatozu, karaciğer enzimlerini, kan glukozunu ve insülini azalttığı ve diyet müdahaleleri olsun ya da olmasın

hepatik lipidleri azaltabileceği (Oh vd., 2021) ve lipid profilini iyileştirebileceği gösterilmiştir (Banitalebi vd., 2019; Sullivan vd., 2012; Vilar-Gomez vd., 2015). Egzersiz, yağ asidi sentezini, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltıp yağ asidi oksidasyonunu ve antioksidan enzimleri artırarak hepatik yağı azaltmaktadır (Farzanegi vd., 2019; Rector vd., 2008).

1.6. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Patogenezinde Besin Öğelerinin Etkileri

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı artmış enerji alımının yanında diyet kompozisyonu ve makro besin öğeleri ile yakından ilişkilidir. Yüksek karbonhidrat alımı, özellikle rafine karbonhidratlar ve fruktoz, insülin direnci gibi NAYK patogenezine ilişkili yolları uyararak karaciğerde yağ birikimine neden olabilmektedir. Özellikle doymuş yağ asitlerinin (DYA) ve trans yağ asitlerinin artmış tüketimi, hepatik steatozu kötüleştirir. Tekli doymamış (TDYA) ve çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA), özellikle omega-3 yağ asitleri (n-3), karaciğer yağlanmasını azaltıcı etkileriyle öne çıkmaktadır. Protein alımı ise özellikle bitkisel kaynaklı olduğunda karaciğer sağlığı üzerinde koruyucu bir rol oynayabilmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilmiş bazı besin öğeleri Şekil 1.2’de gösterilmiştir.



AAA: Aromatik Amino Asitler, DZAA: Dalı Zincirli Amino Asitler, n-3: omega-3, n-6: omega-6, SAA: Sülfürlü Amino Asitler

Şekil 1.2. NAYK patogenezinde makro ve mikro besin öğeleri

1.6.1. Karbonhidratlar

Toplam karbonhidrat alımı ile NAYK hastalığı arasında pozitif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Honarvar vd., 2017; Tajima vd., 2017). Genel olarak diyetle alınan fazla karbonhidratların de novo lipogenezi (Umpleby vd., 2017) ve inflamasyonu (Gao vd., 2022) uyararak NAYK gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilse de farklı karbonhidrat türlerinin hastalık patogenezi üzerindeki etkileri de farklıdır. Birleşik Krallık BiyoBanka verileriyle yapılmış bir çalışmadaki kesitsel sonuçlar diyetle posa, serbest olmayan şeker ve tam tahıllardan alınan nişastanın karaciğer yağlanmasıyla ters, işlenmiş tahıllardan alınan nişastanın ise pozitif ilişkili gösterilmiş; ancak serbest şekerlerle karaciğer yağlanması arasında ise bir ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmadan ikinci bir örnekleme prospektif olarak yapılan analizler de posa, serbest olmayan şekerler ve tam tahıllardan alınan nişastalar ile karaciğer yağ fraksiyonu arasında negatif; serbest şekerler ile pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (Orliacq vd., 2023). Fazla kilolu bireylerle yapılan randomize kontrollü bir çalışmada işlenmiş tahılların karaciğer yağında %49 artışa yol açtığı (Schutte

vd., 2018) ve bunun inflamasyonla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Gao vd., 2022). Dolayısıyla polisakkaritlerin, özellikle işlenmiş olmayanların NAYK hastalığına karşı koruyucu olduğu, fruktoz gibi serbest basit şekerlerin ise NAYK hastalığı riskini artırdığı düşünülmektedir (Orliacq vd., 2023).

Diyetle fazla şeker alımının, özellikle de fruktozun, NAYK başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yüksek fruktozlu mısır şurubunun içeceklerde ve işlenmiş besinlerde kullanımının artması nedeniyle son zamanlarda dünyanın birçok yerinde fruktoz tüketimi önemli ölçüde artmıştır (Goran vd., 2013). Bir meta analiz çalışmasında, önemli bir basit şeker kaynağı olan şeker ile tatlandırılmış içeceklerin artmış tüketimi ile NAYK hastalığı riski arasında önemli bir pozitif ilişki olduğu (H. Chen vd., 2019), şekerle tatlandırılmış içecek tüketicilerinin, tüketmeyenlere kıyasla NAYK geliştirme riskinin %53 daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Wijarnpreecha vd., 2016). Birkaç hafta boyunca fruktoz veya sükröz ile tatlandırılmış içeceklerden elde edilen ilave şekerlerin düşük miktarlarda tüketimi bile sağlıklı erkeklerde hepatik yağ asidi sentezinin artmasına neden olmuştur (Geidl-Flueck vd., 2021). Serbest şeker tüketimi azaltıldığında ise NAYK hastalığı olan çocuk ve yetişkinlerde hepatik steatozda önemli iyileşmeler olduğu saptanmıştır (Lustig vd., 2016; Schwimmer vd., 2019).

Basit şekerlerin aksine kompleks karbonhidratlar NAYK hastalığı, T2DM ve ateroskleroz gibi metabolizma ile ilişkili hastalıklar için önemli bir koruyucu ve tedavi edici potansiyele sahip olduğu belirtilmektedir (Jiang vd., 2022; M. Li vd., 2022e). Bu sınıftaki prebiyotiklerin, oligosakkaritlerin ve posaların NAYK gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki engelleyici etkileri olabileceği bildirilmektedir (Nouredin vd., 2020; Rietman vd., 2018; Tsuji vd., 2023). Kompleks karbonhidratların bu etkileri inflamasyonu azaltmasından, lipid profilini iyileştirmesinden, tokluğu artırmasından ve bağırsak mikrobiyotasını olumlu etkiliyor olmasından kaynaklanmaktadır (Kieffer vd., 2016; Lombardi vd., 2020; Pérez-Montes vd., 2020).

1.6.2. Amino Asit ve Proteinler

Amino asitlerin biyosentezi ve katabolik süreçleri öncelikle karaciğerde gerçekleştiğinden çoğu kronik karaciğer hastalığında dolaşımdaki amino asit konsantrasyonları değişmektedir (Sano vd., 2018; Tricò vd., 2021). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan kişilerde dallı zincirli amino asitlerin (valin, izolösin, lösin),

aromatik amino asitlerin (fenilalanin, triptofan, tirozin), metiyonin, lizin ve histidinin dolaşımdaki seviyelerinin yükseldiği (de Mello vd., 2021; Yamakado vd., 2017), glutatyon sentezinde yer alan amino asitlerin (glutamin, serin ve glisin) azaldığı raporlanmıştır (Tricò vd., 2021). Dallı zincirli amino asitlerin, aromatik amino asitlerin ve sülfürlü amino asitlerin diyetle daha yüksek alımının, potansiyel karıştırıcı faktörlere göre düzeltildikten sonra yetişkinler arasında daha fazla karaciğer yağı birikimi ile ilişkili olduğu (Galarregui vd., 2021) ve NAYK riskini artırdığı gösterilmiştir (Mokhtari vd., 2022).

Hastalarda serum amino asit konsantrasyonlarındaki değişimin NAYK hastalığı patogenezinin temelini oluşturan insülin direnci ile bağlantılı olduğu öne sürülmüştür (Hasegawa vd., 2020). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için çoğu amino asitte saptanan anlamlı farklılıkların insülin direnci için eşleştirme yapıldıktan sonra ortadan kalktığı saptanmıştır (Hasegawa vd., 2020). Bu nedenle insülin direncinin NAYK hastalığı ve karaciğer fibrozunda serum amino asit seviyelerinde değişikliğe neden olan başlıca faktörlerden biri olduğu öne sürülmüştür. Amino asitler ayrıca glukoz metabolizması, inflamatuvar süreçler ve bağırsak epitel bariyerinin bütünlüğünü düzenleyerek NAYK patogenezinin etkileyebilmektedirler (Chakravarthy vd., 2020).

Amino asit ve proteinlerin kaynağı olan besinlerin tüketimi de NAYK gelişimi üzerinde etkili olan bir diğer faktördür (Dong vd., 2020). Çalışmalar düzenli olarak yumurta, kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin NAYK hastalığı olasılığının artmasıyla (Hashemian vd., 2021; Nouredin vd., 2020; Zelber-Sagi vd., 2018), bitkisel protein tüketiminin ise azalmış yağlı karaciğer indeksi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Rietman vd., 2018; Zhang vd., 2023). Artmış toplam ve kırmızı/işlenmiş et alımı, günlük enerji alımı, alkol tüketimi, DYA ve kolesterol alımı gibi diğer diyet değişkenlerinden bağımsız olarak, 789 kişide NAYK hastalığı için yaklaşık %50 daha yüksek riskle ilişkilendirilmiştir (Zelber-Sagi vd., 2018). Ayrıca, et tüketimi daha yüksek ALT seviyeleri, daha düşük insülin duyarlılığı ve daha kötü glukoz toleransı ile ilişkilidir (Zelber-Sagi vd., 2018). Kırmızı etle alınan demir ve nitrat NAYK için artmış mortaliteyle ilişkili bulunmuş, kırmızı et tüketiminin beyaz et ile değiştirilmesi ise mortalite riskinde azalma sağlamıştır (Etemadi vd., 2017).

1.6.3. Yağ Asitleri

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının etiyojisi karmaşıklığını korusa da diyetle alınan yağ asitlerinin hepatik steatoz ve NASH gelişimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir

(Alkhoury vd., 2009; Mells vd., 2015). Bununla beraber TDYA, ÇDYA ve DYA veya trans yağ asitleri gibi farklı yağ asitlerinin karaciğer üzerindeki etkileri ise farklıdır. Doymuş yağ alımı, artmış steatoz, fibroinflamasyon ve NAYK ile ilişkilidir (Chen vd., 2023a). Doymuş yağların, doymamış yağ asitleri ve basit şekerlere kıyasla insülin direnci, endotoksemi ve artmış seramid düzeylerine neden olarak daha fazla karaciğer yağı birikimine sebep olduğu bildirilmiştir (Luukkonen vd., 2018). Obezitesi olan bireylerle (S= 61) yapılan sekiz haftalık çift kör, randomize bir çalışmada, DYA'nın karaciğer yağını ve serum seramidlerini artırırken, ÇDYA'ların bu etkiye neden olmadığı gösterilmiştir (Rosqvist vd., 2019). Ayrıca DYA veya omega-6 (n-6) ÇDYA içeren iki izokalorik diyeti karşılaştıran 10 haftalık bir randomize çalışma, n-6 ÇDYA'ların DYA ile karşılaştırıldığında hepatik steatozda, insülin seviyelerinde ve inflamatuvar belirteçlerde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Bjermo vd., 2012). Omega-3 yağ asitleri de anti-inflamatuvar etkiye sahip olup hepatik lipid kompozisyonunu düzenlemekte ve insülin direncinde iyileşme sağlamaktadır (de Castro ve Calder, 2018). Omega-3 ÇDYA takviyesi (>3 g/gün) karaciğer yağının, hepatik enzimlerin, beden kütle indeksinin (BKİ), trigliseritin ve kolesterolün azaltılmasında faydalıdır (Guo vd., 2018; Lee vd., 2020). Başka bir çalışmada da TDYA'nın plazma lipid düzeylerini iyileştirerek, vücut yağ birikimini azaltarak ve postprandiyal adiponektin ekspresyonunu azaltarak NAYK gelişimini önleyebileceği rapor edilmiştir (Paniagua vd., 2007). Genel olarak TDYA ve ÇDYA'nın NAYK hastalığı üzerindeki etkileri olumluyken, DYA ise olumsuz etkileriyle öne çıkmaktadır.

Diyetteki n-6/n-3 oranı karaciğerdeki lipid birikimini etkileyen bir diğer faktördür. Her ne kadar DYA ile kıyaslandığında faydalı gözükseler de diyetteki alımları yükseldiğinde omega-6 yağ asitleri pro-inflamatuvar etkiler gösterirler ve karaciğer yağlanması üzerinde olumsuz etki oluşturabilirler (Patterson vd., 2012). Sırası ile, izokalorik eşit yağlı (%35) yüksek n-3 ve yüksek n-6 diyetleriyle beslenen ratlarda, yüksek n-6 diyet modelinin artmış karaciğer yağlanması, artmış hücre apoptozu ve azalmış hepatosit proliferasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (Khadge vd., 2018). Okada ve vd. (2018) NAYK hastalarında lipid birikimi ve oksidatif stresin neden olduğu endoplazmik retikulum stresi ve mitokondriyal disfonksiyonun 6 aylık n-3 tedavisinden sonra önemli ölçüde azaltılabileceğini ve bunun muhtemelen serum n-6/n-3'ün azalmasına bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

Trans yağ asitleri, margarinlerde, atıştırmalık besinlerde, paketlenmiş unlu mamullerde ve kızartılmış besinlerde kullanılmak üzere bitkisel yağlardan endüstriyel olarak yaygın bir şekilde üretilen doymamış yağ asitleridir (Kris-Etherton vd., 2012; Mozaffarian

vd., 2006). Doymuş yağ asitlerine benzer olarak trans yağ asidi tüketiminin pro-oksidatif bir etkisi vardır ve artan kardiyovasküler hastalık, insülin direnci, obezite ve sistemik inflamasyon riski ile ilişkilidir ve ayrıca karaciğere zarar verebileceği düşünülmektedir (Dhibi vd., 2011; Jacome-Sosa vd, 2014; Mazidi vd., 2017). Daha yüksek trans yağ asidi konsantrasyonlarına sahip bireylerde daha olumsuz karaciğer testleri ve daha yüksek NAYK hastalığı olasılığı görülmüştür (Mazidi vd., 2018). Endüstriyel trans yağ asidi bakımından zenginleştirilmiş bir diyetin, cis-doymamış veya DYA bakımından zenginleştirilmiş diyetlere kıyasla hepatik trigliserit seviyelerini, hepatik kolesterol seviyelerini ve plazma ALT aktivitesini yükselttiği, karaciğer yağlanması ve fibrozu artırdığı bildirilmiştir (Oteng vd., 2019). Doymuş yağlarla kıyaslandığında trans yağ asitlerinin daha yüksek glukoz seviyeleri, intestinal inflamasyon ve karaciğer yağlanmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (Okamura vd., 2021). Bazı hayvan çalışmaları, yüksek trans yağ asidi tüketiminin trigliserit sentezini teşvik edebileceğini ve yağ asitleri β -oksidasyonunu inhibe ederek hepatosteatoza yol açabileceğini göstermiştir (Machado vd., 2010).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişimiyle ilişkili diğer bir lipid türü ise kolesteroldür. Amerika Birleşik Devletleri'nde 215.000'den fazla yaşlı-yetişkin katılımcıyı içeren büyük bir prospektif çalışmada, diyet kolesterol alımı ile NAYK hastalığı ve NAYK+siroz gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Nouredin vd., 2020). Hepatik serbest kolesterol, çok az artmış olsa bile çok sayıda hücresel süreç ve organel için oldukça toksik etkiler göstermektedir (Gan vd., 2014). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında, hepatik kolesterol birikimine yol açan metabolik dengesizlikler gelişmektedir (Min vd., 2012). Kolesterol ayrıca NASH patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (McGettigan vd., 2019; Van Rooyen vd., 2011). Yüksek yağlı-kolesterolüz beslenen farelerde basit steatoz gelişirken, yüksek yağlı-yüksek kolesterolü beslenen farelerde NASH geliştiği gösterilmiştir (Liang vd., 2018). Kolesterol, inflamatuvar sinyal yollarını etkileyen anormal gen ekspresyonuna neden olmaktadır (Liang vd., 2018), reaktif oksijen türleri birikimine yol açarak fibroz gelişmesini ve hastalığın hepatoselüler karsinomaya ilerlemesine aracılık etmektedir (Zhang vd., 2021).

1.6.4. Mikro Besin Öğeleri

Mikro besinler elektrolitler, mineraller, vitaminler ve karotenoidleri içeren ve hücrel metabolizma için mikrogram veya miligram miktarlarda gerekli olan besin öğeleridir. Karaciğer mikro besin ögesi metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Mikro besin öğelerinin metabolizması kronik karaciğer hastalıklarında sıklıkla değişmektedir (Pickett-Blakely vd., 2018). Mikro besin öğelerinin fazlalığı veya eksikliği, lipid homeostazını ve antioksidan yolları bozarak NAYK hastalarında doku hasarını ve enerji homeostazının bozulmasına neden olabilmektedirler.

Karaciğer, vücuttaki çinko dengesini sağladığı gibi (Huang vd., 2020) çinko da hepatik rejenerasyon ve hepatosit proliferasyonu için gereklidir (Aydemir vd., 2012). Kronik karaciğer hastalıkları, obezite ve T2DM'de sistemik çinko eksikliğinin görüldüğü bildirilmiştir (Shi vd., 2020). Kontrollerle karşılaştırıldığında, NAYK hastalarının serum çinko seviyeleri önemli ölçüde düşüktür (Yazihan, 2020). Düşük serum çinko seviyesi NAYK hastalığının şiddetinin artması (Asprouli vd., 2019) ve hepatik fibrozisin ilerlemesi (Ito vd., 2020; Kim vd., 2020) için bağımsız bir risk faktörüdür. Biyopsi ile tanı konulan NAYK hastalarında azalmış çinko seviyeleri ilerleyici hepatik fibrozis ile ilişkilendirilmiştir (Ito vd., 2020).

Çeşitli kılavuzlarda sirotik ve diyabetik olmayan NASH hastalarında hastalığın yönetimi için E vitamini takviyesinin kullanımı önerilmektedir (Plauth vd., 2019). Antioksidan özelliğe sahip olan E vitamini, T2DM'si olmayan NASH hastalarında aminotransferazlar, balonlaşma, inflamasyon ve steatoz dahil olmak üzere hem biyokimyasal hem de histolojik belirtileri iyileştirebilmektedir (Sanyal vd., 2010). Ayrıca E vitamininin, karaciğer fibrozunun ilerlemesinde kritik bir rol oynayan dönüştürücü büyüme faktörü- β ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (Nan vd., 2009).

Bakır, sitokrom C oksidaz, süperoksit dismutaz ve seruloplazmin dahil olmak üzere çeşitli antioksidan proteinlerde yapısal ve enzimatik bir kofaktör olarak önemli bir rol oynamaktadır. Non-alkolik yağlı karaciğer teşhisi konan kişilerin hem kontrol gruplarına hem de NAYK hastalığı ile ilişkisi olmayan karaciğer bozukluğu olan kişilere kıyasla hepatik bakır seviyelerinde %50 azalma olduğu gözlemlenmiştir (Aigner vd., 2010). Non-alkolik karaciğer hastalığı için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilen fruktoz tüketiminin bakır emilimini bozarak hepatik yağ birikimini, hiperkolesterolemiyi ve hipertrigliseritemiyi artırdığı gösterilmiştir (Song vd., 2018). Bakır, eksikliğinde olduğu gibi fazlalığında da hepatositler üzerinde zararlı etkiler gösterebilmektedir (Ma vd., 2022). Bunun nedeni, aşırı bakırın karaciğer fonksiyonunu bozabilecek reaktif oksijen oluşumuna katkıda bulunma potansiyeline sahip olmasıdır (Aigner, 2014).

Düşük D vitamini seviyeleri NAYK hastaları arasında yaygındır (Eliades vd., 2013; Wang vd., 2015a) ve azalmış D vitamini seviyeleri NAYK hastalığı ile sonuçlanabilmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer şiddeti ve insidansının hipovitaminoz D ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Hariri ve Zohdi, 2019). D vitamini takviyesi bu hastalarda NAYK patogeneğinde rol oynayan inflamasyonu ve insülin direncini azaltabilmektedir (Hariri ve Zohdi, 2019). Vücuttaki hem azalmış hem de artmış demir seviyeleri karaciğer hasarına, lipid peroksidasyonuna ve NAYK şiddetinin artmasına sebep olabilmektedir (Kowdley, 2016; Pickett-Blakely vd., 2018). Selenyum da NAYK hastalığı için önemli bir diğer mineraldir. Selenyum fazlalığı NAYK hastalığının şiddetini artırabilmektedir (Pickett-Blakely vd., 2018). Amerika’da yürütülen Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi çalışmasında, serum selenyum seviyeleri ile karaciğer fibrozu arasında ters bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Reja vd., 2020). Aynı hastalarda, C vitamini alımı günlük önerilen alım düzeylerinin altındadır (Licata vd., 2021) ve NAYK hastalığı ile serum C vitamini seviyeleri arasında negatif bir korelasyon bulunduğunu belirtmiştir (Guo vd., 2022). Genel olarak kanıtlar, A, C, D ve E vitaminleri, karotenoidler, çinko, bakır, demir, selenyum ve magnezyum gibi mikro besinlerin antioksidan, antifibrotik, immünomodülatör ve lipoprotektif özellikleri sayesinde NAYK hastalığı üzerinde faydalı etkileri olabileceğini göstermektedir (Berná ve Romero-Gomez, 2020). Dolayısıyla makro besin öğelerinin yanında mikro besinlerdeki dengesizliğin giderilmesi NAYK hastalığının ortaya çıkması ve ilerlemesinin önlenmesi için oldukça önemlidir.

1.6.7. Nutrasötikler

Silimarin, kurkumin, berberin, kuersetin ve resveratrol gibi birçok nutrasötik bileşik de insülin hassasiyeti, inflamasyon, kan lipidleri, karaciğer enzimleri ve hepatik steatoza olan potansiyel olumlu etkileriyle NAYK hastalığı yönetiminde faydalı etkiler gösterebilmektedirler (Cogorno vd., 2023). Özellikle resveratrol, kurkumin ve berberin, nükleer faktör-kappa B aktivasyonunu inhibe ederek ve peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör- γ aktivasyonunu indükleyerek antioksidan ve anti-inflamatuvar özellikler göstermektedir (Ezhilarasan ve Langeswaran, 2024). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı konmuş 2509 hastayı ve 37 randomize kontrollü çalışmayı içeren, 7 farklı doğal ürünün etkilerinin değerlendirildiği bir meta analiz çalışmasında, enginar yaprağı ekstraktının AST, ALT ve LDL-K düzeylerini düşürmede, naringenin trigliserit ve toplam kolesterol düzeylerini düşürmede ve HDL-K düzeylerini yükseltmede en etkili ürün olduğu saptanmıştır (Liu vd., 2024).

Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, Sakata vd., (2013) yüksek konsantrasyonlarda kateşin tüketen NAYK hastalarında vücut yağ yüzdesinde, ALT seviyelerinde ve idrar 8-izoprostan seviyelerinde bir düşüş sağladığını ve kateşinin karaciğer fonksiyonunu ve yağ infiltrasyonunu iyileştirebileceğini göstermiştir. Bir meta analiz çalışmasında NAYK hastalığı tanısı olan kişilerde kateşinlerin, plasebo ile karşılaştırıldığında BKİ'yi önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (Liu vd., 2024).

Bitki türevi bir ksantin alkaloidi olan kafein, NAYK'de karaciğer fibrozisinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Shen vd., 2016). Kafein, hepatik lipid birikimini azaltarak, antioksidan kapasiteyi artırarak ve inflamasyonu baskılayarak NAYK hastalığı riskini azaltabilir (Kalthoff vd., 2010; Zheng vd., 2015). Bir polifenol ve kahve bileşeni olan klorojenik asit klorojenik asidin bağırsak mikrobiyotasını ve glukagon benzeri peptid-1'i düzenleyerek NAYK'yi hafifletebileceği gösterilmiştir (Shi vd., 2021; Yan vd., 2020).

Hücre membranlarının birincil bir bileşeni olan fosfatidilkolin takviyesi de karaciğer fonksiyonunu artırmakta, inflamasyonu azaltmakta ve bağışıklık fonksiyonunu düzenlemektedir (Cao vd., 2016; Lu vd., 2022).

1.7. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Patogenezinde Diyet ile İlişkili Faktörler

Diyet kalitesindeki artışın NAYK hastalığı gelişme riskinde azalmayla ilişkili olduğu bilinmektedir (Najibi vd., 2023; Ramaiah vd., 2024). Diyet kalitesini artırmanın en önemli unsurlarından birisi ise besin çeşitliliğine odaklanmaktır. Besin çeşitliliği artmış diyetlerin cinsiyet, yaş, BKİ, fiziksel aktivite, sigara içme, medeni durum, sosyoekonomik durum ve diyetle enerji alımı gibi karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak NAYK hastalığı olasılığını azalttığı gösterilmiştir (Jahromi vd., 2024). Genel olarak, NAYK hastalığı olan kişilerde kırmızı et ve ürünleri, katı ve sıvı yağlar ile şeker ve tatlı alımı kontrollere veya önerilen miktarlara göre daha yüksek; tam tahıl, meyve ve sebze alımı ise daha düşüktür (Mirmiran vd., 2017). Bu hastalar arasında makro besin öğelerinin bileşimi benzerken, NASH grubunda posa vitamin ve polifenol alımının önemli ölçüde daha düşük olduğu belirlenmiştir (Vitale vd., 2022).

Diyetin enerji yoğunluğu, dışarda yeme ve öğün düzeni gibi beslenme düzeniyle ilişkili kalıplar NAYK patogeneziyle ilişkili risk faktörlerini etkileyerek NAYK hastalığı

riskini artırabilmektedir. Örneğin, dışarda yeme sıklığının artışı besin tüketimi ve enerji alımını artırmakta (Guthrie vd., 2002; Nielsen ve Popkin, 2003) ve obezite ve NAYK hastalığı ile sonuçlanabilmektedir (Ledikwe vd., 2005). Özellikle fast-food tarzı besinlerin tüketimi diyetin enerji yoğunluğunu ve ALT seviyelerini artırarak (Kechagias vd., 2008) insülin direncine sebep olabilmektedir (Pereira vd., 2005). Akşam yemeklerinde çok fazla yemek yeme, gece yemek yeme ve kahvaltıyı atlama gibi beslenme düzeni kalıpları da sıklıkla obezite ve NAYK hastalığı ile ilişkilidir. Gece çalışanların ve vardiyalı çalışanların obezite, metabolik sendrom ve NAYK hastalığı açısından yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir (Lin ve Chen, 2015; Sookoian vd., 2007). Alizadeh vd. (2024), günde “3 öğün ve 3 ara öğün” tüketmenin, “3 öğün”, “kahvaltıyı atlama” ve “akşam yemeğini atlama” gibi öğün düzenlerine kıyasla NAYK hastalığı üzerinde faydalı etkileri olduğunu göstermiştir. Üç ana ve 3 ara öğün düzeni glisemik ve lipid parametrelerinde iyileşme sağlanmış, karaciğer enzimlerinde, steatozda ve fibrozda anlamlı azalma gözlenmiştir (Alizadeh vd., 2024). Öte taraftan, Han vd. (2020) ise toplam enerji, günlük karbonhidrat alımı ve temel besin maddelerinin eksikliğinin; kahvaltı tüketim sıklığı, akşam yemeği tüketimi ve dışarıda yemek yeme sıklığı gibi beslenme alışkanlıklara kıyasla NAYK hastalığı ile daha fazla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışmaların çoğunun nedensel ilişkiler kurmayan kesitsel veya vaka kontrollü olması nedeniyle bu sonuçların genellenebilirliği henüz sınırlıdır (Mirmiran vd., 2017).

1.7.1. Diyetin Asit Yüğü

Asit-baz dengesizliğinin, metabolik bozukluklar ve tüm nedenlere bağlı ölümler için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (Akter vd., 2016; Hejazi vd., 2022). Meyve ve sebze ürünlerine kıyasla daha fazla hayvansal ürün içeren diyetler (Batı tarzı diyet gibi), baz öncüllerine kıyasla daha fazla asit öncülü içeriğine sahiptir ve bu da asit yükünün artışı ile sonuçlanmaktadır (Cordain vd., 2005; Kurtz vd., 1983; Williams vd., 2016). Litetüratürde, adölesan dönemde daha yüksek diyet asit yükünün yalnızca kadınlarda hepatik lipid birikimi ile ilişkili olduğu (Krupp vd., 2012), diyet kaynaklı asit yükü ile NAYK hastalığı arasında küçük bir ilişki olduğu (Chan vd., 2015) ve asidik beslenme düzeni ile NAYK hastalığı gelişimi arasında doğrusal olmayan bağımsız bir ilişki olduğuna yönelik kanıtlar bulunmaktadır (Alferink vd., 2019b). Prospektif bir çalışmada, genç yetişkin kadınlarda yüksek diyet asiditesi ile hepatik enzimler, hepatik steatoz indeksi ve yağlı karaciğer indeksi arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Krupp vd., 2012). Bir vaka kontrol

çalışmasında ise asit-baz yönünden dengeli bir beslenme düzeninin daha düşük NAYK hastalığı riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Emamat vd., 2023).

Diyetin asit yükü ile NAYK hastalığı arasındaki ilişkinin özellikle diyet asiditesinin kardiyovasküler hastalıklar risk faktörleri üzerindeki olumsuz etkileriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (Kucharska vd., 2018; Krupp vd., 2012). Bir meta-analiz çalışmasına göre, yüksek diyet asit yükü trigliserit seviyelerinde artış ile ilişkilidir (Abbasalizad Farhangi vd., 2019). Ayrıca, diyet asiditesinin insülin direnci ve T2DM riskinde artışla da ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Emamat vd., 2019). Tüm bunlar, diyet asit yükünün NAYK hastalığı riskini artırabileceğini göstermektedir.

1.7.2. Diyetin İnflamatuvar Yükü

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişimi ve ilerlemesinde interlökin-1 β , interlökin-6, tümör nekrozis faktör- α ve C-reaktif protein (CRP) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin etkili olduğu gösterilmiştir (Auguet vd., 2020; Duan vd., 2022). Besin öğelerinin altı inflamatuvar belirtece (İnterlökin-1 β , interlökin-4, IL-6, interlökin-10, tümör nekrozis faktör- α ve CRP) olan etkilerini araştıran yüzlerce hakemli makalenin değerlendirilmesiyle türetilen Diyet İnflamatuvar İndeksi (Dİİ), diyetin inflamatuvar yükünü ölçmede sıklıkla kullanılmaktadır. Potansiyel karıştırıcılar için ayarlama yapıldıktan sonra dahi 12,410 yetişkinde pro-inflamatuvar yükün karaciğer hastalığının invaziv olmayan belirteçleriyle pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır (Li ve Chen, 2022). Diyetin pro-inflamatuvar yükü arttıkça NAYK hastalığı gelişme olasılığının da arttığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (Ramírez-Vélez vd., 2022; Tyrovolas vd., 2019; Vahid vd., 2018). Dahası, karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak 171,544 katılımcı arasında diyetin pro-inflamatuvar yükü arttıkça NAYK hastalığının şiddetinin de arttığı gösterilmiştir (Petermann-Rocha vd., 2023).

Diyet inflamatuvar indeksinin NAYK hastalığı ile ilişkili olmasında pro-inflamatuvar sitokinlerin inflamasyon, fibroz ve siroz aracısı olarak oynadığı rollerin etkili olduğu düşünülmektedir. Pro-inflamatuvar diyet bileşenleri düşük dereceli sistemik inflamasyonu teşvik ederek NAYK patogeneze katkıda bulunabilmektedir (Kim vd., 2022). Pro-inflamatuvar besin öğelerinin aşırı tüketimi ayrıca karaciğerde daha yüksek trigliserit birikimine katkıda bulunur. Bu durum insülin direnci, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, karaciğer inflamasyonu, pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı ve fibroz gelişimine sebep olabilir (Ullah vd., 2019). Ayrıca diyetin pro-inflamatuvar

yükünün artması NAYK hastalığı gelişimiyle doğrudan ilişkili olan obezite, T2DM ve metabolik sendroma sebep olmaktadır (Alexander vd., 2019). Anti-inflamatuvar bir beslenme düzeninin ise NAYK hastalığı olan yetişkinler arasında NAYK hastalığı şiddet indekslerini, karaciğer enzimlerini, lipid profillerini, antropometrik ölçümleri ve glisemik indeksleri önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (Abdallah vd., 2023). Sonuç olarak diyetin pro-inflamatuvar yükünün artması NAYK hastalığı gelişme riskinde ve hastalık şiddetinde artışla sonuçlanabilmektedir.

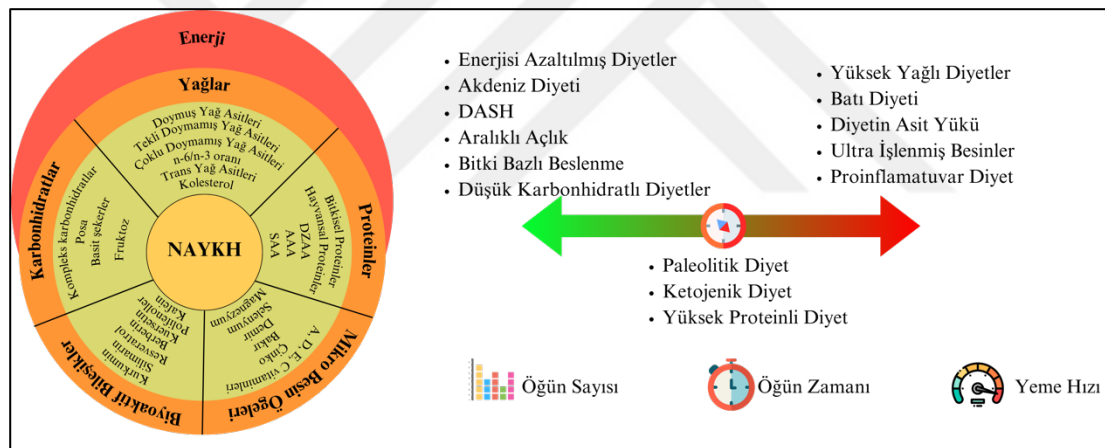
1.7.3. Ultra İşlenmiş Besin Tüketimi

Ultra işlenmiş besinler, endüstriyel süreçlerle yoğun şekilde işlenmiş, yapay katkı maddeleri, tatlandırıcılar ve koruyucular içeren besinlerdir. Ultra işlenmiş besinler, enerji, tuz, şeker (özellikle fruktoz veya yüksek fruktozlu mısır şurubu) ve yağ (özellikle DYA) bakımından yüksek olma eğilimindedir ve besleyici değerleri düşüktür (Monteiro vd., 2018b). Ayrıca, bu besinlerin hazırlanması ve tüketimi çok kolaydır, dayanıklıdır, raf ömürleri uzundur, lezzetlidir ve en önemlisi ucuzdur (Monteiro vd. 2018b). Tüm bu özellikleri son birkaç on yılda ultra işlenmiş besin tüketiminde önemli bir artışa yol açmıştır (Monteiro vd., 2018a). Ultra işlenmiş besinlerin, yüksek gelirli ülkelerde enerji alımının %50'sinden fazlasına, orta gelirli ülkelerde ise %30'u kadarına katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir (Elizabeth vd., 2020).

Ultra işlenmiş besinlerin obezite ve T2DM ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Delpino vd., 2022; Lane vd., 2021). Ultra işlenmiş besinlerin NAYK hastalığı için de potansiyel bir risk faktörü olduğu öne sürülmektedir (Grinshpan vd., 2024). Artmış ultra işlenmiş besin tüketimi, birçok değişken kontrol edildiğinde dahi artmış insülin direnci ve NAYK hastalığı riskinin yanında (Liu vd., 2023) NASH riskini de artırmaktadır (Henney vd., 2023). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için risk faktörü olarak gösterilen besin öğelerini fazlaca içermesinin yanında bu gruptaki besinler, barındırdığı katkı maddeleri, potansiyel endokrin bozucu kimyasallar (Cano vd., 2021) ve ileri glikasyon son ürünleri (Litwinowicz vd., 2021) gibi pro-oksidatif ve pro-inflamatuvar özellikleri yoluyla NAYK gelişimine katkıda bulunmaktadır.

1.8. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Patogenezinde Diyet Modelleri

Günümüzde, NAYK hastalığı için tanımlanmış başarılı bir farmakolojik tedavi bulunmadığından vücut ağırlığı kaybı ve diyet kalitesinde artışın sağlanması ile yaşam tarzında yapılacak olumlu değişiklikler NAYK hastalığı tedavisi ve önlenmesinin temel bileşenleri olarak kabul edilmektedir (EASL vd., 2016). Vücut ağırlığındaki %7-10 kaybın NAYK'deki histolojik değişikliklerde ve NASH'e ilerleyişte iyileşmeyle ilişkili olduğu saptanmıştır (Vilar-Gomez vd., 2017). Enerji kısıtlaması ve yaşam tarzı değişikliği uygulanan ve eşleştirilmiş karaciğer biyopsi örneği alınmış 293 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, göreceli olarak %7-10 vücut ağırlığı kaybının, hastaların %88-100'ünde NAYK hastalığı aktivite skorunu iyileştirdiğini ve %84-90'ında steatohepatitin düzeldiğini göstermiştir (Vilar-Gomez vd., 2015). Dolayısıyla diyet, NAYK hastalığı için kilit bir değiştirilebilir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (George vd., 2018; Ullah vd., 2019). Çeşitli diyetlerin NAYK hastalığı ile olan ilişkisi Şekil 1.5'te özetlenmiştir.



AAA: Aromatik Amino Asitler, DASH: Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımı, DZAA: Dalılı Zincirli Amino Asitler, n-3: omega-3, n-6: omega-6, SAA: Sülfürlü Amino Asitler

Şekil 1.3. Diyetlerin NAYK hastalığı ile ilişkisi

1.8.1.Yüksek Yağlı Diyetler

Yetişkinlerde günlük enerji alımının %20-35'inin yağlardan gelmesi önerildiğinden (Vannice ve Rasmussen, 2014), toplam enerjinin en az %35'inin yağlardan sağlandığı beslenme düzenleri yüksek yağlı diyetler olarak sınıflandırılmaktadır. Çalışmalar, yüksek yağ tüketiminin NAYK hastalığı patogenezinde rol oynadığını (Mells vd., 2015; Velázquez vd., 2019) ve uzun süreli yüksek yağlı diyetin NAYK hastalığı gelişimini desteklediğini

göstermektedir (Green ve Hodson, 2014; Mells vd., 2015; Parks vd., 2017; Velázquez vd., 2019). Fazla kilolu kadınlarda iki haftalık izokalorik yüksek yağlı diyet (toplam enerjinin %56'sı yağ) sonrasında karaciğer yağı %35 artmıştır (Westerbacka vd., 2005). Sağlıklı erkeklerde üç günlük yüksek yağlı-yüksek enerjili diyet, trigliserit ve esterleşmemiş yağ asidi konsantrasyonlarında ve hepatik trigliseritlerde büyük artışlara neden olmuştur (van der Meer vd., 2008). Tek bir enerji yoğun yüksek yağlı öğünün dahi sağlıklı kişilerin karaciğerinde lipid birikimine neden olabileceği gösterilmiştir (Lindeboom vd., 2015). Zayıf ve sağlıklı bireylerde DYA kaynağı olan palm yağının tüm vücut, hepatik ve adipoz doku insülin duyarlılığını azalttığı; hepatik trigliserit birikimini artırdığı saptanmıştır (Hernández vd., 2017). Doymuş yağ asidi bakımından zengin uzun süreli hiperkalorik bir diyet, karaciğer yağ içeriğinde %50 oranında belirgin bir artışa sebep olurken, n-6 ÇDYA'ların fazla kilolu insanlarda karaciğer yağlanmasını azalttığı saptanmıştır (Rosqvist vd., 2019). Yüksek yağlı diyet ile obezite indüklenen ratlar, 3 gruba ayrılıp yüksek yağlı, yüksek yağlı+n-6 ve yüksek yağlı+n-3 olarak beslenmeye devam ettirildiklerinde, yüksek yağ ve yüksek yağ+n-6 gruplarında vücut ağırlığı ve kütlesi artmaya devam ederken, benzer enerji alımına rağmen yüksek yağ+n-3 grubunda vücut ağırlığı ve yağ kütlesi azalmıştır (Hao vd., 2023). Yüksek yağ ve yüksek yağ+n-6 gruplarında insülin direnci ve steatoz gözlenirken, yüksek yağ+n-3 grubunda bu etkiler gelişmemiştir. Dahası, yüksek yağ+n-6 grubunda hepatik lipogenez genleri yukarı regüle olurken, yüksek yağ+n-3 grubunda bu genler aşağı regüle olmuştur (Hao vd., 2023). Genel olarak yüksek yağlı diyetler, özellikle başlıca yağ kaynağı DYA olduğunda veya n-6/n-3 oranı arttığında, NAYK hastalığı ile ilişkili endoplazmik retikulum stresi, otofajinin bozulması, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, hepatoselüler apoptoz, bağırsak mikrobiyota dengesizliği, mikroRNAların düzensizliği ve inflamatuvar yanıtta artışa sebep olmaktadır (Lian vd., 2020).

1.8.2. Batı Tarzı Diyet

Batı tarzı diyet, tipik olarak yüksek oranda hayvansal kaynaklı besinler, rafine tahıllar, basit ve eklenti şeker içeren enerji yoğunluğu yüksek yiyecek ve içecekler ile besin değeri düşük olan işlenmiş besinlerin fazla; meyve, sebze ve tam tahıl gibi sağlıklı besinlerin tüketiminin ise düşük olduğu bir beslenme tarzıdır (Christ vd., 2019). Dolayısıyla bu beslenme tarzı, içerisinde NAYK için risk oluşturan birçok faktörü barındırmaktadır. Bir meta-analiz çalışması, batılı beslenme düzeninin NAYK hastalığı riskini %56 oranında artırabileceğini göstermiştir (Hassani vd., 2021).

İşlenmiş şekerler ve yağlar, beyaz ekmek, rafine tahıllar, meşrubatlar ve şekerlemeleri içeren Batı beslenme düzeni, fazla enerji ve fruktoz gibi büyük miktarlarda şeker sağlanması yoluyla, postprandiyal plazma glukozu ve insülin seviyelerinin hızla artmasına neden olabilmektedir (Assy vd., 2008; Dekker vd., 2010; Oddy vd., 2013). Tipik bir Batı tarzı diyet, obezite ve ilgili metabolik bozuklukların gelişiminde rol oynayan yüksek n-6/n-3 oranı ile karakterizedir (Simopoulos, 2016). Bu diyet hem bağırsak mikrobiyotasında hem de bağışıklık sisteminde kritik değişikliklere yol açarak bağırsak bütünlüğünü olumsuz yönde etkilemekte ve böylece lokal ve sistemik kronik inflamasyonu teşvik etmektedir (García-Montero vd., 2021). Batı tarzı diyet, hepatik esansiyel yağ asitlerinde azalma, inflamasyon belirteçlerinde artış, oksidatif stres, steatoz ve fibrozla ilişkilendirilmiştir (Spooner vd., 2023). Batı tarzı diyetin bu etkileri NAYK hastalığı riskinde artışla ilişkili olduğu gibi hastalık prognozunu da kötüleştirebilmektedir.

1.8.3. Yüksek Proteinli Diyetler

Yüksek proteinli diyetler, artan tokluk, vücut ağırlığı kaybı ve enerji kısıtlamasına rağmen yağsız kütlenin korunması gibi faydalara sahiptir (Leidy vd., 2015). Kesin bir tanımlı olmamakla beraber bu diyetlerdeki protein içeriği enerji alımının %21-47'sini oluşturmaktadır (Whittaker, 2023). Yüksek proteinli diyetlerin, ratlarda normal bir protein diyetine kıyasla hepatik lipid birikimini azaltabildiği ve enerji kısıtlamasıyla birleştirildiğinde bu etkisinin arttığı gözlenmiştir (Margolis vd., 2016). Bu bulgulara benzer şekilde, enerji kısıtlaması olmaksızın protein takviyesinin insanlarda BKİ'yi etkilememesine rağmen intrahepatik yağı azalttığı gösterilmiştir (Bortolotti vd., 2009, 2011; Theytaz vd., 2012). Xu vd. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, farklı miktarda protein içeriğine sahip hipokalorik bir diyet uygulayan hastalarda hepatik yağda farklı miktarda azalmalar olduğu saptanmıştır. Protein açısından zengin bir diyet tüketenlerde (diyetteki toplam günlük enerjinin yaklaşık %30'u) karaciğer yağında %43'lük bir azalma; orta düzeyde bir protein içeriği (toplam günlük enerjinin yaklaşık %20'si) olan diyetle %37'lik bir azalma sağlanırken; protein bakımından düşük bir diyetle (günlük enerjinin yalnızca %10'u) karaciğer yağında herhangi bir azalma gözlenmemiştir (Xu vd., 2020). Protein alımının toplam enerjinin %25'inden sağlanmasının mitokondriyal aktiviteyi ve yağ asidi beta-oksidasyonunu uyarak karaciğer yağını azalttığını ve yan etkilere sebep olmadığı gösterilmiştir (Arciero vd., 2008). Yüksek proteinli diyetlerin etkisi her zaman olumlu değildir. Yüksek proteinli diyet tüketen bireylerde NAYK hastalığı prevalansının arttığı (Alferink vd., 2019a) ve histolojik bulguların daha şiddetli olduğu görülmüştür (Lang vd,

2020). Bu durumda tüketilen protein kaynağının etkisi olabileceği düşünülmektedir. Hayvansal protein bakımından zengin diyet tüketen bireylerde, özellikle de fazla kilolu hastalarda NAYK hastalığı gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Zelber-Sagi vd., 2007).

1.8.4. Aralıklı Açlık Diyetleri

Aralıklı açlık, günün veya haftanın belirli zamanlarında enerji kısıtlaması sağlamak için besin tüketimini sınırlandıran diyet yaklaşımlarını ifade etmektedir (Morales-Suarez-Varela vd., 2021). Popüler aralıklı açlık diyetleri, günlük zaman kısıtlı beslenmeyi (16-24 saat açlık gibi) veya haftada 2 ile 4 gün (veya daha fazla) aralıklı tam gün açlığı içermektedir. Bazı düzenlerde açlık günlerinde 500-700 kalori alımına izin verilmektedir. Aralıklı açlık diyetlerinin obezitesi olan hastalarda vücut ağırlığını, kardiyovasküler risk faktörlerini ve insülin direncini azaltmada iyi sonuçlar gösterdiği bilinmektedir (Trepanowski vd., 2017). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı bulunan 417 hastayı kapsayan altı çalışmanın meta-analizinde, aralıklı açlık müdahalesinin BKİ, vücut ağırlığında ve karaciğer enzimlerinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Yin vd., 2021). Dolayısıyla aralıklı açlık, NAYK hastalığı için de potansiyel bir terapötik yaklaşım olabilir.

Cai vd. (2019) aralıklı açlığın NAYK'si olan bireyler için etkili ve iyi tolere edilen bir strateji olduğunu, aralıklı açlığın sadece dört hafta sonra >%5 vücut ağırlığı kaybı ve dislipidemide iyileşme ile ilişkili olduğunu ancak bunun karaciğer fibrozunun derecesini etkilemediğini bildirmiştir. Johari vd. (2019), sekiz hafta boyunca açlık günlerinde enerji ihtiyacının %30'unun kısıtlandığı aralıklı açlık uygulanan NAYK hastalarında, normal diyetlerini tüketen hastalarla karşılaştırdığında daha fazla vücut ağırlığı kaybı, hepatik steatoz derecesinde daha fazla azalma ve karaciğer fibrozunda iyileşme geliştiğini belirlemiştir. Aralıklı açlık, düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyet veya standart bakımın (rutin yaşam tarzı tavsiyeleri) etkilerini inceleyen randomize kontrollü bir çalışmada hem aralıklı açlık diyetinin hem de düşük karbonhidrat yüksek yağlı diyetin vücut ağırlığında ve hepatik steatozda standart bakıma göre daha fazla azalma sağladığı gösterilmiştir (Holmer vd., 2021). Zaman-sınırlı beslenmenin de NAYK'si olan hastalarda enerji alımında değişiklik olmamasına rağmen hepatik steatozu, vücut ağırlığını ve bel çevresini azalttığı belirlenmiştir (Feehan vd., 2023). Genel olarak aralıklı açlık müdahaleleri bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, hepatik otofaji, inflamatuvar yanıtlar, karaciğer fonksiyonel enzimleri, hepatik steatoz, adipoz doku kahverengileşmesi, adipokinler, sirkadiyen ritim, lipid profiller ve vücut

kompozisyonu mekanizmaları üzerinden NAYK hastalığı için faydalı etkiler göstermektedir (Mirrazavi ve Behrouz, 2024).

1.8.5. Düşük Karbonhidratlı Diyetler ve Ketojenik Diyet

Düşük karbonhidratlı diyetler, karbonhidrat miktarının kısıtlandığı ve toplam enerji alımındaki protein ve yağ yüzdesinin arttığı bir diyet türüdür. Karbonhidrat içeriği, toplam günlük enerji alımının %26'sından veya 130 g/gün'den azdır (Oh vd., 2024). Ketojenik diyetlerde ise karbonhidrat alımı günde 20-50 g'ın altına düşürülür veya günlük enerji alımının %10'undan daha azını oluşturur (Kirkpatrick vd., 2019). Ketojenik diyet müdahalesinin çok düşük kalorili bir diyet ile (< 800 kkal/gün) uygulandığı bir formu da bulunmaktadır (Kirkpatrick vd., 2019).

Karbonhidrat kısıtlı diyet uygulayan hastalarda, karaciğer trigliseritlerinde belirgin bir düşüş olduğu gösterilmiş olsa da (Bian vd., 2014; Browning vd., 2011; Haghighatdoost vd., 2016) birçok çalışmada, özellikle uzun dönemde, düşük karbonhidratlı diyetlerin herhangi bir ek avantajı olmadığı belirtilmiştir. Tip 2 diyabeti olan hastalarda, enerji kısıtlanması uygulanmayan düşük karbonhidratlı veya yüksek karbonhidratlı diyet müdahalesinin NAYK açısından bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir (Hansen vd., 2023). Düşük karbonhidratlı diyetlerle düşük yağlı diyetlerin karşılaştırıldığı bir meta analizde de iki diyet arasında hepatik yağ azalması ve karaciğer parametrelerindeki iyileşmeler açısından bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (Ahn vd., 2019). Bir meta-analiz çalışması, hem orta düzeyde karbonhidrat içeren hem de düşük/orta miktarda yağ içeren diyetlerin ALT ve AST seviyelerini düşürerek karaciğer fonksiyonu üzerinde benzer bir yararlı etkilerinin olduğunu göstermiştir (Katsagoni vd., 2017).

Ketojenik diyetler, NAYK hastalığı tedavisinde olumlu etkiler göstermektedir (Watanabe vd., 2020). Luukkonen vd. (2020) da ketojenik diyetin intrahepatik yağ birikimini azaltabileceğini ve insülin direncinde iyileşme sağladığını bildirmiştir. Ketojenik diyet aynı zamanda seramid ve diaçilgliserol gibi zararlı lipid metabolizması ürünlerinin azalması ile ilişkilidir (Jani vd., 2022). Ketojenik diyete benzer şekilde çok düşük kalorili ketojenik diyetler de vücut ağırlığında kayıp ve hepatik steatozda iyileşme sağlamaktadır (Sripongpun vd., 2022). Çok düşük kalorili ketojenik diyet müdahalesi, standart düşük kalorili diyetlere kıyasla vücut ağırlığı, visceral adipoz doku ve karaciğer yağında daha fazla azalma sağlamıştır (Cunha vd., 2020). Obezitesi ve metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik

karaciğer hastalığı olan kişilerle yürütülmüş 8 haftalık bir çalışmada, çok düşük kalorili ketojenik diyet müdahalesinin karaciğer yağlanması ve fibrozda azalmayla ilişkili olduğu saptanmıştır (De Nucci vd., 2023). Obezitesi olan kişilerde yapılan 3 aylık bir müdahalede ilk grup enerjisi kısıtlı (1100 kkal/gün) ve düşük karbonhidratlı (<50 g/gün) bir diyet tüketirken, ikinci gruba izokalorik yüksek karbonhidratlı bir diyet (>180 g/gün) müdahalesi uygulanmıştır. Düşük karbonhidrat diyetindeki hastalarda intrahepatik trigliseritlere neredeyse %30'luk bir azalma gözlenirken yüksek karbonhidratlı diyet grubunda sadece %10'luk bir azalma gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda ise iki gruptaki intrahepatik trigliserit azalmasının benzer olduğu (%40-50 azalma) saptanmıştır (Kirk vd., 2009). Hepatik yağ içeriğindeki azalmanın çok düşük kalorili ketojenik diyet müdahalesinden mi yoksa genel olarak vücut ağırlığı kaybından mı kaynaklandığını belirlemek zor olsa da Mardinoglu vd. (2018), enerji kısıtlaması olmaksızın <30 g/gün karbonhidrat tüketmeleri istenen NAYK hastalarında %1,8'lik minimum vücut ağırlığı kaybına rağmen hepatik yağ içeriğinde %43,8'lik önemli bir azalma gözlemlemişlerdir. Bunun yanında, çeşitli hayvan ve klinik çalışmalarında bu diyetin potansiyel riskleri de gösterilmiştir. Obezite ve NAYK hastalığı indüklenen rat modellerinde, uzun süreli ketojenik diyet müdahalesinden sonra hepatik mitokondriyal disfonksiyon gelişebileceği bildirilmiştir (Muyyarikkandy vd., 2020). Bir vaka çalışmasında ise akut olarak kötüleşen hiperlipidemi ve karaciğer enzimlerinde yükselme risklerinin olduğunu bildirilmiştir (Anekwe vd., 2020). Bu nedenle, mevcut klinik araştırma sonuçlarına dayanarak, NAYK hastalığı tedavisinde ketojenik diyetin güvenli kullanımı daha fazla araştırma yapılmasını gerektirmektedir.

1.8.6. Paleolitik Diyet

Avcı-toplayıcı veya Paleo diyeti olarak da bilinen Paleolitik diyet modeli, Paleolitik Çağ'da avcı-toplayıcı olarak yaşayan insanların diyetlerini örnek alır ve yabani bitki besinleri gibi çok çeşitli meyve, kuruyemiş ve sebzeden oluşan, ağırlıklı olarak bitkisel besinlere dayalı bir beslenme olarak karakterize edilmektedir. Yüksek miktarda kalsiyum ve diğer mineraller, yağsız et ve süt ürünleri içerirken şeker ve tuz oranı düşüktür (Konner ve Eaton, 2010). Besin profili düşünüldüğünde Paleolitik diyet, NAYK hastalığının önlenmesi ve tedavisinde potansiyel faydalara sahip olabileceği düşünülmektedir (Moore vd., 2020). Frączek vd. (2021) randomize klinik araştırmaları içeren bir meta-analiz çalışması, Paleolitik diyetin kısa süreli tüketimde bile kan basıncını normalleştirmeye, lipid profilini iyileştirmeye, toplam kolesterol, trigliserit ve LDL-K'de azalma ve HDL-K'de ve insülin duyarlılığında artış; vücut ağırlığı ve yağ kütlesinde azalış sağladığını göstermiştir. Paleolitik

diyet tüketimi, NAYK riskinde de azalmayla ilişkilendirilmiştir (Sohouli vd., 2022). Obezitesi olan postmenopozal kadınlarda, 6 aylık Paleolitik diyetten sonra düşük yağlı diyet ile karşılaştırıldığında karaciğer yağının daha fazla azaldığı gösterilmiştir. Hepatik insülin duyarlılığının da düzeldiği bildirilmiştir (Otten vd., 2016). Bununla beraber 24 aydan sonra karaciğer yağı hala düşük olsa da hepatik insülin duyarlılığının 6 ila 24 ay arasında karaciğer yağ içeriğinden bağımsız olarak gerilediği belirtilmiştir (Otten vd., 2016).

1.8.7. Akdeniz Diyeti

Akdeniz diyeti, yüksek miktarda TDYA ile karakterize edilen, toplam yağın günlük enerji tüketiminin %30-40'ını oluşturduğu (Plaz Torres vd., 2019) ve meyve ve sebzeler, balık, tam tahıllar, baklagiller ve zeytinyağına dayanan bitki bazlı bir diyet olarak tanımlanmaktadır. Akdeniz diyeti, insülin direnci ve lipid konsantrasyonlarını azaltarak metabolizmayı iyileştirebilir, steatozun gerilemesini indüklemekte ve kardiyovasküler olayları önemli ölçüde azaltabilmektedir (Esposito vd., 2013; Estruch vd., 2013; Plaz Torres vd., 2019; Sberna vd., 2018). Ryan vd. (2013) NAYK hastalarında izokalorik Akdeniz diyeti ve düşük yağlı diyetin etkinliğini karşılaştırıldığı 6 haftalık randomize kontrollü çalışmasında, iki grubun vücut ağırlığında değişim gözlenmemesine rağmen, Akdeniz diyeti grubunda karaciğer yağında anlamlı bir göreceli azalma ve insülin duyarlılığında anlamlı bir iyileşme geliştiğini bildirmiştir. Kontogianni vd. (2014), biyopsi ile doğrulanmış NASH hastalarında Akdeniz diyetine uyumun, daha düşük derecede karaciğer yağlanması ve insülin direnci ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu belirlemiştir. Akdeniz diyetinin NAYK hastalarında vücut ağırlığı kaybı olmadan bile hepatik yağ azalttığı ve hepatik insülin duyarlılığını iyileştirdiği gösterilmiştir (Abenavoli vd., 2014). Bir meta-analizde, Akdeniz diyetinin NAYK hastalığı gelişme riskini %23 oranında azaltabileceği belirlenmiştir (Hassani vd., 2021). Tüm bu sebeplerle Akdeniz diyeti, NAYK hastalarının tedavisi için etkili ve güvenli bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

1.8.8. Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet (DASH) Yaklaşımı

"Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımı" diyeti sebze, meyve, tam tahıllar, az yağlı süt ürünleri, balık, kümes hayvanları, kabuklu yemişler ve baklagiller açısından zengin ancak sodyum, toplam yağ, doymuş yağ, kolesterol ve ilave şeker alımının düşük olmasına vurgu yapan bir beslenme modelidir. Bu diyet modeli, insülin direnci ve dislipidemide doğrudan faydalı bir rol oynayarak T2DM (Liese vd., 2009), kardiyovasküler

hastalıklar (Fung vd., 2008) ve NAYK hastalığı (Razavi vd., 2016) dahil olmak üzere birçok metabolik bozukluk üzerinde faydalı etkiler göstermektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı riski ile DASH'ye uyum arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır (Hekmatdoost vd., 2016; Xiao vd., 2020). Bu diyetin 12 haftalık müdahalesinin steatozun ve karaciğer enzimlerindeki iyileşmenin yanında hepatik fibrozda da azalmayla ilişkili olduğu bulunmuştur (Sangouni vd., 2024). Razavi vd. (2016) NAYK hastaları arasında DASH diyetinin etkisini değerlendirdikleri randomize kontrollü bir çalışmada, 8 haftalık DASH müdahalesinden sonra hepatik steatoz ve karaciğer enzimlerinde önemli bir azalma olduğunu saptamıştır. Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımı'nda meyve, sebze, tam tahıl tüketiminin yüksek olması ve diyetin anti-inflamatuvar profili NAYK hastalığına karşı başlıca koruyucu mekanizmalarıdır (Akhlaghi, 2019).

1.8.9. Bitkisel Bazlı Diyetler

Günümüzde bitkisel temelli beslenme yaklaşımları sürdürülebilirlik ve kronik hastalık riskini azaltma gibi faydaları nedeniyle oldukça dikkat çekmektedir (Willett vd., 2019). Sağlıklı bitki temelli besinlerin yüksek tüketimi aynı zamanda daha düşük NAYK hastalığı prevalansı ve karaciğer yağ içeriği ile de ilişkilendirilmiştir (Alferink vd., 2020; Zelber-Sagi vd., 2017). Bununla birlikte, rafine tahıllar, meyve suları ve şekerle tatlandırılmış içecekler de dahil olmak üzere daha az besin ögesi yoğunluğuna sahip bitkisel besinler daha yüksek NAYK hastalığı riski ile ilişkili olduğundan, tüm bitki bazlı besinler NAYK hastalığı için faydalı değildir (Lee vd., 2022; Park vd., 2022; Yang vd., 2022). Hayvansal besinlere dayalı diyetin NAYK hastalığı prevalansı üzerindeki kötüleştirici rolü, sağlıklı bitkisel besinlerin tüketilmesi ile oldukça benzerdir (Kouvari vd., 2022). Bu sebeple, farklı kalitedeki bitki temelli diyetleri ayırt etmek için üç farklı parametreyi içeren bir bitki temelli diyet indeksi geliştirilmiştir: Tüm bitkisel besinlerin alımını vurgulayan bitki temelli diyet indeksi (Plant Based Diet Index-PDI); tam tahıllar, sebzeler, kabuklu yemişler, baklagiller, kahve ve çay gibi sağlıklı bitki bazlı besinlerin daha fazla tüketilmesini vurgulayan sağlıklı bitki bazlı diyet indeksi (Healthy Plant Based Diet Index-hPDI) ve çeşitli kronik hastalık risklerinin artmasıyla ilişkili olarak daha az tüketimi önerilen bitki bazlı besinleri vurgulayan sağlıklı bitki bazlı diyet indeksi (Unhealthy Plant Based Diet Index-uPDI) (Satija vd., 2016). Daha düşük genel PDI ve hPDI ve daha yüksek uPDI'nin daha yüksek karaciğer yağ içeriği ve NAYK hastalığı prevalansı ile ilişkileri bildirilmiştir (Bhupathiraju vd., 2022; Mazidi ve Kengne, 2019). Bitki bazlı diyetlerin, özellikle de sağlıklı bitki bazlı diyetlerin daha fazla alımının daha düşük NAYK hastalığı riski ve

karaciğer yağ içeriği ile ilişkili olduğu, daha yüksek uPDI'nin ise artan NAYK hastalığı riski ve daha yüksek karaciğer yağ içeriği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Lv vd., 2023). Bu indekslerin tüketimleri açısından en düşük beşte birlik dilime kıyasla, genel PDI, hPDI ve uPDI'nin en yüksek beşte birlik dilimindeki katılımcıların sırası ile %22 daha düşük, %26 daha düşük ve %24 daha yüksek NAYK hastalığı riskine sahip olduğu belirlenmiştir (Lv vd., 2023). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nde 18,345 katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada, yağlı karaciğer indeksine dayalı olarak NAYK hastalığı teşhisi konulan en yüksek beşlik ile en düşük beşlik karşılaştırıldığında, genel PDI, hPDI ve uPDI için sırası ile %21 daha düşük, %24 daha düşük ve %34 daha yüksek NAYK hastalığı riski olduğu gösterilmiştir (Mazidi ve Kengne, 2019). Bununla birlikte, 3,900 katılımcı üzerinde yapılan başka bir çalışmada, sadece hPDI ile düşük NAYK hastalığı prevalansı ile anlamlı bir ilişki gösterilmiş; uPDI ile NAYK hastalığı arasındaki pozitif ilişki, BKİ için düzeltmeler yapıldıktan sonra büyük ölçüde önemsiz hale gelmiştir (Li vd., 2022e).

Bitki temelli diyetler, bitkilerin ve bitkilerden elde edilen besinlerin yüksek tüketimini ve hayvansal kaynaklardan elde edilen besinlerin düşük alımını vurgularken; vejetaryen ve vegan diyetler, bazı veya tüm hayvansal ürünlerden değişen seviyelerde uzak durma ile karakterizedir. Vejetaryen diyetler ile NAYK hastalığı riski ve ilerlemesi arasındaki ilişkiyi geniş bir yetişkin kohortunda araştıran bir çalışmada, vejetaryen diyetlerin daha düşük bir NAYK hastalığı prevalansı ile ilişkili olduğunu saptanmış, ancak bu ilişkinin BKİ ve T2DM için düzeltme yapıldıktan sonra azaldığı gösterilmiştir (Li vd., 2024b). Başka bir çalışmada da vejetaryen diyetlerin, muhtemelen daha düşük BKİ nedeniyle yağlı karaciğer ile koruyucu bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (Chiu vd., 2018). Vejetaryen diyetler aynı zamanda daha az belirgin karaciğer fibrozisi ile ilişkilidir (Chiu vd., 2018). Vegan diyetlerin insülin direnci, glisemik kontrol, dislipidemi ve hipertansiyon dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir (Barnard vd., 2006). Vegan diyetine odaklanan yeni bir çalışmada ise katılımcıların vücut ağırlığında, BKİ'de, ALT ve AST gibi karaciğer enzimlerinin seviyelerinde önemli düşüşler olduğu belirlenmiştir (Chiarioni vd., 2021).

Bitkisel besinlerin bu etkileri, sağlıklı bitki bazlı besinler bakımından zengin bir diyet ile beraber posa, flavonoidler, kafein, fitosteroller ve bitki proteinlerinin daha yüksek oranda alınmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Sağlıklı bitki bazlı diyetlerin metabolik sağlığa katkıda bulunabileceği çeşitli mekanizmalar arasında gelişmiş glisemik kontrol, gelişmiş insülin duyarlılığı ve azalmış kronik inflamasyon yer alır, böylece genel

kardiyo-metabolik risk faktörlerini iyileştirir ve sonuç olarak NAYK hastalığı riskini azaltır (Kahleova vd., 2017; Yokoyama vd., 2017). Bitkisel besinlerin çoğunun yüksek posa içeriğiyle birlikte düşük enerji yoğunluğu, NAYK gelişme olasılığını daha da azaltabilmesinin yanında vücut ağırlığı yönetimini sağlayarak hastalığın ilerlemesini azaltabileceği belirtilmektedir (Dorosti vd., 2020). Bitki bazlı diyetlerin NAYK hastalığını iyileştirebileceği bir başka mekanizma da bağırsak mikrobiyomu ve bağırsak-karaciğer eksenindeki iyileşmelerdir (Duarte vd., 2019). Sağlıklı bir bitki bazlı diyet, posa ve polifenollerin metabolizmasını kolaylaştıran ve safra asitleri, kolin, L-karnitin ve amino asitlerin metabolizmasını engelleyen bir bağırsak mikrobiyal ortamını teşvik ederek kardiyo-metabolik risk profilini iyileştirebilir ve karaciğer yağlanmasının ilerlemesini tersine çevirebilir (Duarte vd., 2019). Son olarak, sağlıklı seçimler içeren bitki bazlı diyetler, diğerlerinin yanı sıra, yetişkinlerin vücut ağırlığı kontrolünü doğrudan etkileyen daha iyi iştah kontrolü ile ilişkilidir ve bu da insülin direnci ve karaciğer yağ birikimi dahil olmak üzere birçok metabolik yolla ilgilidir (Di Mauro vd., 2021; Tuccinardi vd., 2021).

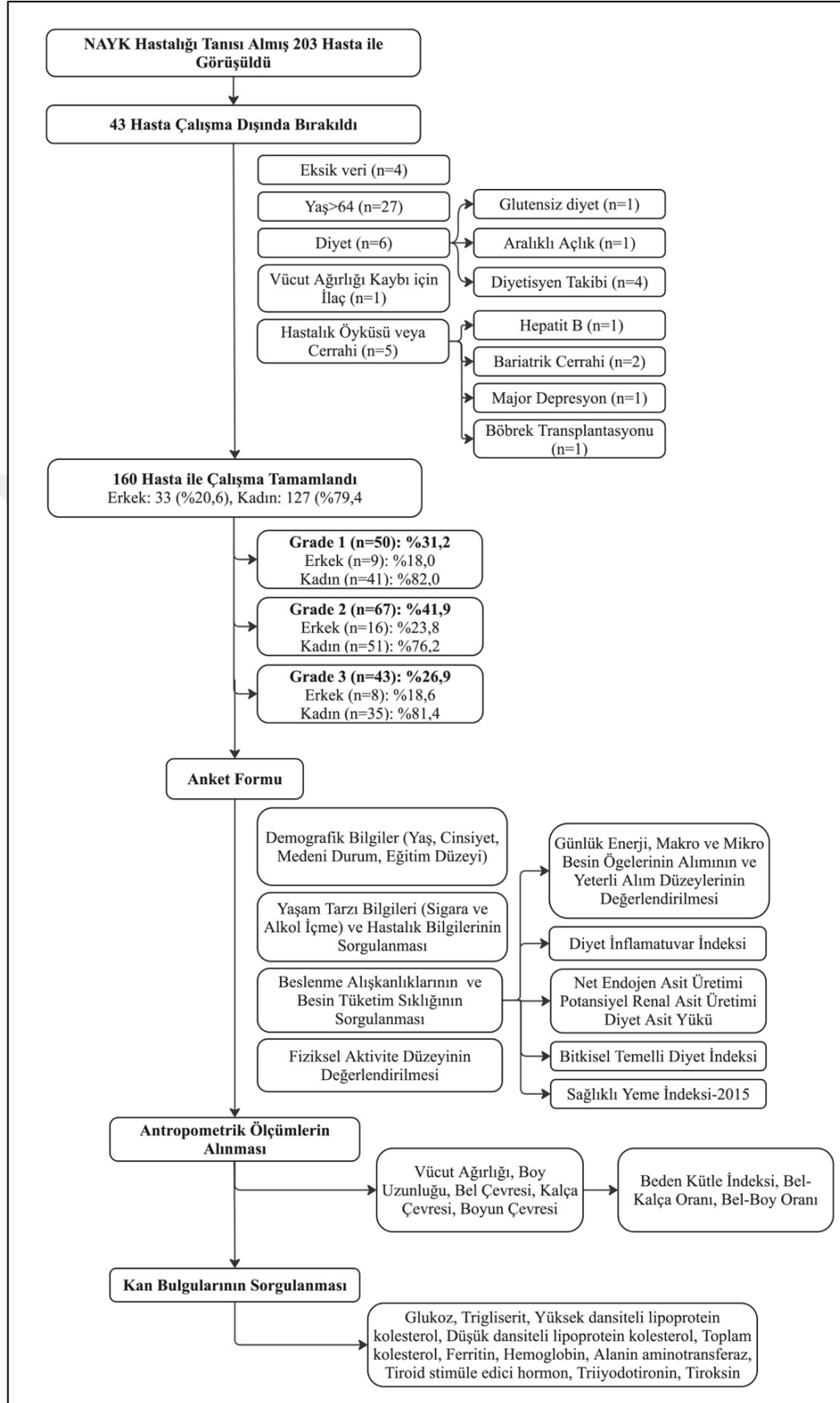
Bu çalışmanın amacı, NAYK hastalarında çeşitli diyet ile ilişkili risk faktörlerinin NAYK hastalığı şiddetiyle ilişkisini değerlendirmektir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırmanın Planlanması ve Seyri

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında diyetle ilgili faktörlerin karaciğer yağlanma derecesi ile ilişkisini araştırmak amacıyla planlanmış bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalığı Polikliniğine başvuran ve NAYK hastalığı tanısı almış olan yetişkin bireyler ile yürütülmüştür. Karaciğer yağlanması için en önemli diyetel risk faktörlerinden enerji (kkal) alımı için Gürsoy'un (2023) çalışması referans alındığında ise, grade 1, grade 2 ve grade 3 hastaların günlük enerji alımlarının farklılığına göre F testi için etki büyüklüğü G*Power yazılımında $d=0,53$ olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada, daha küçük etki büyüklükleri arasındaki farkı saptayabilmek için G*Power yazılımı ile yapılan güç testi sonucunda %80 güç, %5 hata payı, $d=0,3$ ve üç grup karşılaştırması için örneklem büyüklüğünün en az 111 olması gerektiği belirlenmiştir. Araştırma için gerekli izin Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (709044504/177) alınmıştır (Ek-1). Araştırmaya dahil edilen hastalara çalışmanın amacı araştırmacı tarafından anlatıldıktan sonra sözlü ve yazılı onamları alınmıştır (Ek-2).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı ultrason ile görüntüleme yöntemi ile karaciğerinde %5'ten fazla yağ birikimi doğrulanmış ve karaciğer yağlanmasının sekonder sebeplerinin dışlanmasıyla konulmuştur. Non alkolik yağlı karaciğer tanısı almış hastalar karaciğer yağlanma derecelerine göre grade 1 (%5-33 yağlanma), grade 2 (%33-66 yağlanma) ve grade 3 (>%66 yağlanma) olarak gruplandırılmıştır (Qayyum vd., 2012). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısının doğrulanması, derecelendirilmesi ve hastaların araştırmaya yönlendirilmesi ilgili poliklinikteki endokrinoloji uzmanı doktor tarafından gerçekleştirilmiştir. Nisan 2022-Nisan 2024 tarihleri arasında toplam 203 hasta ile görüşülmüş, dahil edilme ve dışlama kriterlerine dayanarak bu hastaların 160'i araştırmaya dahil edilmiştir. Dahil edilen 160 hastanın 33'ü erkek (%20,6), 127'si (%79,4) kadındır. Grade 1 derecede karaciğer yağlanmasına sahip hastaların sayısı 50 (%31,2), grade 2 derecede karaciğer yağlanmasına sahip hastaların sayısı 67 (%41,9) ve grade 3 derecede karaciğer yağlanmasına sahip hastaların sayısı 43'tür (%26,9). Araştırmanın seyri Şekil 2.1.'de özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Araştırmanın seyri

2.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekildedir:

- 19-64 yaş aralığında olan kadın ve erkekler
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olma
- Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı almış olma
- Pozitif hepatit B yüzey antijeni veya anti-hepatit C virüsü antikoru olmayan
- Alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı olan kişiler
- Karaciğer dekompanseasyonu; hepatosellüler karsinom dahil olmak üzere ölümcül hastalık ve malignite öyküsü olmayan
- Herhangi bir diyet tedavisi almayan kişiler

2.1.2. Dışlama Kriterleri

Çalışma dışında bırakılma kriterleri şu şekildedir:

- Pozitif hepatit B yüzey antijeni veya anti-hepatit C virüsü antikoru
- Aşırı alkol tüketimi (erkeklerde >20 g/gün ve kadınlarda >10 g/gün)
- Karaciğer dekompanseasyonu; hepatosellüler karsinom dahil olmak üzere ölümcül hastalık ve malignite öyküsü olan kişiler
- Tıbbi beslenme tedavisi uygulanan kişiler
- Günlük enerji alımı <800 kkal/gün ve >4000 kkal/gün olan kişiler

2.2. Anket Formu

Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik ve sağlık bilgileri, yaşam tarzı alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları ve besin tüketim sıklıkları anket formu ile toplanmıştır. Sosyodemografik bilgiler hastaların yaşı, cinsiyeti, öğrenim durumu, meslekleri ve medeni durumunun sorgulanmasını kapsamaktadır. Yaşam tarzı alışkanlıkları için sigara ve alkol içme durumu sorgulanmış ve fiziksel aktivite düzeyi Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi Kısa Formu (IPAQ) ile belirlenmiştir. Beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi için öğün sayıları ve besin tüketim sıklığı, sağlık durumunun değerlendirilmesi için hastalık bilgileri sorgulanmıştır. Ayrıca araştırmacı tarafından alınan antropometrik ölçümler ve dosya kayıtlarından sorgulanan kan bulguları da ankete işlenmiştir (Ek-3).

2.2.1. Beslenme Alışkanlıkları ve Besin Tüketiminin Değerlendirilmesi

Hastaların beslenme alışkanlıklarının ve besin tüketimlerinin değerlendirilmesi için hastaların öğün sayıları sorgulanmış ve son 6 aydaki tüketimi değerlendirmek için besin tüketim sıklığı anketi uygulanmıştır. Besin tüketim sıklığında et, yumurta, kurubaklagil, süt ve süt ürünleri, sebze ve meyveler, ekmek ve tahıllar, yağ ve şekerler ve içecek gruplarına ait besinlerin tüketimi sorgulanmıştır. Besinlerin tüketim miktarı ve sıklığının yanında genellikle hangi pişirme yönteminin kullanıldığı da not edilmiştir. Günlük enerji, makro ve mikro besin ögesi tüketim miktarları Beslenme Bilgi Sistemi yazılımında hesaplanmıştır. Amino asitler değerlendirilirken lösin, izolösin ve valin alımlarının toplamı dallı zincirli amino asitler; fenilalanin, tirozin ve triptofanın toplamı aromatik amino asitler olarak değerlendirilmiştir. Cinsiyet ve karaciğer yağlanma derecesi grupları arasındaki besin öğelerinin alım miktarları arasındaki farklar belirlenirken, günlük enerji alımındaki farklılıkların etkisini azaltmak için makro besin öğelerinden karbonhidrat, fruktoz, sükröz, protein, yağ, doymuş yağ asitleri, tekli doymamış yağ asitleri ve çoklu doymamış yağ asitlerinin diyetten gelen enerji yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Ayrıca vücut ağırlığı başına düşen protein miktarı ve omega-6-omega-3 oranı değerlendirilmiştir. Posa, çözünür posa, çözünmez posa, bitkisel protein, hayvansal protein, elzem amino asitler, metiyonin, aromatik amino asitler, dallı zincirli amino asitler, kolesterol ve mikro besin öğelerinin ise 1000 kkal başına düşen miktarları hesaplanmış ve istatistiksel analizlerde kullanılmıştır. Hastaların enerji, makro ve mikro besin alımlarının karşılama yüzdelerinin değerlendirilmesi Türkiye Beslenme Rehberi-2022'deki yeterli alım miktarlarına göre yapılmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2022). Türkiye Beslenme Rehberi'ne (2022) göre cinsiyet ve yaş için yeterli alım düzeyleri Ek-5'te verilmiştir.

Diyetin asit yükünün değerlendirilmesi için potansiyel renal asit yükü (PRAL), net endojen asit üretimi (NEAP) ve Diyet Asit Yükü (DAL) puanları hesaplanmıştır. Diyetin inflamatuvar yükünün belirlenmesi için enerjiye göre ayarlanmış Dİİ ve bitkisel bazlı besinlerin alımı için PDİ kullanılmıştır. Diyet kalitesinin değerlendirilmesinde Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 kullanılmıştır. Bu hesaplamalar için besin tüketim sıklığından elde edilen miktarlar kullanılmıştır (Beba vd., 2022; Shivappa vd., 2015; Thompson vd., 2024; Toba vd., 2019).

2.2.2. Diyetin Asit Yükünün Hesaplanması

Diyet asit yükünü tahmin etmek için PRAL (Remer ve Manz, 1994), NEAP (Frasetto vd., 1998) ve DAL (Remer ve Manz, 1995) kullanılmıştır. Diyet asit yükünün hesaplanmasında gerekli olan vücut yüzey alanı hesaplaması için Du Bois'nin (1989) çalışmasında bildirdiği formül kullanılmıştır. Bu skorların hesaplanmasında diyetle alınan bazı besin öğelerinin miktarları kullanılmaktadır. Ayrıca PRAL skoru ve vücut yüzey alanı ile diyet asit yükü skoru da hesaplanmıştır. Negatif bir PRAL değeri, alkali oluşturan bir potansiyeli yansıtırken pozitif bir değer asit oluşturma potansiyelini yansıtır. Diyet asit yükleri ile ilgili parametrelerin hesaplanmasına ilişkin formüller aşağıda verilmiştir:

$$\text{PRAL (mEq/gün)} = (0,49 \times \text{protein alımı [g/gün]}) + (0,037 \times \text{fosfor alımı [mg/gün]}) - (0,021 \times \text{potasyum alımı [mg/gün]}) - (0,026 \times \text{magnezyum alımı [mg/gün]}) - (0,013 \times \text{kalsiyum alımı [mg/gün]})$$

$$\text{NEAP (mEq/gün)} = (54,5 \times \text{protein alımı [g/gün]}) / \text{potasyum alımı [mEq/gün]} - 10,2$$

$$\text{DAL (mEq/gün)} = \text{PRAL} + (\text{vücut yüzey alanı [m}^2\text{]} \times 41[\text{mEq/day}]/1,73 \text{ m}),$$

$$\text{Vücut yüzey alanı} = 0,007184 \times (\text{Boy uzunluğu(m)}^{0,725}) \times (\text{Vücut ağırlığı(kg)}^{0,425}).$$

2.2.3. Bitkisel Bazlı Diyet İndeksinin Hesaplanması

Bu indeks, bitkisel bazlı diyet indeksi, sağlıklı bitkisel bazlı diyet indeksi (Healthy Plant Based Diet Index-hPDI) ve sağlıksız bitkisel bazlı diyet indeksi (Unhealthy Plant Based Diet Index-uPDI) olarak üç farklı bileşenin hesaplanmasına olanak sunmaktadır (Satija vd, 2016). Bitkisel bazlı diyet indeksinin hesaplanmasında 18 farklı besin grubunda yer alan besinler kullanılmaktadır. Bitkisel bazlı diyet indekslerini hesaplamada kullanılan besin grupları Çizelge 2.1'de belirtilmiştir.

Çizelge 2.1. Bitkisel bazlı diyet indeksi'nde kullanılan besin grupları ve besinler

Bitkisel Temelli Diyet İndeksi Bileşeni	Besin Grupları ve Besinler
PDI	Tam Tahıllar
	Kuruyemişler
	Baklagiller
	Meyveler
	Sebzeler
	Bitkisel Yağlar
	Çay ve Kahve
uPDI	İşlenmiş Tahıllar
	Meyve Suları
	Patates
	Şekerli içecekler/meşrubatlar
Hayvansal Besin Grupları	Şekerlemeler ve tatlılar
	Süt ve Süt Ürünleri
	Yumurta
	Et
	Hayvansal Yağlar
	Hayvansal Ürün İçeren Besinler
	Balık ve Deniz Ürünleri

Bu indeksin skorları hesaplanırken, ilk olarak tüketilen her besinin tüketim sıklığı günlük tüketilen sıklıklara dönüştürülmektedir. Devamında belirlenmiş olan 18 besin grubunda yer alan besinlerin toplam günlük porsiyon sayıları toplanmaktadır. Böylece 18 grubun her biri için günlük bir tüketim sıklığı elde edilmiş olur. Bitkisel temelli diyet indeksi hesaplanırken, tüketim sıklıkları 5’li dilimlere bölünerek en yüksek tüketim dilimine “5” puan, en düşüğüne ise “1” puan verilir (hayvansal besinler için tersine kodlama yapılır). Tüm besin gruplarının puanları toplanarak en düşük 18 ile en yüksek 90 arasında değişen teorik bir toplam elde edilmektedir (Satija vd, 2016).

Sağlıklı bitkisel temelli diyet indeksi hesaplanırken sağlıklı bitkisel besinlerin tüketim sıklığı en düşük için “1”, en yüksek için “5” puan alırken; sağlıksız bitkisel bazlı besinler ve hayvansal besinler için tersine kodlama yapılır (Satija vd, 2016).

Sağlıksız bitkisel bazlı diyet indeksi hesaplanırken sağlıksız bitkisel besinler için en düşük tüketilen sıklığı “1” puan, en yüksek tüketim sıklığı ise “5” puan şeklinde

puanlanırken, sağlıklı bitkisel besinler ve hayvansal besinler için tersine kodlama yapılmaktadır (Satija vd, 2016).

2.2.4. Diyet İnflamatuvar İndeksinin Hesaplanması

Diyet inflamatuvar indeksi, 11 farklı veritabanından elde edilmiş toplam 45 besin parametresinin pro- veya anti-inflamatuvar etkisine ilişkin kapsamlı bir literatür taramasının ardından oluşturulmuştur (Shivappa vd., 2013). Bu indeksteki 45 besin ögesinin interlökin-1 β , interlökin-6, tümör nekrozis faktör- α , CRP gibi pro-inflamatuvar veya interlökin-4 ve interlökin-10 gibi anti-inflamatuvar belirteçlerle ilişkili olduğu gösterilmiş; her bir besin ögesi parametresi için yayınlanan toplam makale sayısı ve çalışma tasarımı dikkate alınarak, söz konusu diyet bileşeninin pro-inflamatuvar, anti-inflamatuvar veya nötr etkisine göre hesaplanan parametreye özgü bir inflamatuvar etki puanı belirlenmiştir. Besin parametrelerinin alımlarının küresel ortalama alımları ve standart sapmaları ile inflamatuvar etki skorları Çizelge 2.2.'de verilmiştir (Shivappa vd., 2013). Son yıllarda, indeksin enerjiye göre ayarlanmış formu kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada da enerjiye göre ayarlanmış Dİİ kullanılmıştır.

Diyet inflamatuvar indeksi hesaplanırken 45 besin parametresi içerisinde karbonhidrat (g), posa (g), protein (g), yağ (g), TDYA (g), ÇDYA (g), DYA (g), n-3 (g), n-6 (g), kolesterol (mg), A vitamini (RE), B₁ vitamini (mg), B₂ vitamini (mg), B₃ vitamini (mg), B₁₂ vitamini (μ g), B₆ vitamini (μ g), C vitamini (mg), D vitamini (μ g), E vitamini (mg), demir (mg), magnezyum (mg), selenyum (μ g), folat (μ g), çinko (mg), karoten (μ g) ve kafein kullanılmış ve hesaplama için sırası ile aşağıdaki adımlar izlenmiştir.

Her bir hastanın besin ögesi alımları 1000 kkal/gün'e denk gelecek şekilde dönüştürülmüş ve küresel veritabanı kullanılarak her bir besin ve besin ögesi parametresinin z-skoru hesaplanmıştır. Bunun için her bir parametrenin küresel alım ortalaması her katılımcının alım miktarından çıkarılmış ve ilgili parametrenin küresel standart sapmasına bölünmüştür. Elde edilen z-skorları persentil skorlarına dönüştürülerek 0 ile 1 arasında dağılım sağlandıktan sonra her persentil skoru 2 ile çarpılmış ve 1 çıkarılmıştır. Böylece her parametrenin 0 etrafında (-1 ile +1) dağılması sağlanmıştır. Her bir besin ve besin ögesinin küresel veritabanında bildirilmiş etki skoruyla bir önceki adımda elde edilen dağılım skorları çarpılmıştır. Son olarak, Dİİ'nin hesaplanmasına kullanılan her bir besin ögesine göre

spesifikleştirilmiş skorlar, her katılımcının enerjiye göre düzeltilmiş diyet inflamatuvar indeksini hesaplamak için toplanmıştır (Shivappa vd., 2013).

Çizelge 2.2.Diyet inflamatuvar indeksi için inflamatuvar etki skorları ve küresel alım miktarları

Besin Parametreleri		Etki Skorları	Ortalama Alım	Standart Sapma
Makro Besin Ögeleri	Enerji (kkal/gün)	0.180	2056.00	338.00
	Alkol (g/gün)	-0.278	13.98	3.72
	Karbonhidrat (g/gün)	0.097	272.20	40.00
	Protein (g/gün)	0.021	79.40	13.90
	Yağ (g/gün)	0.298	71.40	19.40
	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri (g/gün)	-0.337	13.88	3.76
	Doymuş Yağ Asitleri (g/gün)	0.373	28.60	8.00
	Tekli Doymamış Yağ Asitleri (g/gün)	-0.019	27.00	6.10
	Trans Yağ Asitleri (g/gün)	0.229	3.15	3.75
	Omega-3 Yağ Asitleri (g/gün)	-0.436	1.06	1.06
Biyoaktif Bileşenler	Omega-6 Yağ Asitleri (g/gün)	-0.159	10.80	7.50
	Posa (g/gün)	-0.663	18.80	4.90
	Kolesterol (mg/gün)	0.110	279.40	51.20
	Beta karoten (µg/gün)	-0.584	3718.00	1720
	B12 Vitamini (µg/gün)	0.106	5.15	2.70
Mikro Besin Ögeleri	B6 Vitamini (mg/gün)	-0.365	1.47	0.74
	Niacin (mg/gün)	-0.246	25.90	11.77
	Selenyum (µg/gün)	-0.191	67.00	25.10
	Tiamin (mg/gün)	-0.098	1.70	0.66
	Riboflavin (mg/gün)	-0.068	1.70	0.79
	A Vitamini (RE/gün)	-0.401	983.90	518.60
	C Vitamini (mg/gün)	-0.424	118.20	43.46
	D Vitamini (µg/gün)	-0.446	6.26	2.21
	E vitamini (mg/gün)	-0.419	8.73	1.49
	Folat (µg/gün)	-0.190	273.00	70.70
	Demir (mg/gün)	0.032	13.35	3.71
	Magnezyum (mg/gün)	-0.484	310.10	139.40
	Çinko (mg/gün)	-0.313	9.84	2.19

2.2.5. Sağlıklı Yeme İndeksinin Hesaplanması

Diyet kalitesinin belirlenmesi için Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 (SYİ-2015) kullanılmıştır. Sağlıklı Yeme İndeksi-2015, 9'u sağlıklı bir diyetle bulunması önerilen, 4'ü ise sınırlı tüketilmesi gereken besinleri kapsayan toplamda 13 bileşen içermektedir. Sağlıklı bir diyetle bulunması önerilen bileşenler toplam meyve, tam meyve, koyu yeşil yapraklı sebzeler/kurubaklagiller, toplam sebze, tam tahıllar, süt ve süt ürünleri, deniz ürünleri/bitkisel proteinler, toplam protein kaynakları ve yağ asitleri; diyetle sınırlı tüketilmesi önerilen bileşenler ise rafine tahıllar, sodyum, eklenmiş şeker ve doymuş yağlardır. Sağlıklı Yeme İndeksi-2015'te kullanılan kesim noktaları ve alınabilecek puanlar Çizelge 2.'te verilmiştir. İndeksten alınabilecek en yüksek puan 100 olup, SYİ puanı ≤ 50 ise "kötü", 51-80 ise "geliştirilmesi gereken", >80 ise "iyi" olarak sınıflandırılmıştır (Krebs-Smith vd., 2018).

2.2.6. Antropometrik Ölçümlerin Alınması

Çalışmaya dahil edilen hastalardan araştırmacı tarafından vücut ağırlığı, boy uzunluğu, bel çevresi, kalça çevresi ve boyun çevresi ölçümleri alınmıştır. Tüm hastalardan vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçüsü alınmasına rağmen, diğer antropometrik ölçümlerinin alınmasına izin vermeyen bazı hastalar olmuştur. Bu nedenle bel çevresi 122, kalça çevresi 122 ve boyun çevresi 95 kişiden alınabilmektedir.

Vücut Ağırlığı: Kişilerin vücut ağırlıkları hastaların üzerlerindeki mümkün olan en az giysi ile 0,1 kilograma duyarlı taşınabilir elektronik tartı ile ölçülmüştür (Lee ve Nieman, 2010).

Boy Uzunluğu: Boy uzunluğu baş, kalça ve topukları duvara değecek bir şekilde, göz ile kulak kepçesi aynı hizadayken (Frankfort düzleminde) esnemeyen mezura ile ölçülmüştür (Lee ve Nieman, 2010).

Beden Kütle İndeksi: Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri kullanılarak BKİ hesaplanmıştır [vücut ağırlığı (kg)/boy uzunluğu (m)²] (Keys vd., 1972). Beden kütle indeksi sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre: 18,50-24,99 kg/m² arasındaki bireyler normal, 25,00-29,99 kg/m² arası bireyler fazla kilolu, $\geq 30,00$ kg/m² olanlar obez, ≥ 40 kg/m² olanlar ciddi obez olarak değerlendirilmiştir (World Health Organization (WHO), 2020).

Bel Çevresi: Bel çevresi ölçümü, kolların iki yanda ve ayaklar birleşik halde olması istenerek, bireyin karşısında durulacak, en alt kaburga kemiği ile krista iliak bölgenin arasındaki orta noktadan esnemeyen mezura ile ölçülmüştür (Gibson, 2005). Bel çevresi kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm riskli olarak değerlendirilmiştir (Lee ve Nieman, 2010).

Kalça Çevresi: Kalça çevresi ölçümü, kolların iki yanda ve ayaklar birleşik olacak şekilde bireyin yan tarafında durarak, en geniş noktadan esnemeyen mezura ile ölçüm yapılmıştır (Gibson, 2005).

Bel-Kalça Oranı: Bel çevresinin kalça çevresine bölünmesiyle elde edilecek olan bel-kalça oranı, Dünya Sağlık Örgütü'nün kesim noktalarına göre normal aralık erkeklerde <0,90, kadınlarda <0,85 olarak sınıflandırılmıştır (WHO, 2011).

Bel-Boy Oranı: Bel çevresinin (cm), boy uzunluğuna (cm) bölünmesi ile elde edilen bel-boy oranı 0,5'in altında olan bireyler normal, 0,5 ve üzerinde olan bireylerin riskli olarak değerlendirilmiştir (Ashwell ve Hsieh, 2005).

Boyun çevresi (cm): Boyun çevresi ölçümü için bireylerin başı dik konumda tutması istenmiş, ölçüm troid kıkırdagın en çıkıntılı (laringeal çıkıntı) bölümünün hemen üzerinden boyun eksenine dik bir şekilde esnemeyen mezura ile yapılmıştır (El Din vd., 2013). Boyun çevresi kadınlarda >34 cm; erkeklerde >37 cm olanların boyun çevresi yüksek olarak sınıflandırılmıştır (Ben-Noun vd., 2001).

2.2.7. Fiziksel Aktivitenin Değerlendirilmesi

Katılımcıların fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi için, Craig vd., (2003) tarafından geliştirilen Türkçe geçerlik güvenirliği Öztürk (2005) tarafından yapılan IAQP kullanılmıştır. Bu anket, son yedi günde en az 10 dakika süre ile yapılan aktiviteler ile ilgili sorulardan oluşmaktadır. Bu formda, son 7 günün kaç günü ve her bir günde ne kadar süre ile ağır fiziksel aktivite, orta fiziksel aktivite veya yürüyüş yapıldığı belirlenmektedir. Bunun yanında, hareket etmeden (oturarak, yatarak vs.) harcanan süre tespit edilebilmektedir. Bu aktivitelerin haftanın kaç günü ve ne kadar süre ile yapıldığı belirlenerek, harcanan toplam metabolik eşdeğeri hesaplanmıştır. Kişinin inaktif sayılması için kategori 2 (minimal aktif) veya kategori 3 (çok aktif) grubuna girmemesi gerekmektedir.

Aşağıdaki kriterlerden herhangi birini sağlayan kişi minimal aktif olarak değerlendirilmektedir:

- 3 veya daha fazla gün en az 20 dakika şiddetli aktivite yapmak
- 5 veya daha gün orta şiddetli aktivite yapmak veya yürümenin günde en az 30 dakika yapılması
- Minimum 600 metabolik eşdeğer-dakika/haftayı sağlayan 5 veya daha fazla gün yürüme ve orta şiddetli aktivitenin birleşimi

Aşağıdaki kriterlerden herhangi birini sağlayan kişi çok aktif olarak değerlendirilmektedir:

- Minimum 1500 metabolik eşdeğer-dakika/haftayı sağlayan en az 3 gün şiddetli aktivite
- Minimum 3000 metabolik eşdeğer-dakika/haftayı sağlayan 7 veya daha fazla gün yürüme, orta şiddetli veya şiddetli aktivitenin kombinasyonu

2.2.8. Kan Bulgularının Alınması

Hastaların kan bulgularına ait değerler muayene oldukları güne aittir. Kan bulgularından açlık glukozu, trigliserit, toplam kolesterol, HDL-K, LDL-K, ALT, ferritin, TSH, T3 ve T4 hastaların dosya kayıtları sorgulanarak toplanmıştır. Kan bulguları sınıflandırılırken, kan bulgularına ait referans aralıklar için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi laboratuvarının referans aralıkları kullanılmıştır (Ek-4).

2.2.9. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) yazılımının 23.0 versiyonunda yapılmıştır. Kategorik veriler sayı (S) ve yüzde (%), normal dağılan sayısal veriler ortalama±standart sapma ($\bar{X} \pm SS$) ve normal dağılmayan sayısal veriler medyan (IQR) olarak gösterilmiş ve minimum-maksimum değerleri verilmiştir. Verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildikten sonra normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında parametrik, normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında non-parametrik testler kullanılmıştır. Normal dağılan iki grup ortalaması karşılaştırmalarında bağımsız örnekler t testi, çoklu grup ortalaması karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi

kullanılmıştır. Normal dağılmayan iki grup ortalaması karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, çoklu grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Çoklu grup karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlılık saptandığı durumlarda uygulanan ikili gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları belirlemede Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Çoklu gruplar içerisindeki istatistikler farklılıklar, aralarında istatistiksel farklılık olan grupların aynı harfle işaretlenmesiyle belirtilmiştir. Kategorik veriler arasındaki farklılıklar ise Ki-Kare testi ile değerlendirilmiş, Ki-Kare varsayımlarını sağlamayan (Beklenen frekans değerinin 0,20'den küçük olması) veriler için Fisher'ın kesin testi kullanılmıştır.



3. BULGULAR

Bu çalışmaya 33'ü erkek (%20,6) 127'si kadın (%79,4) toplam 160 NAYK hastası dahil edilmiştir. Hastaların 50'sinin grade 1 (%31,2), 67'sinin grade 2 (%41,9) ve 43'ünün grade 3 (%26,9) derecesinde karaciğer yağlanması sahip olduğu belirlenmiştir. Ortalama yaş erkeklerde ve kadınlarda sırası ile $44,6 \pm 12,1$ yıl ve $45,5 \pm 11,5$ yıldır. Erkeklerin yaş aralığı 20-62; kadınların yaş aralığı ise 19-64'tür. Çalışmadaki hastaların %75,0'i evlidir. Eğitim düzeylerine göre incelendiğinde hastaların %36,2'si lisans, %26,9'u ilkokul ve %25,0'i lise mezunudur. Kadınların %48,0'i ev hanımı, erkeklerin %39,4'ü serbest meslek grubunda yer almaktadır (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Hastaların cinsiyete göre demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Erkek (n=33)		Kadın (n=127)		Toplam (n=160)		χ^2	p
	S	%	S	%	S	%		
Medeni Durum								
Evli	25	75,7	95	74,8	120	75,0	0,11*	0,917*
Bekar	8	24,3	32	25,2	40	25,0		
Öğrenim Durumu								
Okuryazar değil	-	-	5	3,9	5	3,1	4,900*	0,276*
İlkokul Mezunu	5	15,2	38	29,9	43	26,9		
Ortaokul Mezunu	4	12,1	10	7,9	14	8,8		
Lise Mezunu	8	24,3	32	25,2	40	25,0		
Lisans Mezunu	16	48,4	42	33,1	58	36,2		
Meslek								
İşçi	6	18,1	15	11,8	21	13,2	40,618*	<0,001*
Emekli	7	21,2	16	12,6	23	14,4		
Serbest Meslek	13	39,4	15	11,8	28	17,5		
Ev Hanımı	-	-	61	48,0	61	38,1		
Memur	5	15,2	17	13,4	22	13,7		
Öğrenci	2	6,1	3	2,4	5	3,1		

*Fisher'ın kesin testi

Hastaların demografik özellikleri karaciğer yağlanma derecelerine göre Çizelge 3.2.'de değerlendirilmiştir. Karaciğer yağlanma derecelerine göre cinsiyet dağılımı yapılan ki-kare testine göre birbirine benzerdir ($\chi^2=0,11$; $p=0,917$). Evli hastaların oranı grade 1, grade 2 ve grade 3 hastalar arasında birbirine oldukça yakındır ve sırası ile %74,0, %77,6 ve

%72,1 olarak belirlenmiştir. İlkokul mezunu hastaların oranı grade 1’de %28,0, grade 2’de %26,9 ve grade 3’te %25,6’dır. Tüm karaciğer yağlanması derecelerindeki hastalar ağırlıklı olarak lise ve üzeri (Grade 1: %64,0; grade 2: %58,2; grade 3: %62,8) eğitim düzeyine sahiptir.

Çizelge 3.2. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Grade 1 (n=50)		Grade 2 (n=67)		Grade 3 (n=43)		χ^2	p
	S	%	S	%	S	%		
Cinsiyet								
Erkek	9	18,0	16	23,8	8	18,6	0,011	0,917
Kadın	41	82,0	51	76,2	35	81,4		
Medeni Durum								
Evli	37	74,0	52	77,6	31	72,1	0,938	0,626
Bekar	13	26,0	15	22,4	12	27,9		
Öğrenim Durumu								
Okuryazar değil	-	-	4	6,0	1	2,3	9,176*	0,308*
İlkokul Mezunu	14	28,0	18	26,9	11	25,6		
Ortaokul Mezunu	4	8,0	6	8,9	4	9,3		
Lise Mezunu	10	20,0	14	20,9	16	37,2		
Lisans Mezunu	22	44,0	25	37,3	11	25,6		
Meslek								
İşçi	5	10,0	10	14,9	6	13,9	12,006*	0,738*
Emekli	7	14,0	12	17,9	4	9,3		
Serbest Meslek	6	12,0	13	19,4	9	20,9		
Ev Hanımı	21	42,0	22	32,8	18	41,8		
Memur	9	18,0	9	13,5	4	9,4		
Öğrenci	2	4,0	1	1,5	2	4,7		

*Fisher’ın kesin testi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarının cinsiyete göre bazı yaşam tarzı özellikleri Çizelge 3.3'te verilmiştir. Hastaların yarıdan fazlasının sigara içmediği (%70,0) belirlenmiştir. Benzer şekilde NAYK hastalarının çoğunluğu alkol de tüketmemektedir (%88,1). Hastaların %68,8'ünün fiziksel aktivite düzeyi düşük, %27,5'inin ise orta düzeyde olduğu bulunmuştur.

Çizelge 3.3. Hastaların cinsiyete göre yaşam tarzı alışkanlıkları

	Erkek (n=33)		Kadın (n=127)		Toplam (n=160)		χ^2	p
	S	%	S	%	S	%		
Sigara İçme								
Evet	10	30,3	38	29,9	48	30,0	0,495	0,834
Hayır	19	57,6	79	62,2	98	61,2		
Bıraktı	4	12,1	10	7,9	14	8,8		
Alkollü İçecek Tüketimi								
Evet	10	30,3	9	7,1	19	11,9	-	<i>0,001*</i>
Hayır	23	69,7	118	92,9	141	88,1		
Fiziksel Aktivite Düzeyi								
İnaktif	18	54,6	92	72,4	110	68,8	12,165*	<i>0,002*</i>
Minimal Aktif	10	30,3	34	26,8	44	27,5		
Çok aktif	5	15,2	1	0,8	6	3,7		

*Fisher'ın kesin testi,

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarının karaciğer yağlanma derecelerine göre yaşam tarzı alışkanlıklarına dair bulgular Çizelge 3.4.'te gösterilmiştir. Grade 1 hastalarda sigara içme oranı %30,0, grade 2 hastalarda %34,3 ve grade 3 hastalarda %23,3'tür. Alkol tüketenlerin oranı grade 1 hastalarda %8,0, grade 2 hastalarda %11,9 ve grade 3 hastalarda %16,3 olarak belirlenmiştir. Karaciğer yağlanma derecesi ne olursa olsun hastaların çoğunluğu sigara içmemekte (Grade 1: %70,0, grade 2: %65,7; grade 3: %76,7) ve alkol tüketmemektedir (Grade 1: %92,0; grade 2: %88,1; grade 3: %83,7). Tüm karaciğer yağlanması derecesi gruplarındaki hastaların yarıdan fazlası inaktiftir. Grade 1 grubunda bu hastaların oranı %72,0, grade 2 grubunda %68,7 ve grade 3 grubunda %65,1'dir.

Çizelge 3.4. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre yaşam tarzı alışkanlıkları

	Grade 1 (n=50)		Grade 2 (n=67)		Grade 3 (n=43)		χ^2	p
	S	%	S	%	S	%		
Sigara İçme								
Evet	15	30,0	23	34,3	10	23,3	2,156*	0,728*
Hayır	31	62,0	39	58,2	28	65,1		
Bıraktı	4	8,0	5	7,5	5	11,6		
Alkollü İçecek Tüketimi								
Evet	4	8,0	8	11,9	7	16,3	1,405	0,504
Hayır	46	92,0	59	88,1	36	83,7		
Fiziksel Aktivite Düzeyi								
İnaktif	36	72,0	46	68,7	28	65,1	1,829*	0,795*
Minimal Aktif	13	26,0	19	28,3	12	27,9		
Çok aktif	1	2,0	2	3,0	3	7,0		

*Fisher'ın kesin testi

Araştırmaya katılan hastalarda NAYK hastalığı ile beraber farklı kronik hastalıklar bulunmaktadır (Çizelge 3.5). Hastalar arasında en yaygın gözlenen hastalıklar %81,2 ile T2DM, %20,0 ile Hashimoto tiroidi, %16,8 ile hipertansiyon ve %16,2 ile guatr hastalığıdır. Hem erkek hem de kadın hastaların çoğunluğunda T2DM bulunmaktadır (Erkek: %81,2; kadın: %81,1). Hashimoto tiroidi hastalığının erkeklerdeki oranı %6,0 iken kadınlarda %23,6'dır. Erkekler arasında guatr hastası bulunmazken kadınlardaki guatr bulunma oranı %20,4'tür. Hipertansiyon erkek hastaların %18,1'ini kadınların ise %16,5'ini etkilemektedir.

Çizelge 3.5. Hastaların cinsiyete göre NAYK Hastalığına eşlik eden hastalıkları

Eşlik Eden Hastalıklar	Erkek (n=33)		Kadın (n=127)		Toplam (n=160)	
	S	%	S	%	S	%
T2DM	27	81,8	103	81,1	130	81,2
Hashimoto Tiroidi	2	6,0	30	23,6	32	20,0
Hipertansiyon	6	18,1	21	16,5	27	16,8
Guatr	-	-	26	20,4	26	16,2

Bir kişinin birden fazla hastalığı bulunabilmektedir.

Tüm karaciğer yağlanması derecesindeki hastalarda T2DM baskın şekilde bulunmaktadır. Grade 1 hastalarda T2DM bulunma oranı %72,0, grade 2 hastalarda %86,5 ve grade 3 hastalarda %83,7'dir. Hashimoto tiroidi hastalığına sahip olma oranı grade 1 hastalarda %22,0 ve grade 2 hastalarda %26,8 iken grade 3 hastaların sadece %6,9'unda Hashimoto tiroidi tanısı bulunmaktadır. Grade 1 hastaların %22,0'sinde, grade 2 hastaların %10,4'ünde ve grade 3 hastaların %18,6'sında guatr tanısı bulunmaktadır. Grade 1 hastalar arasında hipertansiyon oranı %16,0, grade 2 hastalar arasında %16,4 ve grade 3 hastalar arasında %18,6'dır (Çizelge 3.6.).

Çizelge 3.6. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre diğer hastalık bilgileri

Eşlik Eden Hastalıklar	Grade 1 (n=50)		Grade 2 (n=67)		Grade 3 (n=43)	
	S	%	S	%	S	%
T2DM	36	72,0	58	86,5	36	83,7
Hashimoto Tiroidi	11	22,0	18	26,8	3	6,9
Hipertansiyon	8	16,0	11	16,4	8	18,6
Guatr	11	22,0	7	10,4	8	18,6

Bir kişinin birden fazla hastalığı bulunabilmektedir.

Hastaların cinsiyetlerine göre antropometrik ölçümlerine dair bulgular Çizelge 3.7.'de verilmiştir. Erkeklerin medyan vücut ağırlığı 101,8 kg, kadınların medyan vücut ağırlığı 83,0 kg olarak belirlenmiştir. Erkek ve kadınlarda medyan bel çevresi sırasıyla 110,0 cm ve 100,0 cm'dir. Erkeklerin ortalama BKİ'si $34,2 \pm 4,9$ kg/m², kadınların ortalama BKİ'si ise $32,6 \pm 5,0$ kg/m² olarak belirlenmiştir.

Hastaların karaciğer yağlanması derecelerine göre antropometrik ölçümleri Çizelge 3.8'de verilmiştir. Grade 1, grade 2 ve grade 3 grubundaki hastaların medyan vücut ağırlıkları sırasıyla 78,0 kg, 87,0 kg ve 99,0 kg; medyan bel çevreleri sırasıyla 96,5 105,0 cm, 108,0 cm olarak belirlenmiştir. Grade 3 ve grade 2 hastaların grade 1 hastalara kıyasla vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi ve bel-boy oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$).

Çizelge 3.7. Hastaların cinsiyete göre antropometrik ölçümlerinin ortalama ve medyan değerleri

Antropometrik Ölçüm	Erkek (n=33)		Kadın (n=127)		Toplam (n=160)	
	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst
Vücut Ağırlığı (kg)	101,8 (22,0)	69,0-143,0	83,0 (19,0)	45,0-122,7	86,5 (21,5)	45,0-143,0
Boy Uzunluğu (cm)	175,0 (8,0)	158,0-193,0	161,0 (7,5)	145,0-176,0	163,0 (11,0)	145,0-193,0
BKİ (kg/m²)	34,2 $\pm$ 4,9	23,4-46,7	32,6 $\pm$ 5,0	18,7-44,0	32,2 $\pm$ 5,0	18,7-46,7
Bel Çevresi (cm)	110,0 (10,2)	97,0-137,0	100,0 (18,0)	69,0-126,0	103,0 (16,0)	69,0-137,0
Kalça Çevresi (cm)	114,0 (12,0)	99,0-140,0	110,0 (16,0)	89,0-148,0	110,5 (15,0)	89,0-148,0
Bel-Kalça Oranı	0,9 (0,1)	0,8-1,0	0,8 (0,08)	0,3-1,0	0,9 (0,09)	0,3-1,0
Bel-Boy Oranı	0,6 (0,07)	0,5-0,7	0,6 (0,1)	0,1-0,8	0,6 (0,09)	0,1-0,8
Boyun Çevresi (cm)	39,0 (2,7)	34,0-43,0	32,0 (5,0)	28,0-42,0	34,0 (7,0)	28,0-43,0

Antropometrik ölçümlerinin alınmasına izin vermeyen hastalar sebebiyle bel çevresi ve kalça çevresi 122, boyun çevresi 95 kişiden alınabilmektedir.

Çizelge 3.8. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre antropometrik ölçümlerinin ortalama ve medyan değerleri

Antropometrik Ölçüm	Grade 1 (n=50)		Grade 2 (n=67)		Grade 3 (n=43)		p
	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	
Vücut Ağırlığı (kg)	78,0 (13,0) ^{a,b}	45,0-125,7	87,0 (16,7) ^{a,c}	60,0-140,0	99,0 (24,5) ^{b,c}	60,2-143,0	<0,001*
Boy Uzunluğu (cm)	163,0 (8,0)	149,0-183,0	162,0 (11,0)	150,0-182,0	166,0 (10,5)	145,0-193,0	0,289*
BKİ (kg/m²)	29,6 $\pm$ 4,1 ^{a,b}	18,7-40,5	33,5 $\pm$ 3,9 ^a	26,6-46,7	35,8 $\pm$ 5,5 ^b	25,2-43,9	<0,001**
Bel Çevresi (cm)	96,5 (20,0) ^{a,b}	69,0-126,0	105,0 (12,0) ^a	81,0-137,0	108,0 (16,5) ^b	82,0-133,0	<0,001*
Kalça Çevresi (cm)	105,0 (8,5) ^{a,b}	89,0-148,0	115,0 (12,0) ^a	90,0-140,0	120,5 (14,7) ^b	97,0-140,0	<0,001*
Bel-Kalça Oranı	0,8 (0,1)	0,7-1,0	0,9 (0,07)	0,7-1,0	0,9 (0,1)	0,3-1,0	0,232*
Bel-Boy Oranı	0,5 (0,1) ^{a,b}	0,4-0,7	0,6 (0,07) ^a	0,5-0,8	0,6 (0,1) ^b	0,1-0,7	<0,001*
Boyun Çevresi (cm)	32,0 (4,5) ^a	29,0-42,0	35,0 (6,0)	28,0-41,0	35,0 (7,0) ^a	29,0-43,0	0,046*

Antropometrik ölçümlerinin alınmasına izin vermeyen hastalar sebebiyle bel çevresi ve kalça çevresi 122, boyun çevresi 95 kişiden alınabilmektedir. Aynı harfli gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. *Kruskal-Wallis, **One-way ANOVA.

Non-alkolik karaciğer yağlanması hastalarının cinsiyete göre antropometrik ölçümlerinin sınıflandırılması Çizelge 3.9’da gösterilmiştir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda (%71,9) obezite bulunmaktadır. Kadın hastalar arasında bu oran %68,6; erkek hastalar arasında ise %84,9 olarak belirlenmiştir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarının bel çevresi, bel-kalça oranı ve bel-boy oranı bakımından risk altında olduğu görülmektedir. Bel çevresine göre NAYK hastalarının %72,9’u, bel-kalça oranına göre %73,8’i, bel-boy oranına göre %95,9’u ve boyun çevresine göre %40,0’ı risk grubundadır.

Çizelge 3.9. Hastaların cinsiyete göre antropometrik ölçümlerinin sınıflandırılması

	Erkek (n=33)		Kadın (n=127)		Toplam (n=160)		χ ²	p
Sınıflama	S	%	S	%	S	%		
BKİ								
Normal	1	3,0	4	3,1	5	3,1	4,785	0,168
Fazla kilolu	4	12,1	36	28,3	40	25,0		
Obez	22	66,7	74	58,4	96	60,0		
Ciddi obez	6	18,2	13	10,2	19	11,9		
Bel Çevresi								
Normal	4	14,3	29	30,9	33	27,1	4,938	0,088
Riskli	24	85,7	65	69,1	89	72,9		
Bel-Kalça Oranı								
Normal	4	14,3	28	29,8	32	26,2	4,591	0,111
Yüksek	24	85,7	66	70,2	90	73,8		
Bel-Boy Oranı								
Normal	-		5	5,3	5	4,1	2,646*	0,234*
Riskli	28	100	89	94,7	117	95,9		
Boyun Çevresi								
Normal	7	26,9	50	72,5	57	60,0	23,304	<0,001
Yüksek	19	73,1	19	27,5	38	40,0		

Antropometrik ölçümlerinin alınmasına izin vermeyen hastalar sebebiyle bel çevresi ve kalça çevresi 122, boyun çevresi 95 kişiden alınabilmiştir. İlgili oran ve yüzdeler bu sayılar üzerinden hesaplanmıştır. *Fisher’ın kesin testi

Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre antropometrik ölçümlerinin değişimi Çizelge 3.10’da gösterilmiştir. Grade 1 hastaların %44,0’ünde, grade 2 hastaların %85,1’inde ve grade 3 hastaların %83,8’inde obezite bulunmaktadır. Bel çevresine göre değerlendirildiğinde grade 1 hastaların %47,2’si risk, grade 2 hastaların %84,6’sı, grade 3 hastaların ise %82,3’ü ise risk grubundadır. Grade 1 hastaların %55,6’sı, grade 2 hastaların %86,5’i ve grade 3 hastaların %73,5’, bel-kalça oranı açısından riskli bulunmuştur. Grade 1 hastalardan bel-boy oranına göre normal aralıkta bulunanların oranı sadece %13,9’dur. Grade 2 ve grade 3 hastaların ise tamamı bel-boy oranı açısından risk grubunda yer

almaktadır. Grade 1 hastaların %14,3'ünün, grade 2 hastaların %47,5'inin ve grade 3 hastaların %55,5'inin boyun çevresi değerinin yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 3.10. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre antropometrik ölçümleri

Sınıflama	Grade 1 (n=50)		Grade 2 (n=67)		Grade 3 (n=43)		χ^2	p
	S	%	S	%	S	%		
BKİ								
Normal	5	10,0	-	-	-	-	40,812*	<0,001*
Fazla kilolu	23	46,0	10	14,9	7	16,2		
Obez	20	40,0	53	79,1	23	53,5		
Ciddi Obez	2	4,0	4	6,0	13	30,3		
Bel Çevresi								
Normal	19	52,8	8	15,4	6	17,7	16,628	0,002
Riskli	17	47,2	44	84,6	28	82,3		
Bel-Kalça Oranı								
Normal	16	44,4	7	13,5	9	26,5	11,045	0,025
Yüksek	20	55,6	45	86,5	25	73,5		
Bel-Boy Oranı								
Normal	5	13,9	-	-	-	-	9,916*	0,025*
Riskli	31	86,1	52	100,0	34	100,0		
Boyun Çevresi								
Normal	24	85,7	21	52,5	12	44,5	11,544	0,021
Yüksek	4	14,3	19	47,5	15	55,5		

Antropometrik ölçümlerinin alınmasına izin vermeyen hastalar sebebiyle bel çevresi ve kalça çevresi 122, boyun çevresi 95 kişiden alınabilmektedir. İlgili oran ve yüzdelere bu sayılar üzerinden hesaplanmıştır. *Fisher'in kesin testi

Hastaların karaciğer yağlanma derecelerine göre kan bulguları Çizelge 3.11'de verilmiştir. Karaciğer yağlanma derecesi arttıkça trigliserit ve TK artma eğilimi, HDL-K ise azalma gösterse de hemoglobin haricinde hiçbir kan bulgusu açısından karaciğer yağlanma derecesine göre istatistiksel bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hemoglobin seviyelerinin grade 3 hastalarda grade 2 hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,014$).

Hastaların karaciğer yağlanma derecelerine göre kan bulguları düzeylerinin sınıflandırılması Çizelge 3.12'de gösterilmiştir. Açlık glukoz düzeyi yüksek olan katılımcıların oranı grade 1 için %28,6; grade 2 için %20,5 ve grade 3 için %37,1 olarak saptanmıştır. Karaciğer yağlanma derecesi arttıkça trigliserit (Grade 1: %22,9; grade 2: %44,7; grade 3: %52,9, LDL-K (Grade 1: %68,6; grade 2: %70,3; grade 3: %77,8) ve TK'nin (Grade 1: %42,4; grade 2: %48,9; grade 3: %53,9) yüksek olma oranlarının da artış eğiliminde olduğu görülmüştür.

Çizelge 3.11. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre kan bulgularının ortalama ve medyan değerleri

	Grade 1 (n=50)		Grade 2 (n=67)		Grade 3 (n=43)		Toplam (n=160)		p
	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	
Açlık glukozu (mg/dL)	94,0 (21,0)	80,0-338,0	87,0 (19,5)	76,0-483,0	90,0 (39,0)	68,0-226	90,5 (28,2)	68=-483,0	0,492*
Trigliserit (mg/dL)	124,0 (53,0)	50,0-275,0	144,0 (90,5)	33,0-584,0	151,0 (162,5)	73,0-663,9	139,0 (95,0)	33,0-663,0	0,134*
LDL-K (mg/dL)	118,0 (44,5)	51,0-207,0	127,0 (46,5)	45,0-210,0	122,0 (36,5)	52,0-233,0	121,0 (47,0)	45,0-233,0	0,818*
TK (mg/dL)	194,9 $\pm$ 36,5	113,0-266,0	198,3 $\pm$ 45,6	104,0-319,0	204,8 $\pm$ 41,8	147,0-297,0	198,9 $\pm$ 41,7	104,0-319,0	0,663**
HDL-K (mg/dL)	51,2 $\pm$ 11,8	32,6-84,3	49,1 $\pm$ 12,1	31,0-85,8	48,0 $\pm$ 12,7	25,4-81,4	49,5 $\pm$ 12,1	25,4-85,8	0,570**
ALT (U/L)	21,0 (21,9)	7,0-92,0	19,0 (16,2)	8,0-117,0	20,0 (14,0)	10,0-64,0	20,0 (18,0)	7,0-117,0	0,637*
Ferritin (µg/L)	41,1 (90,2)	7,8-328,0	41,3 (63,2)	6,3-262,0	49,2 (57,3)	4,9-519,0	43,8 (63,4)	4,9-519,0	0,713*
Hemoglobin (g/dL)	13,3 (1,9)	11,5-18,2	13,1 (1,4) ^a	8,7-15,8	14,4 (2,2) ^a	11,0-18,3	13,3 (2,0)	8,7-18,3	0,014*
TSH (mIU/L)	1,4 (1,1)	0,08-3,9	1,5 (1,9)	0,02-17,2	1,7 (1,4)	0,01-7,1	1,5 (1,6)	0,08-17,2	0,257*
T3 (ng/L)	2,9 (0,4)	1,9-13,5	2,9 (0,5)	1,9-4,1	2,9 (0,5)	1,6-3,9	2,9 (0,5)	1,6-13,5	0,505*
T4 (ng/dL)	1,2 (0,4)	0,9-3,9	1,2 (0,3)	0,8-1,9	1,2 (0,2)	0,9-1,6	1,2 (0,3)	0,8-3,9	0,592*

Tüm hastaların kan bulgularına ulaşılammıştır. Trigliserit, LDL-K, TSH ve T4 109 kişide, açlık glukozu 108 kişide, HDL-K ve TK 104 kişide, T3 103 kişide, ferritin 101 kişide ve hemoglobin 96 kişide sorgulanmıştır. Aynı harfli gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. *Kruskal-Wallis, **One-Way ANOVA

Çizelge 3.12. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre kan bulguları düzeyleri

Kan Bulguları	Grade 1 (n=50)						Grade 2 (n=67)						Grade 3 (n=43)						χ2	p
	Düşük		Normal		Yüksek		Düşük		Normal		Yüksek		Düşük		Normal		Yüksek			
	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%	S	%		
Açlık glukozu	-	-	25	71,4	10	28,6	-	-	35	79,5	11	20,5	2	7,4	15	55,5	10	37,1	6,564*	0,314*
Trigliserit			27	77,1	8	22,9			26	55,3	21	44,7			13	48,1	14	51,9	7,073	0,134
LDL-K			11	31,4	24	68,6			14	29,7	33	70,3			6	22,2	21	77,8	1,445	0,845
TK			19	57,6	14	42,4			23	51,1	22	48,9			12	46,1	14	53,9	1,312	0,863
HDL-K	12	36,3	17	51,5	4	12,2	16	35,5	26	57,7	3	6,8	11	42,3	12	46,2	3	11,5	1,598*	0,833*
ALT			25	75,8	8	24,2			41	93,1	6	6,9			24	85,7	4	14,3	4,595*	0,327*
Ferritin	5	15,1	24	72,7	4	12,2	2	4,5	41	91,0	2	4,5	1	4,3	18	78,3	4	17,4	8,724	0,171*
Hemoglobin	3	8,8	29	82,9	-	-	6	7,7	33	42,3	39	50,0	1	4,3	20	87,0	2	8,7	6,884*	0,299*
TSH	6	17,1	29	82,9	-	-	5	11,1	33	73,3	7	15,5	2	6,9	24	82,8	3	10,3	7,628*	*,257*
T3	1	3,2	29	93,6	1	3,2	1	2,3	43	97,7	-	-	1	3,6	27	96,4	-	-	2,910*	0,950*
T4	-	-	31	88,5	4	11,5	5	11,1	36	80,0	4	8,9	1	3,5	28	96,5	-	-	7,923*	0,216*

Tüm hastaların kan bulgularına ulaşılammıştır. Trigliserit, LDL-K, TSH ve T4 109 kişide, açlık glukozu 108 kişide, HDL-K ve TK 104 kişide, T3 103 kişide, ferritin 101 kişide ve hemogloblin 96 kişide sorgulanmıştır. Yüzdelere, kan bulgusu sorgulanmış toplam kişi sayısının karaciğer yağlanma derecelerine göre dağılımı üzerinden hesaplanmıştır.*Fisher'ın kesin testi

Hastaların öğün sıklıklarının dağılımı Çizelge 3.13'te gösterilmiştir. Hastaların %84,4'ü her gün kahvaltı yapmakta, %53,1', her gün öğle yemeği ve %92,5'i ise her gün akşam yemeği yemektedir. Kuşluk öğününü hiç yapmayanların oranı %70,7, ikindi öğününü hiç yapmayanların oranı %30,0 ve gece öğününü hiç yapmayanların oranı %16,8'tür.

Çizelge 3.13. Hastaların cinsiyete göre öğün sıklıkları

	Erkek (n=33)		Kadın (n=127)		Toplam (n=160)	
	S	%	S	%	S	%
Kahvaltı Yapma Sıklığı						
Her gün	26	78,8	109	85,8	135	84,4
Haftada 1-4	5	15,1	12	9,5	17	10,6
Hiç	2	6,1	6	4,7	8	5,0
Öğle Öğünü Tüketim Sıklığı						
Her gün	22	66,7	63	49,6	85	53,1
Haftada 1-4	1	3,0	17	13,4	18	11,2
Hiç	10	30,3	47	37,0	57	35,7
Akşam Öğünü Tüketim Sıklığı						
Her gün	31	93,9	117	92,1	148	92,5
Haftada 1-4	-	-	7	5,5	7	4,4
Hiç	2	6,1	3	2,4	5	3,1
Kuşluk Öğünü Sıklığı						
Her gün	3	9,1	26	20,5	29	18,1
Haftada 1-4	4	12,1	14	11,0	18	11,2
Hiç	26	78,8	87	68,5	113	70,7
İkinci Öğünü Sıklığı						
Her gün	12	36,3	66	52,0	78	48,8
Haftada 1-4	6	18,2	28	22,1	34	21,2
Hiç	15	45,5	33	25,9	48	30,0
Gece Öğünü Sıklığı						
Her gün	17	51,5	70	55,1	87	54,4
Haftada 1-4	11	33,3	35	27,6	46	28,8
Hiç	5	15,2	22	17,3	27	16,8

Hastaların karaciğer yağlanma derecelerine göre öğün sıklıklarının dağılımı Çizelge 3.14'te gösterilmiştir. Tüm karaciğer yağlanması grubundaki hastaların çoğunluğunun kahvaltı (Grade 1: %86,0 grade 2: %85,1; grade 3: %81,4) ve akşam (Grade 1: %92,0; grade 2: %92,5; grade 3: %93,0) öğünlerini düzenli olarak yaptığı belirlenmiştir. Her gün gece öğünü yapanların oranı grade 1 hastalar arasında %52,0, grade 2 hastalar arasında %53,7 ve grade 3 hastalar arasında %58,1'dir.

Çizelge 3.14. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre öğün sıklıkları

	Grade 1 (n=50)		Grade 2 (n=67)		Grade 3 (n=43)	
	S	%	S	%	S	%
Kahvaltı Yapma Sıklığı						
Her gün	43	86,0	57	85,1	35	81,4
Haftada 1-4	3	6,0	7	10,4	7	16,3
Hiç	4	8,0	3	4,5	1	2,3
Öğle Öğünü Tüketim Sıklığı						
Her gün	27	54,0	29	43,3	29	67,4
Haftada 1-4	6	12,0	10	14,9	2	4,7
Hiç	17	34,0	28	41,8	12	27,9
Akşam Öğünü Tüketim Sıklığı						
Her gün	46	92,0	62	92,5	40	93,0
Haftada 1-4	2	4,0	2	3,0	3	7,0
Hiç	2	4,0	3	4,5	-	-
Kuşluk Öğünü Sıklığı						
Her gün	7	14,0	12	17,9	10	23,2
Haftada 1-4	7	14,0	9	13,4	2	4,7
Hiç	36	72,0	46	68,7	31	72,1
İkinci Öğünü Sıklığı						
Her gün	24	48,0	33	49,2	21	48,8
Haftada 1-4	11	22,0	11	16,4	12	27,9
Hiç	15	30,0	23	34,4	10	23,3
Gece Öğünü Sıklığı						
Her gün	26	52,0	36	53,7	25	58,1
Haftada 1-4	16	32,0	19	28,4	11	25,6
Hiç	8	16,0	12	17,9	7	16,3

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarının günlük enerji ve makro besin ögesi alımları Çizelge 3.15'te gösterilmiştir. Erkek ve kadın hastaların sırası ile günlük medyan enerji alımı 1835,4 kkal ve 1431,6 kkal olarak bulunmuştur. Erkeklerin enerji alımları kadınlardan yüksektir ($p=0,004$). Aynı zamanda diyetin yağdan gelen enerji yüzdesi kadınlarda daha yüksektir (%44,1 vs %40,8; $p=0,040$). Diğer besin ögesi alımlarında cinsiyete göre farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarının günlük mikro besin ögesi alımları Çizelge 3.16'da gösterilmiştir. Kadınlarda A vitamini alımı erkeklerden yüksek bulunmuştur ($p=0,030$). Diğer mikro besin ögesi alımlarının cinsiyete göre benzer olduğu bulunmuştur.

Çizelge 3.15. Hastaların cinsiyete göre enerji ve makro besin ögesi tüketimleri

	Erkek (n=33)		Kadın (n=127)		Toplam (n=160)		p
	Medyan (IQR)/	Alt-Üst	Medyan (IQR)/	Alt-Üst	Medyan (IQR)/	Alt-Üst	
	$\bar{X} \pm SS$		$\bar{X} \pm SS$		$\bar{X} \pm SS$		
Enerji (kkal)	1835,4 (674,0)	963,7-3295,7	1431,6 (577,8)	810,9-3748,4	1472,6 (641,0)	810,9-3748,4	0,004*
Karbonhidrat (TE%)	43,6 $\pm$ 10,3	20,0-64,0	40,7 $\pm$ 8,6	18,0-68,0	41,3 $\pm$ 9,0	18,0-68,0	0,090**
Posa (g/1000 kkal)	11,2 (3,8)	5,8-21,1	10,8 (4,9)	4,5-21,0	10,9 (4,7)	4,5-21,1	0,645*
Çözünebilir Posa (g/1000 kkal)	3,2 $\pm$ 0,8	1,8-6,1	3,0 $\pm$ 0,9	1,3-6,9	3,0 $\pm$ 0,9	1,3-6,9	0,228**
Çözünmez Posa (g/1000 kkal)	7,2 (3,1)	3,4-12,7	7,0 (3,5)	2,4-15,8	7,1 (3,4)	2,4-15,8	0,886*
Fruktoz (TE%)	2,1 (1,2)	0,5-7,4	2,4 (2,1)	0,1-9,5	2,3 (2,0)	0,1-9,5	0,185*
Sükroz (TE%)	4,8 (5,2)	1,7-20,0	6,0 (4,8)	0,9-24,8	5,7 (4,8)	0,9-24,8	0,526*
Protein (g/kg)	0,6 (0,2)	0,4-1,7	0,6 (0,3)	0,3-2,0	0,6 (0,3)	0,3-2,0	0,499*
Protein (%)	15,5 (2,2)	11,0-19,0	15,0 (2,0)	11,0-24,0	15,0 (2,0)	11,0-24,0	0,288*
Bitkisel Protein (g/1000 kkal)	18,6 $\pm$ 2,7	9,3-24,2	18,3 $\pm$ 4,1	8,2-35,0	18,4 $\pm$ 3,8	8,2-35,0	0,672**
Hayvansal Protein (g/1000 kkal)	18,2 (4,6)	10,4-31,0	18,2 (9,0)	4,6-49,4	18,2 (7,6)	4,6-49,4	0,503*
Elzem Amino Asit (g/1000 kkal)	18,7 $\pm$ 2,9	12,3-24,5	18,0 $\pm$ 3,0	10,8-28,7	18,1 $\pm$ 3,0	10,8-28,7	0,204**
Metiyonin (mg/1000 kkal)	751,6 (127,5)	490,6-981,1	731,9 (167,7)	406,1-1433,7	736,6 (168,8)	406,1-1433,7	0,507*
Aromatik Amino Asit (mg/1000 kkal)	3382,9 (550,1)	2336,5-4200,4	3375,4 (675,0)	1905,7 (5344,0)	3377,1 (597,7)	1905,7-5344,0	0,561*
Dalı Zincirli Amino Asit (mg/1000 kkal)	6660,8 (1001,2)	4529,3-8166,1	6570,1 (1253,9)	3624,8-11179,6	6570,8 (1171,2)	3624,8-11179,6	0,584*
Yağ (TE%)	40,8 $\pm$ 9,7	25,0-65,0	44,1 $\pm$ 7,8	20,0-70,0	43,4 $\pm$ 8,3	20,0-70,0	0,040**
DYA (TE%)	15,8 $\pm$ 4,2	8,4-25,8	17,3 $\pm$ 4,2	6,9-28,9	17,0 $\pm$ 4,2	6,9-28,9	0,080**

Çizelge 3.15. Devam. Hastaların cinsiyete göre enerji ve makro besin ögesi tüketimleri

	Erkek (n=33)		Kadın (n=127)		Toplam (n=160)		p
	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	
ÇDYA (TE%)	6,1 (2,6)	4,7-11,4	7,0 (3,6)	3,1-20,7	6,8 (3,6)	3,1-20,7	0,055*
TDYA (TE%)	14,9 (5,3)	7,1-28,6	15,4 (4,6)	7,6-29,8	15,3 (4,8)	7,1-29,8	0,520*
n-6/n-3 oranı	6,7 (2,3)	3,5-11,7	6,4 (2,3)	3,0-22,7	6,4 (2,4)	3,0-22,7	0,405*
Kolesterol (mg/1000 kkal)	183,3 $\pm$ 72,8	67,4-312,7	193,5 $\pm$ 84,6	24,3-507,2	191,4 $\pm$ 82,1	24,3-507,2	0,524**

Aynı harfli gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. *Mann Whitney U, **Bağımsız t testi

Çizelge 3.16. Hastaların cinsiyete göre mikro besin ögesi tüketimlerinin ortalama ve medyan değerleri

	Erkek (n=33)		Kadın (n=127)		Toplam (n=160)		p
	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	
A Vit ($\mu\text{g}/1000 \text{ kkal}$)	477,2 (334,4)	138,9-1660,9	593,9 (337,1)	209,3-5995,6	572,8 (359,2)	138,9-5995,6	0,030*
E Vit ($\text{mg}1000 \text{ kkal}$)	6,7 (1,7)	3,5-12,2	7,3 (3,1)	2,7-38,8	7,1 (3,1)	2,7-38,8	0,329*
C Vit ($\text{mg}1000 \text{ kkal}$)	34,,6 (37,2)	9,3-101,6	46,1 (38,4)	4,6-188,2	43,8 (39,2)	4,6-188,2	0,185*
B1 Vit ($\text{mg}1000 \text{ kkal}$)	0,4 (0,1)	0,2-0,6	0,4 (0,1)	0,2-1,2	0,4 (0,1)	0,2-1,2	0,913*
B2 Vit ($\text{mg}1000 \text{ kkal}$)	0,7 $\pm$ 0,2	0,2-1,2	0,7 $\pm$ 0,1	0,4-1,5	0,7 $\pm$ 0,2	0,2-1,5	0,529**
B3 Vit ($\text{mg}1000 \text{ kkal}$)	14,6 $\pm$ 3,2	9,0-24,2	13,7 $\pm$ 2,6	7,1-21,2	13,9 $\pm$ 2,7	7,1-24,2	0,098**
B6 Vit ($\text{mg}1000 \text{ kkal}$)	0,5 (0,2)	0,3-0,9	0,6 (0,2)	0,2-1,2	0,6 (0,2)	0,2-1,2	0,531*
B12 Vit ($\mu\text{g}1000 \text{ kkal}$)	2,5 (1,4)	0,9-6,2	2,0 (1,0)	0,3-5,7	2,1 (1,1)	0,3-6,2	0,071*
Potasyum ($\text{mg}1000 \text{ kkal}$)	1161,5 (439,6)	696,7-2258,5	1233,5 (411,9)	560,4-2044,1	1231,7 (412,1)	560,4-2258,5	0,328*
Kalsiyum ($\text{mg}1000 \text{ kkal}$)	384,9 $\pm$ 97,1	146,22-601,0	413,2 $\pm$ 103,3	185,6-709,4	407,3 $\pm$ 102,4	146,2-709,4	0,159**
Magnezyum ($\text{mg}/1000 \text{ kkal}$)	151,7 (46,3)	83,5-246,5	153,9 (53,9)	77,9-425,5	152,6 (54,3)	77,9-425,5	0,622*
Fosfor ($\text{mg}1000 \text{ kkal}$)	603,1 $\pm$ 107,0	355,3-831,1	605,0 $\pm$ 120,3	374,7-980,2	604,6 $\pm$ 117,4	355,3-980,2	0,934**
Demir ($\text{mg}1000 \text{ kkal}$)	4,6 (1,2)	3,4-13,2	5,0 (1,4)	2,7-8,9	4,9 (1,4)	2,7-13,2	0,650*
Çinko ($\text{mg}1000 \text{ kkal}$)	5,4 $\pm$ 1,1	3,0-8,2	5,3 $\pm$ 1,0	3,0-8,3	5,4 $\pm$ 1,0	3,0-8,3	0,650**

*Mann Whitney U, ** Bağımsız t testi

Karaciğer yağlanma derecelerine göre günlük enerji ve makro besin ögesi alımları Çizelge 3.17’de gösterilmiştir. Grade 3 hastaların günlük medyan enerji alımı 1719,8 kkal, grade 2 hastaların günlük medyan enerji alımı ise 1475,9 kkal olarak bulunmuş ve iki grup arasındaki enerji alımının istatistiksel olarak farklı olduğu saptanmıştır ($p=0,046$). Aynı zamanda diyetin TDYA’dan gelen enerji yüzdesi grade 2 hastalarda grade 3 hastalara kıyasla daha yüksektir ($p=0,025$).

Karaciğer yağlanma derecelerine göre günlük mikro besin ögesi alımları Çizelge 3.18’de gösterilmiştir. Grade 2 hastalarda diyetle fosfor alımının grade 1 hastalardan fazla olduğu belirlenmiştir ($p=0,030$). Mikro besin ögesi alımları karaciğer yağlanma derecesi gruplarına göre birbirine benzer bulunmuştur ($p>0,05$).



Çizelge 3.17. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre enerji ve makro besin ögesi tüketimlerinin ortalama ve medyan değerleri

	Grade 1 (n=50)		Grade 2 (n=67)		Grade 3 (n=43)		p
	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	
Enerji (kkal)	1441,4 (556,5)	810,9-3748,4	1475,9 (602,3)	814,1-3295,7	1717,2 (675,4)	974,1-3165,6	0,071*
Karbonhidrat (TE%)	39,7 $\pm$ 9,2	18,0-56,0	40,8 $\pm$ 8,8	27,0-68,0	45,0 (11,5)	20,0-64,0	0,074**
Posa (g/1000 kkal)	10,3 (4,0)	5,9-21,1	11,3 (4,9)	5,7-17,7	10,8 (5,1)	4,5-20,1	0,361*
Çözünebilir Posa (g/1000 kkal)	2,9 $\pm$ 0,9	1,6-6,1	3,2 $\pm$ 0,8	1,3-5,1	3,0 $\pm$ 0,8	1,8-6,9	0,349**
Çözünmez Posa (g/1000 kkal)	6,8 (2,8)	3,4-15,8	7,5 (3,6)	3,4-15,8	6,9 (3,0)	2,4-12,2	0,126*
Fruktoz TE%	2,1 (1,7)	0,3-9,5	2,6 (1,9)	0,4-7,7	1,9 (2,5)	0,1-7,7	0,148*
Sükroz (TE%)	5,1 (5,2)	0,9-16,9	6,0 (5,2)	1,2-21,0	5,8 (4,7)	1,6-24,8	0,334*
Protein (g/kg)	0,6 (0,4)	0,3-1,1	0,6 (0,2)	0,3-1,1	0,6 (0,3)	0,4-1,5	0,135*
Protein (TE%)	15,5 (2,5)	11,0-24,0	15,0 (3,0)	11,0-22,0	15,0 (2,0)	11,0-22,0	0,891*
Bitkisel Protein (g/1000kkal)	18,3 $\pm$ 4,2	8,2-25,3	18,5 $\pm$ 3,5	8,5-27,3	18,3 $\pm$ 4,0	9,3-35,0	0,964**
Hayvansal Protein (g/1000 kkal)	18,0 (8,7)	4,6-49,4	18,2 (8,3)	7,4-39,0	18,5 (6,9)	5,2-37,6	0,973*
Elzem Amino Asit (g/1000 kkal)	18,0 $\pm$ 3,2	10,8-25,9	18,3 $\pm$ 2,9	11,3-28,7	17,9 $\pm$ 3,0	12,5-24,3	0,923**
Metiyonin (mg/1000 kkal)	734,2 (177,9)	413,7-1433,7	729,3 (169,7)	406,1-1131,5	750,7 (157,8)	534,1-1226,9	0,884*
Aromatik Amino Asit (mg/1000 kkal)	3371,0 (713,5)	1989,4-5344,0	3380,9 (605,5)	1905,7 (4642,3)	3354,4 (514,0)	2336,5-5137,1	0,872*
Dallı Zincirli Amino Asit (mg/1000 kkal)	6539,2 (1442,3)	3848,5-11179,6	6646,8 (1132,0)	3624,8-9445,3	6557,5 (965,0)	4529,3-10384,5	0,868*
Yağ (TE%)	40,8 $\pm$ 9,7	25,0-65,0	44,1 $\pm$ 7,8	20,0-70,0	43,4 $\pm$ 8,3	20,0-70,0	0,065**
DYA (TE%)	17,6 $\pm$ 4,6	8,7-28,9	17,0 $\pm$ 3,6	6,9-23,8	16,2 $\pm$ 4,6	7,4-28,0	0,299**

Çizelge 3.17. Devam. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre enerji ve makro besin ögesi tüketimlerinin ortalama ve medyan değerleri

	Grade 1 (n=50)		Grade 2 (n=67)		Grade 3 (n=43)		p
	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	
ÇDYA (TE%)	7,1 (3,5)	3,1-15,0	6,9 (3,5)	3,6-14,6	6,7 (3,1)	3,7-20,7	0,433*
TDYA (TE%)	16,5 (4,5)	10,7-28,6	15,5 (4,9) ^a	7,6-29,8	14,3 (4,5) ^a	7,1-28,6	0,025*
n-6/n-3 oranı	6,6 (2,7)	3,5-17,0	6,2 (2,0)	3,0-17,0	6,7 (1,8)	3,1-22,7	0,316*
Kolesterol (mg/1000 kkal)	200,8±86,7	86,1-507,2	193,9±79,6	50,6-400,6	176,7±80,5	24,3-447,8	0,352**

Aynı harfli gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. *Kruskal-Wallis, **One-Way ANOVA

Çizelge 3.18. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre mikro besin ögesi tüketimlerinin ortalama ve medyan değerleri

	Grade 1 (n=50)		Grade 2 (n=67)		Grade 3 (n=43)		p
	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	
A Vit (µg/1000 kkal)	617,6 (332,6)	243,1-3017,0	577,6 (357,4)	238,7-2468,6	528,9 (364,2)	138,9-5995,6	0,185*
E Vit (mg/1000 kkal)	7,7 (2,7)	3,1-19,5	6,8 (3,2)	2,7-13,7	7,2 (3,1)	2,9-38,8	0,236*
C Vit (mg/1000 kkal)	45,1 (48,5)	14,2-188,2	45,6 (39,3)	9,3-156,6	41,3 (41,5)	4,5-101,6	0,312*
B1 Vit (mg/1000 kkal)	0,4 (0,1)	0,2-0,7	0,5 (0,1)	0,2-0,7	0,4 (0,1)	0,2-1,2	0,344*
B2 Vit (mg/1000 kkal)	0,7±0,2	0,2-1,2	0,8±0,1	0,4-1,2	0,7±0,2	0,2-1,5	0,747**
B3 Vit (mg/1000 kkal)	13,7±2,6	7,7-20,1	14,2±2,4	9,0-20,9	13,8±3,4	7,1-24,2	0,521 **
B6 Vit (mg/1000 kkal)	0,6 (0,2)	0,3-0,8	0,5 (0,1)	0,3-1,0	0,5 (0,2)	0,2-1,2	0,549*
B12 Vit (µg/1000 kkal)	2,0 (1,1)	0,5-6,2	2,1 (1,1)	0,6-5,3	2,0 (1,3)	0,3-5,7	0,845*
Potasyum (mg/1000 kkal)	1198,7 (389,9)	836,7-1789,7	1251,4 (388,0)	849,9-1969,1	1161,5 (500,6)	560,4-2258,5	0,800*
Kalsiyum (mg/1000 kkal)	400,7±100,7	216,1-622,9	418,7±97,0	185,6-654,1	397,4±112,8	146,2-709,4	0,714**
Magnezyum (mg/1000 kkal)	147,9 (51,6)	85,7-259,8	156,9 (54,9)	101,1-259,4	150,3 (53,5)	77,9-425,5	0,391*
Fosfor (mg/1000 kkal)	601,6±120,2 ^a	374,7-872,0	607,0±103,7 ^a	400,3-800,0	604,4±135,5	355,3-980,2	0,030**
Demir (mg/1000 kkal)	4,9 (1,5)	2,7-6,8	5,2 (1,5)	3,5-8,5	4,7 (1,5)	2,9-13,2	0,207*
Çinko (mg/1000 kkal)	5,2±1,0	3,1-7,3	5,5±1,0	3,2-8,2	5,2±1,1	3,0-8,3	0,182**

Aynı harfli gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır. *Kruskal-Wallis, **One-Way ANOVA

Karaciğer yağlanması derecelerine günlük besin gruplarının tüketimi Çizelge 3.19’da gösterilmiştir. Kuru baklagil ve yağlı tohumların tüketimi grade 2 hastalarda grade 3 hastalardan fazla bulunmuştur ($p<0,001$). Balık ve deniz ürünlerinin medyan tüketim miktarı karaciğer yağlanması derecesi arttıkça azalma, et ve tavuk tüketiminin medyan değerleri artış eğilimi gösterse de bu farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Diğer besin öğelerinin 1000 kkal başına günlük tüketim miktarları (g) karaciğer yağlanma derecesi grupları arasında benzerdir.



Çizelge 3.19. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre günlük besin grubu tüketiminin değerlendirilmesi

	Grade 1 (n=50)		Grade 2 (n=67)		Grade 3 (n=43)		p
	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	Medyan (IQR)/ $\bar{X} \pm SS$	Alt-Üst	
Süt ve Süt Ürünleri (g/1000 kkal)	137,2 (118,9)	30,7-350,0	144,4 (78,2)	5,9-377,7	141,0 (73,4)	19,4-358,5	0,582*
Yumurta (g/1000 kkal)	20,0 (23,3)	0,0-98,2	23,9 (29,9)	0,0-57,6	15,1 (25,8)	0,0-85,3	0,424*
Et ve Tavuk (g/1000 kkal)	32,0 (24,2)	5,0-90,4	34,8 (30,3)	4,9-110,7	35,8 (23,7)	7,8-86,3	0,856*
Balık ve Deniz Ürünleri (g/1000 kkal)	4,8 (8,7)	0,0-30,3	4,7 (7,9)	0,0-24,5	3,4 (8,3)	0,0-24,5	0,626*
Kurubaklagil ve Yağlı Tohumlar (g/1000 kkal)	20,5 (19,0)	0,0-67,2	22,2 (20,3) ^a	0,0-77,8	14,5 (15,2) ^a	0,0-111,9	<0,001*
Sebze (g/1000 kkal)	84,4 (79,4)	6,9-212,5	72,8 (72,8)	0,0-291,8	75,5 (59,4)	0,0-220,5	0,422*
Meyve (g/1000 kkal)	62,8 (80,8)	4,2-367,3	90,8 (106,1)	0,0-385,1	54,1 (102,9)	0,0-358,1	0,212*

Aynı harfli gruplar arasında istatistiksel fark bulunmaktadır. *Kruskal-Wallis

Hastaların karaciğer yağlanma derecelerine göre enerji ve besin öğeleri alımlarının gereksinimi karşılama yüzdeleri Çizelge 3.20’de gösterilmiştir. Grade 3 hastaların günlük karbonhidrat (g) ve protein (g) alımını karşılama ortalamaları grade 2 hastalardan daha yüksektir (Karbonhidrat (g): $143,1 \pm 53,6$ g vs $116,5 \pm 44,3$ g; protein (g): $84,9 \pm 23,6$ g vs $72,7 \pm 21,0$ g). Diğer besin öğelerinin karşılama oranları karaciğer yağlanma derecesi grupları arasında benzer olarak bulunmuştur ($p > 0,05$).



Çizelge 3.20. Hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre enerji, makro ve mikro besin öğelerinin karşılanma düzeyleri

	Grade 1 (n=50)	Grade 2 (n=67)	Grade 3 (n=43)	Toplam (n=160)	p
	K.O. ($\bar{X} \pm SS$)	K.O. ($\bar{X} \pm SS$)	K.O. ($\bar{X} \pm SS$)	K.O. ($\bar{X} \pm SS$)	
Enerji (kkal-50.p)	80,0±29,1	74,7±19,0	86,2±26,3	79,5±24,8	0,077*
Enerji (kkal-95.p)	72,3±26,0	67,4±16,5	78,0±23,9	71,8±22,1	0,070*
Karbonhidrat (g)	121,9±56,2	116,5±44,3 ^a	143,1±53,6 ^a	125,3±51,7	0,025*
Posa (g)	71,8±28,3	72,1±35,0	72,1±24,2	72,0±30,2	0,907*
Protein (g)	79,4±35,8	72,7±21,0 ^a	84,9±23,6 ^a	78,1±27,3	0,012*
Protein (g/kg)	73,7±32,1	60,2±16,6	63,9±22,0	65,7±24,3	0,076*
A vitamini (µg)	163,3±94,9	146,2±97,0	184,8±222,3	161,9±141,3	0,355*
E vitamini (mg)	106,6±60,4	116,1±86,3	116,9±57,0	113,3±71,4	0,467*
B1 vitamini (mg/1000kkal)	72,3±21,6	75,2±21,0	65,5±18,0	71,7±20,7	0,053**
B2 vitamini (mg)	81,5±27,7	73,6±26,0	80,5±25,1	77,9±26,4	0,251*
B3 vitamini (mg/1000kkal)	118,9±54,4	129,4±63,4	113,0±63,7	121,7±60,8	0,258*
B6 vitamini (mg)	61,8±22,3	60,2±25,5	60,8±24,4	60,9±24,1	0,930*
B12 vitamini (µg)	98,3±58,6	83,3±47,6	100,0±55,6	92,5±53,6	0,242*
C vitamini (mg)	83,9±55,8	80,0±57,3	87,5±42,6	83,2±53,0	0,262*
Potasyum (mg)	56,8±17,4	56,1±20,0	58,3±20,5	56,9±19,3	0,934*
Kalsiyum (mg)	69,5±20,7	65,0±23,9	69,2±23,4	67,5±22,8	0,361*
Magnezyum (mg)	81,0±37,0	82,2±37,0	82,4±33,8	81,9±33,3	0,930*
Fosfor (mg)	178,6±58,2	173,2±63,6	174,6±60,0	175,3±60,7	0,853*
Demir (mg)	68,5±26,3	70,9±30,5	70,2±37,0	70,0±31,1	0,882*

K.O.: Karşılanma Oranı, *Kruskal Wallis, ** One-Way ANOVA

Hastaların Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 skorlarının cinsiyet ve karaciğer yağlanmasıyla olan ilişkisi Çizelge 3.21’de gösterilmiştir. Sağlıklı Yeme İndeksi-2015’e göre, erkeklerin %39,4’ünün ve kadınların %38,6’sının diyet kalitesi kötü, erkeklerin %60,6’sının, kadınların ise %61,4’ünün diyet kalitesinin geliştirilmesi gereken grubunda yer aldığı belirlenmiştir. Diyet kalitesi iyi olan hiçbir hasta bulunmamaktadır. Diyet kalitesi kötü olarak belirlenen hastaların %52,0’si grade 1, %26,9’u grade 2 ve %41,9’u grade 3 grubunda yer almaktadır. Diyet kalitesi geliştirilmesi gereken hastaların %48,0’i grade 1, %73,1’i grade 2 ve %58,1’i grade 3 derece karaciğer yağlanmasına sahiptir (Çizelgede gösterilmemiştir). Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 bileşenleri toplam Sağlıklı Yeme İndeksi-2015 skoru ile cinsiyet arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır. Bununla beraber, rafine tahılların puanının grade 2 derecesinde karaciğer yağlanmasına sahip hastalarda ($6,6 \pm 4,0$) grade 3 derecesindeki yağlanmaya sahip gruptan ($4,4 \pm 4,2$) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Sağlıklı yeme indeksi-2015’in diğer bileşenleri veya toplam skoru ile karaciğer yağlanma derecesi arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Çizelge 3.21. Hastaların ortalama SYİ-2015 puanlarının cinsiyete ve karaciğer yağlanma derecesine göre değerlendirilmesi

	Erkek (n=33)	Kadın (n=127)	p	Grade 1 (n=50)	Grade 2 (n=67)	Grade 3 (n=43)	Toplam	p
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		
Toplam Meyve	1,9±1,5	2,2±1,6	0,387 ^a	2,2±1,5	2,3±1,6	1,9±1,7	2,2±1,6	0,274*
Tam Meyve	2,9±1,6	3,3±1,8	0,359 ^a	3,3±1,4	3,4±1,8	2,8±1,9	3,2±1,7	0,211*
Toplam Sebze	1,3±0,7	1,6±1,0	0,167 ^a	1,6±0,9	1,6±1,1	1,4±1,0	1,5±1,0	0,394*
Koyu Yeşil Yapraklı Sebze ve Kurubaklagil	0,3±0,4	0,4±0,5	0,511 ^a	0,3±0,4	0,4±0,5	0,3±0,4	0,4±0,4	0,231*
Tam Tahıl	4,5±4,1	3,9±3,5	0,590 ^a	3,8±3,5	4,1±3,7	4,3±3,7	4,1±3,6	0,868*
Süt ve Süt Ürünleri	4,3±2,1	4,6±2,1	0,273 ^a	4,4±2,2	4,7±2,0	4,4±2,1	4,6±2,1	0,538*
Toplam Protein Yiyecekleri	4,1±1,0	3,8±1,2	0,192 ^a	3,9±1,1	3,9±1,2	3,7±1,1	3,8±1,1	0,382*
Deniz Ürünleri ve Bitkisel Proteinler	4,0±1,1	3,9±1,4	0,919 ^a	3,8±1,5	4,0±1,2	3,7±1,4	3,9±1,3	0,677*
Yağ Asitleri	5,4±2,5	4,7±3,1	0,630 ^a	4,8±3,1	4,9±3,0	4,8±3,0	4,9±3,0	0,723*
Rafine Tahıllar	5,5±4,5	5,7±4,0	0,91 ^{4a}	5,4±4,0	6,6±4,0 ^a	4,5±4,2 ^a	5,6±4,1	0,017*
Sodyum	7,2±2,6	7,9±2,1	0,083 ^a	7,6±2,5	7,6±2,3	8,3±1,8	7,8±2,2	0,177*
Eklenti Şeker	8,6±2,8	8,8±2,4	0,795 ^a	8,7±2,3	8,6±2,7	9,0±2,2	8,7±2,4	0,719*
Doymuş Yağ	3,4±3,5	2,4±3,1	0,056 ^a	2,3±3,1	2,3±3,1	3,4±3,3	2,6±3,2	0,141*
SYİ-2015 Toplam	54,0±11,1	53,7±11,4	0,877 ^b	52,8±11,1	55,0±10,9	53,0±12,2	53,8±11,3	0,509**

^a: Mann Whitney U, ^b: Bağımsız t testi, *: Kruskal-Wallis, **:One-Way ANOVA, SYİ: Sağlıklı Yeme İndeksi

Diyet indekslerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi izelge 3.22’de gösterilmiştir. Ortalama Dİİ puanı $2,3\pm0,7$, DAL puanı $9,5\pm11,6$, PRAL puanı $7,9\pm11,6$, NEAP puanı $55,0\pm15,0$, PDI puanı $47,7\pm5,3$, hPDI puanı $51,4\pm9,3$ ve uPDI puanı $49,9\pm11,8$ olarak belirlenmiştir. Erkeklerin DAL ve PRAL puanının kadınlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,023$). Diğer indeks puanları ile cinsiyet arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Diyet indekslerinin karaciğer yağlanma derecesine göre değişimleri izelge 3.23’te gösterilmiştir. Karaciğer yağlanma derecesine göre indeks puanları arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Çizelge. 3.22. Diyet indekslerinin cinsiyete göre ortalama ve medyan değerleri

	Erkek (n=33)			Kadın (n=127)			Toplam (n=160)			p
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Alt-Üst	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Alt-Üst	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Alt-Üst	
Dİİ	2,4±0,7	2,3 (1,1)	1,1-3,8	2,3±0,7	2,4 (0,9)	-0,2-3,6	2,3±0,7	2,4 (0,9)	-0,2-3,8	0,568**
DAL	13,6±14,0	12,5 (14,3)	-32,0-47,5	8,5±10,7	7,9 (11,3)	-20,5-48,9	9,5±11,6	8,5 (12,1)	-32,0-48,9	0,023**
PRAL	11,8±14,0	10,7 (14,3)	-34,2-45,8	6,9±10,7	6,4 (11,3)	-22,2-47,1	7,9±11,6	7,0 (12,3)	-34,2-47,1	0,019*
NEAP	58,4±15,1	58,9 (17,2)	24,8-91,8	54,1±14,9	54,2 (17,2)	26,1-117,5	55,0±15,0	54,8 (17,7)	24,8-117,5	0,088*
PDI	48,2±4,9	49,0 (7,0)	38,0-56,0	47,6±5,4	47,5 (7,0)	35,0-62,0	47,7±5,3	48,0 (7,0)	35,0-62,0	0,529**
hPDI	50,4±9,2	51,0 (14,0)	34,0-70,0	51,6±9,3	53,0 (13,0)	26,0-71,0	51,4±9,3	53,0 (14,0)	26,0-71,0	0,351*
uPDI	52,0±12,1	50,0 (15,0)	28,0-74,0	49,3±11,7	47,5 (17,0)	26,0-81,0	49,9±11,8	48,0 (17,0)	26,0-81,0	0,152*

*Kruskal-Wallis, **One-Way ANOVA; Dİİ: Diyet inflamatuvar indeksi, DAL: Diyet asit yükü, hPDI: Sağlıklı bitkisel bazlı diyet indeksi, NEAP: Net endojen asit üretimi, uPDI: Sağlıksız bitkisel bazlı diyet indeksi, PDI: Bitkisel bazlı diyet indeksi, PRAL: Potansiyel renal asit yükü,

Çizelge. 3.23. Diyet indekslerinin karaciğer yağlanma derecesine göre ortalama ve medyan değerleri

	Grade 1 (n=50)			Grade 2 (n=67)			Grade 3 (n=43)			P
	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Alt-Üst	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Alt-Üst	$\bar{X} \pm SS$	Medyan (IQR)	Alt-Üst	
Dİİ	2,4±0,7	2,5 (1,0)	0,9-3,8	2,3±0,6	2,4 (0,8)	-0,1-3,6	2,2±0,8	2,3 (1,0)	-0,2-3,4	0,420**
DAL	10,6±12,9	8,4 (10,8)	-20,5-48,9	8,0±9,3	7,3 (9,8)	-15,0-35,8	10,5±13,1	10,8 (13,9)	-32,0-31,8	0,393**
PRAL	9,1±12,9	6,9 (10,9)	-22,2-47,1	6,4±9,2	5,8 (9,8)	-16,8-34,0	8,8±13,2	9,2 (13,7)	-34,2-30,0	0,213*
NEAP	55,4±15,3	54,0 (17,1)	26,1-95,2	53,5±12,9	54,5 (17,2)	28,1-89,7	56,9±17,5	56,1 (19,8)	24,8-117,5	0,629*
PDI	47,6±5,6	48,0 (7,0)	37,0-62,0	47,1±5,4	47,0 (7,5)	35,0-58,0	48,8±4,6	48,0 (6,0)	38,0-60,0	0,260**
hPDI	51,6±9,8	54,0 (15,7)	27,0-70,0	51,9±9,1	53,0 (13,0)	30,0-71,0	50,4±8,9	52,0 (10,7)	26,0-66,0	0,662*
uPDI	48,6±11,8	46,5 (16,0)	28,0-81,0	49,2±11,3	48,0 (16,0)	26,0-77,0	52,5±12,4	52,0 (16,5)	31,0-80,0	0,272*

*Kruskal-Wallis, **One-Way ANOVA; Diyet inflamatuvar indeksi, DAL: Diyet asit yükü, hPDI: Sağlıklı bitkisel bazlı diyet indeksi, NEAP: Net endojen asit üretimi, uPDI: Sağlıksız bitkisel bazlı diyet indeksi, PDI: Bitkisel bazlı diyet indeksi, PRAL: Potansiyel renal asit yükü

Diyet indekslerinin antropometrik ölçümler ile olan korelasyonları Çizelge 3.24'te gösterilmiştir. Diyet asit yükü ile boy uzunluğu arasında pozitif ve zayıf bir korelasyon ($r=0,242$, $p=0,049$), NEAP ile BKİ arasında negatif ve zayıf bir korelasyon ($r=-0,319$, $p=0,024$) ve SYİ-2015 ile vücut ağırlığı arasında pozitif ve zayıf bir korelasyon ($r=0,344$, $p=0,024$) olduğu tespit edilmiştir.

Diyet indekslerinin kan bulguları ile olan korelasyonu Çizelge 3.25'te gösterilmiştir. Grade 1 hastalarda DAL ile LDL-K arasında pozitif zayıf ($r=0,435$, $p=0,009$), DAL ile TK arasında pozitif ve zayıf ($r=0,453$, $p=0,008$), PRAL ile LDL-K arasında pozitif ve zayıf ($r=0,443$, $p=0,008$), PRAL ile TK arasında pozitif ve zayıf ($r=0,505$, $p=0,003$), NEAP ile LDL-K arasında pozitif ve zayıf ($r=0,499$, $p=0,002$), NEAP ile TK arasında pozitif ve zayıf ($r=0,533$, $p=0,001$) ve SYİ-2015 ile TSH arasında negatif ve zayıf ($r=-0,434$, $p=0,009$) bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. Grade 2 hastalar arasında ile NEAP ile T4 arasında pozitif ve zayıf ($r=0,299$, $r=0,046$) bulunmaktadır. Grade 3 hastalarda PDI ile LDL-K arasında negatif ve zayıf ($r=-0,456$, $p=0,019$), PDI ile TK arasında pozitif ve zayıf ($r=0,496$, $p=0,012$) bir korelasyon olduğu bulunmuştur.

Çizelge. 3.24. Diyet indekslerinin antropometrik ölçümler ile korelasyonlarının değerlendirilmesi

	G	Dİİ		DAL		PRAL		NEAP		PDI		HPDI		UPDI		SYİ-215	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Vücut Ağırlığı (kg)	1	0,173	0,230	0,040	0,784	0,042	0,772	0,149	0,301	0,062	0,671	0,035	0,811	0,061	0,675	0,007	0,962
	2	0,106	0,394	0,172	0,164	0,164	0,185	0,099	0,427	0,057	0,649	0,045	0,716	0,032	0,799	0,074	0,551
	3	0,058	0,713	0,032	0,838	0,039	0,803	0,060	0,705	0,244	0,120	0,032	0,842	0,063	0,692	0,344	0,024
Boy Uzunluğu (m)	1	0,207	0,150	0,148	0,304	0,147	0,309	0,108	0,454	0,178	0,216	0,022	0,879	0,033	0,818	0,170	0,238
	2	0,127	0,307	0,242	0,049	0,237	0,054	0,179	0,147	0,120	0,333	0,071	0,566	0,085	0,494	0,048	0,703
	3	0,197	0,205	0,174	0,264	0,183	0,241	0,153	0,328	0,178	0,258	0,074	0,641	0,038	0,813	0,212	0,173
BKİ (kg/m²)	1	0,047	0,745	0,138	0,338	0,204	0,156	0,319	0,024	0,020	0,888	0,029	0,842	0,118	0,413	0,138	0,338
	2	0,022	0,863	0,053	0,668	0,055	0,656	0,071	0,568	0,164	0,184	0,058	0,642	0,066	0,595	0,015	0,904
	3	0,073	0,641	0,007	0,966	0,140	0,370	0,070	0,654	0,177	0,262	0,011	0,943	0,031	0,847	0,289	0,060
Bel Çevresi(cm)	1	0,146	0,395	0,009	0,959	0,012	0,944	0,077	0,657	0,082	0,634	0,023	0,892	0,117	0,496	0,135	0,432
	2	0,199	0,158	0,116	0,413	0,103	0,466	0,085	0,547	0,066	0,640	0,070	0,620	0,039	0,782	0,067	0,636
	3	0,131	0,461	0,003	0,999	0,011	0,952	0,088	0,619	0,191	0,287	0,077	0,669	0,058	0,749	0,222	0,207
Kalça Çevresi (cm)	1	0,123	0,476	0,265	0,118	0,268	0,114	0,282	0,096	0,093	0,589	0,009	0,957	0,086	0,620	0,053	0,759
	2	0,053	0,709	0,086	0,543	0,076	0,594	0,063	0,658	0,146	0,301	0,216	0,125	0,226	0,107	0,112	0,429
	3	0,112	0,529	0,039	0,825	0,032	0,860	0,044	0,805	0,152	0,400	0,007	0,970	0,064	0,722	0,175	0,322
Bel-Kalça Oranı	1	0,062	0,670	0,216	0,131	0,216	0,132	0,193	0,180	0,086	0,552	0,064	0,659	0,013	0,926	0,087	0,546
	2	0,140	0,259	0,163	0,188	0,160	0,195	0,127	0,308	0,018	0,885	0,126	0,308	0,162	0,189	0,115	0,355
	3	0,137	0,380	0,133	0,397	0,139	0,374	0,096	0,541	0,113	0,474	0,049	0,757	0,026	0,871	0,142	0,365

Çizelge 3.24. Devam. Diyet indekslerinin antropometrik ölçümler ile korelasyonlarının değerlendirilmesi

	G	Dİİ		DAL		PRAL		NEAP		PDI		HPDI		UPDI		SYİ-215	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Bel-Boy Oranı	1	0,053	0,716	0,076	0,598	0,076	0,599	0,068	0,639	0,113	0,436	0,011	0,939	0,055	0,704	0,080	0,579
	2	0,102	0,411	0,028	0,825	0,024	0,845	0,015	0,904	0,177	0,153	0,005	0,970	0,020	0,872	0,089	0,474
	3	0,106	0,500	0,009	0,957	0,003	0,983	0,007	0,965	0,142	0,369	0,046	0,773	0,026	0,869	0,105	0,502
Boyun Çevresi	1	0,102	0,606	0,103	0,600	0,102	0,604	0,047	0,812	0,205	0,295	0,020	0,918	0,193	0,326	0,107	0,588
	2	0,126	0,439	0,267	0,096	0,255	0,113	0,199	0,217	0,055	0,738	0,056	0,733	0,064	0,694	0,144	0,377
	3	0,014	0,943	0,133	0,509	0,146	0,469	0,221	0,269	0,085	0,681	0,164	0,425	0,161	0,431	0,183	0,360

BKİ: Beden Kütle İndeksi, DAL: Diyet Asit Yükü, Dİİ: Diyet İnflamatuvar İndeksi, G: Grade, hPDI: Sağlıklı bitkisel bazlı diyet indeksi, PDI: Bitkisel bazlı diyet indeksi, SYİ: Sağlıklı yeme indeksi, uPDI: Sağlıksız bitkisel bazlı diyet indeksi; BKİ ile Dİİ, DAL, PDI ve SYİ-2015 arasındaki korelasyonlar Pearson, diğerleri Spearman korelasyonu ile değerlendirilmiştir. İçi griye boyalı kutucuklar negatif korelasyonu ifade etmektedir.

Çizelge. 3.25. Diyet indekslerinin kan bulguları ile korelasyonlarının değerlendirilmesi

Kan	G	Dİİ		DAL		PRAL		NEAP		PDI		HPDI		UPDI		SYİ215	
Bulguları		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Açlık	1	0,274	0,112	0,039	0,826	0,045	0,799	0,105	0,547	0,186	20,85	0,036	0,839	0,027	0,876	0,380	0,024
Glukozu	2	0,062	0,683	0,159	0,291	0,163	0,280	0,205	0,173	0,084	0,580	0,142	0,346	0,035	0,816	0,132	0,383
(mg/dL)	3	0,164	0,413	0,180	0,369	0,176	0,380	0,201	0,315	0,094	0,648	0,290	0,150	0,364	0,067	0,127	0,527
Trigliserit	1	0,028	0,872	0,047	0,790	0,048	0,785	0,141	0,418	0,221	0,201	0,122	0,485	0,155	0,374	0,054	0,756
(mg/dL)	2	0,060	0,687	0,126	0,400	0,123	0,411	0,044	0,771	0,024	0,873	0,025	0,865	0,217	0,143	0,075	0,617
	3	0,091	0,653	0,078	0,698	0,082	0,684	0,038	0,850	0,140	0,496	0,246	0,225	0,235	0,247	0,009	0,963
LDL-K	1	0,204	0,240	0,435	0,009	0,443	0,008	0,499	0,002	0,050	0,773	0,246	0,155	0,275	0,110	0,297	0,083
(mg/dL)	2	0,046	0,757	0,108	0,469	0,107	0,474	0,011	0,940	0,099	0,509	0,143	0,338	0,137	0,357	0,079	0,597
	3	0,122	0,546	0,006	0,977	0,010	0,961	0,033	0,870	0,456	0,019	0,081	0,695	0,119	0,564	0,258	0,193
TK (mg/dL)	1	0,118	0,514	0,453	0,008	0,505	0,003	0,533	0,001	0,008	0,996	0,316	0,073	0,317	0,072	0,318	0,072
	2	0,086	0,574	0,147	0,334	0,105	0,493	0,021	0,892	0,108	0,480	0,249	0,099	0,226	0,136	0,113	0,460
	3	0,198	0,331	0,109	0,596	0,108	0,599	0,099	0,632	0,496	0,012	0,218	0,296	0,296	0,150	0,078	0,705
HDL-K	1	0,040	0,825	0,134	0,456	0,043	0,814	0,005	0,980	0,047	0,797	0,022	0,905	0,076	0,676	0,179	0,320
(mg/dL)	2	0,122	0,423	0,126	0,409	0,047	0,760	0,015	0,924	0,143	0,347	0,269	0,074	0,405	0,006	0,107	0,486
	3	0,337	0,092	0,207	0,309	0,152	0,459	0,106	0,606	0,375	0,064	0,125	0,552	0,131	0,533	0,039	0,851
ALT (U/L)	1	0,005	0,977	0,070	0,700	0,066	0,713	0,057	0,755	0,125	0,489	0,221	0,215	0,175	0,331	0,056	0,758
	2	0,035	0,822	0,140	0,363	0,138	0,371	0,166	0,282	0,047	0,762	0,013	0,936	0,120	0,438	0,029	0,852
	3	0,131	0,514	0,031	0,876	0,031	0,876	0,006	0,977	0,236	0,245	0,287	0,155	0,160	0,434	0,099	0,622

Çizelge 3.25. Devam. Diyet indekslerinin kan bulguları ile korelasyonlarının değerlendirilmesi

Kan Bulguları	G	Dİİ		DAL		PRAL		NEAP		PDI		HPDI		UPDI		SYİ215	
		r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Ferritin (µg/L)	1	0,132	0,461	0,096	0,593	0,096	0,594	0,089	0,623	0,265	0,136	0,066	0,715	0,028	0,877	0,095	0,601
	2	0,309	0,039	0,156	0,308	0,155	0,309	0,125	0,415	0,016	0,914	0,326	0,029	0,222	0,143	0,335	0,025
	3	0,070	0,752	0,006	0,980	0,010	0,963	0,020	0,930	0,222	0,320	0,196	0,383	0,003	0,990	0,271	0,211
Hemoglobin (g/dL)	1	0,109	0,541	0,098	0,580	0,094	0,595	0,084	0,636	0,191	0,280	0,178	0,315	0,024	0,892	0,011	0,952
	2	0,447	0,004	0,065	0,694	0,063	0,702	0,131	0,427	0,110	0,505	0,185	0,260	0,117	0,479	0,047	0,776
	3	0,035	0,488	0,040	0,858	0,040	0,858	0,016	0,941	0,091	0,687	0,032	0,887	0,104	0,645	0,055	0,804
TSH (mIU/L)	1	0,133	0,446	0,009	0,960	0,010	0,954	0,007	0,969	0,050	0,774	0,005	0,978	0,071	0,683	0,434	0,009
	2	0,167	0,274	0,148	0,332	0,147	0,336	0,097	0,527	0,059	0,698	0,040	0,796	0,089	0,562	0,085	0,580
	3	0,094	0,628	0,287	0,131	0,287	0,131	0,327	0,084	0,180	0,359	0,056	0,775	0,076	0,700	0,099	0,608
T3 (ng/L)	1	0,190	0,306	0,028	0,883	0,022	0,906	0,083	0,658	0,297	0,105	0,067	0,721	0,167	0,368	0,144	0,440
	2	0,005	0,976	0,128	0,408	0,131	0,395	0,160	0,301	0,114	0,462	0,099	0,524	0,052	0,735	0,001	0,994
	3	0,354	0,064	0,339	0,078	0,335	0,081	0,365	0,056	0,061	0,762	0,290	0,143	0,234	0,240	0,477	0,010
T4 (ng/dL)	1	0,021	0,903	0,169	0,331	0,162	0,352	0,046	0,794	0,125	0,474	0,048	0,784	0,050	0,775	0,044	0,802
	2	0,057	0,709	0,274	0,068	0,276	0,067	0,299	0,046	0,012	0,939	0,006	0,998	0,044	0,774	0,035	0,818
	3	0,306	0,106	0,108	0,576	0,110	0,572	0,035	0,855	0,217	0,267	0,156	0,429	0,099	0,616	0,057	0,804

BKİ: Beden Kütle İndeksi, DAL: Diyet Asit Yükü, Dİİ: Diyet İnflamatuvar İndeksi, G: Grade, hPDI: Sağlıklı bitkisel bazlı diyet indeksi, PDI: Bitkisel bazlı diyet indeksi, SYİ: Sağlıklı yeme indeksi, uPDI: Sağlıksız bitkisel bazlı diyet indeksi; Dİİ, DAL, PDI ve SYİ'nin TK ve HDLK ile olan korelasyonları Spearman korelasyonu, diğer korelasyonlar ise Pearson korelasyonu ile değerlendirilmiştir. İçi gri boyalı hücreler negatif korelasyonu temsil etmektedir.

4. TARTIŞMA

Enerji alımı, makro ve mikro besinler, besin kaynakları ve diyet düzenleri de dahil olmak üzere diyetin her bileşeni NAYK hastalığının gelişimi ve ilerlemesi üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Özellikle diyetle alınan fazla enerji ve obezite varlığı, karaciğer yağlanması en önemli tetikleyicileri olarak öne çıkarken, makro besin öğelerinin alım miktarları ve kalitesi de karaciğerdeki lipid metabolizmasını doğrudan etkilemektedir. Mikro besin öğelerinin eksikliği veya fazlası da karaciğer hasarını artırabilmektedir. Dolayısıyla diyetin etkisi sadece enerji alımı ile sınırlı değildir ve makro besin öğeleri, mikro besin öğeleri, nutrasötikler ve diyet paternleri de NAYK hastalığının ortaya çıkmasında ve prognozunda çok boyutlu bir etkiye sahiptir.

Diyet ile ilişkili çeşitli risk faktörlerinin NAYK hastalık şiddetiyle olan ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan bu çalışma, 19-64 yaş aralığındaki 160 kadın ve erkek hasta ile yürütülmüştür. Hastaların demografik ve yaşam tarzı özellikleri anket formu ile sorgulanmış, araştırmacı tarafından antropometrik ölçümler alınmış ve kan bulguları hastane kayıtlarından sorgulanmıştır. Besin tüketim sıklığı ile elde edilen verilerden diyet ile alınan enerji, makro ve mikro besin alımları belirlenmiş ve Dİİ, DAL, PDI, hPDI, uPDI ve SYİ-2015 ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, sadece beslenme alışkanlıkları ile değil aynı zamanda çeşitli sosyodemografik faktörlerle de yakından ilişkilidir. Yaşanılan bölge, ırk, cinsiyet, genetik, metabolizma, diyet, fiziksel aktivite, sigara içme durumu gibi birçok faktörün NAYK prognozunu ve şiddetini etkileyebileceği bilinmektedir (Huh vd., 2022; Parameswaran vd., 2021; Ruiz-Casas vd., 2021). Bu faktörlerin kombinasyonu, bireylerin metabolik sağlık durumunu ve NAYK hastalığına yatkınlığını şekillendirerek, hastalığın hem gelişimi hem de prognozu üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır. Bu çalışmadaki hastalar, karaciğer yağlanması derecesine göre sınıflandırıldıklarında, 160 hastanın %31,2'sinin grade 1, %41,9'unun grade 2 ve %26,9'unun grade 3 derecesinde karaciğer yağlanmasına sahip olduğu belirlenmiştir. Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde hastaların karaciğer yağlanma derecelerinin farklı çalışmalarda da grade 1-2 ağırlıklı olduğu görülmektedir (Aydın (2024); Gürsoy (2023); Şahin (2019)). Bu dağılımın hastalığın grade 3'e ilerlemesinin NAYK hastalarının yaklaşık %25'inde görülmesi ve uzun zaman almasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Eğitim düzeyi, bireylerin sağlık okuryazarlığı ve sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarını benimseme kapasitesi ile doğrudan bağlantılıdır. Eğitim seviyesinin yükselmesi, NAYK hastalığı riskini azaltmada önemli bir rol oynamaktadır (Ren vd., 2024). Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nin (2017-2018) kesitsel bir analizinde, eğitim düzeyi daha yüksek olan bireylerin NAYK hastalığı prevalansının daha düşük olması ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Vilar-Gomez vd., 2022). Başka bir kohort çalışmasında, metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı olan bireylerin eğitim düzeyinin üniversiteden düşük olma ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Nemer vd., 2024). Karaciğer yağlanması azalma riskinin yanında, artan eğitim seviyesi ile beraber karaciğer fibrozu riski de azalmaktadır (Zhu., 2024b). Eğitimin NAYK ile olan bu ilişkisi çok faktörlüdür ve eğitimin NAYK hastalığı üzerindeki koruyucu etkileri sağlık okuryazarlığı (Park vd., 2018), eğitimin gelir düzeyi ve meslek için güçlü bir belirleyici olması, yüksek eğitilmiş kişilerin daha sağlıklı yaşam tarzlarını karşılayabilmeleri ve sağlık hizmetlerine daha iyi erişebilmeleri ile ilişkili olabilir (Kilander vd., 2001; Liberatos vd., 1988; Woolf ve Braveman, 2011). Daha az eğitilmiş bireyler ise sağlıksız beslenmeye daha fazla maruz kalabildiğinden bu kişilerde NAYK hastalığı prevalansının yüksek olması muhtemeldir (Althoff vd., 2022). Bu çalışmadaki hastaların %25,0'i lise, %36,2'si üniversite düzeyinde eğitime sahipken ilkokul mezunu hastaların oranı %26,9'dur. Tekin (2014), NAYK hastalarının %23'ünün ilkokul, %28'inin lise ve %37'sinin üniversite ve üzeri derecelerde eğitim düzeyine sahip olduğunu saptamıştır (Çizelge 3.1). Gürsoy (2023) çalışmasında NAYK hastalarının %47,0'sinin üniversite ve üzeri, %26,0'sinin lise eğitim düzeyinde olduğunu; Farshad (2024) ise hastalarının %57,2'sinin ilköğretim/ortaöğretim, %22,2'sinin lise ve %20,6'sının üniversite düzeyinde eğitime sahip olduğunu bildirmiştir. Görüldüğü üzere, NAYK hastaları arasında üniversite eğitimi almış veya ilkokul mezunu olan kişilerin ağırlıklı olduğu farklı çalışmalar bulunmaktadır. Eğitim düzeyi arasındaki bu farklılıklar verilerin toplandığı yer/bölge, gelir durumu, örneklemin yaşı ve obezite oranının yüksek olmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Sigara, karaciğer üzerinde doğrudan toksik etkiler oluşturmasının yanında vücutta inflamasyon ve oksidatif stresin de artmasına sebep olmaktadır. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan kişiler arasında sigara içme prevalansının yaklaşık %20 olduğu bildirilmiştir (Kleiner vd., 2019; Zein vd., 2011). Sigara içmek hem NAYK hastalığı başlangıcı ile (Hamabe vd., 2011; Okamoto vd., 2018) hem de tanı sırasında ileri fibroz ile ilişkilidir (Zein vd., 2011). Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı şiddetinin zaman içindeki histolojik ilerlemesi karaciğer biyopsileri ile değerlendirildiğinde aktif sigara

içicileri arasında fibrozun gerileme ihtimalinin daha düşük olduğu bulunmuştur (Kleiner vd., 2019). Aktif sigara içiciliğinin yanında, sigarayı bırakma durumu da NAYK ile ilişkili olabilir. Sigarayı bıraktıktan sonraki BKİ artışının, 150.000'den fazla Koreliyi içeren bir çalışmada artmış NAYK hastalığı riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirlenmiştir (Jeong vd., 2023). Dolayısıyla sigaranın bırakılması NAYK'nin önlenmesinde önemli olsa da sigarayı bıraktıktan sonra vücut ağırlığı yönetiminin de ihmal edilmemesi NAYK hastalığı yönetimi açısından önemlidir (Jeong vd., 2023). Bu çalışmadaki NAYK hastalarının %61,2'sinin sigara içmediği, %8,8'inin ise sigarayı bıraktığı saptanmıştır (Çizelge 3.3). Bu çalışmayla paralel olarak Gürsoy (2023) NAYK hastalarının %69,7'sinin; Farshad (2024) %65,1'inin, Tekin (2014) ise hastaların %74'ünün sigara içmediğini bildirmiştir. Dolayısıyla literatürdeki çalışmalar bu çalışmanın bulgularını desteklemektedir. Bununla beraber Doğan Balcıoğlu (2022) ve Kapıcı vd. (2023) sigara içme durumu ile karaciğer yağlanma seviyeleri arasında herhangi bir fark bulunmadığını belirlemiştir. Bu ilişkinin doğrulanamaması, sigaranın kaç yıldır içiliyor olduğuyla ve günde kaç adet içildiğiyle ilişkili olabilir. Ayrıca bu çalışmalarda sigarayı bıraktıktan sonra hastalardaki olası BKİ artışlarının karaciğer yağlanmasıyla olan ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Sedanter yaşam, NAYK hastalığının hem önlenmesi hem de yönetimiyle yakından ilişkili önemli bir risk faktörüdür. Düzenli fiziksel aktivite, vücudun enerji dengesini düzenlerken, insülin duyarlılığını artırarak metabolizmayı iyileştirir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişiminde temel etkenlerden biri olan insülin direnci, fiziksel aktivite ile önemli ölçüde azaltılabilir (van der Windt vd., 2018). Orta düzeyde fiziksel aktivitenin daha düşük NAYK hastalığı olasılığı ile ilişkili olduğunu, NAYK'si olan hastalar arasında ise fiziksel aktivitenin ilerlemiş fibrozis ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir (Heredia vd., 2022). Bir kohort çalışmasında, metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalarının rekreasyonel faaliyete katılma, yürüme, bisiklet sürme gibi aktiviteler yapma ihtimalinin düşük, sedanter vakit geçirme ihtimalinin ise yüksek olduğu belirlenmiştir (Nemer vd., 2024). Bu çalışmada, NAYK hastalarının %68,8'inin inaktif, %27,5'inin ise minimal aktif olduğu bulunmuştur (Çizelge 3.3). Farklı çalışmalar bu bulguları destekleyecek şekilde yüksek fiziksel aktivite düzeyine sahip olma oranının düşük olduğunu göstermektedir. Farshad (2024) hastaların %78,6'sını inaktif, %13,5'ini minimal aktif, %7,9'unu ise çok aktif olarak bildirmiştir. Onay (2023) erkek NAYK hastalarının %90,5'inin fiziksel aktivite düzeyinin düşük olduğunu bildirmiştir. Güngör (2021), T2DM'si olan kişilerde yürüttüğü tez çalışmasında, bu hastaların %70,6'sının düşük, %29,4'ünün ise orta derecede fiziksel

aktivite düzeyine sahip olduğunu saptamıştır. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak bu çalışmada da inaktif hastaların çalışma örnekleminin yarıdan fazlasını oluşturduğu belirlenmiştir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, çoğunlukla farklı metabolik ve endokrin komorbiditelerle birlikte görülmektedir. Bu komorbiditelerin NAYK hastalığı ile sıklıkla bir arada bulunmasının sebepleri arasında ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaşıyor olmaları gelmektedir. Örneğin, NAYK gelişiminde önemli bir rol oynayan insülin direnci aynı zamanda T2DM gelişiminde de kilit mekanizmalardan birisidir. Dolayısıyla NAYK hastalığı sadece karaciğerde gözlenen izole bir hastalık değil, metabolik bir hastalık spektrumunun bir parçası olarak düşünülebilir (Takaki vd., 2013; Tilg ve Moschen, 2010). Dahası bu komorbiditeler NAYK hastalığının ortaya çıkmasıyla ilişkili olabilmesinin yanında hastalığın NASH ve fibroza ilerleme riskini de artırmaktadır. Tüm bunlar, NAYK hastalığı yönetimini daha karmaşık hale getirmekte ve tedaviye yanıtı olumsuz etkileyebilmektedir. Özellikle T2DM ve obezite ile birlikte görülen hastalarda hastalığın daha agresif seyretmesi ve karaciğer fibrozu, siroz ve hepatosellüler karsinom gibi ileri evre komplikasyonların gelişmesi olasıdır. Bu nedenle, hastalığın yönetiminde komorbiditelerin tanınlanması ve bu durumlara yönelik stratejik yaklaşımlar geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır (Zarghamravanbakhsh vd., 2021).

Bu çalışmaya göre NAYK hastaları arasında en yaygın komorbiditeler %81,2 ile T2DM, %20,0 ile Hashimoto tiroidi, %16,8 ile hipertansiyon ve %16,2 ile guatr olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.5). Literatürdeki birçok çalışma da bu bulguları desteklemektedir (Ceyhan Irmak 2018; Farshad 2024; Gürsoy 2023; Karadiş (2023); Tekin 2014). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarındaki T2DM prevalansı NAYK hastalığının şiddetine paralel olarak artış gösterebilir (Ekstedt vd., 2006; Loomba vd., 2012; Mantovani vd., 2018a) ve T2DM'si olan hastaların %87,1'inde NAYK hastalığı bulunabilir (Dai vd., 2017). Ayrıca NAYK hastalığı bulunan kişilerde T2DM varlığı şiddetli karaciğer hastalıklarının artmış insidansı ile ilişkilidir (Jarvis vd., 2020). Bu çalışmada, grade 1, grade 2 ve grade 3 hastalardaki T2DM oranı sırası ile %72,0; %86,5 ve %83,7 olarak belirlenmiştir. Hastalardaki hipertansiyon sıklığı ise grade 1, grade 2 ve grade 3 hastalarda sırası ile %16,0; %16,4 ve %18,6 olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.6). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, NAYK hastaları daha yüksek oranda hipertansiyona sahiptir (Yuan vd., 2024). Kanıtlar, normal aralıkta bile olsa yüksek kan basıncı seviyelerinin NAYK hastalığının başlangıcını öngörebileceğini göstermektedir (Liu vd., 2018; Ma vd., 2017). Öte yandan, NAYK varlığı ve şiddetinin de hipertansiyon insidansı ile ilişkili olduğu

bildirilmiştir (Ciardullo vd., 2022; Liu vd., 2018; Ma vd., 2017). On bir farklı gözlemsel kohort çalışmasının meta-analizinde, NAYK hastalığı varlığının daha yüksek hipertansiyon riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (Li vd., 2022a). Gürsoy (2023), T2DM hastalarının yarıya yakınının (%45,9) grade 3 yağlanma seviyesinde olduğunu, hipertansiyon varlığı açısından ise yağlanma derecelerine göre bir farklılık bulunmadığını bildirmiştir. Kapıcı vd. (2023) ise diyabet ve hipertansiyon sıklığının yağlanma şiddeti arttıkça arttığını bildirmiştir. Tiroid bezi birçok metabolik sürecin kontrolünde baskın bir role sahiptir. Klinik olarak aşikar veya subklinik tiroid hormon seviyesi bozuklukları ile temsil edilen tiroid disfonksiyonu, NAYK gelişimi için kabul edilmiş risk faktörleri olarak görülen insülin direnci, hiperlipidemi ve obeziteye neden olabilir (Chung vd., 2012). Bu çalışmada, hastaların %20,0'sinde Hashimoto tiroidi tanısı olduğu belirlenmiştir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarının yaklaşık üçte birinde hipotiroidizm bulunduğu bildirilmiştir (Hatzigelaki vd., 2022). Bu komorbiditelerin varlığı karaciğer yağlanma derecesine göre farklılıklar gösterebilmektedir. Bu farklılıklar hastalardaki metabolik adaptasyon süreçleri ve farklı hasta dinamikleri ilişkili olabilir. Bu farklılıklar, insülin direnci, metabolik sendrom bileşenleri ve inflamasyon gibi metabolik bozuklukların hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkmış olması farklılıkların nedeni olabilir. Genel olarak çalışmalar, NAYK hastalığının obezite, T2DM, hipertansiyon ve tiroid ile ilişkili hastalıklar için ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaştığını ve NAYK hastalarının birçok farklı komorbidite için risk altında olduğunu desteklemektedir.

Vücut kompozisyonunu yansıtan göstergeler ile NAYK hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar yürütülmüştür (Loomis vd., 2016; Miyake vd., 2021; Pang, 2015). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının obezite ve metabolik sendromla oldukça güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. Dolayısıyla obezite veya abdominal obeziteyi tanımlamak için yaygın olarak kullanılan BKİ ve bel çevresi aynı zamanda NAYK hastalığı için de iyi bilinen risk faktörlerindendir (Loomis vd., 2016; Pang, 2015). Özellikle obezite NAYK hastaları arasında oldukça yaygındır ve önemli bir sorundur. Adipoz dokunun artışı, karaciğerde yağ birikimini tetikleyerek NAYK hastalığının ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. Fazla kilolu ve obezitesi olan kişilerde NAYK hastalığı gelişme riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (Le vd., 2023). Obezite, hastalığın başlangıç aşamalarıyla bağlantılı olmasının yanında basit steatozun NASH ve NASH ile ilişkili siroz ve hepatoselüler karsinomaya ilerlemesinde patojenik bir rol oynamaktadır (Polyzos vd., 2017).

Bu çalışmada BKİ ortalamasının $32,2 \pm 5,0$ kg/m² (erkek: $34,2 \pm 4,9$ kg/m²; kadın: $32,6 \pm 5,0$ kg/m²) olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.7). Aydın (2024), NAYK hastalığı olan erkek bireylerin BKİ'sini $31,7 \pm 4,8$ kg/m², kadın bireylerin BKİ'sini ise $32,4 \pm 5,8$ kg/m² olarak bildirmiştir. Ayrıca Karadiş (2023), NAYK hastası erkek ve kadınların BKİ ortalamaları arasında bir fark bulunmadığını raporlamıştır. Gürsoy (2023) NAYK hastalarının BKİ ortalamasını $33,40 \pm 7,35$ kg/m²; Farshad (2024) $32,61 \pm 5,30$ kg/m²; Karadiş (2023) ise $32,65 \pm 5,94$ kg/m² olarak raporlamıştır. Bunun yanı sıra hastaların %25,0'inin fazla kilolu, %71,9'unun ise obezitesi olduğu bulunmuştur (Çizelge 3.9). Gürsoy (2023) hastaların %31,0'inde fazla kilo ve %63,8'inde obezite, Farshad (2024) hastaların %24,6'sında fazla kilo ve %71,4'ünde obezite, Karadiş (2023) ise hastaların %69,5'inde obezite bulunduğunu saptamıştır. Literatürdeki çalışmalar da bulgularımızı destekleyecek şekilde bu hastalarda fazla kilo ve obezitenin oldukça yaygın olduğunu göstermektedir.

Karaciğer yağlanması göre incelendiğinde ise grade 1 hastaların ortalama BKİ'si $29,6 \pm 4,1$ kg/m²; grade 2 hastaların $33,5 \pm 3,9$ kg/m², grade 3 hastaların ise $35,8 \pm 5,5$ kg/m² olarak saptanmıştır (Çizelge 3.8). Beden kütle indeksi ortalamalarının karaciğer yağlanma derecelerine göre gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p < 0,001$). Grade 3 ve grade 2 grubundaki hastaların ortalama BKİ'si grade 1 hastalardan daha yüksektir ($p < 0,001$). Benzer sonuçlar farklı çalışmalarda da gösterilmiştir. Doğan Balcıoğlu (2022), karaciğer yağlanma derecesi grade 1 olan bireylerin BKİ ortalamasının $27,0$ kg/m², grade 2 olan bireylerin $30,3$ kg/m², grade 3 olan bireylerin $33,9$ kg/m² olduğunu belirlemiştir. Şahin (2019) ve Doğan Balcıoğlu (2022) BKİ ortalamalarının grade 3 ve grade 2 hastalarında grade 1 hastalarına kıyasla; Gürsoy (2023) ise BKİ ortalamasının grade 3 hastalarda daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Kapıcı vd., (2023), Borai vd. (2017), Chen vd. (2021) ve Jani vd., (2021) de benzer olarak karaciğer yağlanma derecelerindeki artışın artmış BKİ ile ilişkili olduğunu saptamıştır.

Viseral adipoz dokunun birikmesiyle gözlenen abdominal obezite, NAYK hastalığı gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (Tison vd., 2015). Bir kohort çalışmasında 2 yıl boyunca yapılan takipler, bel çevresindeki değişiklikler ile NAYK riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (Yun vd., 2016). Bu çalışmada NAYK hastalarının medyan bel çevresinin $103,0$ cm olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.7). Karadiş (2023) ortalama bel çevresini $109,80 \pm 13,65$ cm, Gürsoy (2023) $106,79 \pm 20,16$ cm, Farshad (2024) ise $111,20 \pm 10,67$ cm olarak bulmuştur. Literatürdeki çalışmalarla bu çalışmanın bulguları birbirini desteklemekte olup NAYK hastalarının bel çevresinin artmış olduğunu

göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada, hastaların karaciğer yağlanma derecesine göre bel çevreleri açısından farklılıklar olduğu bulunmuş ve grade 2 ile grade 3 hastalarının bel çevresinin grade 1 hastalardan fazla olduğu belirlenmiştir (Çizelge 3.8). Bu çalışmanın sonuçları ile literatürdeki çalışmalar birbirini desteklemektedir. Şahin (2019) ve Doğan Balcıoğlu (2022) da karaciğer yağlanma seviyelerine göre bel çevresi ortalamasının grade 3 ve grade 2 hastalarında grade 1 hastalardan yüksek olduğunu bildirmiştir. Benzer olarak Gürsoy (2023), Borai vd. (2017) ve Jani vd. (2021) de artan karaciğer yağlanma derecesinin artmış bel çevresi ile ilişkili olduğunu raporlamıştır. Ayrıca 16 yıllık takibin yapıldığı büyük ölçekli boylamsal bir kohort çalışmada, artan bel çevresinin abdominal obezite durumundan bağımsız olarak NAYK hastalığı riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Lee vd., 2023b). Multi-Etnik Ateroskleroz çalışmasında, NAYK hastalığı riski için en iyi ayırıcı göstergenin bel çevresi olduğu gösterilmiştir (Tison vd., 2015). Bir meta-analiz çalışmasında, bel çevresi ile değerlendirilmiş abdominal obezitesi olan kişilerin, BKİ ile değerlendirilen obeziteye kıyasla daha yüksek NAYK hastalığı riskine sahip olduğu gösterilmiştir (Pang vd., 2015). Ayrıca Van Der Poorten vd. (2008), visceral yağın insülin direncinden bağımsız olarak hepatik inflamasyon ve fibroz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla, bel çevresinin BKİ'ye kıyasla NAYK için daha iyi bir gösterge olması ve abdominal obezitenin metabolik hastalıklarla güçlü bir şekilde ilişkili olması artan karaciğer yağlanma derecesi ile beraber bel çevresinin de artıyor olmasının sebepleri olabileceği düşünülmektedir.

Boyun çevresi, vücut kompozisyonunun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Luo vd., 2016). Boyun çevresi, obez olmayan yetişkinlerde ultrasonla ölçülen karaciğer yağ içeriği ile ilişkili bulunmuştur (Jian vd., 2020). Bu çalışmada hastaların medyan boyun çevresi 34,0 cm olarak belirlenmiştir (Çizelge 3.7). Farshad (2024) hastaların ortalama boyun çevresi $39,37 \pm 3,78$ cm; Karadiş (2023) ise $40,71 \pm 4,84$ cm olarak bildirmiştir. Ayrıca grade 3 hastaların boyun çevresi grade 1 hastalardan yüksek bulunmuştur ($p=0,046$; Çizelge 3.8). Normal kilolu 2668 kişinin dahil edildiği bir çalışmada, boyun çevresinin NAYK şiddeti ile beraber artış gösterdiği bildirilmiştir (Li vd., 2015). Ayrıca Salmanroghani vd. (2019), boyun çevresinin NAYK hastalığı, NAYK şiddeti ve metabolik sendrom ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla literatürdeki çalışmalar, bu çalışma ile paralel şekilde karaciğer yağlanma derecesindeki artışın boyun çevresinde de artışla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmadaki NAYK hastalarının %72,9'u bel çevresi açısından risk grubundadır. Ayrıca hastaların %73,8'i bel-kalça oranı, %95,9'u bel-boy oranı ve %40,0'ı boyun çevresi

açısından risk altındadır (Çizelge 3.9). Farklı çalışmalarda da NAYK hastalarının antropometrik ölçümler açısından risk altında olduğu gösterilmiştir. Farshad (2024) hastaların %98,4'ünün bel çevresi açısından, %34,1'inin bel-kalça oranı açısından risk grubunda olduğunu, Onay (2023) ise hastaların %34,1'inin bel çevresi açısından riskli, %56,1'inin ise yüksek riskli grupta bulunduğunu bildirilmiştir. Onay (2023) ayrıca, bu çalışmanın bulgularını destekleyen bir sonuç olarak NAYK hastalarının bel-boy oranlarına göre sadece %4,1'inin normal aralıkta olduğunu belirlemiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bel-boy oranının abdominal obezite, T2DM, hipertansiyon ve diğer metabolik hastalıkların riskini daha iyi değerlendirebileceğini ortaya koymuştur (Choi vd., 2018; Hou vd., 2019). Ayrıca, birkaç kesitsel çalışmada bel-boy oranının NAYK hastalığı riskinin ve şiddetinin daha güçlü bir belirleyicisi olduğu ve tanıya bel çevresi ve BKİ'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (Lin vd., 2017; Zeng vd., 2020). Bel-boy oranının NAYK hastalarında her iki cinsiyette de kontrollere kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir (Ismaiel vd., 2023). Bu çalışma ve literatürdeki diğer çalışmalar, özellikle abdominal obeziteyi yansıtan göstergelerin NAYK hastalarında artmış olduğunu hastaların çeşitli antropometrik parametreler açısından risk altında olduğunu göstermektedir. Özellikle abdominal obezitenin NAYK gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu düşünüldüğünde (Lee vd., 2023b) bel çevresinde artış olması beklenen bir bulgudur.

Bu çalışmada açlık glukozu, trigliserit, LDL-K, HDL-K, TK, ALT, ferritin, TSH, T3 ve T4 değerlerinin karaciğer yağlanması dereceleri arasında birbirine benzer olduğu bulunmuştur. Hemoglobin ise grade 3 hastalarda grade 2 hastalardan daha yüksektir ($p<0,05$; Çizelge 3.11). Kan hücreleri ile NAYK hastalığı arasındaki ilişki belirsizliğini korusa da beyaz kan hücresi sayısı ve hemoglobin düzeyi ile NAYK hastalığı arasında bir ilişki olabileceği (Chung vd., 2017) ve hemoglobin düzeylerinin NAYK hastalığı insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zhu vd., 2024a).

Jani vd. (2021), Mansour-Ghanaei vd. (2019), Şahin (2019) ve Keskin (2022) glukoz, HDL-K, trigliserit ve LDL-K; Keskin (2022) T4, T3 ve TSH; Gürsoy (2023) T4 ve TSH; Şahin (2019) ise AST ve ALT değerlerinin karaciğer yağlanması grupları arasında benzer olduğunu bildirmiştir. Bu sonuçlar, bu çalışmanın bulgularını destekliyor olsa da literatürde farklı sonuçlar bildirmiş çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin Borai vd. (2017), grade 3 hastalarında grade 2 ve 1 hastalarına kıyasla toplam kolesterol, trigliserit ve LDL-K seviyelerinin arttığını, HDL-K seviyesinin ise azaldığını bildirmiştir. Benzer şekilde Gürsoy (2023), açlık kan glukozu, toplam kolesterol, LDL-K ve trigliserit değerlerinin grade 3

hastalarda daha yüksek olduğunu saptamıştır. Aydın (2024) ise NAYK yağlanma dereceleri açısından grade 3 ve grade 2 gruplarında glukoz, ALT, gama glutaril transferaz, ürik asit ve trigliserit değerlerinin arttığını göstermiştir. Ayrıca Mansour-Ghanaei vd. (2019) ve Keskin (2022) de karaciğer yağlanma derecesindeki artışın ALT ve AST seviyelerinde artışla ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Genel olarak biyokimyasal parametrelerle ilgili sonuçların birçok çalışmada farklılık gösterdiği görülmektedir. Bunlar yaş, cinsiyet, komorbiditeler, hastalığa kaç yıldır maruz kalındığı ve kullanılan ilaçların yanı sıra çalışılan örneklemeler arasındaki farklılıklardan kaynaklanabilir.

En önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden birisi olan diyet, NAYK hastalığı gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Younossi vd., 2023b). Diyet ve NAYK arasındaki ilişki, besin öğeleri, besinler veya diyet örüntüleri dahil olmak üzere çeşitli düzeylerde geniş çaplı olarak uzun yıllardır araştırılmaktadır (Berná ve Romero-Gomez, 2020; McCarthy ve Rinella, 2012; Salehi-sahlabadi vd., 2021). Musso (2003), beslenme alışkanlıklarının hepatik trigliserit birikimini ve antioksidan aktiviteyi modüle ederek ve dolaylı olarak insülin duyarlılığını ve postprandiyal trigliserit metabolizmasını etkileyerek NASH'ı doğrudan teşvik edebileceğini göstermiş ve 25 NASH hastası ile 25 sağlıklı kontrol karşılaştırıldığında, NASH hastalarının DYA alımının önemli ölçüde daha yüksek olduğu; ÇDYA, posa, C vitamini ve E vitamini tüketiminin ise daha az olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde, 2006 yılında Cortez-Pinto vd. (2006) 45 NASH hastası ile 856 sağlıklı kontrolün diyet kompozisyonunu karşılaştırmış, NASH hastalarında toplam yağ ve omega-6 ÇDYA tüketiminin önemli ölçüde daha yüksek ve posa alımının ise daha düşük olduğunu belirlemiştir. Han vd. (2014), 348 hastada (169 NAYK hastasına karşı 179 sağlıklı kontrol) yapılan kesitsel bir çalışmada NAYK hastalığı riski ile C vitamini, K vitamini, folat, omega-3 ÇDYA, fındık ve tohum tüketimi arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Wehmeyer vd. (2016), 55 NAYK hastası ile 88 sağlıklı kontrolü incelemiştir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarının, 1000 kkal başına daha yüksek glukoz ve protein tüketimi ve daha düşük posa ve mineral tüketimi ile daha yüksek enerji alımına sahip olduğunu saptamıştır. Bununla birlikte, 1000 kkal enerji alımı başına karbonhidratlar, fruktoz ve yağ açısından önemli bir farklılık görülmemiştir. Genel olarak, kırmızı et (He vd., 2020; Zelber-Sagi vd., 2007, 2018) ve alkolsüz içeceklerin (He vd., 2020; Zelber-Sagi vd., 2007) NAYK hastalığı ile pozitif ilişkili olduğu ve şeker ve doymuş yağ açısından zengin enerji yoğun besinlerden oluşan Batı tipi 'fast food' diyet tüketiminin bağımsız olarak daha yüksek NAYK hastalığı riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Kalafati vd., 2019). Benzer şekilde, düşük kaliteli

ultra işlenmiş besinlerin tüketimi NASH belirteçleri ile ilişkilendirilmiştir (Ivancovsky-Wajcman vd., 2021).

Bu çalışmada, erkeklerin diyetle enerji (kkal) alımının kadınlardan fazla olduğu bulunmuştur ($p=0,004$). Aynı zamanda kadınlarda diyetin yağdan gelen enerji yüzdesi erkeklerden yüksektir ($p=0,040$; Çizelge 3.15). Karbonhidrat ve protein alımının erkeklerde fazla olması, kadınlarda diyetteki yağ yüzdesinin daha yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. Tekin (2014) de bu çalışma ile paralel olarak erkek NAYK hastalarında enerji (kkal), protein (g), E vitamini, B12 vitamini ve çinko alımlarının kadınlara kıyasla yüksek olduğunu saptamıştır. Aydın (2024) de erkeklerin aldıkları enerji, karbonhidrat ve glukoz miktarları daha yüksekken, fruktoz alımının kadınlarda daha yüksek olduğunu göstermiştir. Genel olarak çalışmalar, enerji ve makro besin öğeleri alımının cinsiyete göre farklı olduğunu vurgulamaktadır. Bu farklılıklar, örneklemdaki farklılıklar, hastaların fizyolojik özellikleri arasındaki farklılıklar veya besin tüketiminin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin farklı olması ile ilişkilendirilebilir.

Bu çalışmada, diyetle enerji alımları karaciğer yağlanma dereceleri arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$; Çizelge 3.17). Enerji alımı her zaman NAYK riski ile ilişkili olmayabilir (Valibeygi vd., 2023). Enerji alımından bağımsız olarak, bir diyetin makro besin ögesi bileşimi de NAYK/NASH gelişimi ile ilişkili olabilir (De Wit vd., 2012). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında daha fazla karbonhidrat ve daha az yağ tüketimi, artmış hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (Kang vd., 2006). Karbonhidratlar karaciğerde de novo lipogenezin ana substratıdır ve bu nedenle hepatik lipid birikimine ve NAYK hastalığı gelişimine yol açabilmektedir (Mollard vd., 2014; Neuschwander-Tetri, 2013). Bu çalışmada fruktoz (TE%) ve sükroz (TE%) alımının karaciğer yağlanma derecelerine göre benzer olduğu bulunmuştur (Çizelge 3.17). Bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde, NAYK hastalığı olan bireylerin günlük fruktoz alım miktarının karaciğer yağlanma düzeyine göre benzer olduğu saptanmıştır (Doğan Balcıoğlu, 2022). İlginç bir şekilde Aydın (2024), fruktoz tüketiminin en yüksek grade 1'de ($23,1\pm 11,3$ g) olduğunu belirlemiştir. Bu çalışmadan farklı olarak Rietman vd. (2018), en yüksek yağlı karaciğer indeksi grubunda karbonhidrat ve posa tüketiminin daha düşük olduğunu bildirmiştir. Artan yağlı karaciğer indeksiyle beraber karbonhidrat tüketimi azalsa da Rietman vd. (2018) meşrubat tüketiminin arttığını göstermiştir. Meşrubat tüketimi ile yağlı karaciğer indeksi değerleri arasında pozitif bir ilişki bulunduğu bilinmektedir (He vd., 2020; Schepp vd., 2024). Basit şekerlere kıyasla tam tahıl ürünleri ve kabuklu yemişler, kronik hastalık riskini azalttığı bilinen diyet posası,

mineraller ve anti oksidanlar açısından zengin kaynaklardır (Afshin vd., 2019; Wang vd., 2023). Özellikle posanın NAYK gelişimi üzerinde koruyucu bir etki sağladığı bilinmektedir (Zhu vd., 2023). Bununla beraber diyet posası tüketimi ile NAYK hastalığı arasındaki ilişki de çelişkili sonuçlar göstermektedir. Bu çalışmada karaciğer yağlanma dereceleri arasında 1000 kkal başına tüken posa tüketimi benzer bulunmuştur (Çizelge 3.17). Bazı çalışmalar NAYK hastalarında daha düşük diyet posası alımına işaret ederken (Rietman vd., 2018; Xia vd., 2020; Zolfaghari vd., 2016), diğerleri NAYK hastalığı olmayan kişilere kıyasla anlamlı bir tüketim farkı olmadığını göstermektedir (Alferink vd., 2019a; Cheng vd., 2016; Zelber-Sagi vd., 2007). Chen vd. (2024), Amerikalıların çoğunda diyet posası alımı ile hepatik steatozdaki değişiklikler arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte çalışmalar, diyet posasının glukoz homeostazı ve bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi ile ilişkili olduğunu ve bunun da karaciğerdeki yağ değişikliklerinin önlenmesine yardımcı olabileceğini vurgulamaktadır (Zhu vd., 2022). Literatürdeki çalışmalar, toplam karbonhidrat, basit şekerler ve posa tüketimi arasındaki dengesizliğin NAYK hastalığı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada hastaların diyet ile aldıkları 1000 kkal başına düşen bitkisel protein (g), hayvansal protein (g), metiyonin (mg), aromatik amino asit (mg) ve dallı zincirli amino asit (mg/gün) alımlarının karaciğer yağlanma dereceleri arasında benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$; Çizelge 3.17). Aynı zamanda süt ve süt ürünleri, yumurta, et ve tavuk ve balık ve deniz ürünleri tüketimi de gruplar arasında benzerdir (Çizelge 3.19). Tüketilen proteinin miktarı ve kaynağı NAYK hastalığı riski için belirleyici bir etkiye sahiptir. Örneğin yüksek proteinli diyetlerin intrahepatik yağı azaltmada faydalı etkileri olduğu gösterilse de (Bortolotti vd., 2009, 2011; Theytaz vd., 2012) hayvansal kaynaklı proteinlerin NAYK gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir (Zelber-Sagi vd., 2007). Rietman vd. (2018), en yüksek yağlı karaciğer indeksi grubunda yer alan hastaların özellikle hayvansal kaynaklı olmak üzere daha fazla protein tükettiğini bildirmiştir. Gözlemsel çalışmaların meta analizini içeren bir çalışmada, kırmızı et tüketiminin daha yüksek NAYK olasılığı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (He vd., 2020). Et, yumurta veya balık gibi hayvansal kaynaklı besinlerin eşdeğer porsiyonlarının tam tahıllarla değiştirilmesinin karaciğer ultrasonografisi ile ölçülen NAYK hastalığı için önemli bir risk azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Zhang vd., 2023). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında diyet amino asitleri de hepatik yağ birikimi ile ilişkilidir (Galarregui vd., 2021). Dallı zincirli amino asitlerin artışının obezite, insülin direnci, T2DM, NAYK hastalığı ve karaciğer hasarı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (Isanejad vd., 2017). Yine aromatik amino asitler (Gaggini vd., 2018) ve

sülfürlü amino asitlerin (Toohey, 2014) karaciğer hastalıkları ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Büyük bir kohort çalışmasında (n = 536.696), daha yüksek kırmızı et tüketiminin (toplam, işlenmiş veya işlenmemiş), potansiyel karıştırıcı faktörler için yapılan düzeltmelerden sonra kronik karaciğer hastalığı için artan mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Etemadi vd., 2017). Bu çalışma ve literatürdeki diğer çalışmalar, diyetle artan protein alımının ve amino asit kompozisyonundaki farklılıkların karaciğer yağlanma şiddetinde artış ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bu çalışmada protein kaynağının karaciğer yağlanma şiddetine göre farklılık göstermemesi gruplar arasında vücut ağırlığı başına düşen protein miktarlarının (g/kg) benzer olmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca hayvansal kaynaklı besinlerin NAYK ile ilişkisi sadece amino asit ve protein içeriği ile ilgili olmayabilir. Kırmızı et, kolesterol, DYA, hem demir, nitrat, sodyum ve koruyucular gibi NAYK hastaları için zararlı olabilecek başka besin maddeleri ve bileşikleri de içermektedir.

Karbonhidrat ve proteinde olduğu gibi diyet yağ asitleri de hepatik lipogenez ile ilişkilidir ve NAYK hastalığının patogenezinde rol oynayabilir (Kuchay vd., 2020). Karaciğer trigliseritlerinin %15'i diyetten kaynaklandığı için diyet yağ asidi bileşimi NAYK hastalığı gelişiminde önemli bir faktördür (Ferramosca, 2014). Bu çalışmada, toplam yağdan gelen, DYA'dan gelen ve ÇDYA'dan enerji yüzdesinin karaciğer yağlanma dereceleri arasında benzer olduğu belirlenmiştir. Tekli doymamış yağ asitlerinden gelen enerji yüzdesi ise grade 2 hastalarda grade 3 hastalara kıyasla daha yüksektir (p=0,025; Çizelge 3.17). Bu çalışmaya benzer şekilde Doğan Balcıoğlu (2022), hastaların karaciğer yağlanma düzeylerine göre diyetin yağdan gelen enerjisinin farklı olmadığını bildirmiştir. Hepatik lipid içeriğinin toplam yağ ve DYA alımıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Cheng vd., 2016). Doymuş yağ asidinden zengin diyetler, yağ dokusundaki inflamatuvar yolların aracılık ettiği lipoliz artışına bağlı olarak karaciğer yağını artırır (Luukkonen vd., 2018). Çeşitli çalışmalar DYA, trans yağ asitleri ve kolesterol alımının artmasının NAYK hastalığının klinik özelliklerinin kötüleşmesiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Luukkonen vd., 2018; Zelber-Sagi vd., 2018). Tersine, uzun zincirli ÇDYA NAYK'de azalmış hepatik yağ ile ilişkilendirilmiştir (de Castro ve Calder, 2018; Musa-Veloso vd. 2018). Doymamış yağ alımı lipolizin azalması ve karaciğerde yağ birikiminin önlenmesi ile ilişkilidir (Guo vd. 2018).

Çeşitli çalışmalar mikro besinler ve NAYK hastalığı arasındaki ilişki olduğunu göstermektedir (Barbara ve Mindikoglu, 2021; Chen vd., 2023b). Mikro besin öğelerinin metabolizması kronik karaciğer hastalıklarında sıklıkla değiştiğinden (Pickett-Blakely vd.,

2018) bu ögelerin hem yetersizliği hem de fazla alımı NAYK riskiyle ilişkili olabilmektedir. Bu çalışmada diyet ile alınan vitamin ve minerallerin karaciğer yağlanma derecelerine göre farklı olmadığı bulunmuştur (Çizelge 3.18). Bu hastalarda A ve C vitaminleri özellikle antioksidan özellikleriyle olumlu etkiler gösterdiğinden (Berná ve Romero-Gomez, 2020), bu çalışmada diyetle alımı azalan A vitamini ile beraber karaciğer yağlanmasının artış eğilimi görülmesini desteklemektedir. Demir birikimi kronik karaciğer hastalıklarında sıklıkla gelişir ve yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların yaklaşık üçte birinde demir homeostaz bozukluğu görülmektedir (Datz vd., 2017). Buna ek olarak, hepatik demir birikimi hepatik insülin direncini şiddetlendirebilir ve ilgili mRNA'nın ekspresyonunu düzenleyerek glukoneogenez ve lipogenezi artırabilir (Altamura vd., 2021; Martin-Rodriguez vd., 2019). Diğer bir mineral olan çinko genellikle olumlu etkileriyle öne çıkmaktadır. Fathi vd. (2020) çinko takviyesinin NAYK hastalarında insülin direnci ve oksidatif stres durumunu iyileştirmeye katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada mikro besin ögelerinin alımlarının karaciğer yağlanma derecesine göre farklılık göstermemesi tüm hastaların diyet kalitesinin yetersiz veya kötü olmasıyla ilişkili olabilir.

Bu çalışmada, grade 3 hastaların karbonhidrat (g) ve protein (g) karşılama düzeyleri grade 2 hastalardan yüksek bulunmuştur ($p<0,05$, Çizelge 3.20). Karaciğer hastalığı olan hastalarda metabolik süreçlere zarar verebilecek mikro besin ögelerinin eksik olduğu bildirilmiştir (Kozeniecki vd. 2020). Diyetteki mikro besin ögesi yoğunluğunun NAYK hastalığı riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Doustmohammadian vd., 2024a). Diyetin mikro besin ögesi yoğunluğundaki artış NAYK hastalığı riskini %50 kadar azaltmaktadır (Doustmohammadian vd., 2024a). Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında diyet alımını değerlendiren bir kohort çalışmasında, önerilen kalsiyum, A vitamini, demir, B₁ vitamini, B₂ vitamini, çinko ve magnezyum alımlarının günlük gereksinimi karşılamadığı bulunmuştur (Vranešić Bender, 2017). Aktary vd. (2020), NAYK hastası Kanadalı yetişkinlerin diyet alımı ve sağlık profiline ilişkin kesitsel bir araştırmada, NAYK hastalarının magnezyum, kalsiyum, D vitamini ve E vitamini gibi mikro besin ögelerinin alımının yetersiz olduğunu göstermiştir. TÜBER önerilerine göre besin ögesi karşılama durumunun değerlendirildiği bir araştırmada, protein (g), karbonhidrat (g) ve posa (g) alımını yeterli tüketenlerin oranı %95'in üzerinde olarak belirlenmiştir. Mikro besin ögelerine bakıldığında ise erkeklerin %9,5'inin C vitaminini, kadınların ise %5'inin potasyumu ve %5'inin iyotu yetersiz tükettikleri belirlenmiştir (Onay, 2023). Diğer tüm mikro besin ögelerinin tüketim düzeylerinin yeterli olduğu saptanmıştır (Onay, 2023). Günlük enerji ve besin ögesi alımlarının Diyet Referans Alımları ile değerlendirildiği bir çalışmada, erkek NAYK

hastalarının selenyum, potasyum, demir, magnezyum, kalsiyum, folat, B₆ vitamini, B₁ vitamini ve D vitamininin; kadınlarda selenyum, magnezyum, kalsiyum, folat, B₆ vitamini, B₁ vitamini ve D vitamininin alımlarının önerilerinin altında olduğu bildirilmiştir (Coşkun, 2022). Aynı çalışmada, kadınlarda B₆ vitamini, niasin ve fosfor karşılama oranlarının erkeklerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Coşkun, 2022).

Diyet ile ilişkili faktörleri NAYK hastalığının patogenezi etkilediğinden diyet kalitesi yüksek bir beslenme düzeni bu hastalığın tedavisi ve önlenmesi için elzemdir. Daha yüksek diyet kalitesi, diyetteki tek bir besin ögesine/grubuna bağlı olmayıp, posa bakımından zengin çeşitli bitkisel besinler ve kaliteli protein tüketmeyi, işlenmiş besinlerden, şekerle tatlandırılmış içeceklerden, ilave şeker ve zararlı yağlardan uzak durmayı vurgulayan genel sağlıklı beslenme modellerine olan uyumu ifade etmektedir. Dolayısıyla yüksek kaliteli diyetler genellikle sebzeler, meyveler, tam tahıllar, baklagiller, az yağlı protein kaynakları ve sağlıklı yağlar içerirken, düşük kaliteli diyetler işlenmiş besinler, şekerli içecekler ve doymuş yağlardan zengin bir beslenme düzenini yansıtmaktadır. Besinler tek başlarına tüketilmediğinden ve eş zamanlı kullanımları birbirleri üzerinde sinerjik ve antagonistik etkilere sahip olabileceğinden, tek bir besin ögesinden diyet düzeninin bütün olarak incelenmesi, besinler ve kronik hastalıklar arasındaki ilişki hakkında daha kapsamlı bir fikir edinilmesini sağlayabilmektedir (Fardet ve Rock, 2014).

Çeşitli diyet düzenlerinin metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı ile ilişkisini araştıran bir çalışmada 4690 kişinin verileri incelenmiş ve Alternatif Sağlıklı Yeme İndeksi, Sağlıklı Yeme İndeksi-2020, DASH İndeksi ve Akdeniz Diyeti İndeksi skorlarının artmasının hastalık riskiyle ters ilişkili olduğu saptanmıştır (Xu vd., 2024). Bu diyet düzenleri arasında hastalık riskini en çok azaltan diyet düzeninin Akdeniz diyeti olduğu, fibrozla ilişkisi sadece DASH indeksinin ilişkili olduğu saptanmıştır (Xu vd., 2024). Benzer sonuçlar, birçok farklı çalışmada gösterilmiş ve yüksek diyet kalitesinin NAYK hastalığını önlemedeki önemi vurgulanmıştır (Tian vd., 2022; Vilar-Gomez vd., 2022; Yaskolka Meir vd., 2021; Yoo vd., 2020). Yüksek kaliteli bir diyet NAYK'yi önlemenin yanında hastalığın yönetiminde ve tedavisinde de faydalı etkiler göstermektedir (Parra-Vargas vd., 2020). Diyet kalitesi değişimlerinin takip edildiği bir çalışmada, zaman içerisinde diyet kalitesi düşen katılımcılara kıyasla diyet kalitesi yükselen katılımcılarda yaklaşık %80 daha az karaciğer yağı birikimi olduğu bildirilmiştir (Ma vd., 2018). Ayrıca diyet kalitesindeki artış NAYK hastalığı riskinde önemli bir risk faktörü olan vücut ağırlığı kazanımında, BKİ ve bel çevresi artışının daha az olmasıyla ilişkilidir (Fung vd., 2015; Ma

vd., 2018). Yüksek kaliteli diyetler genel olarak inflamasyonu azaltarak, insülin duyarlılığını artırarak ve vücut ağırlığının yönetimini sağlayarak NAYK hastalığı üzerinde olumlu etkiler gösterirler (Livingstone ve McNaughton, 2018; Razavi Zade vd., 2016).

Bu çalışmada, SYİ-2015 puanlarının karaciğer yağlanma derecesine göre benzerlik göstermekle beraber tüm gruplarda diyet kalitesinin kötü ve geliştirilmesi gerektiği belirlenmiştir. Ayrıca, grade 2 hastalarda SYİ-2015'in rafine tahıllardan gelen puanı grade 3 hastalardan yüksektir (Çizelge 3.21). Yüksek rafine tahıl puanı, düşük rafine tahıl tüketimiyle ilişkilidir. Rafine tahılların karaciğer yağında %49 artışla ilişkili olduğu gösterildiğinden (Gao vd., 2022), bu hastalarda rafine tahıl tüketiminin artışı karaciğer yağlanmasında artışla ilişkili olabilir. Bu çalışmadaki hastaların diyet kalitesi kötü olan hastaların grade 1'deki oranı %52,0, grade 2'deki oranı %26,9 ve grade 3'deki hastalar için %41,9 olarak belirlenmiştir. İranlı 664 kişide yürütülmüş bir çalışmada da benzer şekilde SYİ-2015 puanlarının daha fazla karaciğer yağlanması ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (Hosseini vd., 2024). Bu çalışmadaki hastaların önemli bir kısmının diyet kalitesinin kötü olması, hastaların diyet kalitesinin kötüleşmesiyle ilişkili olduğu bilinen birden fazla risk faktörüne sahip olması olabilir. Örneğin, SYİ-2015 puanlarının özellikle T2DM'si olmayan NAYK hastalarında güçlü bir şekilde azalmış NAYK hastalığı prevalansı ile ilişkili olduğu, T2DM hastalarında ise bu etkinin azaldığı bildirilmiştir (Heredia vd., 2022). Dolayısıyla bu çalışmadaki hastaların %81,2'sinde T2DM bulunması karaciğer yağlanma derecesinden bağımsız olarak diyet kalitesini azaltan bir faktör olabilir. Ayrıca artmış BKİ ve bel çevresi de diyet kalitesinin kötü olmasıyla ilişkilidir (Yoo vd., 2020). Bel çevresi, diyet düzeni ile NAYK hastalığı ilişkisini oldukça güçlü bir şekilde yönlendirmektedir. Diyetin bel çevresi üzerinden indirekt olarak yaptığı etkinin, NAYK üzerindeki direkt etkisinden 28 kat fazla olduğu belirlenmiştir (Ghaemi vd., 2018). Bu çalışmadaki hastaların %11,9'unda ciddi obezite olmak üzere %71,9'unda obezite bulunmaktadır. Aynı zamanda bu çalışmadaki hastaların %72,9'u bel çevresine göre risk grubunda yer almaktadır (Çizelge 3.19). Dolayısıyla bu çalışma ve literatürdeki diğer çalışmalar (Tian vd., 2022; Vilar-Gomez vd., 2022; Yaskolka Meir vd., 2021; Yoo vd., 2020), diyet kalitesinin artırılmasının ve sağlıklı beslenme davranışlarının kazanılmasının hem hastalığın ilerlemesini önlemede hem de BKİ ve bel çevresi gibi risk faktörlerini yönetmede etkili olabileceğini göstermektedir.

Diyet İnflamatuvar İndeksi, diyetin inflamatuvar yükünü değerlendirmek için kullanılan bir indekstir. Artmış Dİİ puanlarının inflamatuvar etkisi yüksek bir diyetin göstergesi olduğu ve bunun da NAYK hastalığının hem gelişimi hem de ilerlemesi için

önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (Petermann-Rocha vd., 2023; Tyrovolas vd., 2019; Vahid vd., 2018). İnflamatuvar yükü yüksek olan diyetler genellikle işlenmiş karbonhidratlar, doymuş yağlar ve şekerli besinler bakımından zengindir ve bu besin öğelerinin NAYK hastalığı riskinde artışla ilişkili olduğu bilinmektedir. Diyet İnflamatuvar İndeksi puanı düşük bir diyet sebzeler, meyveler, tam tahıllar ve n-3 yağ asitleri bakımından zengindir ve bu besinlerin artmış tüketimi aynı zamanda diyet kalitesinin artışıyla ilişkilidir. Tersine Batı tarzı diyet gibi sağlıklı diyet düzenlerinin inflamatuvar indeksi yüksektir ve bu tür diyetler artmış NAYK hastalığı prevalansı ile ilişkilidir (Berna ve Romero-Gomez, 2020). Soltanieh vd. (2023) ise pro-inflamatuvar diyetlere bağlılığın T2DM'si olan bireylerde NAYK varlığı için artan riskle önemli ölçüde ilişkili olduğunu belirlemiştir. Diyetteki inflamatuvar yükün artmasının oksidatif strese neden olarak reaktif oksijen türlerinin artmasına ve antioksidan sistemin zayıflamasına neden olarak bu etkileri gösterdiği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, Dİİ puanlarının -0,2-3,8 arasında dağıldığı belirlenmiştir (Çizelge 3.22). Ayrıca Dİİ puanları cinsiyetler ve karaciğer yağlanma grupları arasında benzer bulunmuştur (Çizelge 3.22; Çizelge 3.23). Li vd. (2024) ise kadınların daha yüksek Dİİ diyetlerine sahip oldukları ve Dİİ'nin olumsuz etkilerine karşı daha savunmasız olduklarını bildirirse de Doustmohammadian vd. (2024b), Dİİ skorları ile erkeklerde hepatik steatoz indeksi ile ölçülen NAYK varlığı riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmanın bulgularını destekleyecek şekilde, Mansour-Ghanaei vd. (2022) ne Akdeniz diyeti (anti-inflamatuvar) ne de Batı beslenme düzenine (pro-inflamatuvar) bağlılığın yeni tanı konmuş NAYK hastalarında fibrozis ve steatozun şiddetiyle ilişkili olmadığını göstermiştir. Ayrıca daha anti-inflamatuvar bir diyet her zaman daha düşük NAYK hastalığı riskiyle sonuçlanmayabilir (Petermann-Rocha vd., 2023). Bununla beraber literatürdeki çalışmalar tutarlı değildir. Miryan vb. (2024), artan Dİİ puanlarının karaciğer yağlanma derecesinde artışla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ramírez-Vélez vd. (2022), pro-inflamatuvar diyetlere bağlılığın artmış Yağlı Karaciğer İndeksi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir. Sadece fazla kilolu ve obez olan kişileri kapsayan bir kesitsel çalışma, fazla kilolu katılımcılara kıyasla obez katılımcılarda pro-inflamatuvar bir diyetin ve Akdeniz diyetine daha düşük bağlılığın daha yüksek derecede karaciğer hasarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Cantero vd., 2018). Bu çalışmadaki hastaların diyet kalitesinin kötü olması ve hastaların diyetlerinin pro-inflamatuvar yükünün de yüksek olduğu düşünüldüğünde hastalarda daha yüksek karaciğer hasarı bulunması olasıdır. Bununla beraber, bu çalışmada Dİİ puanlarının artan karaciğer yağlanmasına rağmen gruplar arasında

benzerlik göstermesinin birkaç sebebi olabilir. İlk olarak, her ne kadar grade 1 hastalarda grade 2 ve 3 hastalara benzer şekilde Dİİ puanları yüksek ve diyet kalitesi düşük olsa da bu hastaların hızlı bir şekilde ileri aşamalara geçmesi mümkündür. Ayrıca bu çalışmada, karaciğer hasarını yansıtabilecek fibröz veya karaciğer sertliği gibi parametreler bulunmadığından Dİİ'nin karaciğer hasarına olan etkisini yorumlamak güçtür. Ayrıca, beden kütle indeksi ve T2DM'nin Dİİ ile hepatik fibroz riski arasındaki ilişkiyi büyük ölçüde zayıflatmış tespit edilmiştir (Li vd., 2023). Bu çalışmadaki hastaların %71,9'unda obezite (Çizelge 3.9) ve %81,2'sinde T2DM (Çizelge 3.5) olduğu düşünüldüğünde, bunların Dİİ'nin karaciğer yağlanma derecesi ile olan ilişkisini zayıflatmış olması mümkündür. Ek olarak, Dİİ'nin yanında sosyoekonomik durum, sigara içme, fiziksel aktivite düzeyi, eğitim düzeyi ve beslenme okuryazarlığı gibi hastalığın şiddetini etkileyebilecek diğer faktörler sonuçları etkiliyor olabilir. Buna paralel olarak, Dİİ'nin yanında, sigara içme ve fiziksel aktivite düzeyi gibi kriterleri de göz önünde bulunduran oksidatif denge skorlarının değerlendirildiği 20 yılı aşkın bir süreyi kapsayan kesitsel bir çalışmada, oksidatif denge skoru, NAYK hastalığı riski açısından diyet inflamatuvar yüküne kıyasla daha etkili görünmektedir (Liu ve Chen, 2023). Genel olarak bu çalışma ve literatürdeki farklı çalışmalar artmış Dİİ puanlarının NAYK hastalığı için önemli bir risk faktörü olabileceğini desteklemektedir.

Diyet asit yükü, NAYK ile bağımsız ve pozitif olarak; NEAP ise NAYK hastalarında ileri karaciğer fibrozu gelişimi ile potansiyel olarak ilişkilendirilmiştir (Cheng ve Wang, 2023). Diyet asit yükü ile NAYK hastalığı riski arasında yaklaşık U şeklinde bir ilişki bulunmaktadır (Emamat vd., 2023). Ayrıca kanıtlar, artan diyet asitliğinin insülin direnci ve T2DM riskinde artışla ilişkili olabileceğini (Emamat vd., 2023) ve farklı diyet asit yükü göstergeleri (PRAL, NEAP ve DAL) ile metabolik sendrom olasılıkları arasında anlamlı bir pozitif ilişki bulunduğunu göstermektedir (Seifi vd., 2023).

Bu çalışmada, erkeklerin DAL ve PRAL puanları kadınlardan yüksek bulunmuştur ($p<0,05$; Çizelge 3.22). Bu indekslerin hesaplanmasında kullanılan vücut ağırlığı, boy uzunluğu (Çizelge 3.7) bu farklılığa aracılık etmiş olabilir. Ayrıca DAL ile enerji alımı pozitif ilişkilidir (Seifi vd., 2023) ve bu çalışmada erkeklerdeki günlük enerji alımı kadınlardan daha yüksektir (Çizelge 3.15).

Bu çalışmada NEAP ile BKİ arasında negatif ve zayıf bir korelasyon ve SYİ-215 ile vücut ağırlığı arasında pozitif ve zayıf bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$; Çizelge 3.24). Diyet asit yükünün metabolik sendrom ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada da

DAL ile BKİ ve bel çevresi arasında bir ilişki saptanmamıştır (Seifi vd., 2023). Diyet asit yükünün, BKİ ile ters (Murakami vd., 2008) ya da pozitif yönde ilişkili (Engberink vd., 2012) olduğu veya DAL ile BKİ veya bel çevresi arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Luis vd., 2015; Moghadam vd., 2016). Genel olarak, diyetin asit yükü göstergeleri ile BKİ ve bel çevresi arasındaki ilişkili güçlü görünmemektedir.

Bu çalışmada, DAL, PRAL ve NEAP grade 1 hastalarda LDL-K ve TK ile pozitif ve zayıf bir korelasyon olduğu bulunmuştur (Çizelge 3.25). Net endojen asit üretimi skoru yüksek olan katılımcıların sistolik ve diyastolik kan basıncı, serum trigliserit ve açlık kan şekeri daha yüksek ve serum HDL-K seviyeleri daha düşüktür (Arisawa vd., 2020). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizine göre, yüksek diyet asit yükü daha yüksek serum trigliserit seviyeleri ile pozitif ilişkilidir (Abbasalizad Farhangi vd., 2019). Yüksek PRAL skorlarında artan trigliserit konsantrasyonlarının altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Kortizol salgısının artması, insülin duyarlılığının ve salgısının azalması ve bunların sonucunda ortaya çıkan lipid bozukluklarının bu mekanizmalardan olduğu düşünülmektedir (Kucharska vd., 2018).

Bitkisel temelli beslenme yaklaşımları çevresel sürdürülebilirlik ve kronik hastalık riskini azaltma gibi faydaları nedeniyle oldukça dikkat çekmektedir (Willett vd., 2019). Ayrıca fast-food/et temelli diyet demografik, yaşam tarzı ve metabolik özelliklerden bağımsız olarak, bitkisel temelli diyete kıyasla 2,5 kat daha yüksek şiddetli steatoz olasılığı ile ilişkilendirilmiştir (Zhang vd., 2024). Sağlıklı yetişkinlerde, özellikle sağlıklı bitkisel besinler açısından zengin bir diyet uygulayan bireylerin daha düşük BKİ, daha düşük açlık glukozu ve daha yüksek HDL-K ile karakterize edilen daha olumlu bir metabolik profil sergilediklerini gözlemlenmiştir (Hillesheim vd., 2024). Buna karşılık, sağlıksız bitkisel besinleri daha fazla tüketen bireylerde, daha yüksek BKİ, açlık glukozu, trigliserit ve daha düşük HDL-K gibi olumsuz metabolik sonuçlar ortaya çıkmaktadır (Hillesheim vd., 2024). Sağlıklı bitki temelli besinlerin yüksek tüketimi aynı zamanda daha düşük NAYK hastalığı prevalansı ve karaciğer yağ içeriği ile de ilişkilendirilse de (Alferink vd., 2020; Zelber-Sagi vd., 2017) PDI, hPDI ve uPDI ile NAYK hastalığı arasında bir ilişki bulunmadığı da bildirilmiştir (Fallah vd., 2024).

Bu çalışmada PDI, hPDI ve uPDI puanlarının cinsiyete veya karaciğer yağlanma derecelerine göre birbirine benzer olduğu bulunmuştur (Çizelge 3.22; Çizelge 3.23). Bu

çalışmanın bulgularını destekleyecek şekilde Fallah vd. (2024), cinsiyet, fiziksel aktivite ve BKİ ile PDI'nin çeyreklikleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığını raporlamıştır. Siqueira vd. (2022) de yüksek PDI'nin antropometrik parametrelerle ilişkili olmadığını göstermiştir. Bu hastalarda diyet kalitesinin düşük ve diyet inflamatuvar yükünün yüksek olması bitkisel temelli diyetin olumlu etkilerini ortaya koymayı zorlaştırmaktadır. Genel olarak, bitkisel bazlı beslenme modellerinde dahi şekerli içeceklerin, atıştırmalıkların ve rafine ürünlerin yüksek tüketimi bu hastalıkların riskinin artmasıyla ilişkilendirilmesi sağlıklı besin seçiminin önemini bir kez daha vurgulamaktadır (Thompson vd., 2023).

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır:

Çalışmanın sınırlılıklarının başında kesitsel olması gelmektedir. Çalışmanın kesitsel tasarımı karaciğer yağlanma derecesi ile diyetel risk faktörlerinin ilişkisini ortaya koymayı zorlaştırmaktadır. Her ne kadar aktif olarak diyet yapan hastalar çalışma dışında bırakılmış olsa da NAYK hastası kişiler sağlık durumlarını iyileştirmek için daha sağlıklı beslenme düzenleri benimseyerek/deneyerek diyetel risk faktörleri ve yağlanma derecesi arasındaki potansiyel ilişkiyi etkilemiş olabilirler. Çalışmada bir kontrol grubunun bulunmaması NAYK hastalarının sağlıklı kişilere kıyasla diyet ile ilişkili ve diğer risk faktörlerinin nasıl değiştiğini yorumlamayı mümkün kılmamaktadır. Ayrıca besin tüketim sıklığı ile beraber besin tüketim kaydının değerlendirilmemiş olması diğer bir sınırlı yondür.

Cinsiyet farklılıklarının NAYK hastalığı patogeneğinde önemli bir rolü bulunmaktadır. Cinsiyetin bu etkilerinin başında yağ dağılımında ve üreme fonksiyonları/menopoz durumundaki farklılıklar yer almaktadır. Bu çalışmada, diyet ile ilişkili bazı risk faktörleri değerlendirilirken cinsiyete özgü fizyolojik farklılıkları göz önüne bulundurulamamıştır. Dolayısıyla cinsiyetin bu potansiyel etkilerini veya hormonal farklılıkları dikkate almamak bazı sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir.

İnsülin direncinin NAYK hastalığı patogeneğinde kilit rol oynadığı düşünüldüğünden, gelecek çalışmalarda insülin direncinin değerlendirilmesi karaciğer yağlanma derecesine göre antropometrik, diyetel ve biyokimyasal parametrelerdeki ilişkinin açıklanmasına yardımcı olabilir. Bununla beraber çalışmadaki hastaların T2DM ve tiroid hastalıkları için kullandığı ilaçların açlık kan glukozunu, kan lipidlerini ve antropometrik ölçümleri etkileme potansiyeli bulunmaktadır.

Bu alışmada, NAYK hastalığı karaciğer yağlanma derecesi ile besin eleri veya diyet parametreleri arasında gl bir ilişkinin bulunmaması, bu çalışmada araştırılanlardan farklı diyet düzenlerinin, diyet kalitesinin veya yaşam tarzı faktörlerinin NAYK hastalığı üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla sosyoekonomik durum, beslenme ve sağlık okuryazarlığı, besin güvencesizliği gibi NAYK hastalığı ile de yakından ilişkili olduğu gösterilmiş çeşitli değişkenlerin araştırılmamış olması bir sınırlılık sayılabilir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'nde yürütülen bu çalışmada NAYK hastalığı ve diyet ile ilgili risk faktörlerinin ilişkisi araştırılmıştır. Ultrason ile görüntüleme yöntemi ile NAYK hastalığı tanısı almış 19-64 yaş arasındaki 160 hasta ile yürütülen bu çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

- Çalışmaya dahil edilen hastaların %20,6'sı erkek, %79,4'ü kadındır. Grade 1 hastalar çalışma örnekleminin %31,2'sini, grade 2 hastalar %41,9'unu ve grade 3 hastalar %26,9'unu oluşturmaktadır.
- Hastaların ortalama yaşı $45,4 \pm 11$ olarak belirlenmiştir (Erkek: $45,0 \pm 12,1$; kadın: $45,5 \pm 11,5$). Erkeklerin yaş aralığı 20-62; kadınların yaş aralığı ise 19-64'tür. Örneklemin %25,0'i bekar ve %75,0'i evlidir. Hastaların çoğunluğu lise (%25,0) ve üniversite (%36,2) düzeyinde eğitim seviyesine sahiptir. Sigara içen hastaların oranı %30'dur. Hastalar arasında en sık gözlenen komorbidite %81,2 ile T2DM, %20,0 ile Hashimoto tiroidi, %16,8 ile hipertansiyon ve %16,2 ile guatr olarak belirlenmiştir. İnaktif hastaların oranı %68,8'dir.
- Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı bulunan hastaların antropometrik ölçümler açısından oldukça riskli bir grup olduğu görülmektedir. Beden Kütle İndekslerine göre hastaların %60,0'ında obezite (Erkek: %66,7; kadın: %58,4), %11,9'unda ise ciddi obezite (Erkek: %18,2; kadın: %10,2) bulunduğu belirlenmiştir. Bel çevresine göre hastaların %72,9'u, bel-kalça oranlarına göre %73,8'i bel-boy oranlarına göre %95,9'u ve boyun çevresine göre ise %40,0'ı risk grubundadır.
- Hastaların antropometrik ölçümleri karaciğer yağlanma dereceleri açısından farklılık göstermektedir. Grade 2 ve grade 3 hastaların BKİ ve bel çevresi grade 1 hastalara kıyasla daha yüksektir ($p < 0,001$).
- Grade 3 yağlanmaya sahip hastaların hemoglobin değeri grade 2 yağlanmaya sahip hastalardan daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,014$). Bununla beraber diğer biyokimyasal parametreler cinsiyete veya karaciğer yağlanma derecesine göre farklılık göstermemektedir.
- Tekli doymamış yağ asitlerinden gelen enerjinin oranı grade 2 hastalarda grade 1 hastalardan yüksekken ($p < 0,05$) diğer besin öğelerinin alımı karaciğer yağlanma derecesine göre benzerlik göstermektedir ($p > 0,05$).

- Sağlıklı Yeme İndeksi-2015'e göre, erkeklerin %39,4'ünün ve kadınların %38,6'sının diyet kalitesi kötü, erkeklerin %60,6'sının, kadınların ise %61,4'ünün diyet kalitesinin geliştirilmesi gereken grubunda yer aldığı belirlenmiştir. Rafine tahıl skoru grade 2 hastalarda, grade 1 hastalardan daha yüksektir.
- Diyetel risk faktörleri olarak araştırılan Dİİ, PRAL, NEAP, PDI, hPDI ve uPDI puanlarının karaciğer yağlanma derecelerine göre birbirine benzer olduğu bulunmuştur. Erkeklerin DAL ve PRAL puanlarının kadınların puanından daha yüksek olduğu belirlenmiştir.
- Diyet indeksleri ile antropometrik ölçümler ve kan bulguları arasında korelasyonların güçlü olmadığı belirlenmiştir.

Bu çalışmada, diyetle enerji ile birçok makro ve mikro besin ögesi alımının karaciğer yağlanma dereceleri arasında benzerlik göstermesi, bunların yanında diyet kalitesinin hastalığın patogenezi için önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, NAYK hastalığı patogenezi içinde besin öğelerinden beslenme düzeni veya diyet kalitesinin daha önemli olduğunu vurgulamaktadır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında karaciğer yağlanma dereceleri ile diyetel risk faktörlerinin karşılaştırıldığı bu çalışmadan elde edilen bulgular, hastaların beslenme düzenlerinin ciddi anlamda iyileştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Diyet inflamatuvar yükünün yüksek bulunması, diyet asit yükü ve bitkisel bazlı beslenme indekslerinin gruplar arasında benzer olması, özellikle enerji alımının artan yağlanma derecesiyle birlikte yükselmesi, diyet kalitesinin oldukça düşük olması ve birçok mikro besin ögesinin yetersiz alımı, NAYK hastalığının gelişiminde ve ilerlemesinde diyetin oynadığı kritik rolün önemini bir kez daha göstermiştir. Dolayısıyla karaciğer yağlanmasının zaman içerisinde fibroza ve siroza ilerleyebildiği düşünüldüğünde henüz başlangıç aşamasında dahi hastalığın yönetimi için başta beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi ve diyetlerinin düzenlenmesi önerilmektedir. Bu bağlamda, NAYK hastalarına hastalığın erken dönemlerinden itibaren diyetisyen tarafından hazırlanmış kişiselleştirilmiş bir beslenme danışmanlığı verilmesi önerilmektedir. Hastaların diyetisyene yönlendirilmesiyle ve etkin bir danışmanlık süreci yürütülmesiyle beraber hastaların enerji alımını düzenlemede, diyetin inflamatuvar yükünün azaltılmasında ve sağlıklı bitkisel besinlerin tüketiminin artırılmasında önemli kazanımlar sağlanacak, mikro besin yetersizliklerinin önüne geçilecek ve hastaların diyet kalitesinde önemli artışlar gözlenecektir.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının gelişimini ve ilerlemesini önlemek için koruyucu beslenme eğitiminin erken dönemde, özellikle risk altında olduğu belirlenen hastalar için başlatılması önerilmektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, NAYK hastaları arasında sağlıklı beslenme alışkanlıklarının oldukça yaygın olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, toplum düzeyinde koruyucu sağlık programları kapsamında beslenme eğitimlerinin verilmesi önerilmektedir. Bu eğitimlerde, sağlıklı beslenme alışkanlıklarının teşvik edilmesi, işlenmiş gıdalardan kaçınılması ve bitkisel bazlı, anti-inflamatuvar diyetlerin önemi özellikle vurgulanmalıdır. Ayrıca, sağlık profesyonellerinin de bu konuda eğitilmesi ve bilinçlendirilmesi hastalığın tanınması ve yönetilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığını önlemeye ve hastalığın diyet ile yönetimine yönelik beslenme rehberleri oluşturulmalı ve bu rehberler toplumun tüm kesimlerine ulaştırılmalıdır.

Bu çalışmada, NAYK hastaları karaciğer yağlanma derecelerinden bağımsız olarak başta obezite ve T2DM olmak üzere farklı komorbiditeler ve bel çevresi, bel-boy oranı gibi antropometrik göstergeler açısından önemli bir risk altında olduğu belirlenmiştir. Bununla beraber yağlanma derecesi arttıkça bel çevresi değerleri de artmaktadır. Bu durum, hastalığın patogeneğinde abdominal obezitenin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, NAYK hastalarının antropometrik ölçümlerinin düzenli olarak takibinin yapılması önerilmektedir. Özellikle bel çevresi ve bel-boy oranı gibi ölçümlerin, hastalık riskini tahmin etmede kullanılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Düzenli fiziksel aktivite ve sağlıklı bir diyetle kombine edilen programlar, NAYK hastaları için faydalı bir strateji olabilir. Bu bağlamda, hastalara fiziksel aktivitenin öneminin anlatılması ve uygun egzersiz programlarını yapmaları önerilmektedir.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular, NAYK hastalığı ile diyetel faktörler arasındaki ilişkiyi anlamak açısından önemli bilgiler sunsa da çalışmanın kesitsel yapısı sebebiyle nedensellik ortaya konamamıştır. Bu sebeple, daha geniş örneklemler ve prospektif çalışmaların planlanması diyetel risk faktörlerinin NAYK hastalığı üzerindeki uzun vadeli etkilerinin daha iyi anlaşılması için önerilmektedir. Ayrıca, mikro besin ögesi yetersizliklerinin NAYK hastalığı gelişimi ve ilerleyişindeki rolü daha detaylı bir şekilde incelenmelidir. Sonuç olarak, NAYK hastalığının diyetle yakından ilişkili bir hastalık olduğu dikkate alındığında, bu konuda yapılacak yeni çalışmaların, hastalığın önlenmesi ve tedavisine yönelik beslenme stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunması mümkündür. Bu kapsamda multidisipliner yaklaşımlar benimsenmeli ve diyetisyenler, hekimler ve diğer sağlık profesyonelleri bir arada çalışarak NAYK hastalarına yönelik etkili tedavi ve önleme programları geliştirmelidir.

KAYNAKLAR

- Abbasalizad Farhangi, M., Nikniaz, L., & Nikniaz, Z. (2019). Higher dietary acid load potentially increases serum triglyceride and obesity prevalence in adults: An updated systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 14(5), e0216547. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216547>
- Abdallah, J., Assaf, S., Das, A., & Hirani, V. (2023). Effects of anti-inflammatory dietary patterns on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic literature review. *European Journal of Nutrition*, 62(4), 1563–1578. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03085-0>
- Abenavoli, L., Milic, N., Peta, V., Alfieri, F., De Lorenzo, A., & Bellentani, S. (2014). Alimentary regimen in non-alcoholic fatty liver disease: Mediterranean diet. *World Journal of Gastroenterology*, 20(45), 16831–16840. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i45.16831>
- Adam, R., Karam, V., Cailliez, V., O Grady, J. G., Mirza, D., Cherqui, D., Klempnauer, J., Salizzoni, M., Pratschke, J., Jamieson, N., Hidalgo, E., Paul, A., Andujar, R. L., Lerut, J., Fisher, L., Boudjema, K., Fondevila, C., Soubrane, O., Bachellier, P., ... all the other 126 contributing centers (www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). (2018). 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR)—50-year evolution of liver transplantation. *Transplant International*, 31(12), 1293–1317. <https://doi.org/10.1111/tri.13358>
- Adiels, M., Westerbacka, J., Soro-Paavonen, A., Häkkinen, A. M., Vehkavaara, S., Caslake, M. J., Packard, C., Olofsson, S. O., Yki-Järvinen, H., Taskinen, M. R., & Borén, J. (2007). Acute suppression of VLDL1 secretion rate by insulin is associated with hepatic fat content and insulin resistance. *Diabetologia*, 50(11), 2356–2365. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0790-1>
- Afshin, A., Sur, P. J., Fay, K. A., Cornaby, L., Ferrara, G., Salama, J. S., Mullany, E. C., Abate, K. H., Abbafati, C., Abebe, Z., Afarideh, M., Aggarwal, A., Agrawal, S., Akinyemiju, T., Alahdab, F., Bacha, U., Bachman, V. F., Badali, H., Badawi, A., ... Murray, C. J. L. (2019). Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 393(10184), 1958–1972. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30041-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8)
- Agyapong, G., Dashti, F., & Banini, B. A. (2023). Nonalcoholic liver disease: Epidemiology, risk factors, natural history, and management strategies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1526(1), 16–29. <https://doi.org/10.1111/nyas.15012>
- Ahmed, M.-H., & Byrne, C.-D. (2010). Obstructive sleep apnea syndrome and fatty liver: Association or causal link? *World Journal of Gastroenterology*, 16(34), 4243–4252. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i34.4243>
- Ahmed, A., Wong, R. J., & Harrison, S. A. (2015). Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(12), 2062–2070. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.029>
- Ahn, J., Jun, D. W., Lee, H. Y., & Moon, J. H. (2019). Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. *Clinical Nutrition*, 38(5), 2023–2030. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.09.022>
- Aigner, E. (2014). Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *World Journal of Hepatology*, 7(2), 177. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i2.177>
- Aigner, E., Strasser, M., Haufe, H., Sonnweber, T., Hohla, F., Stadlmayr, A., Solioz, M., Tilg, H., Patsch, W., Weiss, G., Stickel, F., & Datz, C. (2010). A role for low hepatic copper

- concentrations in nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Gastroenterology*, 105(9), 1978–1985. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.170>
- Aithal, G. P., Thomas, J. A., Kaye, P. V., Lawson, A., Ryder, S. D., Spendlove, I., Austin, A. S., Freeman, J. G., Morgan, L., & Webber, J. (2008). Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Nondiabetic Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 135(4), 1176–1184. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.047>
- Akhlaghi, M. (2019). Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH): potential mechanisms of action against risk factors of the metabolic syndrome. *Nutrition Research Reviews*, 1–18. <https://doi.org/10.1017/s0954422419000155>
- Aktary, M. L., Eller, L. K., Nicolucci, A. C., & Reimer, R. A. (2020). Cross-sectional analysis of the health profile and dietary intake of a sample of Canadian adults diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease. *Food & Nutrition Research*, 64(0). <https://doi.org/10.29219/fnr.v64.4548>
- Akter, S., Eguchi, M., Kuwahara, K., Kochi, T., Ito, R., Kurotani, K., Tsuruoka, H., Nanri, A., Kabe, I., & Mizoue, T. (2016). High dietary acid load is associated with insulin resistance: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 35(2), 453–459. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.03.008>
- Akuta, N., Kawamura, Y., Fujiyama, S., Saito, S., Muraishi, N., Sezaki, H., Hosaka, T., Kobayashi, M., Kobayashi, M., Arase, Y., Ikeda, K., Suzuki, F., Suzuki, Y., & Kumada, H. (2022). Favorable impact of long-term SGLT2 inhibitor for NAFLD complicated by diabetes mellitus: A 5-year follow-up study. *Hepatology Communications*, 6(9), 2286–2297. <https://doi.org/10.1002/hep4.2005>
- Alexander, M., Loomis, A. K., van der Lei, J., Duarte-Salles, T., Prieto-Alhambra, D., Ansell, D., Pasqua, A., Lapi, F., Rijnbeek, P., Mosseveld, M., Waterworth, D. M., Kendrick, S., Sattar, N., & Alazawi, W. (2019). Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: Real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Medicine*, 17(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1321-x>
- Alferink, L. J., Jong, J. C. K., Erler, N. S., Veldt, B. J., Schoufour, J. D., Knegt, R. J. de, Ikram, M. A., Metselaar, H. J., Janssen, H. L., Franco, O. H., & Murad, S. D. (2019a). Association of dietary macronutrient composition and non-alcoholic fatty liver disease in an ageing population: The Rotterdam Study. *Gut*, 68(6), 1088–1098. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315940>
- Alferink, L. J. M., Erler, N. S., de Knegt, R. J., Janssen, H. L. A., Metselaar, H. J., Darwish Murad, S., & Kieft-de Jong, J. C. (2020). Adherence to a plant-based, high-fibre dietary pattern is related to regression of non-alcoholic fatty liver disease in an elderly population. *European Journal of Epidemiology*, 35(11), 1069–1085. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00627-2>
- Alferink, L. J. M., Kieft-de Jong, J. C., Erler, N. S., de Knegt, R. J., Hoorn, E. J., Ikram, M. A., Janssen, H. L. A., Metselaar, H. J., Franco, O. H., & Darwish Murad, S. (2019b). Diet-Dependent Acid Load—The Missing Link Between an Animal Protein-Rich Diet and Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(12), 6325–6337. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02792>
- Alizadeh, M., Hosseiniazar, M. M., Alami, F., & Bararnia Adabi, S. (2024). The effects of meal patterns on liver steatosis, fibrosis, and biochemical factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s40200-023-01375-2>

- Alkhoury, N., Dixon, L. J., & Feldstein, A. E. (2009). Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: Not all lipids are created equal. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 3(4), 445–451. <https://doi.org/10.1586/egh.09.32>
- Altamura, S., Müdder, K., Schlotterer, A., Fleming, T., Heidenreich, E., Qiu, R., Hammes, H.-P., Nawroth, P., & Muckenthaler, M. U. (2021). Iron aggravates hepatic insulin resistance in the absence of inflammation in a novel db/db mouse model with iron overload. *Molecular Metabolism*, 51, 101235. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101235>
- Althoff, T., Nilforoshan, H., Hua, J., & Leskovec, J. (2022). Large-scale diet tracking data reveal disparate associations between food environment and diet. *Nature Communications*, 13(1), 267. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27522-y>
- Anderson, E. L., Howe, L. D., Fraser, A., Macdonald-Wallis, C., Callaway, M. P., Sattar, N., Day, C., Tilling, K., & Lawlor, D. A. (2015). Childhood energy intake is associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. *The Journal of Nutrition*, 145(5), 983–989. <https://doi.org/10.3945/jn.114.208397>
- Anekwe, C., Chandrasekaran, P., & Stanford, F. C. (2020). Ketogenic diet-induced elevated cholesterol, elevated liver enzymes and potential non-alcoholic fatty liver disease. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.6605>
- Arciero, P. J., Gentile, C. L., Pressman, R., Everett, M., Ormsbee, M. J., Martin, J., Santamore, J., Gorman, L., Fehling, P. C., Vukovich, M. D., & Nindl, B. C. (2008). Moderate protein intake improves total and regional body composition and insulin sensitivity in overweight adults. *Metabolism*, 57(6), 757–765. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.01.015>
- Arisawa, K., Katsuura-Kamano, S., Uemura, H., Van Tien, N., Hishida, A., Tamura, T., Kubo, Y., Tsukamoto, M., Tanaka, K., Hara, M., Takezaki, T., Nishimoto, D., Koyama, T., Ozaki, E., Suzuki, S., Nishiyama, T., Kuriki, K., Kadota, A., Takashima, N., ... Wakai, K. (2020). Association of dietary acid load with the prevalence of metabolic syndrome among participants in baseline survey of the japan multi-institutional collaborative cohort study. *Nutrients*, 12(6), 1605. <https://doi.org/10.3390/nu12061605>
- Ashwell, M. and Hsieh, S.D. (2005). Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 56(5), 303–307. <https://doi.org/10.1080/09637480500195066>
- Asprouli, E., Kalafati, I. P., Sakellari, A., Karavoltsos, S., Vlachogiannakos, J., Revenas, K., Kokkinos, A., Dassenakis, M., Dedoussis, G. V., & Kalogeropoulos, N. (2019). Evaluation of plasma trace elements in different stages of nonalcoholic fatty liver disease. *Biological Trace Element Research*, 188(2), 326–333. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1432-9>
- Assy, N., Nasser, G., Kamayse, I., Nseir, W., Beniashvili, Z., Djibre, A., & Grosovski, M. (2008). Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie*, 22(10), 811–816. <https://doi.org/10.1155/2008/810961>
- Auguet, T., Bertran, L., Binetti, J., Aguilar, C., Martínez, S., Sabench, F., Lopez-Dupla, J. M., Porras, J. A., Riesco, D., Del Castillo, D., & Richart, C. (2020). Relationship between IL-8 Circulating levels and tlr2 hepatic expression in women with morbid obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4189. <https://doi.org/10.3390/ijms21114189>

- Aydemir, T. B., Sitren, H. S., & Cousins, R. J. (2012). The zinc transporter zip14 influences c-met phosphorylation and hepatocyte proliferation during liver regeneration in mice. *Gastroenterology*, 142(7), 1536-1546.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.046>
- Aydın, A. (2024). *Karaciğer yağlanması olan bireylerde fruktoz tüketiminin incelenmesi* [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul Üniversitesi, İstanbul.
- Balakrishnan, M., Patel, P., Dunn-Valadez, S., Dao, C., Khan, V., Ali, H., El-Serag, L., Hernaez, R., Sisson, A., Thrift, A. P., Liu, Y., El-Serag, H. B., & Kanwal, F. (2021). Women have a lower risk of nonalcoholic fatty liver disease but a higher risk of progression vs men: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 19(1), 61-71.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.067>
- Banitalebi, E., Faramarzi, M., Nasiri, S., Mardaniyan, M., & Rabiee, V. (2019). Effects of different exercise modalities on novel hepatic steatosis indices in overweight women with type 2 diabetes. *Clinical and Molecular Hepatology*, 25(3), 294-304. <https://doi.org/10.3350/cmh.2018.0086>
- Barbara, M., & Mindikoglu, A. L. (2021). The role of zinc in the prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism Open*, 11, 100105. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100105>
- Barnard, N. D., Cohen, J., Jenkins, D. J. A., Turner-McGrievy, G., Gloede, L., Jaster, B., Seidl, K., Green, A. A., & Talpers, S. (2006). A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29(8), 1777-1783. <https://doi.org/10.2337/dc06-0606>
- Başoğlu, K. (2023). *Yetişkin kadınlarda diyet asit yükü ve bitki bazlı diyet indeksi ile duyu durumu düzeyi arasındaki ilişkinin belirlenmesi* [Yüksek Lisans Tezi]. Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Beba, M., Seif-Barghi, T., Shab-Bidar, S., Yarizadeh, H., Tijani, A. J., Clark, C. C. T., & Djafarian, K. (2022). The association between the Healthy Eating Index (HEI-2015) score and body composition among Iranian soccer players and referees: a cross-sectional study. *Journal of Nutritional Science*, 11. <https://doi.org/10.1017/jns.2022.49>
- Ben-Noun, L. (Louba), Sohar, E., & Laor, A. (2001). Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obesity Research*, 9(8), 470-477. <https://doi.org/10.1038/oby.2001.61>
- Berlanga, A., Guiu-Jurado, E., Porras, J. A., & Auguet, T. (2014). Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 7, 221-239. <https://doi.org/10.2147/CEG.S62831>
- Berná, G., & Romero-Gomez, M. (2020). The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver International*, 40(S1), 102-108. <https://doi.org/10.1111/liv.14360>
- Bhupathiraju, S. N., Sawicki, C. M., Goon, S., Gujral, U. P., Hu, F. B., Kandula, N. R., & Kanaya, A. M. (2022). A healthy plant-based diet is favorably associated with cardiometabolic risk factors among participants of South Asian ancestry. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 116(4), 1078-1090. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac174>
- Bian, H., Hakkarainen, A., Lundbom, N., & Yki-Järvinen, H. (2014). Effects of dietary interventions on liver volume in humans. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(4), 989-995. <https://doi.org/10.1002/oby.20623>

- Bjermo, H., Iggman, D., Kullberg, J., Dahlman, I., Johansson, L., Persson, L., Berglund, J., Pulkki, K., Basu, S., Uusitupa, M., Rudling, M., Arner, P., Cederholm, T., Ahlström, H., & Risérus, U. (2012). Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: A randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(5), 1003–1012. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.030114>
- Borai, I. H., Shaker, Y., Kamal, M. M., Ezzat, W. M., Ashour, E., Afify, M., Gouda, W., & Elbrashy, M. M. (2017). Evaluation of biomarkers in egyptian patients with different grades of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 5(2), 109–118. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00004>
- Bortolotti, M., Kreis, R., Debard, C., Cariou, B., Faeh, D., Chetiveaux, M., Ith, M., Vermathen, P., Stefanoni, N., Lê, K.-A., Schneiter, P., Krempf, M., Vidal, H., Boesch, C., & Tappy, L. (2009). High protein intake reduces intrahepatocellular lipid deposition in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90(4), 1002–1010. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27296>
- Bortolotti, M., Maiolo, E., Corazza, M., Van Dijke, E., Schneiter, P., Boss, A., Carrel, G., Giusti, V., Lê, K.-A., Quo Chong, D. G., Buehler, T., Kreis, R., Boesch, C., & Tappy, L. (2011). Effects of a whey protein supplementation on intrahepatocellular lipids in obese female patients. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 30(4), 494–498. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.01.006>
- Bowden Davies, K. A., Sprung, V. S., Norman, J. A., Thompson, A., Mitchell, K. L., Halford, J. C. G., Harrold, J. A., Wilding, J. P. H., Kemp, G. J., & Cuthbertson, D. J. (2018). Short-term decreased physical activity with increased sedentary behaviour causes metabolic derangements and altered body composition: Effects in individuals with and without a first-degree relative with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 61(6), 1282–1294. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4603-5>
- Bowden Davies, K. A., Sprung, V. S., Norman, J. A., Thompson, A., Mitchell, K. L., Harrold, J. A., Finlayson, G., Gibbons, C., Wilding, J. P. H., Kemp, G. J., Hamer, M., & Cuthbertson, D. J. (2019). Physical activity and sedentary time: association with metabolic health and liver fat. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(6), 1169–1177. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001901>
- Browning, J. D., Baker, J. A., Rogers, T., Davis, J., Satapati, S., & Burgess, S. C. (2011). Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: Evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(5), 1048–1052. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.007674>
- Byrne, C. D., & Targher, G. (2020). NAFLD as a driver of chronic kidney disease. *Journal of Hepatology*, 72(4), 785–801. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.013>
- Cai, C., Song, X., Chen, Y., Chen, X., & Yu, C. (2020a). Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology International*, 14(1), 115–126. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09964-1>
- Cai, H., Qin, Y.-L., Shi, Z.-Y., Chen, J.-H., Zeng, M.-J., Zhou, W., Chen, R.-Q., & Chen, Z.-Y. (2019). Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomised controlled trial. *BMC Gastroenterology*, 19(1), 219. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1132-8>
- Cai, J., Zhang, S., & Huang, W. (2015). Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(5), 7673–7678.

- Cai, J., Zhang, X.-J., Ji, Y.-X., Zhang, P., She, Z.-G., & Li, H. (2020b). Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases. *Circulation Research*, 126(5), 679–704. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.316337>
- Camhi, S. M., Bray, G. A., Bouchard, C., Greenway, F. L., Johnson, W. D., Newton, R. L., Ravussin, E., Ryan, D. H., Smith, S. R., & Katzmarzyk, P. T. (2011). The relationship of waist circumference and bmi to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity*, 19(2), 402–408. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.248>
- Cano, R., Pérez, J. L., Dávila, L. A., Ortega, Á., Gómez, Y., Valero-Cedeño, N. J., Parra, H., Manzano, A., Véliz Castro, T. I., Albornoz, M. P. D., Cano, G., Rojas-Quintero, J., Chacín, M., & Bermúdez, V. (2021). Role of endocrine-disrupting chemicals in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: a comprehensive review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4807. <https://doi.org/10.3390/ijms22094807>
- Cantero, I., Abete, I., Babio, N., Arós, F., Corella, D., Estruch, R., Fitó, M., Hebert, J. R., Martínez-González, M. Á., Pintó, X., Portillo, M. P., Ruiz-Canela, M., Shivappa, N., Wärnberg, J., Gómez-Gracia, E., Tur, J. A., Salas-Salvadó, J., Zulet, M. A., & Martínez, J. A. (2018). Dietary inflammatory index and liver status in subjects with different adiposity levels within the PREDIMED trial. *Clinical Nutrition*, 37(5), 1736–1743. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.027>
- Cao, M., Li, X., Zhang, B., Han, S., Yang, Y., Zhou, B., & Zhang, Y. (2016). The effect of polyene phosphatidyl choline intervention on nonalcoholic steatohepatitis and related mechanism. *American Journal of Translational Research*, 8(5), 2325–2330.
- Ceyhan Irmak, D. (2018). *Beslenme ve yaşam şekli değişikliklerinin alkolik olmayan karaciğer yağlanması olan hastalardaki etkisi* [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul Okan Üniversitesi, İstanbul.
- Chakravarthy, M. V., Waddell, T., Banerjee, R., & Guess, N. (2020). Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease: current perspectives. *Gastroenterology Clinics of North America*, 49(1), 63–94. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2019.09.003>
- Chalasani, N., Guo, X., Loomba, R., Goodarzi, M. O., Haritunians, T., Kwon, S., Cui, J., Taylor, K. D., Wilson, L., Cummings, O. W., Chen, Y.-D. I., Rotter, J. I., & Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. (2010). Genome-wide association study identifies variants associated with histologic features of nonalcoholic Fatty liver disease. *Gastroenterology*, 139(5), 1567–1576, 1576.e1-6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.057>
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S. A., Brunt, E. M., & Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(1), 328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- Chan, R., Wong, V. W.-S., Chu, W. C.-W., Wong, G. L.-H., Li, L. S., Leung, J., Chim, A. M.-L., Yeung, D. K.-W., Sea, M. M.-M., Woo, J., Chan, F. K.-L., & Chan, H. L.-Y. (2015). Higher estimated net endogenous acid production may be associated with increased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in chinese adults in hong kong. *PLoS ONE*, 10(4), e0122406. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122406>
- Chen, C.-C., Hsu, W.-C., Wu, H.-M., Wang, J.-Y., Yang, P.-Y., & Lin, I.-C. (2021). Association between the severity of nonalcoholic fatty liver disease and the risk of coronary artery calcification. *Medicina*, 57(8), 807. <https://doi.org/10.3390/medicina57080807>

- Chen, H., Wang, J., Li, Z., Lam, C. W. K., Xiao, Y., Wu, Q., & Zhang, W. (2019). Consumption of sugar-sweetened beverages has a dose-dependent effect on the risk of non-alcoholic fatty liver disease: an updated systematic review and dose-response meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(12), 2192. <https://doi.org/10.3390/ijerph16122192>
- Chen, S., Pang, J., Huang, R., You, Y., Zhang, H., Xue, H., & Chen, X. (2023a). Associations of macronutrients intake with mri-determined hepatic fat content, hepatic fibroinflammation, and nafld. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(12), e1660–e1669. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad346>
- Chen, X., Fu, L., Zhu, Z., & Wang, Y. (2024). Exploring the association between dietary fiber intake and hepatic steatosis: Insights from NHANES. *BMC Gastroenterology*, 24(1), 160. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03256-1>
- Chen, Y., Wu, C., Li, G., Wang, W., & Tang, S. (2023b). Comparison of copper concentration between non-alcoholic fatty liver disease patients and normal individuals: A meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 11, 1095916. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1095916>
- Cheng, J., & Wang, W. (2023). Association of dietary acid load with nonalcoholic fatty liver disease and advanced liver fibrosis in us adults: evidence from nhanes 1999–2018. *Risk Management and Healthcare Policy*, Volume 16, 2819–2832. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S437425>
- Cheng, Y., Zhang, K., Chen, Y., Li, Y., Li, Y., Fu, K., & Feng, R. (2016). associations between dietary nutrient intakes and hepatic lipid contents in nafld patients quantified by 1h-mrs and dual-echo mri. *Nutrients*, 8(9), 527. <https://doi.org/10.3390/nu8090527>
- Chiarioni, G., Popa, S. L., Dalbeni, A., Senore, C., Leucuta, D. C., Baroni, L., & Fantin, A. (2021). Vegan diet advice might benefit liver enzymes in nonalcoholic fatty liver disease: an open observational pilot study. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. <https://doi.org/10.15403/jgld-3064>
- Chiu, T., Lin, M.-N., Pan, W.-H., Chen, Y.-C., & Lin, C.-L. (2018). Vegetarian diet, food substitution, and nonalcoholic fatty liver. *Tzu Chi Medical Journal*, 30(2), 102. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_109_17
- Choe, H. J., Lee, H., Lee, D., Kwak, S.-H., & Koo, B. K. (2023). Different effects of low muscle mass on the risk of non-alcoholic fatty liver disease and hepatic fibrosis in a prospective cohort. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 14(1), 260–269. <https://doi.org/10.1002/jcsm.13125>
- Choi, J. R., Koh, S. B., & Choi, E. (2018). Waist-to-height ratio index for predicting incidences of hypertension: the ARIRANG study. *BMC Public Health*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5662-8>
- Cholongitas, E. (2021). Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.20524/aog.2021.0604>
- Cholongitas, E., Tsilingiris, D., Diamantopoulou, P., Mastrogianni, E., Tentolouris, A., Karagiannakis, D., Moyssakis, I., Papatheodoridis, G. V., & Tentolouris, N. (2022). Association of cardiovascular factors in diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hormones*, 21(1), 133–145. <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00334-x>
- Christ, A., Lauterbach, M., & Latz, E. (2019). Western diet and the immune system: an inflammatory connection. *Immunity*, 51(5), 794–811. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.09.020>

- Chung, G. E., Kim, D., Kim, W., Yim, J. Y., Park, M. J., Kim, Y. J., Yoon, J.-H., & Lee, H.-S. (2012). Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *Journal of Hepatology*, 57(1), 150–156. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.027>
- Chung, G. E., Yim, J. Y., Kim, D., Kwak, M.-S., Yang, J. I., Chung, S. J., Yang, S. Y., & Kim, J. S. (2017). Associations between hemoglobin concentrations and the development of incidental metabolic syndrome or nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease*, 49(1), 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.10.004>
- Ciardullo, S., Grassi, G., Mancina, G., & Perseghin, G. (2022). Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 34(4), 365–371. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002299>
- Cogorno, L., Formisano, E., Vignati, A., Prigione, A., Tramacere, A., Borgarelli, C., Sukkar, S. G., & Pisciotta, L. (2023). Non-alcoholic fatty liver disease: dietary and nutraceutical approaches. *Liver Research*, 7(3), 216–227. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2023.08.005>
- Colosimo, S., Ravaioli, F., Petroni, M. L., Brodosi, L., Marchignoli, F., Barbanti, F. A., Sasdelli, A. S., Marchesini, G., & Pironi, L. (2021). Effects of antidiabetic agents on steatosis and fibrosis biomarkers in type 2 diabetes: A real-world data analysis. *Liver International*, 41(4), 731–742. <https://doi.org/10.1111/liv.14799>
- Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Lindeberg, S., Watkins, B. A., O’Keefe, J. H., & Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the western diet: health implications for the 21st century^{1,2}. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(2), 341–354. <https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.341>
- Cortez-Pinto, H., Jesus, L., Barros, H., Lopes, C., Moura, M. C., & Camilo, M. E. (2006). How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clinical Nutrition*, 25(5), 816–823. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.027>
- Coşkun, A. (2022). *Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında Akdeniz ve DASH diyetine uyumun beslenme durumlarıyla ilişkisinin değerlendirilmesi* [Yüksek Lisans Tezi]. Başkent Üniversitesi, Ankara.
- Cotter, T. G., & Charlton, M. (2020). Nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation. *Liver Transplantation*, 26(1), 141. <https://doi.org/10.1002/lt.25657>
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjostrom, M., BAUMAN, A. E., BOOTH, M. L., AINSWORTH, B. E., PRATT, M., EKELUND, U., YNGVE, A., SALLIS, J. F., & OJA, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(8), 1381–1395. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB>
- Cunha, G. M., Guzman, G., Correa De Mello, L. L., Trein, B., Spina, L., Bussade, I., Marques Prata, J., Sajoux, I., & Countinho, W. (2020). Efficacy of a 2-month very low-calorie ketogenic diet (vlckd) compared to a standard low-calorie diet in reducing visceral and liver fat accumulation in patients with obesity. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 607. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00607>
- Cusi, K. (2012). Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: Pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*, 142(4), 711–725.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.003>
- Cusi, K., Isaacs, S., Barb, D., Basu, R., Caprio, S., Garvey, W. T., Kashyap, S., Mechanick, J. I., Mouzaki, M., Nadolsky, K., Rinella, M. E., Vos, M. B., & Younossi, Z. (2022). American

association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings. *Endocrine Practice*, 28(5), 528–562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>

- Cusi, K., Orsak, B., Bril, F., Lomonaco, R., Hecht, J., Ortiz-Lopez, C., Tio, F., Hardies, J., Darland, C., Musi, N., Webb, A., & Portillo-Sanchez, P. (2016). Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 165(5), 305. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>
- Çapal, N. S. (2023). *Tip 2 diyabet hastalarında anti-tpo ve tiroid hormon düzeylerinin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıyla ilişkisi ve hepatik shear wave elastografi bulguları ile karşılaştırılması* [Uzmanlık Tezi]. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul.
- Dai, W., Ye, L., Liu, A., Wen, S. W., Deng, J., Wu, X., & Lai, Z. (2017). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine*, 96(39), e8179. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008179>
- Datz, C., Müller, E., & Aigner, E. (2017). Iron overload and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinology*, 42(2). <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.16.02565-7>
- de Castro, G. S., & Calder, P. C. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease and its treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(1), 37–55. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.006>
- de Mello, V. D., Sehgal, R., Männistö, V., Klåvus, A., Nilsson, E., Perfilyev, A., Kaminska, D., Miao, Z., Pajukanta, P., Ling, C., Hanhineva, K., & Pihlajamäki, J. (2021). Serum aromatic and branched-chain amino acids associated with NASH demonstrate divergent associations with serum lipids. *Liver International*, 41(4), 754–763. <https://doi.org/10.1111/liv.14743>
- De Nucci, S., Bonfiglio, C., Donvito, R., Di Chito, M., Cerabino, N., Rinaldi, R., Sila, A., Shahini, E., Giannuzzi, V., Pesole, P. L., Coletta, S., Lanzilotta, E., Piazzolla, G., Cozzolongo, R., Giannelli, G., & De Pergola, G. (2023). Effects of an eight week very low-calorie ketogenic diet (vlckd) on white blood cell and platelet counts in relation to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (masld) in subjects with overweight and obesity. *Nutrients*, 15(20), 4468. <https://doi.org/10.3390/nu15204468>
- De Wit, N. J. W., Afman, L. A., Mensink, M., & Müller, M. (2012). Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 57(6), 1370–1373. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.07.003>
- Dekker, M. J., Su, Q., Baker, C., Rutledge, A. C., & Adeli, K. (2010). Fructose: A highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 299(5), E685–694. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00283.2010>
- Della Pepa, G., Russo, M., Vitale, M., Carli, F., Vetrani, C., Masulli, M., Riccardi, G., Vaccaro, O., Gastaldelli, A., Rivellesse, A. A., & Bozzetto, L. (2021). Pioglitazone even at low dosage improves nafld in type 2 diabetes: clinical and pathophysiological insights from a subgroup of the toska.it randomised trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 178, 108984. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108984>
- Delpino, F. M., Figueiredo, L. M., Bielemann, R. M., da Silva, B. G. C., Dos Santos, F. S., Mintem, G. C., Flores, T. R., Arcêncio, R. A., & Nunes, B. P. (2022). Ultra-processed food and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *International Journal of Epidemiology*, 51(4), 1120–1141. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab247>

- den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A. K., Venema, K., Reijngoud, D.-J., & Bakker, B. M. (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research*, 54(9), 2325–2340. <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>
- Dhibi, M., Brahmi, F., Mnari, A., Houas, Z., Chargui, I., Bchir, L., Gazzah, N., Alsaif, M. A., & Hammami, M. (2011). The intake of high fat diet with different trans fatty acid levels differentially induces oxidative stress and non alcoholic fatty liver disease (nafld) in rats. *Nutrition & Metabolism*, 8(1), 65. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-65>
- Di Filippo, M., Moulin, P., Roy, P., Samson-Bouma, M. E., Collardeau-Frachon, S., Chebel-Dumont, S., Peretti, N., Dumortier, J., Zoulim, F., Fontanges, T., Parini, R., Rigoldi, M., Furlan, F., Mancini, G., Bonnefont-Rousselot, D., Bruckert, E., Schmitz, J., Scoazec, J. Y., Charrière, S., ... Sassolas, A. (2014). Homozygous mttp and apob mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *Journal of Hepatology*, 61(4), 891–902. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.023>
- Di Mauro, A., Tuccinardi, D., Watanabe, M., Del Toro, R., Monte, L., Giorgino, R., Rampa, L., Rossini, G., Kyanvash, S., Soare, A., Rosati, M., Piccoli, A., Napoli, N., Fioriti, E., Pozzilli, P., Khazrai, Y. M., & Manfrini, S. (2021). The Mediterranean diet increases glucagon-like peptide 1 and oxyntomodulin compared with a vegetarian diet in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled cross-over trial. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 37(6), e3406. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3406>
- Doğan Balcıoğlu, M (2022). *Non-alkolik karaciğer yağlanması olan bireylerde, yağlanma düzeyi ile bakır – fruktoz tüketimi arasındaki ilişki* [Yüksek Lisans Tezi]. Biruni Üniversitesi, İstanbul.
- Dong, Z., Gao, X., Chinchilli, V. M., Sinha, R., Muscat, J., Winkels, R. M., & Richie, J. P. (2020). Association of sulfur amino acid consumption with cardiometabolic risk factors: Cross-sectional findings from NHANES III. *EClinicalMedicine*, 19, 100248. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.100248>
- Dorosti, M., Jafary Heidarloo, A., Bakhshimoghaddam, F., & Alizadeh, M. (2020). Whole-grain consumption and its effects on hepatic steatosis and liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomised controlled clinical trial. *British Journal of Nutrition*, 123(3), 328–336. <https://doi.org/10.1017/S0007114519002769>
- Doustmohammadian, A., Amirkalali, B., De Courten, B., Esfandyari, S., Motamed, N., Maadi, M., Ajdarkosh, H., Gholizadeh, E., Chaibakhsh, S., & Zamani, F. (2024a). Path analysis model to identify the effect of poor diet quality on NAFLD among Iranian adults from Amol Cohort Study. *Scientific Reports*, 14(1), 19935. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70181-4>
- Doustmohammadian, A., Amirkalali, B., Esfandyari, S., Motamed, N., Maadi, M., Shivappa, N., Gholizadeh, E., Hébert, J. R., & Zamani, F. (2024b). The association between dietary inflammatory index (DII) scores and c-reactive protein (CRP) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a general population cohort. *Clinical Nutrition ESPEN*, 60, 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.01.017>
- Duan, Y., Pan, X., Luo, J., Xiao, X., Li, J., Bestman, P. L., & Luo, M. (2022). Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Immunology*, 13, 880298. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880298>
- Duarte, S. M. B., Stefano, J. T., & Oliveira, C. P. (2019). Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH). *Annals of Hepatology*, 18(3), 416–421. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.04.006>

- Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303–311
- Ekstedt, M., Franzén, L. E., Mathiesen, U. L., Thorelius, L., Holmqvist, M., Bodemar, G., & Kechagias, S. (2006). Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*, 44(4), 865–873. <https://doi.org/10.1002/hep.21327>
- El Din, A.S., Hassan, N., El-Masry, S. & Al-Tohamy, M. (2013). Neck circumference as a simple screening measure for identifying egyptian overweight and obese adults. *Maced J Med Sci*, 6(3),232-237. <https://doi.org/10.1038/oby.2001.61>
- Eliades, M., Spyrou, E., Agrawal, N., Lazo, M., Brancati, F. L., Potter, J. J., Koteish, A. A., Clark, J. M., Guallar, E., & Hernaez, R. (2013). Meta-analysis: Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 38(3), 246–254. <https://doi.org/10.1111/apt.12377>
- Elizabeth, L., Machado, P., Zinöcker, M., Baker, P., & Lawrence, M. (2020). Ultra-processed foods and health outcomes: a narrative review. *Nutrients*, 12(7), 1955. <https://doi.org/10.3390/nu12071955>
- Emamat, H., Farhadnejad, H., Poustchi, H., Teymoori, F., Bahrami, A., & Hekmatdoost, A. (2023). The association between dietary acid load and odds of non-alcoholic fatty liver disease: A case-control study. *Nutrition and Health*, 29(4), 637–644. <https://doi.org/10.1177/02601060221088383>
- Emamat, H., Tangestani, H., Bahadoran, Z., Khalili-Moghadam, S., & Mirmiran, P. (2019). The associations of dietary acid load with insulin resistance and type 2 diabetes: a systematic review of existing human studies. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture*, 10(1), 27–33. <https://doi.org/10.2174/221279841066618092414222>
- Engberink, M. F., Bakker, S. J., Brink, E. J., Van Baak, M. A., Van Rooij, F. J., Hofman, A., Witteman, J. C., & Geleijnse, J. M. (2012). Dietary acid load and risk of hypertension: The Rotterdam study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(6), 1438–1444. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.022343>
- Eshraghian, A., & Hamidian Jahromi, A. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*, 20(25), 8102–8109. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i25.8102>
- Eslam, M., & George, J. (2020). Genetic contributions to NAFLD: Leveraging shared genetics to uncover systems biology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(1), 40–52. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0212-0>
- Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., Zelber-Sagi, S., Wai-Sun Wong, V., Dufour, J.-F., Schattenberg, J. M., Kawaguchi, T., Arrese, M., Valenti, L., Shiha, G., Tiribelli, C., Yki-Järvinen, H., Fan, J.-G., Grønbaek, H., Yilmaz, Y., ... George, J. (2020a). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*, 73(1), 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
- Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., Sanyal, A., Neuschwander-Tetri, B., Tiribelli, C., Kleiner, D. E., Brunt, E., Bugianesi, E., Yki-Järvinen, H., Grønbaek, H., Cortez-Pinto, H., George, J., Fan, J., Valenti, L., Abdelmalek, M., Romero-Gomez, M., Rinella, M., Arrese, M., ... Younossi, Z. (2020b). MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1999–2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>

- Eslam, M., Valenti, L., & Romeo, S. (2018). Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *Journal of Hepatology*, 68(2), 268–279. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003>
- Esposito, K., Kastorini, C.-M., Panagiotakos, D. B., & Giugliano, D. (2013). Mediterranean diet and metabolic syndrome: An updated systematic review. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 14(3), 255–263. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9253-9>
- Estes, C., Anstee, Q. M., Arias-Loste, M. T., Bantel, H., Bellentani, S., Caballeria, J., Colombo, M., Craxi, A., Crespo, J., Day, C. P., Eguchi, Y., Geier, A., Kondili, L. A., Kroy, D. C., Lazarus, J. V., Loomba, R., Manns, M. P., Marchesini, G., Nakajima, A., ... Razavi, H. (2018a). Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *Journal of Hepatology*, 69(4), 896–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>
- Estes, C., Razavi, H., Loomba, R., Younossi, Z., & Sanyal, A. J. (2018b). Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*, 67(1), 123–133. <https://doi.org/10.1002/hep.29466>
- Estruch, R., Ros E., Martinez-Gonzales M.A. (2013). Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 369(7), 672–677. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1306659>
- Etemadi, A., Sinha, R., Ward, M. H., Graubard, B. I., Inoue-Choi, M., Dawsey, S. M., & Abnet, C. C. (2017). Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP diet and health study: population based cohort study. *BMJ*, j1957. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1957>
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO). (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 64(6), 1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
- Ezhilarasan, D., & Langeswaran, K. (2024). Hepatocellular interactions of potential nutraceuticals in the management of inflammatory NAFLD. *Cell Biochemistry and Function*, 42(7), e4112. <https://doi.org/10.1002/cbf.4112>
- Fakhry, T. K., Mhaskar, R., Schwitalla, T., Muradova, E., Gonzalvo, J. P., & Murr, M. M. (2019). Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: A contemporary systematic review and meta-analysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 15(3), 502–511. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.12.002>
- Fallah, A., Abdolazimi, H., Darabi, Z., Talenezhad, N., Mirzavandi, F., Rahimpour, S., & Hosseinzadeh, M. (2024). The association between score of plant-based diet and non-alcoholic fatty liver disease in adults. *Clinical Nutrition ESPEN*, 61, 407–412. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.04.013>
- Fardet, A., & Rock, E. (2014). Toward a new philosophy of preventive nutrition: From a reductionist to a holistic paradigm to improve nutritional recommendations. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 5(4), 430–446. <https://doi.org/10.3945/an.114.006122>
- Farhadi, A., Gundlapalli, S., Shaikh, M., Frantzides, C., Harrell, L., Kwasny, M. M., & Keshavarzian, A. (2008). Susceptibility to gut leakiness: A possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 28(7), 1026–1033. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01723.x>

- Farshad, R. (2024). *Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı alan bireylerin ultra işlenmiş besin tüketimi, diyet kalitesi ve beslenme durumunun değerlendirilmesi* [Yüksek Lisans Tezi]. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun.
- Farzanegi, P., Dana, A., Ebrahimipoor, Z., Asadi, M., & Azarbayjani, M. A. (2019). Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation. *European Journal of Sport Science*, 19(7), 994–1003. <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1571114>
- Fathi, M., Alavinejad, P., Haidari, Z., & Amani, R. (2020). The effects of zinc supplementation on metabolic profile and oxidative stress in overweight/obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 62, 126635. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126635>
- Feehan, J., Mack, A., Tuck, C., Tchongue, J., Holt, D. Q., Sievert, W., Moore, G. T., de Courten, B., & Hodge, A. (2023). Time-restricted fasting improves liver steatosis in non-alcoholic fatty liver disease—a single blinded crossover trial. *Nutrients*, 15(23), 4870. <https://doi.org/10.3390/nu15234870>
- Ferramosca, A. (2014). Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World Journal of Gastroenterology*, 20(7), 1746. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i7.1746>
- Food and Drug Administration. (2024, March 15). *FDA approves first treatment for patients with liver scarring due to fatty liver disease*. FDA; FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-liver-scarring-due-fatty-liver-disease>
- Frączek, B., Pięta, A., Burda, A., Mazur-Kurach, P., & Tyrała, F. (2021). Paleolithic diet—effect on the health status and performance of athletes? *Nutrients*, 13(3), 1019. <https://doi.org/10.3390/nu13031019>
- Francque, S. M., Van Der Graaff, D., & Kwanten, W. J. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *Journal of Hepatology*, 65(2), 425–443. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.005>
- Frassetto, L. A., Todd, K. M., Morris, R. C., & Sebastian, A. (1998). Estimation of net endogenous noncarbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(3), 576–583. <https://doi.org/10.1093/ajcn/68.3.576>
- Fung, T. T., Chiuve, S. E., McCullough, M. L., Rexrode, K. M., Logroscino, G., & Hu, F. B. (2008). Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Archives of Internal Medicine*, 168(7), 713–720. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.7.713>
- Fung, T. T., Pan, A., Hou, T., Chiuve, S. E., Tobias, D. K., Mozaffarian, D., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2015). Long-Term Change in Diet Quality Is Associated with Body Weight Change in Men and Women. *The Journal of Nutrition*, 145(8), 1850–1856. <https://doi.org/10.3945/jn.114.208785>
- Gaggini, M., Carli, F., Rosso, C., Buzzigoli, E., Marietti, M., Della Latta, V., Ciociaro, D., Abate, M. L., Gambino, R., Cassader, M., Bugianesi, E., & Gastaldelli, A. (2018). Altered amino acid concentrations in NAFLD: Impact of obesity and insulin resistance. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 67(1), 145–158. <https://doi.org/10.1002/hep.29465>
- Galarregui, C., Cantero, I., Marin-Alejandre, B. A., Monreal, J. I., Elorz, M., Benito-Boillos, A., Herrero, J. I., de la O, V., Ruiz-Canela, M., Hermsdorff, H. H. M., Bressan, J., Tur, J. A., Martínez, J. A., Zulet, M. A., & Abete, I. (2021). Dietary intake of specific amino acids and liver status in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: Fatty liver in obesity (FLiO)

- study. *European Journal of Nutrition*, 60(4), 1769–1780. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02370-6>
- Gan, L. T., Van Rooyen, D. M., Koina, M. E., McCuskey, R. S., Teoh, N. C., & Farrell, G. C. (2014). Hepatocyte free cholesterol lipotoxicity results from JNK1-mediated mitochondrial injury and is HMGB1 and TLR4-dependent. *Journal of Hepatology*, 61(6), 1376–1384. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.024>
- Gao, Y., Hua, R., Hu, K., & Wang, Z. (2022). Carbohydrates deteriorate fatty liver by activating the inflammatory response. *Nutrition Research Reviews*, 35(2), 252–267. <https://doi.org/10.1017/S0954422421000202>
- García-Montero, C., Fraile-Martínez, O., Gómez-Lahoz, A. M., Pekarek, L., Castellanos, A. J., Nogueras-Fraguas, F., Coca, S., Guijarro, L. G., García-Hondurilla, N., Asúnsolo, A., Sanchez-Trujillo, L., Lahera, G., Bujan, J., Monserrat, J., Álvarez-Mon, M., Álvarez-Mon, M. A., & Ortega, M. A. (2021). Nutritional components in western diet versus mediterranean diet at the gut microbiota-immune system interplay. implications for health and disease. *Nutrients*, 13(2), 699. <https://doi.org/10.3390/nu13020699>
- Geidl-Flueck, B., Hochuli, M., Németh, Á., Eberl, A., Derron, N., Köfeler, H. C., Tappy, L., Berneis, K., Spinas, G. A., & Gerber, P. A. (2021). Fructose- and sucrose- but not glucose-sweetened beverages promote hepatic de novo lipogenesis: A randomized controlled trial. *Journal of Hepatology*, 75(1), 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.02.027>
- George, E. S., Forsyth, A., Itsiopoulos, C., Nicoll, A. J., Ryan, M., Sood, S., Roberts, S. K., & Tierney, A. C. (2018). Practical dietary recommendations for the prevention and management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 9(1), 30–40. <https://doi.org/10.1093/advances/nmx007>
- Ghaemi, A., Hosseini, N., Osati, S., Naghizadeh, M. mehdi, dehghan, A., Ehrampoush, E., Honarvar, B., & Homayounfar, R. (2018). Waist circumference is a mediator of dietary pattern in Non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23192-x>
- Gibson, R. S. (2005). *Principles of Nutritional Assessment. Second Edition*. Newyork: Oxford University Press
- Golabi, P., Paik, J. M., Arshad, T., Younossi, Y., Mishra, A., & Younossi, Z. M. (2020). Mortality of NAFLD according to the body composition and presence of metabolic abnormalities. *Hepatology Communications*, 4(8), 1136–1148. <https://doi.org/10.1002/hep4.1534>
- Goossens, N., Bellentani, S., Cerny, A., Dufour, J.-F., Jornayvaz, F. R., Mertens, J., Moriggia, A., Muellhaupt, B., Negro, F., Razavi, H., Semela, D., & Estes, C. (2019). Nonalcoholic fatty liver disease burden—Switzerland 2018-2030. *Swiss Medical Weekly*, 149, w20152. <https://doi.org/10.4414/smww.2019.20152>
- Goran, M. I., Uliaszek, S. J., & Ventura, E. E. (2013). High fructose corn syrup and diabetes prevalence: A global perspective. *Global Public Health*, 8(1), 55–64. <https://doi.org/10.1080/17441692.2012.736257>
- Green, C. J., & Hodson, L. (2014). The influence of dietary fat on liver fat accumulation. *Nutrients*, 6(11), 5018–5033. <https://doi.org/10.3390/nu6115018>
- Grinshpan, L. S., Eilat-Adar, S., Ivancovsky-Wajcman, D., Kariv, R., Gillon-Keren, M., & Zelber-Sagi, S. (2024). Ultra-processed food consumption and non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and insulin resistance: A systematic review. *JHEP Reports*, 6(1), 100964. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100964>

- Guañabens, N., & Parés, A. (2018). Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver International*, 38(5), 776–785. <https://doi.org/10.1111/liv.13730>
- Guo, X., Yang, B., Tang, J., & Li, D. (2018). Fatty acid and non-alcoholic fatty liver disease: Meta-analyses of case-control and randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, 37(1), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.003>
- Guo, M., Ye, X., & Shi, X. (2022). Association between serum vitamin c and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.5152/tjg.2022.21929>
- Guthrie, J. F., Lin, B.-H., & Frazao, E. (2002). Role of food prepared away from home in the American diet, 1977-78 versus 1994-96: Changes and consequences. *Journal of Nutrition Education and Behavior*, 34(3), 140–150. [https://doi.org/10.1016/s1499-4046\(06\)60083-3](https://doi.org/10.1016/s1499-4046(06)60083-3)
- Güngör, S. (2021). *Tip 2 diyabetli hastaların diyet asit yükünün beslenme durumu ile ilişkisinin belirlenmesi* [Doktora Tezi]. Başkent Üniversitesi, Ankara.
- Gürsoy, N. (2023). *Non-alkolik karaciğer yağlanması olan bireylerin günlük diyet lifi tüketimlerinin değerlendirilmesi* [Yüksek Lisans Tezi]. Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul.
- Haghighatdoost, F., Salehi-Abargouei, A., Surkan, P. J., & Azadbakht, L. (2016). The effects of low carbohydrate diets on liver function tests in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 21, 53. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.187269>
- Hallsworth, K., Thoma, C., Moore, S., Ploetz, T., Anstee, Q. M., Taylor, R., Day, C. P., & Trenell, M. I. (2015). Non-alcoholic fatty liver disease is associated with higher levels of objectively measured sedentary behaviour and lower levels of physical activity than matched healthy controls. *Frontline Gastroenterology*, 6(1), 44–51. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2014-100432>
- Hamabe, A., Uto, H., Imamura, Y., Kusano, K., Mawatari, S., Kumagai, K., Kure, T., Tamai, T., Moriuchi, A., Sakiyama, T., Oketani, M., Ido, A., & Tsubouchi, H. (2011). Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. *Journal of Gastroenterology*, 46(6), 769–778. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0376-z>
- Han, A. L. (2020). Association between non-alcoholic fatty liver disease and dietary habits, stress, and health-related quality of life in Korean adults. *Nutrients*, 12(6), 1555. <https://doi.org/10.3390/nu12061555>
- Han, J. M., Jo, A. N., Lee, S. M., Bae, H. S., Jun, D. W., Cho, Y. K., Suk, K. T., Yoon, J. H., Ahn, S. B., Cho, Y. J., Kim, S. W., & Jang, E. C. (2014). Associations between intakes of individual nutrients or whole food groups and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 29(6), 1265–1272. <https://doi.org/10.1111/jgh.12520>
- Hansen, C. D., Gram-Kampmann, E.-M., Hansen, J. K., Hugger, M. B., Madsen, B. S., Jensen, J. M., Olesen, S., Torp, N., Rasmussen, D. N., Kjærgaard, M., Johansen, S., Lindvig, K. P., Andersen, P., Thorhauge, K. H., Brønd, J. C., Hermann, P., Beck-Nielsen, H., Detlefsen, S., Hansen, T., ... Krag, A. (2023). Effect of calorie-unrestricted low-carbohydrate, high-fat diet versus high-carbohydrate, low-fat diet on type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 176(1), 10–21. <https://doi.org/10.7326/M22-1787>

- Hao, L., Chen, C.-Y., Nie, Y.-H., Kaliannan, K., & Kang, J. X. (2023). Differential interventional effects of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on high fat diet-induced obesity and hepatic pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(24), 17261. <https://doi.org/10.3390/ijms242417261>
- Hariri, M., & Zohdi, S. (2019). Effect of Vitamin D on non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *International Journal of Preventive Medicine*, 10(1), 14. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_499_17
- Hasegawa, T., Iino, C., Endo, T., Mikami, K., Kimura, M., Sawada, N., Nakaji, S., & Fukuda, S. (2020). Changed amino acids in nafld and liver fibrosis: a large cross-sectional study without influence of insulin resistance. *Nutrients*, 12(5), 1450. <https://doi.org/10.3390/nu12051450>
- Hashemian, M., Merat, S., Poustchi, H., Jafari, E., Radmard, A.-R., Kamangar, F., Freedman, N., Hekmatdoost, A., Sheikh, M., Boffetta, P., Sinha, R., Dawsey, S. M., Abnet, C. C., Malekzadeh, R., & Etemadi, A. (2021). Red meat consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease in a population with low meat consumption: the golestan cohort study. *The American Journal of Gastroenterology*, 116(8), 1667–1675. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001229>
- Hassani Zadeh, S., Mansoori, A., & Hosseinzadeh, M. (2021). Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 36(6), 1470–1478. <https://doi.org/10.1111/jgh.15363>
- Hatzigelaki, E., Paschou, S. A., Schön, M., Psaltopoulou, T., & Roden, M. (2022). NAFLD and thyroid function: Pathophysiological and therapeutic considerations. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 33(11), 755–768. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.08.001>
- He, K., Li, Y., Guo, X., Zhong, L., & Tang, S. (2020). Food groups and the likelihood of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 124(1), 1–13. <https://doi.org/10.1017/S0007114520000914>
- Hejazi, E., Emamat, H., Sharafkhah, M., Saidpour, A., Poustchi, H., Sepanlou, S., Sotoudeh, M., Dawsey, S., Boffetta, P., Abnet, C. C., Kamangar, F., Etemadi, A., Pourshams, A., Malekshah, A. F., Berennan, P., Malekzadeh, R., & Hekmatdoost, A. (2022). Dietary acid load and mortality from all causes, CVD and cancer: Results from the Golestan Cohort Study. *The British Journal of Nutrition*, 128(2), 237–243. <https://doi.org/10.1017/S0007114521003135>
- Hekmatdoost, A., Shamsipour, A., Meibodi, M., Gheibizadeh, N., Eslamparast, T., & Poustchi, H. (2016). Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (dash) and risk of nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 67(8), 1024–1029. <https://doi.org/10.1080/09637486.2016.1210101>
- Henao-Mejia, J., Elinav, E., Jin, C., Hao, L., Mehal, W. Z., Strowig, T., Thaiss, C. A., Kau, A. L., Eisenbarth, S. C., Jurczak, M. J., Camporez, J.-P., Shulman, G. I., Gordon, J. I., Hoffman, H. M., & Flavell, R. A. (2012). Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*, 482(7384), 179–185. <https://doi.org/10.1038/nature10809>
- Henney, A. E., Gillespie, C. S., Alam, U., Hydes, T. J., & Cuthbertson, D. J. (2023). Ultra-processed food intake is associated with non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 15(10), 2266. <https://doi.org/10.3390/nu15102266>
- Heredia, N. I., Zhang, X., Balakrishnan, M., Daniel, C. R., Hwang, J. P., McNeill, L. H., & Thrift, A. P. (2022). Physical activity and diet quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study in a representative sample of U.S. adults using NHANES 2017–2018. *Preventive Medicine*, 154, 106903. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106903>

- Hernández, E. Á., Kahl, S., Seelig, A., Begovatz, P., Irmeler, M., Kupriyanova, Y., Nowotny, B., Nowotny, P., Herder, C., Barosa, C., Carvalho, F., Rozman, J., Neschen, S., Jones, J. G., Beckers, J., de Angelis, M. H., & Roden, M. (2017). Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 127(2), 695–708. <https://doi.org/10.1172/JCI89444>
- Hillesheim, E., Liu, W., Yin, X., Smith, T., & Brennan, L. (2024). Association of plant-based diet indexes with the metabolomic profile. *Scientific Reports*, 14(1), 17927. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68522-4>
- Holmer, M., Lindqvist, C., Petersson, S., Moshtaghi-Svensson, J., Tillander, V., Brismar, T. B., Hagström, H., & Stål, P. (2021). Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet—A randomised controlled trial. *JHEP Reports: Innovation in Hepatology*, 3(3), 100256. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100256>
- Honarvar, B., Bagheri Lankarani, K., Keshani, P., & Rafiee, T. (2017). Dietary determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lean and non-lean adult patients: a population-based study in Shiraz, Southern Iran. *Hepatitis Monthly*, 17(4). <https://doi.org/10.5812/hepatmon.44962>
- Hosseini, S. A., Shayesteh, A. A., Hashemi, S. J., Rahimi, Z., Saki, N., Bavi Behbahani, H., Cheraghian, B., & Alipour, M. (2024). The association between healthy eating index-2015 with anthropometric, cardiometabolic and hepatic indices among patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*, 24(1), 159. <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03222-x>
- Hou, X., Chen, S., Hu, G., Chen, P., Wu, J., Ma, X., Yang, Z., Yang, W., & Jia, W. (2019). Stronger associations of waist circumference and waist-to-height ratio with diabetes than BMI in Chinese adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 147, 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.07.029>
- Hu, B., Yang, H., Chen, G., Sun, X., Zou, X., Ma, J., Yao, X., Liang, Q., & Liu, H. (2022). Structural characterization and preventive effect on non-alcoholic fatty liver disease of oligosaccharides from *Bletilla striata*. *Food & Function*, 13(8), 4757–4769. <https://doi.org/10.1039/D1FO03899K>
- Huang, D. Q., Singal, A. G., Kono, Y., Tan, D. J. H., El-Serag, H. B., & Loomba, R. (2022). Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer. *Cell Metabolism*, 34(7), 969–977.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.05.003>
- Huang, R., Zhu, L., Wang, J., Xue, L., Liu, L., Yan, X., Huang, S., Li, Y., Yan, X., Zhang, B., Xu, T., Li, C., Ji, F., Ming, F., Zhao, Y., Cheng, J., Wang, Y., Zhao, H., Hong, S., ... Wu, C. (2020). Clinical features of patients with covid-19 with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Communications*, 4(12), 1758–1768. <https://doi.org/10.1002/hep4.1592>
- Huh, Y., Cho, Y. J., & Nam, G. E. (2022). Recent epidemiology and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 31(1), 17–27. <https://doi.org/10.7570/jomes22021>
- Ipsen, D. H., Lykkesfeldt, J., & Tveden-Nyborg, P. (2018). Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(18), 3313–3327. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2860-6>
- Isaacs, S. (2023). Nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 52(1), 149–164. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2022.06.007>

- Isanejad, M., LaCroix, A. Z., Thomson, C. A., Tinker, L., Larson, J. C., Qi, Q., Qi, L., Cooper DeHoff, R. M., Phillips, L. S., Prentice, R. L., & Beasley, J. M. (2017). Branched-chain amino acid, meat intake and risk of type 2 diabetes in the Women's Health Initiative. *British Journal of Nutrition*, 117(11), 1523–1530. <https://doi.org/10.1017/s0007114517001568>
- Ismail, A., Hosiny, B. E., Ismail, M., Leucuta, D.-C., Popa, S.-L., Catana, C. S., & Dumitrascu, D. L. (2023). Waist to height ratio in nonalcoholic fatty liver disease – Systematic review and meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 47(7), 102160. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2023.102160>
- Ito, T., Ishigami, M., Ishizu, Y., Kuzuya, T., Honda, T., Ishikawa, T., Toyoda, H., Kumada, T., & Fujishiro, M. (2020). Correlation of serum zinc levels with pathological and laboratory findings in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 32(6), 748–753. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001587>
- Ivancovsky-Wajcman, D., Fliss-Isakov, N., Webb, M., Bentov, I., Shibolet, O., Kariv, R., & Zelber-Sagi, S. (2021). Ultra-processed food is associated with features of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 41(11), 2635–2645. <https://doi.org/10.1111/liv.14996>
- Jacome-Sosa, M. M., Borthwick, F., Mangat, R., Uwiera, R., Reaney, M. J., Shen, J., Quiroga, A. D., Jacobs, R. L., Lehner, R., Proctor, S. D., & Nelson, R. C. (2014). Diets enriched in trans-11 vaccenic acid alleviate ectopic lipid accumulation in a rat model of NAFLD and metabolic syndrome. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(7), 692–701. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.02.011>
- Jahromi, M. K., Daftari, G., Tehrani, A. N., Amirshakari, G., Farhadnejad, H., Teymoori, F., Salehi-Sahlabadi, A., & Mirmiran, P. (2024). The association of the healthy food diversity index with the risk of non-alcoholic fatty liver disease among the adult population. *Clinical Nutrition ESPEN*, 59, 404–411. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.12.144>
- Jani, N., Azari, M., Ghalekohneh, S. J., Hemati, M., Mohiti-Ardekani, J., Nadjarzadeh, A., & Naghiaee, Y. (2021). Comparison of blood biochemical markers and anthropometric parameters in different fatty liver grades. *International Journal of Medical Laboratory*. <https://doi.org/10.18502/ijml.v8i3.7326>
- Jani, S., Da Eira, D., Stefanovic, M., & Ceddia, R. B. (2022). The ketogenic diet prevents steatosis and insulin resistance by reducing lipogenesis, diacylglycerol accumulation and protein kinase C activity in male rat liver. *The Journal of Physiology*, 600(18), 4137–4151. <https://doi.org/10.1113/JP283552>
- Jarvis, H., Craig, D., Barker, R., Spiers, G., Stow, D., Anstee, Q. M., & Hanratty, B. (2020). Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLOS Medicine*, 17(4), e1003100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003100>
- Jeong, S., Oh, Y. H., Choi, S., Chang, J., Kim, S. M., Park, S. J., Cho, Y., Son, J. S., Lee, G., & Park, S. M. (2023). Association of change in smoking status and subsequent weight change with risk of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut and Liver*, 17(1), 150–158. <https://doi.org/10.5009/gnl220038>
- Jian, C., Xu, Y., Ma, X., Shen, Y., Wang, Y., & Bao, Y. (2020). Neck circumference is an effective supplement for nonalcoholic fatty liver disease screening in a community-based

- Jiang, C.-L., Li, X.-Y., Shen, W.-D., Pan, L.-H., Li, Q.-M., Luo, J.-P., & Zha, X.-Q. (2022). Bioactive polysaccharides and their potential health benefits in reducing the risks of atherosclerosis: A review. *Journal of Food Biochemistry*, 46(9), e14337. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14337>
- Johari, M. I., Yusoff, K., Haron, J., Nadarajan, C., Ibrahim, K. N., Wong, M. S., Hafidz, M. I. A., Chua, B. E., Hamid, N., Arifin, W. N., Ma, Z. F., & Lee, Y. Y. (2019). A randomised controlled trial on the effectiveness and adherence of modified alternate-day calorie restriction in improving activity of non-alcoholic fatty liver disease. *Scientific Reports*, 9(1), 11232. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47763-8>
- Jullian-Desayes, I., Trzepizur, W., Boursier, J., Joyeux-Faure, M., Bailly, S., Benmerad, M., Le Vaillant, M., Jaffre, S., Pigeanne, T., Bizieux-Thaminy, A., Humeau, M.-P., Alizon, C., Goupil, F., Costentin, C., Gaucher, J., Tamisier, R., Gagnadoux, F., & Pépin, J.-L. (2021). Obstructive sleep apnea, chronic obstructive pulmonary disease and NAFLD: An individual participant data meta-analysis. *Sleep Medicine*, 77, 357–364. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.004>
- Kahleova, H., Levin, S., & Barnard, N. (2017). Cardio-metabolic benefits of plant-based diets. *Nutrients*, 9(8), 848. <https://doi.org/10.3390/nu9080848>
- Kalafati, I.-P., Borsa, D., Dimitriou, M., Revenas, K., Kokkinos, A., & Dedoussis, G. V. (2019). Dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease in a Greek case-control study. *Nutrition*, 61, 105–110. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.032>
- Kalthoff, S., Ehmer, U., Freiberg, N., Manns, M. P., & Strassburg, C. P. (2010). Coffee induces expression of glucuronosyltransferases by the aryl hydrocarbon receptor and nrf2 in liver and stomach. *Gastroenterology*, 139(5), 1699–1710.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.048>
- Kang, H., Greenon, J. K., Omo, J. T., Chao, C., Peterman, D., Anderson, L., Foess-Wood, L., Sherbondy, M. A., & Conjeevaram, H. S. (2006). Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with nafld. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(10), 2247–2253. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00719.x>
- Kanwal, F., Shubrook, J. H., Adams, L. A., Pfothenhauer, K., Wai-Sun Wong, V., Wright, E., Abdelmalek, M. F., Harrison, S. A., Loomba, R., Mantzoros, C. S., Bugianesi, E., Eckel, R. H., Kaplan, L. M., El-Serag, H. B., & Cusi, K. (2021). Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 161(5), 1657–1669. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.049>
- Kapıcı, O., S., Ayhan, S., Karaagac, M., & Sirik, M. (2023). Investigation of hemogram and biochemistry parameters in non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine Science | International Medical Journal*, 12(1), 63. <https://doi.org/10.5455/medscience.2022.12.258>
- Karadiş A., N. (2023). *Boyun çevresi ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı arasındaki ilişki* [Uzmanlık Tezi]. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul.
- Katsagoni, C. N., Georgoulis, M., Papatheodoridis, G. V., Panagiotakos, D. B., & Kontogianni, M. D. (2017). Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 68, 119–132. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.006>

- Kaya, E., & Yılmaz, Y. (2019). *Türkiye’de ve Dünyada Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi*. <https://avesis.marmara.edu.tr/yayin/4184a860-4d44-4376-a655-4e22b2ff1103/turkiyede-ve-dunyada-Non-alkolik-yagli-karaciger-hastaligi-epidemiyolojisi>
- Kechagias, S., Ernersson, A., Dahlqvist, O., Lundberg, P., Lindström, T., Nystrom, F. H., & Fast Food Study Group. (2008). Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut*, 57(5), 649–654. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.131797>
- Keskin, Ö. (2022). *Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının tiroid fonksiyonları ile ilişkisi* [Uzmanlık Tezi]. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara.
- Keys, A., Fidanza, F., Karvonen, M. J., Kimura, N., & Taylor, H. L. (1972). Indices of relative weight and obesity. *Journal of Chronic Diseases*, 25(6), 329–343. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(72\)90027-6](https://doi.org/10.1016/0021-9681(72)90027-6)
- Khadge, S., Sharp, J. G., Thiele, G. M., McGuire, T. R., Klassen, L. W., Duryee, M. J., Britton, H. C., Dafferner, A. J., Beck, J., Black, P. N., DiRusso, C. C., & Talmadge, J. (2018). Dietary omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids modulate hepatic pathology. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 52, 92–102. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.09.017>
- Kieffer, D. A., Martin, R. J., & Adams, S. H. (2016). Impact of dietary fibers on nutrient management and detoxification organs: gut, liver, and kidneys. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 7(6), 1111–1121. <https://doi.org/10.3945/an.116.013219>
- Kilander, L., Berglund, L., Boberg, M., Vessby, B., & Lithell, H. (2001). Education, lifestyle factors and mortality from cardiovascular disease and cancer. A 25-year follow-up of Swedish 50-year-old men. *International Journal of Epidemiology*, 30(5), 1119–1126. <https://doi.org/10.1093/ije/30.5.1119>
- Kim, D., Kim, W., Joo, S. K., Bae, J. M., Kim, J. H., & Ahmed, A. (2018). Subclinical hypothyroidism and low-normal thyroid function are associated with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 16(1), 123-131.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.014>
- Kim, J. J., Kim, D., Yim, J. Y., Kang, J. H., Han, K. H., Kim, S. M., Hwang, K. R., Ku, S. Y., Suh, C. S., Kim, S. H., & Choi, Y. M. (2017). Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism as a risk factor for non-obese non-alkoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 45(11), 1403–1412. <https://doi.org/10.1111/apt.14058>
- Kim, M. C., Lee, J. I., Kim, J. H., Kim, H. J., Cho, Y. K., Jeon, W. K., Kim, B. I., & Sohn, W. (2020). Serum zinc level and hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLOS ONE*, 15(10), e0240195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240195>
- Kim, M. N., Lo, C.-H., Corey, K. E., Luo, X., Long, L., Zhang, X., Chan, A. T., & Simon, T. G. (2022). Red meat consumption, obesity, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease among women: Evidence from mediation analysis. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 41(2), 356–364. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.12.014>
- Kirk, E., Reeds, D. N., Finck, B. N., Mayurranjan, S. M., Patterson, B. W., & Klein, S. (2009). Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology*, 136(5), 1552–1560. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.048>
- Kirkpatrick, C. F., Bolick, J. P., Kris-Etherton, P. M., Sikand, G., Aspary, K. E., Soffer, D. E., Willard, K.-E., & Maki, K. C. (2019). Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement

from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *Journal of Clinical Lipidology*, 13(5), 689–711.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.08.003>

- Kleiner, D. E., Brunt, E. M., Wilson, L. A., Behling, C., Guy, C., Contos, M., Cummings, O., Yeh, M., Gill, R., Chalasani, N., Neuschwander-Tetri, B. A., Diehl, A. M., Dasarathy, S., Terrault, N., Kowdley, K., Loomba, R., Belt, P., Tonascia, J., Lavine, J. E. (2019). Association of histologic disease activity with progression of nonalcoholic fatty liver disease. *JAMA Network Open*, 2(10), e1912565. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.12565>
- Konner, M., & Eaton, S. B. (2010). paleolithic nutrition: twenty-five years later. *Nutrition in Clinical Practice*, 25(6), 594–602. <https://doi.org/10.1177/0884533610385702>
- Kontogianni, M. D., Tileli, N., Margariti, A., Georgoulis, M., Deutsch, M., Tiniakos, D., Fragopoulou, E., Zafiropoulou, R., Manios, Y., & Papatheodoridis, G. (2014). Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 33(4), 678–683. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.08.014>
- Kouvari, M., Tsiampalis, T., Kosti, R. I., Naumovski, N., Chrysoshoou, C., Skoumas, J., Pitsavos, C. S., Panagiotakos, D. B., & Mantzoros, C. S. (2022). Quality of plant-based diets is associated with liver steatosis, which predicts type 2 diabetes incidence ten years later: Results from the ATTICA prospective epidemiological study. *Clinical Nutrition*, 41(10), 2094–2102. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.07.026>
- Kowdley, K. V. (2016). Iron overload in patients with chronic liver disease. *Gastroenterology & Hepatology*, 12(11), 695–698.
- Kozeniecki, M., Ludke, R., Kerner, J., & Patterson, B. (2020). Micronutrients in liver disease: roles, risk factors for deficiency, and recommendations for supplementation. *Nutrition in Clinical Practice*, 35(1), 50–62. <https://doi.org/10.1002/ncp.10451>
- Krebs-Smith, S.M., Pannucci, T.E., Subar, A.F., Kirkpatrick, S.I., Lerman, J.L., Tooze, J.A., Lee, C.M.Y., & Reedy, J. (2018). Update of the healthy eating index: HEI-2015. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 118(9), 1591–1602. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.05.021>
- Kris-Etherton, P. M., Lefevre, M., Mensink, R. P., Petersen, B., Fleming, J., & Flickinger, B. D. (2012). Trans fatty acid intakes and food sources in the U.S. population: NHANES 1999–2002. *Lipids*, 47(10), 931–940. <https://doi.org/10.1007/s11745-012-3704-z>
- Krupp, D., Johner, S. A., Kalhoff, H., Buyken, A. E., & Remer, T. (2012). Long-term dietary potential renal acid load during adolescence is prospectively associated with indices of nonalcoholic fatty liver disease in young women. *The Journal of Nutrition*, 142(2), 313–319. <https://doi.org/10.3945/jn.111.150540>
- Kucharska, A. M., Szostak-Węgierek, D. E., Waśkiewicz, A., Piotrowski, W., Stepianiak, U., Pająk, A., Kozakiewicz, K., Tykarski, A., Rutkowski, M., Bielecki, W. J., & Drygas, W. (2018). Dietary acid load and cardiometabolic risk in the Polish adult population. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, 27(10), 1347–1354. <https://doi.org/10.17219/acem/69733>
- Kuchay, M. S., Choudhary, N. S., & Mishra, S. K. (2020). Pathophysiological mechanisms underlying MAFLD. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(6), 1875–1887. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.026>

- Kurtz, I., Maher, T., Hulter, H. N., Schambelan, M., & Sebastian, A. (1983). Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans. *Kidney International*, 24(5), 670–680. <https://doi.org/10.1038/ki.1983.210>
- Lane, M. M., Davis, J. A., Beattie, S., Gómez-Donoso, C., Loughman, A., O'Neil, A., Jacka, F., Berk, M., Page, R., Marx, W., & Rocks, T. (2021). Ultraprocessed food and chronic noncommunicable diseases: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 22(3), e13146. <https://doi.org/10.1111/obr.13146>
- Lang, S., Martin, A., Farowski, F., Wisplinghoff, H., Vehreschild, M. J. G. T., Liu, J., Krawczyk, M., Nowag, A., Kretzschmar, A., Herweg, J., Schnabl, B., Tu, X. M., Lammert, F., Goeser, T., Tacke, F., Heinzer, K., Kasper, P., Steffen, H.-M., & Demir, M. (2020). High protein intake is associated with histological disease activity in patients with nafl. *Hepatology Communications*, 4(5), 681–695. <https://doi.org/10.1002/hep4.1509>
- Lassailly, G., Caiazzo, R., Ntandja-Wandji, L.-C., Gnemmi, V., Baud, G., Verkindt, H., Ningarhari, M., Louvet, A., Leteurtre, E., Raverdy, V., Dharancy, S., Pattou, F., & Mathurin, P. (2020). Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology*, 159(4), 1290-1301.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.06.006>
- Lazarus, J. V., Mark, H. E., Villota-Rivas, M., Palayew, A., Carrieri, P., Colombo, M., Ekstedt, M., Esmat, G., George, J., Marchesini, G., Novak, K., Ocama, P., Ratziu, V., Razavi, H., Romero-Gómez, M., Silva, M., Spearman, C. W., Tacke, F., Tsochatzis, E. A., ... Sinkala, E. (2022). The global nafl policy review and preparedness index: Are countries ready to address this silent public health challenge? *Journal of Hepatology*, 76(4), 771–780. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.025>
- Lazo, M., Hernaez, R., Eberhardt, M. S., Bonekamp, S., Kamel, I., Guallar, E., Koteish, A., Brancati, F. L., & Clark, J. M. (2013). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: The third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *American Journal of Epidemiology*, 178(1), 38–45. <https://doi.org/10.1093/aje/kws448>
- Le, M. H., Le, D. M., Baez, T. C., Wu, Y., Ito, T., Lee, E. Y., Lee, K., Stave, C. D., Henry, L., Barnett, S. D., Cheung, R., & Nguyen, M. H. (2023). Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *Journal of Hepatology*, 79(2), 287–295. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.040>
- Le, M. H., Yeo, Y. H., Zou, B., Barnet, S., Henry, L., Cheung, R., & Nguyen, M. H. (2022). Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clinical and Molecular Hepatology*, 28(4), 841–850. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0239>
- Le Roy, T., Llopis, M., Lepage, P., Bruneau, A., Rabot, S., Bevilacqua, C., Martin, P., Philippe, C., Walker, F., Bado, A., Perlemuter, G., Cassard-Doulier, A.-M., & Gérard, P. (2013). Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*, 62(12), 1787–1794. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303816>
- Ledikwe, J. H., Ello-Martin, J. A., & Rolls, B. J. (2005). Portion sizes and the obesity epidemic. *The Journal of Nutrition*, 135(4), 905–909. <https://doi.org/10.1093/jn/135.4.905>
- Lee, C.-H., Fu, Y., Yang, S.-J., & Chi, C.-C. (2020). Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on non-alcoholic fatty liver: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 12(9), 2769. <https://doi.org/10.3390/nu12092769>

- Lee, D., Chiavaroli, L., Ayoub-Charette, S., Khan, T. A., Zurbau, A., Au-Yeung, F., Cheung, A., Liu, Q., Qi, X., Ahmed, A., Choo, V. L., Blanco Mejia, S., Malik, V. S., El-Sohehy, A., de Souza, R. J., Wolever, T. M. S., Leiter, L. A., Kendall, C. W. C., Jenkins, D. J. A., & Sievenpiper, J. L. (2022). Important food sources of fructose-containing sugars and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Nutrients*, 14(14), 2846. <https://doi.org/10.3390/nu14142846>
- Lee, E., Korf, H., & Vidal-Puig, A. (2023a). An adipocentric perspective on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 78(5), 1048–1062. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.024>
- Lee, J.-H., Jeon, S., Lee, H. S., & Kwon, Y.-J. (2023b). Association between waist circumference trajectories and incident non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity Research & Clinical Practice*, 17(5), 398–404. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2023.09.005>
- Lee, R.D., Nieman D.C. (5th Edition) (2010). *Nutritional assessment*. New York: McGraw-Hill Incorporation, New York.
- Leidy, H. J., Clifton, P. M., Astrup, A., Wycherley, T. P., Westerterp-Plantenga, M. S., Luscombe-Marsh, N. D., Woods, S. C., & Mattes, R. D. (2015). The role of protein in weight loss and maintenance. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 101(6), 1320S-1329S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.084038>
- Li, G., Peng, Y., Chen, Z., Li, H., Liu, D., & Ye, X. (2022a). Bidirectional association between hypertension and nafld: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *International Journal of Endocrinology*, 2022, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2022/8463640>
- Li, L., Shu, X., Yi, Y., Wang, C., Li, J., Ding, Y., Li, J., & Chang, Y. (2024a). Dietary inflammatory impact on NAFLD development in obese vs. lean individuals: An analysis based on NHANES 2003–2018. *Lipids in Health and Disease*, 23(1), 127. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02082-4>
- Li, M., Trapika, I. G. S. C., Tang, S. Y. S., Cho, J.-L., Qi, Y., Li, C. G., Li, Y., Yao, M., Yang, D., Liu, B., Li, R., Yang, P., Ma, G., Ren, P., Huang, X., Xie, D., Chen, S., Li, M., Yang, L., ... Li, G. Q. (2022b). Mechanisms and active compounds polysaccharides and bibenzyls of medicinal dendrobiums for diabetes management. *Frontiers in Nutrition*, 8, 811870. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.811870>
- Li, Q., Wang, N., Han, B., Chen, Y., Zhu, C., Chen, Y., Xia, F., Cang, Z., Zhu, C., Chen, C., Zhai, H., Jiang, B., Lin, D., & Lu, Y. (2015). Neck circumference as an independent indicator to non-alcoholic fatty liver disease in non-obese men. *Nutrition & Metabolism*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0060-z>
- Li, R., & Chen, Z. (2022c). Validation and comparison of two dietary indexes for predicting nonalcoholic fatty liver disease in us adults. *The Journal of Nutrition*, 152(12), 2865–2876. <https://doi.org/10.1093/jn/nxac230>
- Li, R., Li, M., Bidulescu, A., Fly, A. D., & Luo, J. (2023). Diets with higher anti-inflammatory potential associated with lower risk of development of nonalcoholic fatty liver disease and early-stage of fibrosis among us adults. *Digestive Diseases and Sciences*, 68(10), 4009–4021. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08059-0>
- Li, R., Li, M., Fly, A. D., Bidulescu, A., & Luo, J. (2024b). Vegetarian diets and risk of nonalcoholic fatty liver disease: An observational study of national health and nutrition examination survey 2005–2018 using propensity score methods. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, jhn.13290. <https://doi.org/10.1111/jhn.13290>

- Li, W., Liu, J., Cai, J., Zhang, X., Zhang, P., She, Z., Chen, S., & Li, H. (2022d). NAFLD as a continuous driver in the whole spectrum of vascular disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 163, 118–132. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.10.007>
- Li, X., Peng, Z., Li, M., Zeng, X., Li, H., Zhu, Y., Chen, H., Hu, A., Zhao, Q., Zhang, Z., Wang, H., Yuan, C., & Yang, W. (2022e). A healthful plant-based diet is associated with lower odds of nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*, 14(19), 4099. <https://doi.org/10.3390/nu14194099>
- Lian, C.-Y., Zhai, Z.-Z., Li, Z.-F., & Wang, L. (2020). High fat diet-triggered non-alcoholic fatty liver disease: A review of proposed mechanisms. *Chemico-Biological Interactions*, 330, 109199. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109199>
- Liang, J. Q., Teoh, N., Xu, L., Pok, S., Li, X., Chu, E. S. H., Chiu, J., Dong, L., Arfianti, E., Haigh, W. G., Yeh, M. M., Ioannou, G. N., Sung, J. J. Y., Farrell, G., & Yu, J. (2018). Dietary cholesterol promotes steatohepatitis related hepatocellular carcinoma through dysregulated metabolism and calcium signaling. *Nature Communications*, 9(1), 4490. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06931-6>
- Liberatos, P., Link, B. G., & Kelsey, J. L. (1988). The measurement of social class in epidemiology. *Epidemiologic Reviews*, 10(1), 87–121. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036030>
- Licata, A., Zerbo, M., Como, S., Cammilleri, M., Soresi, M., Montalto, G., & Giannitrapani, L. (2021). The role of vitamin deficiency in liver disease: to supplement or not supplement? *Nutrients*, 13(11), 4014. <https://doi.org/10.3390/nu13114014>
- Liese, A. D., Nichols, M., Sun, X., D'Agostino, R. B., & Haffner, S. M. (2009). Adherence to the DASH diet is inversely associated with incidence of type 2 diabetes: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care*, 32(8), 1434–1436. <https://doi.org/10.2337/dc09-0228>
- Lin, M.-S., Lin, T.-H., Guo, S.-E., Tsai, M.-H., Chiang, M.-S., Huang, T.-J., & Chen, M.-Y. (2017). Waist-to-height ratio is a useful index for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a secondary data analysis. *BMC Public Health*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4868-5>
- Lin, Y.-C., & Chen, P.-C. (2015). Persistent rotating shift work exposure is a tough second hit contributing to abnormal liver function among on-site workers having sonographic fatty liver. *Asia-Pacific Journal of Public Health*, 27(2), NP1765-1774. <https://doi.org/10.1177/1010539512469248>
- Lindeboom, L., Nabuurs, C. I., Hesselink, M. K. C., Wildberger, J. E., Schrauwen, P., & Schrauwen-Hinderling, V. B. (2015). Proton magnetic resonance spectroscopy reveals increased hepatic lipid content after a single high-fat meal with no additional modulation by added protein. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 101(1), 65–71. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.094730>
- Litwinowicz, K., Waszczuk, E., & Gamian, A. (2021). Advanced glycation end-products in common non-infectious liver diseases: systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 13(10), 3370. <https://doi.org/10.3390/nu13103370>
- Liu, H., Li, Y., Jin, Y., Li, X., Wang, D., Yu, X., Jiang, Z., Yin, G., Chen, S., Zhang, X., Meng, D., Yu, W., Jiang, W., & Zhang, F. (2024). Effects of different natural products in patients with non-alcoholic fatty liver disease—A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytotherapy Research*, 38(7), 3801–3824. <https://doi.org/10.1002/ptr.8182>
- Liu, L., Yan, H., Xia, M., Zhao, L., Lv, M., Zhao, N., Rao, S., Yao, X., Wu, W., Pan, B., Bian, H., & Gao, X. (2020). Efficacy of exenatide and insulin glargine on nonalcoholic fatty liver disease

in patients with type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(5), e3292. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3292>

- Liu, P., Tang, Y., Guo, X., Zhu, X., He, M., Yuan, J., Wang, Y., Wei, S., Chen, W., Zhang, X., Miao, X., & Yao, P. (2018). Bidirectional association between nonalcoholic fatty liver disease and hypertension from the Dongfeng-Tongji cohort study. *Journal of the American Society of Hypertension*, 12(9), 660–670. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.06.013>
- Liu, W., Baker, R. D., Bhatia, T., Zhu, L., & Baker, S. S. (2016). Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(10), 1969–1987. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2161-x>
- Liu, Y., & Chen, M. (2023). Dietary and lifestyle oxidative balance scores are independently and jointly associated with nonalcoholic fatty liver disease: A 20 years nationally representative cross-sectional study. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1276940. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1276940>
- Liu, Z., Huang, H., Zeng, Y., Chen, Y., & Xu, C. (2023). Association between ultra-processed foods consumption and risk of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based analysis of NHANES 2011–2018. *British Journal of Nutrition*, 130(6), 996–1004. <https://doi.org/10.1017/S0007114522003956>
- Livingstone, K. M., & McNaughton, S. A. (2018). Association between diet quality, dietary patterns and cardiometabolic health in Australian adults: a cross-sectional study. *Nutrition Journal*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0326-1>
- Lombardi, R., Iuculano, F., Pallini, G., Fargion, S., & Fracanzani, A. L. (2020). Nutrients, genetic factors, and their interaction in non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8761. <https://doi.org/10.3390/ijms21228761>
- Loomba, R., Abraham, M., Unalp, A., Wilson, L., Lavine, J., Doo, E., Bass, N. M., & the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. (2012). Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology*, 56(3), 943–951. <https://doi.org/10.1002/hep.25772>
- Loomis, A. K., Kabadi, S., Preiss, D., Hyde, C., Bonato, V., St. Louis, M., Desai, J., Gill, J. M. R., Welsh, P., Waterworth, D., & Sattar, N. (2016). Body Mass Index and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Two Electronic Health Record Prospective Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(3), 945–952. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3444>
- Loosen, S. H., Roderburg, C., Demir, M., Qvarthava, N., Keitel, V., Kostev, K., & Luedde, T. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with an increased incidence of osteoporosis and bone fractures. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, 60(8), 1221–1227. <https://doi.org/10.1055/a-1482-9236>
- Lu, Y., Feng, T., Zhao, J., Jiang, P., Xu, D., Zhou, M., Dai, M., Wu, J., Sun, F., Yang, X., Lin, Q., & Pan, W. (2022). Polyene Phosphatidylcholine ameliorates high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease via remodeling metabolism and inflammation. *Frontiers in Physiology*, 13, 810143. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.810143>
- Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B., & Oh, B. J. (1980). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 55(7), 434–438.

- Luis, D., Huang, X., Riserus, U., Sjögren, P., Lindholm, B., Arnlöv, J., Cederholm, T., & Carrero, J. J. (2015). Estimated dietary acid load is not associated with blood pressure or hypertension incidence in men who are approximately 70 years old. *The Journal of Nutrition*, 145(2), 315–321. <https://doi.org/10.3945/jn.114.197020>
- Luo, Y., Ma, X., Shen, Y., Xu, Y., Xiong, Q., Zhang, X., Xiao, Y., Bao, Y., & Jia, W. (2016). Neck circumference as an effective measure for identifying cardio-metabolic syndrome: a comparison with waist circumference. *Endocrine*, 55(3), 822–830. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1151-y>
- Lustig, R. H., Mulligan, K., Noworolski, S. M., Tai, V. W., Wen, M. J., Erkin-Cakmak, A., Gugliucci, A., & Schwarz, J.-M. (2016). Isocaloric fructose restriction and metabolic improvement in children with obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 24(2), 453–460. <https://doi.org/10.1002/oby.21371>
- Luukkonen, P. K., Dufour, S., Lyu, K., Zhang, X.-M., Hakkarainen, A., Lehtimäki, T. E., Cline, G. W., Petersen, K. F., Shulman, G. I., & Yki-Järvinen, H. (2020). Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(13), 7347–7354. <https://doi.org/10.1073/pnas.1922344117>
- Luukkonen, P. K., Sädevirta, S., Zhou, Y., Kayser, B., Ali, A., Ahonen, L., Lallukka, S., Pelloux, V., Gaggini, M., Jian, C., Hakkarainen, A., Lundbom, N., Gylling, H., Salonen, A., Orešič, M., Hyötyläinen, T., Orho-Melander, M., Rissanen, A., Gastaldelli, A., ... Yki-Järvinen, H. (2018). Saturated fat is more metabolically harmful for the human liver than unsaturated fat or simple sugars. *Diabetes Care*, 41(8), 1732–1739. <https://doi.org/10.2337/dc18-0071>
- Lv, Y., Rong, S., Deng, Y., Bao, W., Xia, Y., & Chen, L. (2023). Plant-based diets, genetic predisposition and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine*, 21(1), 351. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03028-w>
- Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The Human intestinal microbiome in health and disease. *The New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369–2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
- Ma, C., Han, L., Zhu, Z., Heng Pang, C., & Pan, G. (2022). Mineral metabolism and ferroptosis in non-alcoholic fatty liver diseases. *Biochemical Pharmacology*, 205, 115242. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115242>
- Ma, J., Hennein, R., Liu, C., Long, M. T., Hoffmann, U., Jacques, P. F., Lichtenstein, A. H., Hu, F. B., & Levy, D. (2018). Improved Diet Quality Associates With Reduction in Liver Fat, Particularly in Individuals With High Genetic Risk Scores for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 155(1), 107–117. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.038>
- Ma, J., Hwang, S.-J., Pedley, A., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Chung, R. T., Benjamin, E. J., Levy, D., Fox, C. S., & Long, M. T. (2017). Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *Journal of Hepatology*, 66(2), 390–397. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.022>
- Machado, R. M., Stefano, J. T., Oliveira, C. P. M. S., Mello, E. S., Ferreira, F. D., Nunes, V. S., de Lima, V. M. R., Quintão, E. C. R., Catanozi, S., Nakandakare, E. R., & Lottenberg, A. M. P. (2010). Intake of trans fatty acids causes nonalcoholic steatohepatitis and reduces adipose tissue fat content. *The Journal of Nutrition*, 140(6), 1127–1132. <https://doi.org/10.3945/jn.109.117937>
- Mansour-Ghanaei, F., Mahdavi-Roshan, M., Darabi, Z., Seyyedini, B., Joukar, F., & Rezazadeh, A. (2022). Major dietary patterns in association with the grades of nonalcoholic fatty liver

- disease in newly diagnosed patients living in North of Iran. *International Journal of Preventive Medicine*, 13(1), 121. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_660_20
- Mansour-Ghanaei, R., Mansour-Ghanaei, F., Naghipour, M., & Joukar, F. (2019). Biochemical markers and lipid profile in nonalcoholic fatty liver disease patients in the PERSIAN Guilan cohort study (PGCS), Iran. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8(3), 923. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_243_18
- Mantovani, A., Byrne, C. D., Bonora, E., & Targher, G. (2018a). Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 41(2), 372–382. <https://doi.org/10.2337/dc17-1902>
- Mantovani, A., Petracca, G., Beatrice, G., Csermely, A., Lonardo, A., Schattenberg, J. M., Tilg, H., Byrne, C. D., & Targher, G. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: An updated meta-analysis. *Gut*, 71(1), 156–162. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323082>
- Mantovani, A., Zaza, G., Byrne, C. D., Lonardo, A., Zoppini, G., Bonora, E., & Targher, G. (2018b). Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 79, 64–76. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.003>
- Mao, J.-W., Tang, H.-Y., Zhao, T., Tan, X.-Y., Bi, J., Wang, B.-Y., & Wang, Y.-D. (2015). Intestinal mucosal barrier dysfunction participates in the progress of nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(4), 3648–3658.
- Mardinoglu, A., Wu, H., Bjornson, E., Zhang, C., Hakkarainen, A., Räsänen, S. M., Lee, S., Mancina, R. M., Bergentall, M., Pietiläinen, K. H., Söderlund, S., Matikainen, N., Ståhlman, M., Bergh, P.-O., Adiels, M., Piening, B. D., Granér, M., Lundbom, N., Williams, K. J., ... Borén, J. (2018). An integrated understanding of the rapid metabolic benefits of a carbohydrate-restricted diet on hepatic steatosis in humans. *Cell Metabolism*, 27(3), 559–571.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.01.005>
- Margolis, L. M., Rivas, D. A., Ezzyat, Y., Gaffney-Stomberg, E., Young, A. J., McClung, J. P., Fielding, R. A., & Pasiakos, S. M. (2016). Calorie restricted high protein diets downregulate lipogenesis and lower intrahepatic triglyceride concentrations in male rats. *Nutrients*, 8(9), 571. <https://doi.org/10.3390/nu8090571>
- Martin-Rodriguez, J. L., Gonzalez-Cantero, J., Gonzalez-Cantero, A., Martí-Bonmatí, L., Alberich-Bayarri, Á., Gonzalez-Cejudo, T., & Gonzalez-Calvin, J. L. (2019). Insulin resistance and NAFLD: Relationship with intrahepatic iron and serum TNF- α using ¹H MR spectroscopy and MRI. *Diabetes & Metabolism*, 45(5), 473–479. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.01.005>
- Mayneris-Perxachs, J., Cardellini, M., Hoyles, L., Latorre, J., Davato, F., Moreno-Navarrete, J. M., Arnoriaga-Rodríguez, M., Serino, M., Abbott, J., Barton, R. H., Puig, J., Fernández-Real, X., Ricart, W., Tomlinson, C., Woodbridge, M., Gentileschi, P., Butcher, S. A., Holmes, E., Nicholson, J. K., ... Fernández-Real, J.-M. (2021). Iron status influences non-alcoholic fatty liver disease in obesity through the gut microbiome. *Microbiome*, 9(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01052-7>
- Mazidi, M., Gao, H.-K., Shivappa, N., Wirth, M. D., Hebert, J. R., & Kengne, A. P. (2017). The relationship of plasma Trans fatty acids with dietary inflammatory index among US adults. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 147. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0527-1>

- Mazidi, M., Katsiki, N., Mikhailidis, D. P., & Banach, M. (2018). Link between plasma trans-fatty acid and fatty liver is moderated by adiposity. *International Journal of Cardiology*, 272, 316–322. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.061>
- Mazidi, M., & Kengne, A. P. (2019). Higher adherence to plant-based diets are associated with lower likelihood of fatty liver. *Clinical Nutrition*, 38(4), 1672–1677. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.010>
- Mazzolini, G., Sowa, J.-P., Atorrasagasti, C., Küçükoglu, Ö., Syn, W.-K., & Canbay, A. (2020). Significance of simple steatosis: an update on the clinical and molecular evidence. *Cells*, 9(11), 2458. <https://doi.org/10.3390/cells9112458>
- McCarthy, E. M., & Rinella, M. E. (2012). The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(3), 401–409. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.10.007>
- McGettigan, B., McMahan, R., Orlicky, D., Burchill, M., Danhorn, T., Francis, P., Cheng, L. L., Golden-Mason, L., Jakubzick, C. V., & Rosen, H. R. (2019). Dietary lipids differentially shape nonalcoholic steatohepatitis progression and the transcriptome of kupffer cells and infiltrating macrophages. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 70(1), 67–83. <https://doi.org/10.1002/hep.30401>
- Mells, J. E., Fu, P. P., Kumar, P., Smith, T., Karpen, S. J., & Anania, F. A. (2015). Saturated fat and cholesterol are critical to inducing murine metabolic syndrome with robust nonalcoholic steatohepatitis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(3), 285–292. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.11.002>
- Mencin, A., Kluwe, J., & Schwabe, R. F. (2009). Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases. *Gut*, 58(5), 704–720. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.156307>
- Merdol, T. (2003). *Standart yemek tarifeleri*. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi.
- Min, H.-K., Kapoor, A., Fuchs, M., Mirshahi, F., Zhou, H., Maher, J., Kellum, J., Warnick, R., Contos, M. J., & Sanyal, A. J. (2012). Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metabolism*, 15(5), 665–674. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.004>
- Mirmiran, P., Amirhamidi, Z., Ejtahed, H.-S., & Azizi, F. (2017). Relationship between diet and non-alcoholic fatty liver disease: a review article. *Iran J Public Health*, 46.
- Mirrazavi, Z. S., & Behrouz, V. (2024). Various types of fasting diet and possible benefits in nonalcoholic fatty liver: Mechanism of actions and literature update. *Clinical Nutrition*, 43(2), 519–533. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.01.005>
- Miryan M., Rashid, S. A., Jamshid Gholizadeh Navashenaq, Soleimani, D., Mohsen Nematy, & Jalal Moludi. (2024). Dietary inflammatory index in relation to the progression of hepatic steatosis and liver fibrosis: evaluation by elastography/Fibroscan. *BMC Gastroenterology*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03209-8>
- Miyake, T., Miyazaki, M., Yoshida, O., Kanzaki, S., Hironobu Nakaguchi, Nakamura, Y., Watanabe, T., Yamamoto, Y., Koizumi, Y., Tokumoto, Y., Masashi Hirooka, Furukawa, S., Takeshita, E., Teru Kumagi, Ikeda, Y., Abe, M., Kumiko Toshimitsu, Matsuura, B., & Yoichi Hiasa. (2021). Relationship between body composition and the histology of non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterology*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01748-y>

- Moghadam, S. K., Bahadoran, Z., Mirmiran, P., Tohidi, M., & Azizi, F. (2016). Association between dietary acid load and insulin resistance: tehran lipid and glucose study. *Preventive Nutrition and Food Science*, 21(2), 104–109. <https://doi.org/10.3746/pnf.2016.21.2.104>
- Mokhtari, E., Ahmadi-rad, H., Teymoori, F., Mohammadebrahim, A., Bahrololomi, S. S., & Mirmiran, P. (2022). The association between dietary amino acids and the risk of nonalcoholic fatty liver disease among Tehranian adults: A case-control study. *BMC Nutrition*, 8(1), 155. <https://doi.org/10.1186/s40795-022-00656-y>
- Mollard, R. C., Sénéchal, M., MacIntosh, A. C., Hay, J., Wicklow, B. A., Wittmeier, K. D., Sellers, E. A., Dean, H. J., Ryner, L., Berard, L., & McGavock, J. M. (2014). Dietary determinants of hepatic steatosis and visceral adiposity in overweight and obese youth at risk of type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(4), 804–812. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.079277>
- Mongraw-Chaffin, M., Golden, S. H., Allison, M. A., Ding, J., Ouyang, P., Schreiner, P. J., Szklo, M., Woodward, M., Young, J. H., & Anderson, C. A. M. (2015). The sex and race specific relationship between anthropometry and body fat composition determined from computed tomography: evidence from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *PloS One*, 10(10), e0139559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139559>
- Monteiro, C. A., Moubarac, J.-C., Levy, R. B., Canella, D. S., Louzada, M. L. da C., & Cannon, G. (2018a). Household availability of ultra-processed foods and obesity in nineteen European countries. *Public Health Nutrition*, 21(1), 18–26. <https://doi.org/10.1017/S1368980017001379>
- Monteiro, C. A., Cannon, G., Moubarac, J. C., Levy, R. B., Louzada, M. L. C., & Jaime, P. C. (2018). The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public health nutrition*, 21(1), 5–17. <https://doi.org/10.1017/S1368980017000234>
- Moore, M. P., Cunningham, R. P., Dashek, R. J., Mucinski, J. M., & Rector, R. S. (2020). A fad too far? dietary strategies for the prevention and treatment of nafld. *Obesity*, 28(10), 1843–1852. <https://doi.org/10.1002/oby.22964>
- Morales-Suarez-Varela, M., Collado Sánchez, E., Peraíta-Costa, I., Llopis-Morales, A., & Soriano, J. M. (2021). Intermittent fasting and the possible benefits in obesity, diabetes, and multiple sclerosis: a systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients*, 13(9), 3179. <https://doi.org/10.3390/nu13093179>
- Mozaffarian, D., Katan, M. B., Ascherio, A., Stampfer, M. J., & Willett, W. C. (2006). Trans fatty acids and cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, 354(15), 1601–1613. <https://doi.org/10.1056/NEJMra054035>
- Murakami, K., Sasaki, S., Takahashi, Y., Uenishi, K., & the Japan Dietetic Students' Study for Nutrition and Biomarkers Group. (2008). Association between dietary acid–base load and cardiometabolic risk factors in young Japanese women. *British Journal of Nutrition*, 100(03), 642–651. <https://doi.org/10.1017/S0007114508901288>
- Musa-Veloso, K., Venditti, C., Lee, H. Y., Darch, M., Floyd, S., West, S., & Simon, R. (2018). Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrition Reviews*, 76(8), 581–602. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy022>
- Musso, G. (2003). Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 37(4), 909–916. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50132>

- Musso, G., Cassader, M., Olivetti, C., Rosina, F., Carbone, G., & Gambino, R. (2013). Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 14(5), 417–431. <https://doi.org/10.1111/obr.12020>
- Muyyarikkandy, M. S., McLeod, M., Maguire, M., Mahar, R., Kattapuram, N., Zhang, C., Surugihalli, C., Muralidaran, V., Vavilikolanu, K., Mathews, C. E., Merritt, M. E., & Sunny, N. E. (2020). Branched chain amino acids and carbohydrate restriction exacerbate ketogenesis and hepatic mitochondrial oxidative dysfunction during NAFLD. *The FASEB Journal*, 34(11), 14832–14849. <https://doi.org/10.1096/fj.202001495R>
- National Institute of Health. (2019). *Nutrient Recommendations and Databases*. Ods.od.nih.gov; National Institutes of Health. <https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/nutrientrecommendations.aspx>
- Najibi, N., Jahromi, M. K., Teymoori, F., Farhadnejad, H., Salehi-Sahlabadi, A., & Mirmiran, P. (2023). International diet quality index and revised diet quality index relationship with non-alcoholic fatty liver disease: A case-control study. *BMC Gastroenterology*, 23(1), 441. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-03082-x>
- Nan, Y.-M., Wu, W.-J., Fu, N., Liang, B.-L., Wang, R.-Q., Li, L.-X., Zhao, S.-X., Zhao, J.-M., & Yu, J. (2009). Antioxidants vitamin E and 1-aminobenzotriazole prevent experimental non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 44(9), 1121–1131. <https://doi.org/10.1080/00365520903114912>
- Nassir, F. (2022). NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules*, 12(6), 824. <https://doi.org/10.3390/biom12060824>
- Nemer, M., Osman, F., & Said, A. (2024). Dietary macro and micronutrients associated with MASLD: Analysis of a national US cohort database. *Annals of Hepatology*, 29(3), 101491. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2024.101491>
- Neuschwander-Tetri, B. A. (2013). Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 16(4), 446–452. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328361c4d1>
- Nielsen, S. J., & Popkin, B. M. (2003). Patterns and trends in food portion sizes, 1977-1998. *JAMA*, 289(4), 450–453. <https://doi.org/10.1001/jama.289.4.450>
- Nobili, V., Alisi, A., Valenti, L., Miele, L., Feldstein, A. E., & Alkhouri, N. (2019). NAFLD in children: New genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(9), 517–530. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0169-z>
- Nouredin, M., Zelber-Sagi, S., Wilkens, L. R., Porcel, J., Boushey, C. J., Le Marchand, L., Rosen, H. R., & Setiawan, V. W. (2020). Diet associations with nonalcoholic fatty liver disease in an ethnically diverse population: the multiethnic cohort. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 71(6), 1940–1952. <https://doi.org/10.1002/hep.30967>
- Oddy, W. H., Herbison, C. E., Jacoby, P., Ambrosini, G. L., O'Sullivan, T. A., Ayonrinde, O. T., Olynyk, J. K., Black, L. J., Beilin, L. J., Mori, T. A., Hands, B. P., & Adams, L. A. (2013). The Western dietary pattern is prospectively associated with nonalcoholic fatty liver disease in adolescence. *The American Journal of Gastroenterology*, 108(5), 778–785. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.95>
- Oh, R., Gilani, B., & Uppaluri, K. R. (2024). Low-carbohydrate diet. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537084/>

- Oh, S., Tsujimoto, T., Kim, B., Uchida, F., Suzuki, H., Iizumi, S., Isobe, T., Sakae, T., Tanaka, K., & Shoda, J. (2021). Weight-loss-independent benefits of exercise on liver steatosis and stiffness in Japanese men with NAFLD. *JHEP Reports*, 3(3), 100253. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100253>
- Okada, L. S. D. R. R., Oliveira, C. P., Stefano, J. T., Nogueira, M. A., Silva, I. D. C. G. da, Cordeiro, F. B., Alves, V. A. F., Torrinhas, R. S., Carrilho, F. J., Puri, P., & Waitzberg, D. L. (2018). Omega-3 PUFA modulate lipogenesis, ER stress, and mitochondrial dysfunction markers in NASH - Proteomic and lipidomic insight. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(5), 1474–1484. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.031>
- Okamoto, M., Miyake, T., Kitai, K., Furukawa, S., Yamamoto, S., Senba, H., Kanzaki, S., Deguchi, A., Koizumi, M., Ishihara, T., Miyaoka, H., Yoshida, O., Hirooka, M., Kumagi, T., Abe, M., Matsuura, B., & Hiasa, Y. (2018). Cigarette smoking is a risk factor for the onset of fatty liver disease in nondrinkers: A longitudinal cohort study. *PLOS ONE*, 13(4), e0195147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195147>
- Okamura, T., Hashimoto, Y., Majima, S., Senmaru, T., Ushigome, E., Nakanishi, N., Asano, M., Yamazaki, M., Takakuwa, H., Hamaguchi, M., & Fukui, M. (2021). trans fatty acid intake induces intestinal inflammation and impaired glucose tolerance. *Frontiers in Immunology*, 12, 669672. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669672>
- Onay, T. (2023). *Non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında ve sağlıklı bireylerde antropometrik ölçümlerin, akdeniz diyetine uyumun ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi* [Doktora Tezi]. Ankara Üniversitesi, Ankara.
- Orliacq, J., Pérez-Cornago, A., Parry, S. A., Kelly, R. K., Koutoukidis, D. A., & Carter, J. L. (2023). Associations between types and sources of dietary carbohydrates and liver fat: A UK Biobank study. *BMC Medicine*, 21(1), 444. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03135-8>
- Ormazabal, V., Nair, S., Elfeky, O., Aguayo, C., Salomon, C., & Zuñiga, F. A. (2018). Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*, 17(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>
- Oteng, A., Loregger, A., Van Weeghel, M., Zelcer, N., & Kersten, S. (2019). Industrial trans fatty acids stimulate srebp2-mediated cholesterologenesis and promote non-alcoholic fatty liver disease. *Molecular Nutrition & Food Research*, 63(19), 1900385. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900385>
- Otten, J., Mellberg, C., Ryberg, M., Sandberg, S., Kullberg, J., Lindahl, B., Larsson, C., Hauksson, J., & Olsson, T. (2016). Strong and persistent effect on liver fat with a Paleolithic diet during a two-year intervention. *International Journal of Obesity*, 40(5), 747–753. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.4>
- Öztürk, M. (2005). *Üniversitede Eğitim-Öğretim Gören Öğrencilerde Uluslararası Fiziksel AktiviteAnketinin Geçerliliği ve Güvenirliliği ve Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Belirlenmesi* [Yüksek lisans tezi]. Hacettepe Üniversitesi.
- Pang, Q. (2015). Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index. *World Journal of Gastroenterology*, 21(5), 1650. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i5.1650>
- Paniagua, J. A., De La Sacristana, A. G., Romero, I., Vidal-Puig, A., Latre, J. M., Sanchez, E., Perez-Martinez, P., Lopez-Miranda, J., & Perez-Jimenez, F. (2007). Monounsaturated fat-rich diet prevents central body fat distribution and decreases postprandial adiponectin expression induced by a carbohydrate-rich diet in insulin-resistant subjects. *Diabetes Care*, 30(7), 1717–1723. <https://doi.org/10.2337/dc06-2220>

- Parameswaran, M., Hasan, H. A., Sadeque, J., Jhaveri, S., Avanthika, C., Arisoyin, A. E., Dhanani, M. B., & Rath, S. M. (2021). Factors that predict the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cureus*, 13(12), e20776. <https://doi.org/10.7759/cureus.20776>
- Park, C. L., Cho, D., & Moore, P. J. (2018). How does education lead to healthier behaviours? Testing the mediational roles of perceived control, health literacy and social support. *Psychology & Health*, 33(11), 1416–1429. <https://doi.org/10.1080/08870446.2018.1510932>
- Park, J., Lee, E. Y., Li, J., Jun, M. J., Yoon, E., Ahn, S. B., Liu, C., Yang, H., Rui, F., Zou, B., Henry, L., Lee, D. H., Jun, D. W., Cheung, R. C., & Nguyen, M. H. (2021). NASH/Liver fibrosis prevalence and incidence of nonliver comorbidities among people with nafld and incidence of nafld by metabolic comorbidities: lessons from South Korea. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 39(6), 634–645. <https://doi.org/10.1159/000514953>
- Park, W. Y., Yiannakou, I., Petersen, J. M., Hoffmann, U., Ma, J., & Long, M. T. (2022). Sugar-sweetened beverage, diet soda, and nonalcoholic fatty liver disease over 6 years: the framingham heart study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 20(11), 2524–2532.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.11.001>
- Parks, E., Yki-Järvinen, H., & Hawkins, M. (2017). Out of the frying pan: Dietary saturated fat influences nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Investigation*, 127(2), 454–456. <https://doi.org/10.1172/JCI92407>
- Parra-Vargas, M., Rodriguez-Echevarria, R., & Jimenez-Chillaron, J. C. (2020). Nutritional approaches for the management of nonalcoholic fatty liver disease: an evidence-based review. *Nutrients*, 12(12), 3860. <https://doi.org/10.3390/nu12123860>
- Paschou, S. A., Polyzos, S. A., Anagnostis, P., Goulis, D. G., Kanaka-Gantenbein, C., Lambrinoudaki, I., Georgopoulos, N. A., & Vryonidou, A. (2020). Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, 67(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02085-7>
- Patterson, E., Wall, R., Fitzgerald, G. F., Ross, R. P., & Stanton, C. (2012). Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2012/539426>
- Pereira, M. A., Kartashov, A. I., Ebbeling, C. B., Van Horn, L., Slattery, M. L., Jacobs, D. R., & Ludwig, D. S. (2005). Fast-food habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet (London, England)*, 365(9453), 36–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17663-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17663-0)
- Pérez-Montes de Oca, A., Julián, M. T., Ramos, A., Puig-Domingo, M., & Alonso, N. (2020). Microbiota, fiber, and nafld: is there any connection? *Nutrients*, 12(10), 3100. <https://doi.org/10.3390/nu12103100>
- Perumpail, B. J., Khan, M. A., Yoo, E. R., Cholankeril, G., Kim, D., & Ahmed, A. (2017). Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 23(47), 8263–8276. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>
- Petermann-Rocha, F., Wirth, M. D., Boonpor, J., Parra-Soto, S., Zhou, Z., Mathers, J. C., Livingstone, K., Forrest, E., Pell, J. P., Ho, F. K., Hébert, J. R., & Celis-Morales, C. (2023). Associations between an inflammatory diet index and severe non-alcoholic fatty liver disease: A prospective study of 171,544 UK Biobank participants. *BMC Medicine*, 21(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02793-y>

- Petit, J.-M., Cercueil, J.-P., Loffroy, R., Denimal, D., Bouillet, B., Fourmont, C., Chevallier, O., Duvillard, L., & Vergès, B. (2016). Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes. The Lira-NAFLD study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *jc.2016-2775*. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2775>
- Petit, J.-M., & Vergès, B. (2017). GLP-1 receptor agonists in NAFLD. *Diabetes & Metabolism*, *43*, 2S28-2S33. [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(17\)30070-8](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(17)30070-8)
- Petta, S., Valenti, L., Tuttolomondo, A., Dongiovanni, P., Pipitone, R. M., Cammà, C., Cabibi, D., Di Marco, V., Fracanzani, A. L., Badiali, S., Nobili, V., Fargion, S., Grimaudo, S., & Craxi, A. (2017). Interferon lambda 4 rs368234815 TT>δG variant is associated with liver damage in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *66*(6), 1885–1893. <https://doi.org/10.1002/hep.29395>
- Pickett-Blakely, O., Young, K., & Carr, R. M. (2018). Micronutrients in nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, *6*(4), 451–462. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.07.004>
- Plauth, M., Bernal, W., Dasarathy, S., Merli, M., Plank, L. D., Schütz, T., & Bischoff, S. C. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition*, *38*(2), 485–521. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.022>
- Plaz Torres, M. C., Aghemo, A., Lleo, A., Bodini, G., Furnari, M., Marabotto, E., Miele, L., & Giannini, E. G. (2019). Mediterranean diet and nafld: what we know and questions that still need to be answered. *Nutrients*, *11*(12), 2971. <https://doi.org/10.3390/nu11122971>
- Podrini, C., Borghesan, M., Greco, A., Paziienza, V., Mazzoccoli, G., & Vinciguerra, M. (2013). Redox homeostasis and epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Current Pharmaceutical Design*, *19*(15), 2737–2746. <https://doi.org/10.2174/1381612811319150009>
- Polyzos, S. A., Aronis, K. N., Kountouras, J., Raptis, D. D., Vasiloglou, M. F., & Mantzoros, C. S. (2016). Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, *59*(1), 30–43. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3769-3>
- Polyzos, S. A., Kountouras, J., & Mantzoros, C. S. (2017). Adipose tissue, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinologica*, *42*(2), 92–108. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.16.02563-3>
- Polyzos, S. A., Kountouras, J., & Mantzoros, C. S. (2019). Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *92*, 82–97. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.014>
- Polyzos, S. A., & Margioris, A. N. (2018). Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens, Greece)*, *17*(3), 321–331. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0049-x>
- Portincasa, P. (2023). NAFLD, MAFLD, and beyond: One or several acronyms for better comprehension and patient care. *Internal and Emergency Medicine*, *18*(4), 993–1006. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03203-0>
- Postic, C., & Girard, J. (2008). Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: Lessons from genetically engineered mice. *Journal of Clinical Investigation*, *118*(3), 829–838. <https://doi.org/10.1172/JCI34275>
- Poulsen, M. K., Nellemann, B., Stødkilde-Jørgensen, H., Pedersen, S. B., Grønbæk, H., & Nielsen, S. (2016). Impaired insulin suppression of vldl-triglyceride kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *101*(4), 1637–1646. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3476>

- Qaseem, A., Dallas, P., Owens, D. K., Starkey, M., Holty, J.-E. C., & Shekelle, P. (2014). Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the american college of physicians. *Annals of Internal Medicine*, 161(3), 210. <https://doi.org/10.7326/M12-3187>
- Qayyum, A., Nystrom, M., Noworolski, S. M., Chu, P., Mohanty, A., & Merriman, R. (2012). MRI Steatosis Grading: Development and Initial Validation of a Color Mapping System. *American Journal of Roentgenology*, 198(3), 582–588. <https://doi.org/10.2214/ajr.11.6729>
- Rabot, S., Membrez, M., Bruneau, A., Gérard, P., Harach, T., Moser, M., Raymond, F., Mansourian, R., & Chou, C. J. (2010). Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 24(12), 4948–4959. <https://doi.org/10.1096/fj.10-164921>
- Rakıcıoğlu, N., Acar Tek, N., Ayaz, A., Pekcan, G. (2017). *Yemek ve besin fotoğraf kataloğu*. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi.
- Ramaiah, P., Jamel Baljon, K., Alsulami, S. A., Lindsay, G. M., & Chinnasamy, L. (2024). Diet quality indices and odds of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A case-control study. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1251861. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1251861>
- Ramírez-Vélez, R., García-Hermoso, A., Izquierdo, M., & Correa-Rodríguez, M. (2022). The dietary inflammatory index and hepatic health in the US adult population. *Journal of Human Nutrition and Dietetics: The Official Journal of the British Dietetic Association*, 35(5), 968–979. <https://doi.org/10.1111/jhn.12962>
- Razavi Zade, M., Telkabadi, M. H., Bahmani, F., Salehi, B., Farshbaf, S., & Asemi, Z. (2016). The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 36(4), 563–571. <https://doi.org/10.1111/liv.12990>
- Rector, R. S., Thyfault, J. P., Morris, R. T., Laye, M. J., Borengasser, S. J., Booth, F. W., & Ibdah, J. A. (2008). Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 294(3), G619–G626. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00428.2007>
- Reja, M., Makar, M., Visaria, A., Marino, D., & Rustgi, V. (2020). Increased serum selenium levels are associated with reduced risk of advanced liver fibrosis and all-cause mortality in NAFLD patients: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Annals of Hepatology*, 19(6), 635–640. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.07.006>
- Remer, T., & Manz, F. (1994). Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 59(6), 1356–1361. <https://doi.org/10.1093/ajcn/59.6.1356>
- Remer, T., & Manz, F. (1995). Potential Renal Acid Load of Foods and its Influence on Urine pH. *Journal of the American Dietetic Association*, 95(7), 791–797. [https://doi.org/10.1016/s0002-8223\(95\)00219-7](https://doi.org/10.1016/s0002-8223(95)00219-7)
- Ren, Z., Wesselius, A., Stehouwer, C. D. A., & Brouwers, M. C. G. J. (2024). Relationship between educational attainment and non-alcoholic fatty liver disease: A two-sample Mendelian randomization study. *Digestive and Liver Disease*, 56(4), 565–570. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.11.040>
- Riazi, K., Azhari, H., Charette, J. H., Underwood, F. E., King, J. A., Afshar, E. E., Swain, M. G., Congly, S. E., Kaplan, G. G., & Shaheen, A.-A. (2022). The prevalence and incidence of

- NAFLD worldwide: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 7(9), 851–861. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0)
- Rietman, A., Sluik, D., Feskens, E. J. M., Kok, F. J., & Mensink, M. (2018). Associations between dietary factors and markers of NAFLD in a general Dutch adult population. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(1), 117–123. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.148>
- Rinella, M. E., Lazarus, J. V., Ratziu, V., Francque, S. M., Sanyal, A. J., Kanwal, F., Romero, D., Abdelmalek, M. F., Anstee, Q. M., Arab, J. P., Arrese, M., Bataller, R., Beuers, U., Boursier, J., Bugianesi, E., Byrne, C. D., Castro Narro, G. E., Chowdhury, A., Cortez-Pinto, H., ... on behalf of the NAFLD Nomenclature consensus group. (2023a). A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*, 78(6), 1966–1986. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>
- Rinella, M. E., Neuschwander-Tetri, B. A., Siddiqui, M. S., Abdelmalek, M. F., Caldwell, S., Barb, D., Kleiner, D. E., & Loomba, R. (2023b). AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 77(5), 1797–1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>
- Romero-Gómez, M., Zelber-Sagi, S., & Trenell, M. (2017). Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Journal of Hepatology*, 67(4), 829–846. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016>
- Rosqvist, F., Kullberg, J., Ståhlman, M., Cedernaes, J., Heurling, K., Johansson, H.-E., Iggman, D., Wilking, H., Larsson, A., Eriksson, O., Johansson, L., Straniero, S., Rudling, M., Antoni, G., Lubberink, M., Orho-Melander, M., Borén, J., Ahlström, H., & Risérus, U. (2019). Overeating saturated fat promotes fatty liver and ceramides compared with polyunsaturated fat: a randomized trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(12), 6207–6219. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00160>
- Ruiz-Casas, L., Pedra, G., Shaikh, A., Franks, B., Dhillon, H., Fernandes, J. D. D. R., Mangla, K. K., Augusto, M., Schattenberg, J. M., & Romero-Gómez, M. (2021). Clinical and sociodemographic determinants of disease progression in patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Medicine*, 100(50), e28165. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028165>
- Ryan, M. C., Itsiopoulos, C., Thodis, T., Ward, G., Trost, N., Hofferberth, S., O'Dea, K., Desmond, P. V., Johnson, N. A., & Wilson, A. M. (2013). The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 59(1), 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.012>
- Ryu, S., Chang, Y., Jung, H.-S., Yun, K. E., Kwon, M.-J., Choi, Y., Kim, C.-W., Cho, J., Suh, B.-S., Cho, Y. K., Chung, E. C., Shin, H., & Kim, Y. S. (2015). Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 63(5), 1229–1237. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.010>
- Sakata, R., Nakamura, T., Torimura, T., Ueno, T., & Sata, M. (2013). Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients: A double-blind placebo-controlled study. *International Journal of Molecular Medicine*, 32(5), 989–994. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1503>
- Salehi-sahlabadi, A., Sadat, S., Beigrezaei, S., Pourmasomi, M., Feizi, A., Ghiasvand, R., Hadi, A., Clark, C. C. T., & Miraghajani, M. (2021). Dietary patterns and risk of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*, 21(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01612-z>
- Salmanroghani, H., Salmanroghani, R., Nourian, M., Khayarn, K., Lahmi, F., & Iravani, S. (2019). Evaluation of neck circumference as an easy and reliable predictor for non-alcoholic fatty

liver disease. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(2), 163–170. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.18004>

- Sangouni, A. A., Nadjarzadeh, A., Rohani, F. S., Sharuni, F., Zare, Z., Rahimpour, S., Hojjat, H., & Hosseinzadeh, M. (2024). Dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet improves hepatic fibrosis, steatosis and liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 63(1), 95–105. <https://doi.org/10.1007/s00394-023-03221-w>
- Sano, A., Kakazu, E., Morosawa, T., Inoue, J., Kogure, T., Ninomiya, M., Iwata, T., Umetsu, T., Nakamura, T., Takai, S., & Shimosegawa, T. (2018). The profiling of plasma free amino acids and the relationship between serum albumin and plasma-branched chain amino acids in chronic liver disease: A single-center retrospective study. *Journal of Gastroenterology*, 53(8), 978–988. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1435-5>
- Sanyal, A. J., Chalasani, N., Kowdley, K. V., McCullough, A., Diehl, A. M., Bass, N. M., Neuschwander-Tetri, B. A., Lavine, J. E., Tonascia, J., Unalp, A., Van Natta, M., Clark, J., Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Hoofnagle, J. H., & Robuck, P. R. (2010). Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 362(18), 1675–1685. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
- Satija, A., Bhupathiraju, S. N., Rimm, E. B., Spiegelman, D., Chiuve, S. E., Borgi, L., Willett, W. C., Manson, J. E., Sun, Q., & Hu, F. B. (2016). Plant-based dietary patterns and incidence of type 2 diabetes in us men and women: results from three prospective cohort studies. *PLOS Medicine*, 13(6), e1002039. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002039>
- Sayiner, M., Koenig, A., Henry, L., & Younossi, Z. M. (2016). Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the united states and the rest of the world. *Clinics in Liver Disease*, 20(2), 205–214. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.001>
- Sberna, A. L., Bouillet, B., Rouland, A., Brindisi, M. C., Nguyen, A., Mouillot, T., Duvillard, L., Denimal, D., Loffroy, R., Vergès, B., Hillon, P., & Petit, J. M. (2018). European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: Evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 35(3), 368–375. <https://doi.org/10.1111/dme.13565>
- Schaffner, F., & Thaler, H. (1986). Nonalcoholic fatty liver disease. *Progress in Liver Diseases*, 8, 283–298.
- Schepp, M., Freuer, D., Wawro, N., Peters, A., Heier, M., Teupser, D., Meisinger, C., & Linseisen, J. (2024). Association of the habitual dietary intake with the fatty liver index and effect modification by metabolotypes in the population-based KORA-Fit study. *Lipids in Health and Disease*, 23(1), 99. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02094-0>
- Schutte, S., Esser, D., Hoevenaars, F. P. M., Hooiveld, G. J. E. J., Priebe, M. G., Vonk, R. J., Wopereis, S., & Afman, L. A. (2018). A 12-wk whole-grain wheat intervention protects against hepatic fat: The Graandioos study, a randomized trial in overweight subjects. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 108(6), 1264–1274. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy204>
- Schwimmer, J. B., Ugalde-Nicalo, P., Welsh, J. A., Angeles, J. E., Cordero, M., Harlow, K. E., Alazraki, A., Durelle, J., Knight-Scott, J., Newton, K. P., Cleeton, R., Knott, C., Konomi, J., Middleton, M. S., Travers, C., Sirlin, C. B., Hernandez, A., Sekkarie, A., McCracken, C., & Vos, M. B. (2019). Effect of a low free sugar diet vs usual diet on nonalcoholic fatty liver

- disease in adolescent boys: a randomized clinical trial. *JAMA*, 321(3), 256–265. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20579>
- Seifi, N., Rahimi, H., Koochakpoor, G., Zarei, A., Assaran Darban, R., Ferns, G. A., & Ghayour-Mobarhan, M. (2023). Higher dietary acid load is associated with an increased risk of metabolic syndrome. *Scientific Reports*, 13(1), 22154. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48429-2>
- Shen, H., Rodriguez, A. C., Shiani, A., Lipka, S., Shahzad, G., Kumar, A., & Mustacchia, P. (2016). Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: A systemic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9(1), 113–120. <https://doi.org/10.1177/1756283X15593700>
- Shi, A., Li, T., Zheng, Y., Song, Y., Wang, H., Wang, N., Dong, L., & Shi, H. (2021). Chlorogenic acid improves nafld by regulating gut microbiota and GLP-1. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 693048. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.693048>
- Shi, Y., Zou, Y., Shen, Z., Xiong, Y., Zhang, W., Liu, C., & Chen, S. (2020). trace elements, ppars, and metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2612. <https://doi.org/10.3390/ijms21072612>
- Shivappa, N., Hébert, J. R., Rietzschel, E. R., De Buyzere, M. L., Langlois, M., Debruyne, E., Marcos, A., & Huybrechts, I. (2015). Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *British Journal of Nutrition*, 113(4), 665–671. <https://doi.org/10.1017/s000711451400395x>
- Shivappa, N., Steck, S. E., Hurley, T. G., Hussey, J. R., & Hébert, J. R. (2013). Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutrition*, 17(8), 1689–1696. <https://doi.org/10.1017/s1368980013002115>
- Simopoulos, A. (2016). an increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*, 8(3), 128. <https://doi.org/10.3390/nu8030128>
- Siqueira, C. H. I. A., Esteves, L. G., & Duarte, C. K. (2022). Plant-based diet index score is not associated with body composition: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research*, 104, 128–139. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.05.005>
- Softic, S., Gupta, M. K., Wang, G.-X., Fujisaka, S., O'Neill, B. T., Rao, T. N., Willoughby, J., Harbison, C., Fitzgerald, K., Ilkayeva, O., Newgard, C. B., Cohen, D. E., & Kahn, C. R. (2018). Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling. *Journal of Clinical Investigation*, 128(3), 1199–1199. <https://doi.org/10.1172/JCI99009>
- Sohouli, M. H., Fatahi, S., Izze Da Silva Magalhães, E., Rodrigues De Oliveira, B., Rohani, P., Ezoddin, N., Roshan, M. M., & Hekmatdoost, A. (2022). Adherence to a paleolithic diet in combination with lifestyle factors reduces the risk for the presence of non-alcoholic fatty liver disease: a case-control study. *Frontiers in Nutrition*, 9, 934845. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.934845>
- Soltanieh, S., Salavatizadeh, M., Poustchi, H., Yari, Z., Mansour, A., Khamseh, M. E., Malek, M., Alaei-Shahmiri, F., & Hekmatdoost, A. (2023). The association of dietary inflammatory index (DII) and central obesity with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in people with diabetes (T2DM). *Heliyon*, 9(3), e13983. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13983>
- Song, M., Vos, M. B., & McClain, C. J. (2018). Copper-fructose interactions: a novel mechanism in the pathogenesis of NAFLD. *Nutrients*, 10(11), 1815. <https://doi.org/10.3390/nu10111815>

- Sookoian, S., Gemma, C., Fernández Gianotti, T., Burgueño, A., Alvarez, A., González, C. D., & Pirola, C. J. (2007). Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. *Journal of Internal Medicine*, 261(3), 285–292. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01766.x>
- Sookoian, S., & Pirola, C. J. (2017). Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*, 23(1), 1–12. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0109>
- Sookoian, S., & Pirola, C. J. (2020). Precision medicine in nonalcoholic fatty liver disease: New therapeutic insights from genetics and systems biology. *Clinical and Molecular Hepatology*, 26(4), 461–475. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0136>
- Spooner, M. H., Garcia-Jaramillo, M., Apperson, K. D., Löhr, C. V., & Jump, D. B. (2023). Time course of western diet (WD) induced nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in female and male Ldlr^{-/-} mice. *PLOS ONE*, 18(10), e0292432. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292432>
- Sripongpun, P., Churuangsuks, C., & Bunchorntavakul, C. (2022). Current evidence concerning effects of ketogenic diet and intermittent fasting in patients with nonalcoholic fatty liver. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 10(4), 730–739. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00494>
- Stahl, E. P., Dhindsa, D. S., Lee, S. K., Sandesara, P. B., Chalasani, N. P., & Sperling, L. S. (2019). Nonalcoholic fatty liver disease and the heart. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(8), 948–963. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.050>
- Stefan, N., Häring, H.-U., & Cusi, K. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease: Causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 7(4), 313–324. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30154-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30154-2)
- Sullivan, S., Kirk, E. P., Mittendorfer, B., Patterson, B. W., & Klein, S. (2012). Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 55(6), 1738–1745. <https://doi.org/10.1002/hep.25548>
- Şahin, B. (2019). *Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan kişilerin bel çevresi, vücut kütle indeksi ve kas kütlesine göre karotis intima-media kalınlıklarının karşılaştırılması ve beslenme şekillerinin tespiti* [Yüksek Lisans Tezi]. Bahçeşehir Üniversitesi, İstanbul.
- Tajima, R., Kimura, T., Enomoto, A., Yanoshita, K., Saito, A., Kobayashi, S., Masuda, K., & Iida, K. (2017). Association between rice, bread, and noodle intake and the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese middle-aged men and women. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 36(6), 1601–1608. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.034>
- Takahashi, H., Kessoku, T., Kawanaka, M., Nonaka, M., Hyogo, H., Fujii, H., Nakajima, T., Imajo, K., Tanaka, K., Kubotsu, Y., Isoda, H., Oeda, S., Kurai, O., Yoneda, M., Ono, M., Kitajima, Y., Tajiri, R., Takamori, A., Kawaguchi, A., ... Anzai, K. (2022). Ipragliflozin improves the hepatic outcomes of patients with diabetes with NAFLD. *Hepatology Communications*, 6(1), 120–132. <https://doi.org/10.1002/hep4.1696>
- Takaki, A., Kawai, D., & Yamamoto, K. (2013). Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *International Journal of Molecular Sciences*, 14(10), 20704–20728. <https://doi.org/10.3390/ijms141020704>
- Tarantino, G., Porcu, C., Arciello, M., Andreozzi, P., & Balsano, C. (2018). Prediction of carotid intima-media thickness in obese patients with low prevalence of comorbidities by serum

- copper bioavailability. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 33(8), 1511–1517. <https://doi.org/10.1111/jgh.14104>
- Targher, G., & Byrne, C. D. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease: An emerging driving force in chronic kidney disease. *Nature Reviews. Nephrology*, 13(5), 297–310. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.16>
- Targher, G., Byrne, C. D., Lonardo, A., Zoppini, G., & Barbui, C. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 65(3), 589–600. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.013>
- Targher, G., Chonchol, M. B., & Byrne, C. D. (2014). CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 64(4), 638–652. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.05.019>
- Targher, G., Corey, K. E., Byrne, C. D., & Roden, M. (2021a). The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus—Mechanisms and treatments. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(9), 599–612. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00448-y>
- Targher, G., Tilg, H., & Byrne, C. D. (2021b). Non-alcoholic fatty liver disease: A multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 6(7), 578–588. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00020-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00020-0)
- Tekin, P. (2014). *Karaciğer yağlanması olan hastaların beslenme alışkanlıkları ile antropometrik ölçümlerinin belirlenmesi* [Yüksek Lisans Tezi]. Başkent Üniversitesi, Ankara.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2022). *Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022*. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/web-uygulamalarimiz/357.html>
- Thaler, H. (1962). [The fatty liver and its pathogenetic relation to liver cirrhosis]. *Virchows Archiv Fur Pathologische Anatomie Und Physiologie Und Fur Klinische Medizin*, 335, 180–210.
- The Lancet Gastroenterology & Hepatology. (2020). Redefining non-alcoholic fatty liver disease: What's in a name? *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(5), 419. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30091-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30091-1)
- Theytaz, F., Noguchi, Y., Egli, L., Campos, V., Buehler, T., Hodson, L., Patterson, B. W., Nishikata, N., Kreis, R., Mittendorfer, B., Fielding, B., Boesch, C., & Tappy, L. (2012). Effects of supplementation with essential amino acids on intrahepatic lipid concentrations during fructose overfeeding in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(5), 1008–1016. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.035139>
- Toba, K., Michihiro Hosojima, Hideyuki Kabasawa, Kuwahara, S., Murayama, T., Yamamoto-Kabasawa, K., Ryohei Kaseda, Wada, E., Watanabe, R., Tanabe, N., Suzuki, Y., Narita, I., & Saito, A. (2019). *Higher estimated net endogenous acid production with lower intake of fruits and vegetables based on a dietary survey is associated with the progression of chronic kidney disease*. 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1591-8>
- Toohey, J. (2014). Sulfur Amino Acids in Diet-induced Fatty Liver: A New Perspective Based on Recent Findings. *Molecules*, 19(6), 8334–8349. <https://doi.org/10.3390/molecules19068334>
- Thompson, A. S., Candussi, C. J., Tresserra-Rimbau, A., Jennings, A., Bondonno, N. P., Hill, C., Sowah, S. A., Cassidy, A., & Kühn, T. (2024). A healthful plant-based diet is associated with lower type 2 diabetes risk via improved metabolic state and organ function: A prospective cohort study. *Diabetes & Metabolism*, 50(1), 101499. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101499>

- Thompson, A. S., Tresserra-Rimbau, A., Karavasiloglou, N., Jennings, A., Cantwell, M., Hill, C., Perez-Cornago, A., Bondonno, N. P., Murphy, N., Rohrmann, S., Cassidy, A., & Kühn, T. (2023). Association of healthful plant-based diet adherence with risk of mortality and major chronic diseases among adults in the UK. *JAMA Network Open*, 6(3), e234714. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.4714>
- Tian, T., Zhang, J., Xie, W., Ni, Y., Fang, X., Liu, M., Peng, X., Wang, J., Dai, Y., & Zhou, Y. (2022). Dietary quality and relationships with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (maflD) among united states adults, results from nhanes 2017–2018. *Nutrients*, 14(21), 4505. <https://doi.org/10.3390/nu14214505>
- Tilg, H., Adolph, T. E., & Trauner, M. (2022). Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications. *Cell Metabolism*, 34(11), 1700–1718. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.09.017>
- Tilg, H., & Moschen, A. R. (2010). Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*, 52(5), 1836–1846. <https://doi.org/10.1002/hep.24001>
- Tilg, H., Moschen, A. R., & Roden, M. (2017). NAFLD and diabetes mellitus. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(1), 32–42. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.147>
- Tison, G. H., Blaha, M. J., Nasir, K., Blumenthal, R. S., Szklo, M., Ding, J., & Budoff, M. J. (2015). relation of anthropometric obesity and computed tomography measured nonalcoholic fatty liver disease (from the multiethnic study of atherosclerosis). *The American Journal of Cardiology*, 116(4), 541–546. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.012>
- Trepanowski, J. F., Kroeger, C. M., Barnosky, A., Klempel, M. C., Bhutani, S., Hoddy, K. K., Gabel, K., Freels, S., Rigdon, J., Rood, J., Ravussin, E., & Varady, K. A. (2017). Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 177(7), 930. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0936>
- Trépo, E., & Valenti, L. (2020). Update on NAFLD genetics: From new variants to the clinic. *Journal of Hepatology*, 72(6), 1196–1209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.020>
- Tricò, D., Biancalana, E., & Solini, A. (2021). Protein and amino acids in nonalcoholic fatty liver disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 24(1), 96–101. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000706>
- Tsuji, A., Yoshikawa, S., Ikeda, Y., Taniguchi, K., Sawamura, H., Morikawa, S., Nakashima, M., Asai, T., & Matsuda, S. (2023). Tactics with prebiotics for the treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease via the improvement of mitophagy. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5465. <https://doi.org/10.3390/ijms24065465>
- Tuccinardi, D., Perakakis, N., Farr, O. M., Upadhyay, J., & Mantzoros, C. S. (2021). Branched-chain amino acids in relation to food preferences and insulin resistance in obese subjects consuming walnuts: A cross-over, randomized, double-blind, placebo-controlled inpatient physiology study. *Clinical Nutrition*, 40(5), 3032–3036. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.01.020>
- Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (2021). Alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) klinik rehberi
- Tyrovolas, S., Panagiotakos, D. B., Georgousopoulou, E. N., Chrysoshoou, C., Skoumas, J., Pan, W., Tousoulis, D., & Pitsavos, C. (2019). The anti-inflammatory potential of diet and

nonalcoholic fatty liver disease: The ATTICA study. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 12, 1756284819858039. <https://doi.org/10.1177/1756284819858039>

- Ullah, R., Rauf, N., Nabi, G., Ullah, H., Shen, Y., Zhou, Y.-D., & Fu, J. (2019). Role of nutrition in the pathogenesis and prevention of non-alcoholic fatty liver disease: recent updates. *International Journal of Biological Sciences*, 15(2), 265–276. <https://doi.org/10.7150/ijbs.30121>
- Umpleby, A. M., Shojae-Moradie, F., Fielding, B., Li, X., Marino, A., Alsini, N., Isherwood, C., Jackson, N., Ahmad, A., Stolinski, M., Lovegrove, J. A., Johnsen, S., Jeewaka R Mendis, A. S., Wright, J., Wilinska, M. E., Hovorka, R., Bell, J. D., Thomas, E. L., Frost, G. S., & Griffin, B. A. (2017). Impact of liver fat on the differential partitioning of hepatic triacylglycerol into VLDL subclasses on high and low sugar diets. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 131(21), 2561–2573. <https://doi.org/10.1042/CS20171208>
- Vahid, F., Shivappa, N., Hekmatdoost, A., R Hebert, J., Poustchi, H., Shamsipour, A., Eslamparast, T., Meibodi, M., & Rahmani, D. (2018). Association of pro-inflammatory dietary intake and non-alcoholic fatty liver disease: findings from iranian case-control study. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal Internationale De Vitaminologie Et De Nutrition*, 88(3–4), 144–150. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000571>
- Valenti, L., Bugianesi, E., Pajvani, U., & Targher, G. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease: Cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver International*, 36(11), 1563–1579. <https://doi.org/10.1111/liv.13185>
- Valenzuela-Vallejo, L., & Mantzoros, C. S. (2022). Time to transition from a negative nomenclature describing what NAFLD is not, to a novel, pathophysiology-based, umbrella classification of fatty liver disease (FLD). *Metabolism*, 134, 155246. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155246>
- Valibeygi, A., Davoodi, A., Dehghan, A., Vahid, F., Hébert, J. R., Farjam, M., & Homayounfar, R. (2023). Dietary inflammatory index (DII) is correlated with the incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Fasa PERSIAN cohort study. *BMC Nutrition*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s40795-023-00738-5>
- van der Meer, R. W., Hammer, S., Lamb, H. J., Frölich, M., Diamant, M., Rijzewijk, L. J., de Roos, A., Romijn, J. A., & Smit, J. W. A. (2008). Effects of short-term high-fat, high-energy diet on hepatic and myocardial triglyceride content in healthy men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(7), 2702–2708. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2524>
- Van der Poorten, D., Milner, K.-L., Hui, J., Hodge, A., Trenell, M. I., Kench, J. G., London, R., Peduto, T., Chisholm, D. J., & George, J. (2008). Visceral fat: A key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*, 48(2), 449–457. <https://doi.org/10.1002/hep.22350>
- Van Rooyen, D. M., Larter, C. Z., Haigh, W. G., Yeh, M. M., Ioannou, G., Kuver, R., Lee, S. P., Teoh, N. C., & Farrell, G. C. (2011). Hepatic free cholesterol accumulates in obese, diabetic mice and causes nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 141(4), 1393–1403, 1403.e1-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.040>
- van der Windt, D. J., Sud, V., Zhang, H., Tsung, A., & Huang, H. (2018). The Effects of Physical Exercise on Fatty Liver Disease. *Gene Expression*, 18(2), 89–101. <https://doi.org/10.3727/105221617X15124844266408>

- Vannice, G., & Rasmussen, H. (2014). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Dietary fatty acids for healthy adults. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(1), 136–153. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2013.11.001>
- Velázquez, K. T., Enos, R. T., Bader, J. E., Sougiannis, A. T., Carson, M. S., Chatzistamou, I., Carson, J. A., Nagarkatti, P., Nagarkatti, M., & Murphy, E. A. (2019). Prolonged high-fat-diet feeding promotes non-alcoholic fatty liver disease and alters gut microbiota in mice. *World Journal of Hepatology*, 11(8), 619–637. <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i8.619>
- Vilar-Gomez, E., Calzadilla-Bertot, L., Friedman, S. L., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Lazo-del Vallin, S., Diago, M., & Adams, L. A. (2017). Serum biomarkers can predict a change in liver fibrosis 1 year after lifestyle intervention for biopsy-proven NASH. *Liver International*, 37(12), 1887–1896. <https://doi.org/10.1111/liv.13480>
- Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S. L., Diago, M., & Romero-Gomez, M. (2015). Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149(2), 367–378.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
- Vilar-Gomez, E., Nephew, L. D., Vuppalanchi, R., Gawrieh, S., Mladenovic, A., Pike, F., Samala, N., & Chalasani, N. (2022). High-quality diet, physical activity, and college education are associated with low risk of NAFLD among the US population. *Hepatology*, 75(6), 1491–1506. <https://doi.org/10.1002/hep.32207>
- Vitale, M., Della Pepa, G., Costabile, G., Bozzetto, L., Cipriano, P., Signorini, S., Leoni, V., Riccardi, G., Vaccaro, O., & Masulli, M. (2022). Association between diet quality and index of non-alcoholic steatohepatitis in a large population of people with type 2 diabetes: Data from the TOSCA.IT Study. *Nutrients*, 14(24), 5339. <https://doi.org/10.3390/nu14245339>
- Vranešić Bender, D. (2017). Nutritional status and nutrition quality in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Clinica Croatica*. <https://doi.org/10.20471/acc.2017.56.04.07>
- Wang, T., Masedunskas, A., Willett, W. C., & Fontana, L. (2023). Vegetarian and vegan diets: Benefits and drawbacks. *European Heart Journal*, 44(36), 3423–3439. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad436>
- Wang, X., Li, W., Zhang, Y., Yang, Y., & Qin, G. (2015a). Association between vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Results from a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(10), 17221–17234.
- Wang, X., Seo, Y. A., & Park, S. K. (2021). Serum selenium and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011–2016. *Environmental Research*, 197, 111190. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111190>
- Wang, Y., Viscarra, J., Kim, S.-J., & Sul, H. S. (2015b). Transcriptional regulation of hepatic lipogenesis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 16(11), 678–689. <https://doi.org/10.1038/nrm4074>
- Watanabe, M., Tozzi, R., Risi, R., Tuccinardi, D., Mariani, S., Basciani, S., Spera, G., Lubrano, C., & Gnessi, L. (2020). Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obesity Reviews*, 21(8), e13024. <https://doi.org/10.1111/obr.13024>
- Wehmeyer, M. H., Zyriax, B.-C., Jagemann, B., Roth, E., Windler, E., Schulze Zur Wiesch, J., Lohse, A. W., & Kluwe, J. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease is associated with excessive

calorie intake rather than a distinctive dietary pattern. *Medicine*, 95(23), e3887. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003887>

- Westerbacka, J., Lammi, K., Häkkinen, A.-M., Rissanen, A., Salminen, I., Aro, A., & Yki-Järvinen, H. (2005). Dietary fat content modifies liver fat in overweight nondiabetic subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(5), 2804–2809. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1983>
- Whittaker, J. (2023). High-protein diets and testosterone. *Nutrition and Health*, 29(2), 185–191. <https://doi.org/10.1177/02601060221132922>
- World Health Organization. (2021). *Obesity and overweight*. Erişim: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- World Health Organization. (2020). *Body mass index*. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
- World Health Organization. (2011). *Waist circumference and waist-hip ratio: Report of a WHO expert consultation*. Erişim: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Wijarnpreecha, K., Panjawatanan, P., Thongprayoon, C., Jaruvongvanich, V., & Ungprasert, P. (2018). Sarcopenia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 24(1), 12–17. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_237_17
- Wijarnpreecha, K., Thongprayoon, C., Edmonds, P. J., & Cheungpasitporn, W. (2016). Associations of sugar- and artificially sweetened soda with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 109(7), 461–466. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv172>
- Willett, W., Rockström, J., Loken, B., Springmann, M., Lang, T., Vermeulen, S., Garnett, T., Tilman, D., DeClerck, F., Wood, A., Jonell, M., Clark, M., Gordon, L. J., Fanzo, J., Hawkes, C., Zurayk, R., Rivera, J. A., De Vries, W., Majele Sibanda, L., ... Murray, C. J. L. (2019). Food in the anthropocene: The EAT-Lancet commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet (London, England)*, 393(10170), 447–492. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
- Williams, R. S., Heilbronn, L. K., Chen, D. L., Coster, A. C. F., Greenfield, J. R., & Samocha-Bonet, D. (2016). Dietary acid load, metabolic acidosis and insulin resistance—Lessons from cross-sectional and overfeeding studies in humans. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 35(5), 1084–1090. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.08.002>
- Wong, V. W.-S., Wong, G. L.-H., Chan, R. S.-M., Shu, S. S.-T., Cheung, B. H.-K., Li, L. S., Chim, A. M.-L., Chan, C. K.-M., Leung, J. K.-Y., Chu, W. C.-W., Woo, J., & Chan, H. L.-Y. (2018). Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 69(6), 1349–1356. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.011>
- Woolf, S. H., & Braveman, P. (2011). Where health disparities begin: the role of social and economic determinants—and why current policies may make matters worse. *Health Affairs*, 30(10), 1852–1859. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0685>
- Xia, Y., Zhang, S., Zhang, Q., Liu, L., Meng, G., Wu, H., Bao, X., Gu, Y., Sun, S., Wang, X., Zhou, M., Jia, Q., Song, K., Wu, Q., Niu, K., & Zhao, Y. (2020). Insoluble dietary fibre intake is associated with lower prevalence of newly-diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in

Chinese men: A large population-based cross-sectional study. *Nutrition & Metabolism*, 17(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0420-1>

- Xiao, M.-L., Lin, J.-S., Li, Y.-H., Liu, M., Deng, Y.-Y., Wang, C.-Y., & Chen, Y.-M. (2020). Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet is associated with lower presence of non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly adults. *Public Health Nutrition*, 23(4), 674–682. <https://doi.org/10.1017/S1368980019002568>
- Xie, R., & Liu, M. (2022). Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and degree of hepatic steatosis and bone mineral density. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 857110. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.857110>
- Xu, C., Markova, M., Seebeck, N., Loft, A., Hornemann, S., Gantert, T., Kabisch, S., Herz, K., Loske, J., Ost, M., Coleman, V., Klauschen, F., Rosenthal, A., Lange, V., Machann, J., Klaus, S., Grune, T., Herzig, S., Pivovarov-Ramich, O., & Pfeiffer, A. F. H. (2020). High-protein diet more effectively reduces hepatic fat than low-protein diet despite lower autophagy and FGF21 levels. *Liver International*, 40(12), 2982–2997. <https://doi.org/10.1111/liv.14596>
- Xu, M., Zhan, Y., Gao, G., Zhu, L., Wu, T., & Xin, G. (2024). Associations of five dietary indices with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and liver fibrosis among the United States population. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1446694. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1446694>
- Yamakado, M., Tanaka, T., Nagao, K., Imaizumi, A., Komatsu, M., Daimon, T., Miyano, H., Tani, M., Toda, A., Yamamoto, H., Horimoto, K., & Ishizaka, Y. (2017). Plasma amino acid profile associated with fatty liver disease and co-occurrence of metabolic risk factors. *Scientific Reports*, 7(1), 14485. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14974-w>
- Yamauchi, T., Nio, Y., Maki, T., Kobayashi, M., Takazawa, T., Iwabu, M., Okada-Iwabu, M., Kawamoto, S., Kubota, N., Kubota, T., Ito, Y., Kamon, J., Tsuchida, A., Kumagai, K., Kozono, H., Hada, Y., Ogata, H., Tokuyama, K., Tsunoda, M., ... Kadowaki, T. (2007). Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nature Medicine*, 13(3), 332–339. <https://doi.org/10.1038/nm1557>
- Yan, Y., Zhou, X., Guo, K., Zhou, F., & Yang, H. (2020). Use of chlorogenic acid against diabetes mellitus and its complications. *Journal of Immunology Research*, 2020, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2020/9680508>
- Yang, H., Zhang, T., Rayamajhi, S., Thapa, A., Du, W., Meng, G., Zhang, Q., Liu, L., Wu, H., Gu, Y., Zhang, S., Wang, X., Li, H., Zhang, J., Dong, J., Zheng, X., Cao, Z., Zhang, X., Dong, X., ... Niu, K. (2022). The longitudinal associations between sweet potato intake and the risk of non-alcoholic fatty liver disease: The TCLSIH cohort study. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 73(6), 809–820. <https://doi.org/10.1080/09637486.2022.2050997>
- Yaskolka Meir, A., Rinott, E., Tsaban, G., Zelicha, H., Kaplan, A., Rosen, P., Shelef, I., Youngster, I., Shalev, A., Blüher, M., Ceglarek, U., Stumvoll, M., Tuohy, K., Diotallevi, C., Vrhovsek, U., Hu, F., Stampfer, M., & Shai, I. (2021). Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: The DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut*, 70(11), 2085–2095. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323106>
- Yazihan, N. (2020). Serum zinc level and dietary zinc intake status in non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis and systematic review. *Hepatology Forum*. <https://doi.org/10.14744/hf.2020.2020.0006>
- Yilmaz, Y. (2012). Review article: Non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis – clinical and molecular crosstalk. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 36(4), 345–352. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05196.x>

- Yin, C., Li, Z., Xiang, Y., Peng, H., Yang, P., Yuan, S., Zhang, X., Wu, Y., Huang, M., & Li, J. (2021). Effect of intermittent fasting on non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 8, 709683. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.709683>
- Yokoyama, Y., Levin, S. M., & Barnard, N. D. (2017). Association between plant-based diets and plasma lipids: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 75(9), 683–698. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux030>
- Yoo, E. R., Kim, D., Vazquez-Montesino, L. M., Escobar, J. A., Li, A. A., Tighe, S. P., Fernandes, C. T., Cholaneril, G., & Ahmed, A. (2020). Diet quality and its association with nonalcoholic fatty liver disease and all-cause and cause-specific mortality. *Liver International*, 40(4), 815–824. <https://doi.org/10.1111/liv.14374>
- Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., & Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(1), 11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
- Younossi, Z. M., Golabi, P., Paik, J. M., Henry, A., Van Dongen, C., & Henry, L. (2023a). The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review. *Hepatology*, 77(4), 1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>
- Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(1), 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- Younossi, Z. M., Zelber-Sagi, S., Henry, L., & Gerber, L. H. (2023b). Lifestyle interventions in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 20(11), 708–722. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00800-4>
- Younossi, Z., Tacke, F., Arrese, M., Chander Sharma, B., Mostafa, I., Bugianesi, E., Wai-Sun Wong, V., Yilmaz, Y., George, J., Fan, J., & Vos, M. B. (2019). Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 69(6), 2672–2682. <https://doi.org/10.1002/hep.30251>
- Yuan, M., He, J., Hu, X., Yao, L., Chen, P., Wang, Z., Liu, P., Xiong, Z., Jiang, Y., & Li, L. (2024). Hypertension and NAFLD risk: Insights from the NHANES 2017–2018 and mendelian randomization analyses. *Chinese Medical Journal*, 137(4), 457–464. <https://doi.org/10.1097/CM9.00000000000002753>
- Yun, K. E., Nam, G. E., Lim, J., Park, H. S., Chang, Y., Jung, H.-S., Kim, C.-W., Ko, B.-J., Chung, E. C., Shin, H., & Ryu, S. (2016). Waist gain is associated with a higher incidence of nonalcoholic fatty liver disease in korean adults: a cohort study. *PLOS ONE*, 11(7), e0158710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158710>
- Zarghamravanbakhsh, P., Frenkel, M., & Poretsky, L. (2021). Metabolic causes and consequences of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism Open*, 12, 100149. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100149>
- Zein, C. O., Unalp, A., Colvin, R., Liu, Y.-C., & McCullough, A. J. (2011). Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 54(4), 753–759. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.040>

- Zelber-Sagi, S., Ivancovsky-Wajcman, D., Fliss Isakov, N., Webb, M., Orenstein, D., Shibolet, O., & Kariv, R. (2018). High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Journal of Hepatology*, 68(6), 1239–1246. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.015>
- Zelber-Sagi, S., Nitzan-Kaluski, D., Goldsmith, R., Webb, M., Blendis, L., Halpern, Z., & Oren, R. (2007). Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A population based study. *Journal of Hepatology*, 47(5), 711–717. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.06.020>
- Zelber-Sagi, S., Salomone, F., & Mlynarsky, L. (2017). The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 37(7), 936–949. <https://doi.org/10.1111/liv.13435>
- Zeng, J., Yang, R.-X., Sun, C., Pan, Q., Zhang, R.-N., Chen, G.-Y., Hu, Y., & Fan, J.-G. (2020). Prevalence, clinical characteristics, risk factors, and indicators for lean Chinese adults with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 26(15), 1792–1804. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i15.1792>
- Zeybel, M., Mann, D. A., & Mann, J. (2013). Epigenetic modifications as new targets for liver disease therapies. *Journal of Hepatology*, 59(6), 1349–1353. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.039>
- Zhang, F., Zhao, S., Yan, W., Xia, Y., Chen, X., Wang, W., Zhang, J., Gao, C., Peng, C., Yan, F., Zhao, H., Lian, K., Lee, Y., Zhang, L., Lau, W. B., Ma, X., & Tao, L. (2016). Branched Chain Amino Acids Cause Liver Injury in Obese/Diabetic Mice by Promoting Adipocyte Lipolysis and Inhibiting Hepatic Autophagy. *EBioMedicine*, 13, 157–167. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.10.013>
- Zhang, S., Yan, Y., Meng, G., Zhang, Q., Liu, L., Wu, H., Gu, Y., Wang, X., Zhang, J., Sun, S., Wang, X., Zhou, M., Jia, Q., Song, K., Borné, Y., Qi, L., Chen, Y., & Niu, K. (2023). Protein foods from animal sources and risk of nonalcoholic fatty liver disease in representative cohorts from North and South China. *Journal of Internal Medicine*, 293(3), 340–353. <https://doi.org/10.1111/joim.13586>
- Zhang, X., Coker, O. O., Chu, E. S., Fu, K., Lau, H. C. H., Wang, Y.-X., Chan, A. W. H., Wei, H., Yang, X., Sung, J. J. Y., & Yu, J. (2021). Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites. *Gut*, 70(4), 761–774. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319664>
- Zhang, X., Daniel, C. R., Soltero, V., Vargas, X., Jain, S., Kanwal, F., Thrift, A. P., & Balakrishnan, M. (2024). A study of dietary patterns derived by cluster analysis and their association with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease severity among hispanic patients. *The American Journal of Gastroenterology*, 119(3), 505–511. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002508>
- Zheng, X., Dai, W., Chen, X., Wang, K., Zhang, W., Liu, L., & Hou, J. (2015). Caffeine reduces hepatic lipid accumulation through regulation of lipogenesis and ER stress in zebrafish larvae. *Journal of Biomedical Science*, 22(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0206-3>
- Zhu, N., Wang, X., Zhu, H., & Zheng, Y. (2024a). Blood cell parameters and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive mendelian randomization study. *BMC Medical Genomics*, 17(1), 102. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01879-7>

- Zhu, W., Zhou, Y., Tsao, R., Dong, H., & Zhang, H. (2022). Amelioratory effect of resistant starch on non-alcoholic fatty liver disease via the gut-liver axis. *Frontiers in Nutrition*, 9, 861854. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.861854>
- Zhu, Y., Wang, L., Lin, L., Huo, Y., Wan, Q., Qin, Y., Hu, R., Shi, L., Su, Q., Yu, X., Yan, L., Qin, G., Tang, X., Chen, G., Wang, S., Lin, H., Wu, X., Hu, C., Li, M., ... Lu, J. (2024b). The association between educational attainment and the risk of nonalcoholic fatty liver disease among chinese adults: findings from the REACTION Study. *Gut and Liver*, 18(4), 719–728. <https://doi.org/10.5009/gnl230220>
- Zhu, Y., Yang, H., Zhang, Y., Rao, S., Mo, Y., Zhang, H., Liang, S., Zhang, Z., & Yang, W. (2023). Dietary fiber intake and non-alcoholic fatty liver disease: The mediating role of obesity. *Frontiers in Public Health*, 10, 1038435. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1038435>
- Zolfaghari, H., Askari, G., Siassi, F., Feizi, A., & Sotoudeh, G. (2016). Intake of nutrients, fiber, and sugar in patients with nonalcoholic fatty liver disease in comparison to healthy individuals. *International Journal of Preventive Medicine*, 7(1), 98. <https://doi.org/10.4103/2008-7802.188083>



EKLER

Ek-1. Etik Kurul Raporu

**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

04.10.2022

Sayı : 70904504/ 177
Konu :

Sayın
Prof.Dr.Nurcan YABANCI AYHAN

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz,
"Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Şiddetine Göre Diyete Bağlı Risk Faktörlerinin
Değerlendirilmesi" adlı çalışmaya ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA
Tel : (242)249 69 54
Faks : (242) 249 69 03
e-posta : etik@akdeniz.edu.tr

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI		Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:		Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat
	TELEFON		No: A1-05 Kampüsü /ANTALYA
	FAKS		0 (242) 249 69 54
	E-POSTA		0 (242) 249 69 03
ETİK KURUL KODU	etik@akdeniz.edu.tr		2012-KAEK-20
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI		
	Prof.Dr.Nurcan YABANCI AYHAN		
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Şiddetine Göre Diyete Bağlı Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi		
	Karar No:KAEK- 168	Tarih: 16.03.2022	
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığna oy birliği ile karar verilmiştir.		

Turgut ALTAN

Ek 2. Gönüllü Onam Formu



ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- Araştırmanın Adı: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Şiddetine göre Diyete Bağlı Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi
- Araştırmanın İçeriği: Çalışma kapsamında, karaciğer yağlanması olan kişilerin beslenme alışkanlıkları ve vücut ölçümleri saptanarak bunların karaciğer yağlanması ile olan ilişkisi değerlendirilecektir.
- Araştırmanın Amacı: Karaciğer yağlanması olan kişilerde hastalığı etkileyen beslenmeyle ilişkili risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmaktadır.
- Araştırmanın Nedeni:
☐ Bilimsel araştırma
☒ Tez çalışması
- Araştırmanın Öngörülen Süresi: 2 yıl
- Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 128
- Araştırmada İzlenecek DeneySEL İşlemler:
Çalışma kapsamında kan alma, biyopsi, ilaç veya besin takviyesi gibi hiçbir müdahale uygulanmayacaktır. Araştırmacı, çalışmaya katılmaya rıza gösteren kişilerle yüz yüze görüşerek yaş ve eğitim durumu gibi genel bilgileri, beslenme alışkanlıklarını sorgulayacak ve çeşitli vücut ölçümlerini toplayacaktır.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşılabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Çalışma hiçbir müdahale gerektirmediğinden herhangi bir risk veya rahatsızlık barındırmamaktadır.

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar: Beslenme alışkanlıkları ve diyet karaciğer yağlanmasının gelişmesinde önemli bir risk faktörüdür. Bu çalışma, diyetle ilişkili olan farklı risk faktörlerinin karaciğer yağlanmasıyla ilişkili araştırmaktadır ve hastalığın tedavisinde veya önlenmesinde uygulanacak diyet yaklaşımlarının belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile hakların konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Caner

5. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Prof.Dr.Nurcan YABANCI AYHAN tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.



8. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

9. Gizlilik:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

Ek 3. Anket Formu

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI ŞİDDETİNE GÖRE DİYETE BAĞLI RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI

1.GENEL BİLGİLER

Anket Numarası:

Grup: ☐ NAFLD (Grade 1 ☐, grade 2 ☐, grade 3 ☐)

Doğum Tarihi:/...../.....

Cinsiyet: ☐ Erkek ☐ Kadın

Medeni Durum: ☐ Bekar ☐ Evli

Meslek: ☐ Çalışmıyor ☐ Memur ☐ İşçi ☐ Serbest Meslek ☐ Emekli ☐ Ev hanımı ☐ Öğrenci

Diğer:

Öğrenim Durumu: ☐ Okuryazar ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Lisans ☐ Lisansüstü

Sigara: ☐ Evet ☐ Hayır

Alkol: ☐ Evet ☐ Hayır, Miktar:

Eşlik Eden Hastalıklar:

2.BESLENME ALIŞKANLIKLARI

2.1.Diyet yapıyor musunuz? ☐ Evet ☐ Hayır

2.2.Öğün Tüketim Sıklığı

Öğün	Hiç	Her gün	Haftada 1-2	Haftada 3-4	Haftada 5-6
Kahvaltı					
Öğle					
Akşam					
Kuşluk					
İkindi					
Gece					

2.3.Besin Tüketim Sıklığı Anketi

Besin Grubu	Miktar	Günde 2-3	Günde 1	Haftada 5-6	Haftada 2-4	Haftada 1	Ayda 1-3	Ayda 1'den az	Hiç
Et, Yumurta, Kurubaklagil									
Yumurta									
Dana eti									
Koyun eti									
Tavuk eti (Göğüs)									
Tavuk eti (baget)									
Tavuk eti (but)									
Tavuk eti (derili)									
Hindi eti									
Balık									
Deniz Ürünleri									
Sucuk									
Salam									
Sosis									
Pastırma									
Sakatatlar									
Nohut									
Kuru fasulye									
Mercimek (Yeşil/kırmızı)									
Fındık									
Ceviz									
Badem									
Kaju									
Ay çekirdeği									
Kabak çekirdeği									
Yer fıstığı									
Antep fıstığı									
Diğer									
Süt ve Ürünleri									
Süt									
Yoğurt									
Ayran									
Kefir									
Beyaz peynir									
Kaşar peyniri									
Keçi peyniri									
Çökelek/lor									
Krem peynir									
Diğer									
Taze Sebze-Meyve									
Yeşil yapraklı									
Havuç									
Bezelye									
Pırasa									

Kırmızı biber									
Yeşil biber									
Kereviz									
Besin Grubu	Miktar	Günde 2-3	Günde 1	Haftada 5-6	Haftada 2-4	Haftada 1	Ayda 1-3	Ayda 1'den az	Hiç
Patlıcan									
Taze fasulye									
Ispanak									
Kabak									
Lahana									
Karnabahar									
Semizotu									
Pazı									
Bamya									
Patates									
Diğer sebzeler									
Elma									
Muz									
Portakal									
Mandalina									
Çilek									
Kivi									
Armut									
Üzüm									
Kavun									
Karpuz									
Diğer									
Ekmek ve Tahıllar									
Beyaz Ekmek									
Kepekli ekmek									
Tarhana									
Pirinç									
Bulgur									
Tam buğday ekmeği									
Yufka-bazlama									
Simit									
Makarna									
Pasta									
Bisküvi									
Pizza									
Pide									
Kahvaltılık gevrekler									
Yağ ve Şeker									
Şeker									
Bal, reçel									
Çikolata									
Lokum									
Hamut tatlıları									
Sütlü tatlılar									
Sıvı yağ									
Zeytinyağı									
Tereyağı									
Kuyruk yağı/iç									

yağı									
Margarin									
Cips									
Besin Grubu	Miktar	Günde 2-3	Günde 1	Haftada 5-6	Haftada 2-4	Haftada 1	Ayda 1-3	Ayda 1'den az	Hiç
Kraker									
Mayonez									
İçecekler									
Çay									
Gazlı içecekler									
Meyve suyu									
Maden suyu									
Filtre kahve									
Türk kahvesi									
Diğerleri									
Döner									
Hamburger									
Kızarmış tavuk parçaları									

3.ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE KAN BULGULARI

Antropometrik Ölçümler		Kan Bulguları	
Vücut Ağırlığı (kg)		Plazma glukoz	
Boy uzunluğu (cm)		Trigliserit	
Bel çevresi (cm)		LDL kolesterol	
Kalça çevresi (cm)		Toplam kolesterol	
Boyun çevresi (cm)		HDL kolesterol	
		ALT	
		Ferritin	
		Hemoglobin	
		TSH	
		T3	
		T4	

4.Fiziksel Aktivite

ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİ (KISA)

İnsanların günlük hayatlarının bir parçası olarak yaptıkları fiziksel aktivite tiplerini bulmayla ilgileniyoruz. Sorular son 7 gün içerisinde fiziksel olarak harcanan zamanla ilgili olarak sorulacaktır. Lütfen yaptığınız aktiviteleri düşünün; işte, evde, bir yerden bir yere giderken, boş zamanlarınızda yaptığınız spor, egzersiz veya eğlence aktiviteleri.

Son 7 günde yaptığınız şiddetli aktiviteleri düşünün. Şiddetli fiziksel aktiviteler zor fiziksel efor yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız bu aktiviteleri düşünün.

1. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız? Haftada__gün

☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → (3.soruya gidin.)

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ____ saat

Günde ____ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Orta dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

3. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

Yürüme

hariç.

Haftada__gün

☐ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (5.soruya gidin.)

4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ____ saat

Günde ____ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5. Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Haftada ____gün

☐ Yürümedim. → (7.soruya gidin.)

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz? Günde ____ saat

Günde ____ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Son soru, geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dâhildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Geçen 7 gün içerisinde, günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Günde ____ saat

Günde ____ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Ek 4. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Kan Bulguları Referans Aralıkları

Kan Bulgusu	Referans Aralık
Glukoz (mg/dL)	74-106
Trigliserit (mg/dL)	<150
LDL-K (mg/dL)	<100
HDL-K (mg/dL)	Erkek: 35-55, Kadın: 45-65
Toplam kolesterol (mg/dL)	<200
ALT (U/L)	<41
Ferritin (µg/L)	13-150
Hemoglobin (g/dL)	12-16
TSH (mIU/L)	0,27-4,2
T3 (ng/L)	2,01-4,42
T4 (ng/dL)	0,93-1,71

Ek 5-Türkiye Beslenme Rehberi-2022'ye Göre Enerji, Makro ve Mikro Besin Öğelerinin Yeterli Alım Düzeyleri

Yetişkin erkekler için fiziksel aktivite düzeyine göre ortalama enerji gereksinimi

Yaş (yıl)	Persentil	Boy uzunluğu persentil değerleri ³ (cm)	BKİ=22 kg/m ² Vücut Ağırlığı ³ (kg)	Dinlenme Enerji Harcaması ⁴ (kkal/gün)	Toplam Enerji Harcaması (kkal/gün) ²			
					Az Aktif (PAL=1.4) ⁵	Orta Aktif (PAL=1.6) ⁵	Aktif (PAL=1.8) ⁵	Çok Aktif (PAL=2.0)
18-29	5.	162	57.4	1442	2018	2307	2595	2883
	25.	170	63.6	1557	2180	2491	2803	3114
	50.	173	65.8	1599	2239	2558	2878	3198
	75.	178	69.7	1671	2339	2673	3007	3341
	95.	185	75.3	1772	2481	2835	3190	3544
30-39	5.	161	57.0	1381	1934	2210	2486	2762
	25.	168	61.7	1470	2058	2352	2646	2940
	50.	172	65.1	1532	2145	2452	2758	3065
	75.	177	68.9	1603	2244	2565	2885	3206
	95.	184	74.5	1704	2386	2727	3067	3408
40-49	5.	159	55.9	1360	1904	2176	2448	2720
	25.	166	60.6	1449	2029	2319	2608	2898
	50.	171	64.3	1518	2126	2429	2733	3037
	75.	175	67.6	1579	2211	2526	2842	3158
	95.	183	73.7	1689	2365	2703	3041	3379
50-59	5.	158	54.9	1341	1877	2146	2414	2682
	25.	164	59.2	1422	1991	2275	2559	2844
	50.	169	62.5	1484	2077	2374	2670	2967
	75.	173	65.8	1546	2165	2474	2783	3093
	95.	180	71.3	1646	2304	2634	2963	3292
60-69	5.	157	53.9	1205	1687	1928	2169	2410
	25.	162	57.7	1279	1790	2046	2302	2558
	50.	166	60.6	1334	1867	2134	2400	2667
	75.	172	65.1	1417	1984	2267	2550	2834
	95.	177	69.0	1490	2086	2384	2682	2980

Yetişkin erkekler için fiziksel aktivite düzeyine göre ortalama enerji gereksinimi

Yaş (yıl)	Persentil	Boy uzunluğu persentil değerleri ² (cm)	BKİ=22 kg/m ² Vücut Ağırlığı ³ (kg)	Dinlenme Enerji Harcaması ⁴ (kcal/gün)	Toplam Enerji Harcaması (kcal/gün) ²			
					Az Aktif (PAL=1.4) ⁵	Orta Aktif (PAL=1.6) ⁵	Aktif (PAL=1.8) ⁵	Çok Aktif (PAL=2.0)
18-29	5.	150	49.5	1152	1612	1843	2073	2303
	25.	155	52.9	1217	1704	1947	2191	2434
	50.	159	55.9	1276	1786	2041	2296	2551
	75.	164	58.8	1331	1863	2129	2396	2662
	95.	169	62.8	1406	1969	2250	2531	2813
30-39	5.	148	48.5	1130	1582	1808	2034	2260
	25.	155	52.5	1194	1671	1910	2148	2387
	50.	159	55.3	1236	1730	1977	2224	2472
	75.	163	58.5	1284	1798	2055	2312	2569
	95.	169	62.9	1351	1892	2162	2432	2703
40-49	5.	147	47.5	1115	1561	1784	2007	2230
	25.	153	51.2	1172	1641	1875	2110	2344
	50.	156	53.5	1209	1693	1934	2176	2418
	75.	161	57.0	1263	1768	2020	2273	2525
	95.	167	61.4	1328	1859	2125	2391	2656
50-59	5.	145	46.2	1094	1531	1750	1969	2188
	25.	151	50.2	1156	1619	1850	2081	2313
	50.	155	52.9	1198	1678	1917	2157	2397
	75.	160	56.3	1252	1752	2003	2253	2503
	95.	166	60.6	1317	1844	2107	2371	2634
60-69	5.	143	44.8	970	1358	1552	1746	1940
	25.	150	49.5	1041	1458	1666	1875	2083
	50.	153	51.6	1073	1502	1717	1931	2146
	7.	157	54.2	1111	1556	1778	2000	2222
	95.	163	58.5	1173	1643	1877	2112	2347

Karbonhidrat ve Posa için Yeterli Alım Miktarları

	Yaş (yıl) ve Cinsiyet	CHO ¹ (g)	Posa/Lif (g)
Kadın Erkek	18-50	130	25
	51-64	130	25
	18-50	130	25
	51-64	130	25

Protein İçin Önerilen Yeterli Alım Miktarları

Yaş (yıl)		Vücut Ağırlığı ¹ (kg)	Protein Kalitesi (DIAAS=100) ² Diyetle Alınması Öngörülen Miktar (RDA/PRI) ^{3, 4}		Türkiye Ortalama Diyeti (DIAAS=83) ² için Hesaplanmış Yeterli Alım Miktarı (g/gün) ⁵		Türkiye Ortalama Diyeti Protein Referans Alım Aralığı (%)	
			(g/kg/ gün)	(g/gün)	(g/kg/gün)	(g/gün)	Alt Sınır ⁶ (Referans Protein/ Enerji Oranı)	Üst Sınır ⁷ (97.5 persentil)
ERKEK	18	63.8	0.83	53.0	1.04	66.4	9.7	20.3
	19-29	71.9	0.83	59.7	1.04	74.8	10.1	19.6
	30-39	78.9	0.83	65.5	1.04	82.1	11.0	22.4
	40-49	79.0	0.83	65.6	1.04	82.2	11.0	22.1
	50-59	78.4	0.83	65.1	1.04	81.5	11.1	21.0
	60-69	76.8	0.83	63.7	1.04	79.9	11.9	22.2
	>70	74.1	0.83	61.5	1.04	77.1	11.8	23.1
KADIN	18	57.0	0.83	47.3	1.04	59.3	10.2	18.6
	19-29	60.0	0.83	49.8	1.04	62.4	10.8	20.4
	30-39	67.6	0.83	56.1	1.04	70.3	11.9	20.0
	40-49	74.0	0.83	61.4	1.04	77.0	12.7	22.3
	50-59	75.6	0.83	62.7	1.04	78.6	12.9	21.7
	60-69	76.2	0.83	63.2	1.04	79.2	14.0	21.3
	>70	67.9	0.83	56.4	1.04	67.9	13.4	21.6

Vitamin ve Mineraller için Önerilen Günlük Yeterli Alım Miktarları

Yaş (yıl) ve Cinsiyet	A vitamini ¹ (mcg)	B ₆ vitamini (mg)	B ₁₂ vitamini ² (mcg)	C vitamini ³ (mg)	D vitamini ⁴ (mcg)	E vitamini ⁵ (mg)	K vitamini (mcg)	Folat ⁶ (mcg)	Niasin ⁷ (mg/1000kcal)	Tiamin (mg)/1000 kkal	Riboflavin (mg)	Biotin (mcg)	Pantotenik asit (mg)
Referans değer	PRI	PRI	AI	PRI	AI	AI	AI	PRI	PRI	PRI	PRI	AI	AI
Erkek													
18	750	1.7	4	110	15	13	70	330	6.6	0.4	1.6	40	5
19-50	750	1.7	4	110	15	13	70	330	6.6	0.4	1.6	40	5
51-64	750	1.7	4	110	15	13	70	330	6.6	0.4	1.6	40	5
65-70	750	1.7	4	110	15	13	70	330	6.6	0.4	1.6	40	5
Kadın													
18	650	1.6	4	95	15	11	70	330	6.6	0.4	1.6	40	5
19-50	650	1.6	4	95	15	11	70	330	6.6	0.4	1.6	40	5
51-64	650	1.6	4	95	15	11	70	330	6.6	0.4	1.6	40	5
65-70	650	1.6	4	95	15	11	70	330	6.6	0.4	1.6	40	5
Yaş (yıl) ve Cinsiyet	Kalsiyum ¹ (mg)	Demir ² (mg)	Bakır (mg)	Magnezyum (mg)	Fosfor (mg)	Sodyum (g)	Potasyum (mg)	Selenyum (mcg)	Çinko ^{3,7} (mg)	İyot (mcg)	Flor (mg)	Manganez (mg)	Molibden (mcg)
Referans değer	PRI	PRI	AI	AI	AI	AI	AI	AI	PRI	AI	AI	AI	AI
Erkek													
18	1000	11	1.6	350	550	2	3500	70	9.4-16.3 ⁵	150	3.4	3	65
19-50	950-1000 ¹	11	1.6	350	550	2	3500	70	9.4-16.3 ⁵	150	3.4	3	65
51-64	950	11	1.6	350	550	2	3500	70	9.4-16.3 ⁵	150	3.4	3	65
65-70	950	11	1.6	350	550	2	3500	70	9.4-16.3 ⁵	150	3.4	3	65
Kadın													
18	1000	11-16 ²	1.3	300	550	2	3500	70	7.5-12.7 ⁵	150	2.9	3	65
19-50	950-1000 ¹	11-16 ²	1.3	300	550	2	3500	70	7.5-12.7 ⁵	150	2.9	3	65
51-64	950	11	1.3	300	550	2	3500	70	7.5-12.7 ⁵	150	2.9	3	65
65-70	950	11	1.3	300	550	2	3500	70	7.5-12.7 ⁵	150	2.9	3	65