





**T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
HAMİDİYE SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ  
YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA  
ARALIKLI AÇLIĞIN ETKİLERİ**

**TUĞÇE ÖZLÜ KARAHAAN**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ.DR. ELVAN YILMAZ AKYÜZ**

**BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI  
BESLENME VE DİYETETİK DOKTORA PROGRAMI**

**DOKTORA TEZİ  
OCAK/2024**

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimi tamamlamamda büyük emekleri olan, tez çalışmamın tüm süreçlerinde bilgi ve tecrübesiyle bana ışık tutan, her soruma sabırla yanıt veren ve desteğini benden hiç esirgemeyen çok değerli tez danışmanım Doç. Dr. Elvan YILMAZ AKYÜZ'e,

Tez çalışmamın tüm aşamalarında bilgi birikimi ve donanımı ile bana yol gösteren, kan analizlerini yaptığımız değerli hocam Prof. Dr. Fatih EREN'e,

Tez çalışmam kapsamında hastalara ulaşma fırsatını bana sağlayan, akademik gelişimimde emekleri çok büyük olan değerli hocam Prof. Dr. Yusuf YILMAZ'a,

Tez izleme komitesinde olup tüm fikirleri ile çalışmaya destek olan Doç. Dr. Fatih ÖZBEY ve Dr. Öğr. Üyesi Tuba KAYAN TAPAN'a,

Bu süreçte bir an olsun desteğini benden esirgemeyen, umutsuzluğa kapıldığım zamanlarda tüm sabrı ile yanımda olup bana güç veren biricik eşim, hayat arkadaşım Bilal KARAHAN'a,

Hayatım boyunca maddi ve manevi anlamda her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili ailem Arif ÖZLÜ, Cemile ÖZLÜ, Özgür ÖZLÜ, Selen ARLI ÖZLÜ'ye,

Tez çalışmamın tüm aşamalarında desteklerini üzerimde hissettiğim canım arkadaşlarım Bilge MERAL KOÇ ve Emre Batuhan KENGER'e,

Doktora eğitimim süresince beni maddi yönden destekleyen TÜBİTAK 2211-A Genel Yurt İçi Doktora Burs Programı'na,

Tez çalışmamı maddi olarak destekleyen (Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı A Grubu Acil Ar-Ge Proje Destek Programı 24172 no'lu proje) Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı'na,

Teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	ix
ÖZET .....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI .....	3
2.1.1. Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı .....	3
2.1.2. Hastalığın İsim Değişimi - NAFLD'den MAFLD'ye Geçiş .....	4
2.1.3. Prevalansı.....	7
2.1.4. Patogenezi.....	8
2.1.5. Risk Faktörleri.....	10
2.1.6. Tedavi.....	13
2.2. METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE OTOFAJİ .....	16
2.2.1. Otofaji Tanımı.....	16
2.2.2. Otofaji ve Sağlık İlişkisi .....	18
2.2.3. Otofajinin Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığındaki Yeri ve Önemi.....	19
2.3. METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE ARALIKLI AÇLIK .....	20
2.3.1. Aralıklı Açlık Tanımı ve Modelleri .....	20
2.3.2. Aralıklı Açlık ve Sağlık Etkileri .....	21
2.3.3. Aralıklı Açlık ve Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	22
2.3.4. Aralıklı Açlık ve Sağlık Etkileri Arkasındaki Mekanizmalar .....	23
2.3.5. Aralıklı Açlık ve Otofaji.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28

3.1. ÇALIŞMA ÖRNEKLEMİ VE DİZAYNI .....	28
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ .....	30
3.2.1. Katılımcıların Genel Özellikleri ve Beslenme Alışkanlıkları.....	30
3.2.3. Antropometrik Ölçümler .....	30
3.2.4. Biyokimyasal Parametreler .....	30
3.2.5. Transient Elastografi Yöntemi (FibroScan®).....	32
3.2.6. Diyet Tedavisi .....	33
3.2.7. Diyet Müdahalesinin Değerlendirilmesi ve Takibi .....	34
3.3. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ .....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA .....	52
5.1. DİYET GRUPLARININ ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	52
5.2. DİYET GRUPLARININ KARACİĞER YAĞLANMA VE FİBROZİS ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	54
5.3. DİYET GRUPLARININ SERUM FGF-21 VE OTOFAJİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	56
5.4. DİYET GRUPLARININ DİĞER BİYOKİMYASAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ .....	57
5.4. DİYET GRUPLARININ ENERJİ VE BESİN ÖGESİ ALIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ .....	59
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	62
KAYNAKLAR .....	67
EKLER.....	78

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 4. 1:</b> Hastaların genel özellikleri.....	35
<b>Tablo 4. 2:</b> Hastaların beslenme alışkanlıkları.....	36
<b>Tablo 4. 3:</b> Hastaların yaş ve antropometrik ölçümleri.....	37
<b>Tablo 4. 4:</b> Hastaların müdahale öncesi biyokimyasal bulguları.....	38
<b>Tablo 4. 5:</b> Hastaların müdahale öncesi günlük enerji ve besin ögesi alımları.....	39
<b>Tablo 4. 6:</b> Hastaların müdahale öncesi fibrozis ve yağlanma miktarları.....	40
<b>Tablo 4. 7:</b> Hastaların müdahale sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	41
<b>Tablo 4. 8:</b> Hastaların müdahale sonrası biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması ..	42
<b>Tablo 4. 9:</b> Hastaların müdahale sonrası günlük enerji ve besin ögesi alım düzeylerinin karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 4. 10:</b> Hastaların müdahale sonrası fibrozis ve yağlanma miktarlarının karşılaştırılması.....	45
<b>Tablo 4. 11:</b> Grupların müdahale sonrası antropometrik ölçüm değişimlerinin karşılaştırılması.....	46
<b>Tablo 4. 12:</b> Grupların müdahale sonrası biyokimyasal ölçüm değişimlerinin karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 4. 13:</b> Grupların müdahale sonrası enerji ve besin ögesi değişimlerinin karşılaştırılması.....	48
<b>Tablo 4. 14:</b> Grupların müdahale sonrası fibrozis ve yağlanma değişimlerinin karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo 4. 15:</b> Müdahale sonrası vücut ağırlık kaybı yüzdeleriyle biyokimyasal ve karaciğer yağlanma ve fibrozis değişimleri arasındaki ilişki.....	50
<b>Tablo 4. 16:</b> Hastaların diyet memnuniyet ölçeği puanlarının değerlendirilmesi.....	51

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2. 1:** Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı tanı kriterleri..... 6
- Şekil 2. 2:** İkili kombine etiyojili hastalar için tanı kriterleri ..... 7
- Şekil 3. 1:** Çalışmanın genel planı.....29



## SİMGELER VE KISALTMALAR

**AASLD:** Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği

**AISF:** İtalyan Karaciğer Araştırmaları Derneği

**ALT:** Alanin Aminotransferaz

**AMPK:** AMP İle Aktive Olan Kinaz

**AST:** Aspartat Aminotransferaz

**ATG:** Otofaji İlişkili Protein

**BeBİS:** Beslenme Bilgi Sistemi

**BKİ:** Beden Kütle İndeksi

**CAP:** Kontrollü Atenüasyon Parametresi

**CRP:** C-reaktif protein

**EASL:** Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği

**ELISA:** Enzime Bağlı İmmünoSORBAN Yöntemi

**FGF:** Fibroblast Büyüme Faktörü

**GCKR:** Glukokinaz Regülatörü

**GGT:** Gama Glutamil Transferaz

**HBA1C:** Glikozillenmiş Hemoglobin

**HDL:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein

**HSC:** Hepatik Stellat Hücre

**IL:** İnterlökin

**IQR/MED:** Çeyrekler Arası Açıklık / Medyan Değeri

**IQR:** Çeyrekler Arası Açıklık

**LC3:** Mikrotübülle İlişkili Protein 1 Hafif Zincir-3

**LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein

**LSM:** Karaciğer Sertlik Ölçüsü

**MAFLD:** Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı

**MBOAT7:** Membrana Bağlı O-Asiltransferaz Bölge İçeren 7

**MetS:** Metabolik Sendrom

**MTOR:** Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi

**NAFL:** Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer

**NAFLD:** Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı

**NASH:** Alkole Bağlı Olmayan Steatohepatit

**NF-kB:** nükleer faktör-kB

**NICE:** İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü

**PNPLA3:** Patatin Benzeri Fosfolipaz Alanı İçeren Protein 3

**PPAR:** Peroksizom Proliferatör İle Aktive Edilen Reseptör

**SIRT 1:** Sirtuin 1

**SNP:** Tek Nükleotid Polimorfizm

**T2DM:** Tip 2 Diyabet Hastalığı

**TM6SF2:** Transmembran 6 Süper Aile 2

**TNF:** Tümör Nekroz Faktörü

# METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞINDA ARALIKLI AÇLIĞIN ETKİLERİ

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda fazla kilolu veya obez metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalarında (MAFLD) aralıklı açlığın antropometrik ölçümler, fibroblast büyüme faktörü (FGF)-21 ve otofaji belirteçlerinden otofaji ilişkili protein (ATG)-5 ve BECLIN-1 seviyeleri ile karaciğer yağlanma ve fibrozis düzeylerine olan etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya MAFLD tanısı almış 48 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan 22'si 8 hafta boyunca ideal ağırlıkları başına günlük 22-25 kalori enerji içeren bir diyet tedavisi (enerji kısıtlı diyet grubu), 26'sı ise aynı beslenme müdahalesine ek olarak 16:8 modelini uygulamıştır (enerji+zaman kısıtlı diyet grubu). Hastaların karaciğer yağlanma ve hasar miktarları transient elastografi yöntemi ile FibroScan® cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Serum FGF-21, BECLIN-1 ve ATG-5 analizleri enzime bağlı immünosorban yöntemi (ELISA) ile belirlenmiştir. Tüm verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 paket programında yapılmıştır.

**Bulgular:** Her iki grupta yer alan hastaların 8 hafta sonunda antropometrik ölçümlerinde, FGF-21 seviyelerinde, karaciğer yağlanma ve fibrozis düzeylerinde iyileşmeler saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Antropometrik ölçümler, karaciğer yağlanma göstergesi kontrollü atenüasyon parametresi (CAP) ve FGF-21 seviyelerindeki değişiklik enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda daha fazla bulunmuştur ( $p<0,05$ ). ATG-5 düzeylerinde sadece enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda artış göstermiştir ( $p<0,05$ ). BECLIN-1 seviyeleri ise her iki grupta anlamlı bir değişiklik göstermemiştir ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Aralıklı açlık uygulamasının FGF-21 ve ATG-5 seviyelerini etkileyerek MAFLD yönetiminde etkili olabileceği belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Aralıklı Açlık, Fibroblast Büyüme Faktörü 21, Otofaji, Yağlı Karaciğer, Zaman Kısıtlı Beslenme

# EFFECTS OF INTERMITTENT FASTING IN METABOLIC DYSFUNCTION ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

## ABSTRACT

**Aim:** In our study, we aimed to determine the effect of intermittent fasting on anthropometric measurements, fibroblast growth factor (FGF)-21, autophagy-related protein (ATG)-5 and BECLIN-1 levels, and liver fat and fibrosis levels in overweight or obese patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD).

**Materials and Methods:** The study included 48 patients diagnosed with MAFLD. Twenty-two patients received a dietary treatment of 22-25 calories of energy per ideal weight per day (energy-restricted diet group) and 26 patients received the same nutritional intervention plus the 16:8 model (energy+time-restricted diet group) for 8 weeks. The amounts of liver steatosis and fibrosis were determined by transient elastography using FibroScan® device. Serum FGF-21, BECLIN-1 and ATG-5 were analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical analysis of all data was performed using SPSS 20.0 package program.

**Results:** Improvements were found in anthropometric measurements, FGF-21 levels, liver steatosis and fibrosis levels in both groups at the end of 8 weeks ( $p < 0.05$ ). The changes in anthropometric measurements, controlled attenuation parameter (CAP), an indicator of liver steatosis, and FGF-21 levels were found to be higher in the energy+time-restricted diet group ( $p < 0.05$ ). ATG-5 levels increased only in the energy+time restricted diet group ( $p < 0.05$ ). BECLIN-1 levels did not show a significant change in both groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** It was determined that intermittent fasting may be effective in the management of MAFLD by affecting FGF-21 and ATG-5 levels.

**Key Words:** Autophagy, Fatty Liver, Fibroblast Growth Factor 21, Intermittent Fasting, Time Restricted Feeding

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğerde yağ birikimi ile karakterize alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) genellikle obezite, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkilendirilmektedir. Dünya çapında 1 milyardan fazla insanı etkileyen NAFLD en yaygın görülen kronik karaciğer hastalığıdır (1). NAFLD, herhangi bir inflamasyon bulgusu olmayan basit steatozdan steatohepatit, belirgin fibrozis ve siroza kadar uzanmaktadır (2). Yağlı karaciğer hastalarının çoğunda semptom görülmemesine rağmen alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH) alt grubu son dönem karaciğer hastalığı veya karaciğer kanserine ilerleyebilmektedir (3). Yetişkin nüfusun yaklaşık dörtte birinde görülen ve henüz onaylanmış bir ilaç tedavisi bulunmayan NAFLD toplumlara hem sağlık hem ekonomik anlamda büyük bir yük oluşturmaktadır. Düşük farkındalık ve tedavideki eksiklik ve başarısızlıklar, artan prevalans ile birleştiğinde, NAFLD'ı daha da önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir (4).

Son yıllarda hastalığın tanımlanmasının ve isimlendirmesinin kısıtlı olması nedeniyle yoğun tartışmalar olmuştur. Bu bağlamda, uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel daha geniş bir tanı kriteri ve daha yeni bir terim önermiştir. Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD), NAFLD için güncellenen yeni bir terminolojidir (5). Bu terminoloji kapsamında en büyük değişikliklerden biri, NAFLD'ın mevcut tanımındaki birçok sınırlamayı aşmak için dahil edici tanı kriterlerine doğru kaymadır. MAFLD tanısı, aşırı kilo/obezite, tip 2 diyabet hastalığı (T2DM) varlığı veya metabolik düzensizlik kriterlerinden birine ek olarak histoloji (biyopsi) veya görüntüleme gibi yöntemlerle yağlı karaciğer saptanmasına dayanmaktadır. NAFLD teşhisinin aksine, alkol tüketimi ve viral hepatit gibi diğer karaciğer hastalıklarının bulunması bir dışlama kriteri olarak belirtilmemektedir (6,7).

Hastalığa yönelik ilaç çalışmaları devam ediyor olsa da yaşam tarzı değişiklikleri tedavide altın standart olmaya devam etmektedir. Farklı diyet bileşenlerinin MAFLD ilerlemesini ve gelişimini etkilemektedir. Bu nedenle, MAFLD tedavisinde beslenmenin rolü kapsamlı bir şekilde incelenmektedir (8). Hastalığın yönetimi ile ilgili yayınlanmış kılavuzlar hepatik steatozu iyileştirmek için vücut ağırlığının en az %3-5'lik kaybı ile histolojik parametreleri iyileştirmek için daha fazla ağırlık kaybı (%7-10) gerekliliğini vurgulamıştır (3,9). Enerji kısıtlamasına hastanın uyum zorluğu göz önüne alındığında,

son zamanlarda sıklıkla araştırılan aralıklı açlık diyetleri alternatif bir yaklaşım olarak popülerlik kazanmıştır (10). En sık kullanılan ve denenmiş açlık protokolleri arasında zaman kısıtlı beslenme (16/8) gelmektedir. Bu protokolda besin alımı için 8 saatlik bir pencereyi 16 saatlik bir açlık dönemi takip etmektedir (11,12). Daha önceki çalışmalarda, zaman kısıtlı beslenme modeli ile beden kütle indeksi (BKİ) ve serum lipid profillerinde önemli gelişmeler elde edilmiştir. Dolayısıyla bu aralıklı açlık protokolünün MAFLD hastalarında etkili bir müdahale olma potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir (13).

Aralıklı açlığın hastalık süreçlerine karşı koyduğu mekanizmaların başında otofajiyi uyaran hücrel stres yanıtı sinyal yollarının aktivasyonu yer almaktadır (14). Son yıllarda artan kanıtlar otofajinin fizyolojik koşullar altında beslenme/açlık döngüleri sırasında da düzenlendiğini göstermektedir (15,16). Hepatositlerdeki lipid birikiminden kaynaklı otofajik akışın bozulması MAFLD ilerlemesine neden olan faktörlerden biridir. Farelerde yüksek yağlı diyetle bağlı geliştirilen MAFLD, hepatik otofajiyi bloke etmekte ve oksidatif strese ve mitokondriyal disfonksiyona yol açmaktadır (17). Bu bulgular, otofajinin uyarılmasının MAFLD önlenmesi veya geriletmesinde moleküler tabanda etkisi olduğunu desteklemektedir (18,19). Fareler üzerinde yapılan güncel bir çalışmada, gece açlığının otofaji ilişkili protein (ATG) 7 dâhil olmak üzere otofaji ağı genlerinin ekspresyonunu arttırdığı ve hepatik otofaji aracılı lipid metabolizmasını düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca, bu bulguların arkasındaki mekanizma olarak fibroblast büyüme faktörü (FGF)-21 sinyalinin aktive olması belirtilmiştir (20).

Literatür verileri incelendiğinde MAFLD hastalarında 16/8 zaman kısıtlı beslenme modelinin histolojik parametreler, FGF-21 ve otofaji düzeyine olan etkisini gösteren başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürdeki bu eksiklikler göz önüne alındığında bu çalışmada MAFLD hastalarında aralıklı açlık protokolünün (16/8 zaman kısıtlı beslenme) karaciğer yağlanma ve hasar parametreleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, serum FGF-21 ve otofaji parametreleri bakılarak aralıklı açlık modelinin hastalığın seyri üzerindeki mekanizması açıklanmaya çalışılmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI

#### 2.1.1. Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı

Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı histolojik olarak alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer (NAFL) veya NASH olarak sınıflanmaktadır. NAFL, hepatositlerin balonlaşması veya fibrozis gibi hasar kanıtı olmaksızın hepatositlerde  $\geq$ %5 steatoz varlığı ile karakterizedir. NAFL siroz ve karaciğer yetmezliğine ilerleme riski en az olan gruptur. NAFLD'ın bir alt grubu olan NASH'in tanımı ise fibrozisin de eşlik edebildiği inflamasyon ve hepatosit hasarı (balonlaşma) ile birlikte görülen hepatositlerde  $\geq$ %5 steatoz varlığıdır. Bu grup siroz, karaciğer yetmezliği ve nadiren karaciğer kanserine kadar ilerleyebilmektedir. NAFLD tanısının konulabilmesi için histolojik veya görüntüleme yöntemleriyle hepatik steatoz kanıtının olması ve steatojenik ilacın uzun süreli kullanımı, viral hepatitler, otoimmün hepatit gibi hepatik yağ birikiminin ikincil nedenlerinin bulunmaması gerekmektedir (3,9).

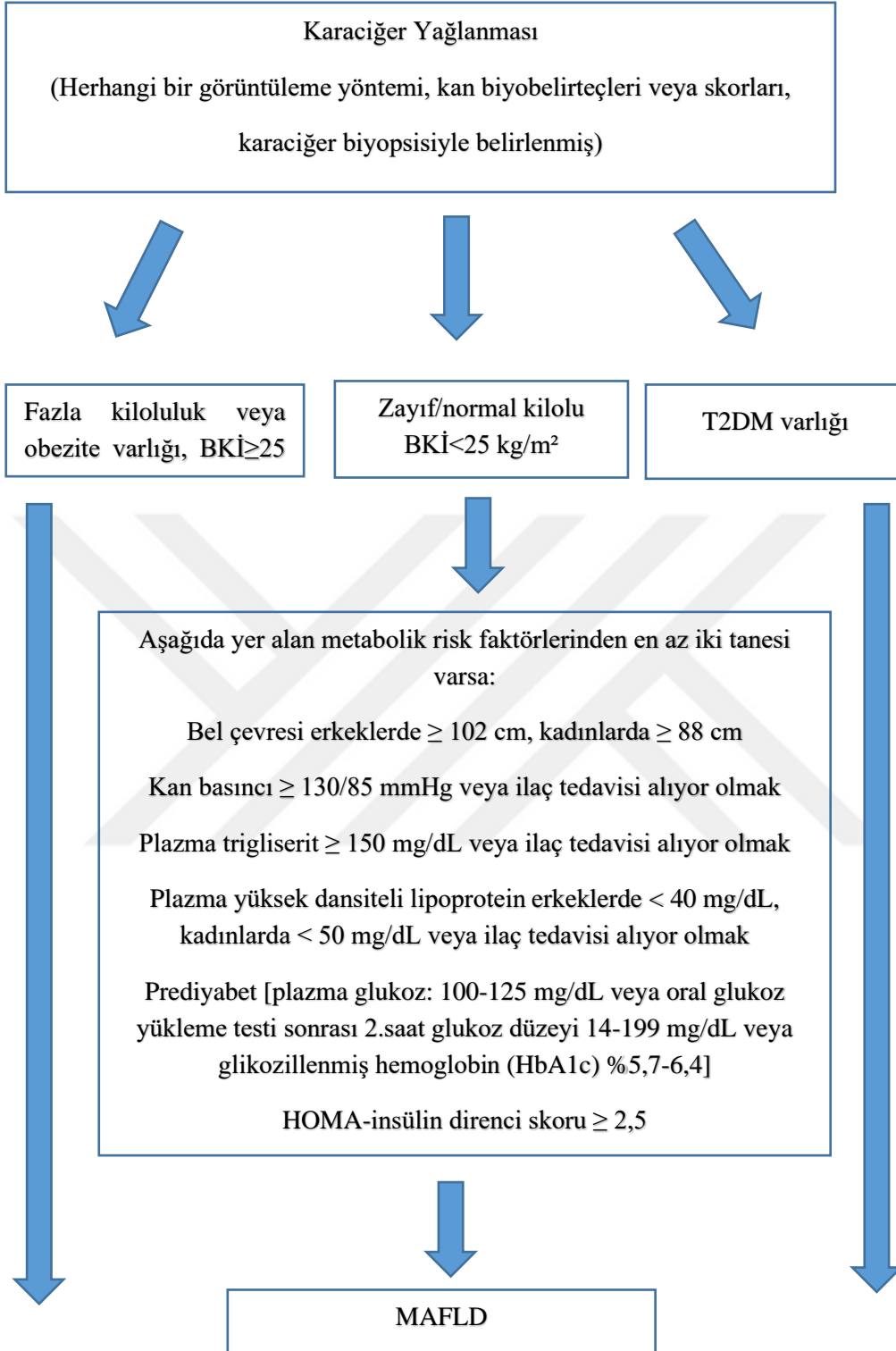
Ek olarak, NAFLD tanısının konulabilmesi için hastaların önemli miktarda alkol tüketiminin olmaması gerekmektedir. NAFLD şüphesi olan hastalarda önemli miktarda alkol tüketiminin kesin tanımı belirsizdir. Konuyla ilişkili olarak Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD) rehberinde, önemli miktarda alkol tüketiminin temel karaciğer histolojisinden önceki 2 yıllık süre boyunca erkeklerde haftada  $>21$  birim alkol ve kadınlarda haftada  $> 14$  birim alkol alımı olarak tanımlanması önerilmiştir (3). Avrupa Karaciğer Çalışmaları Birliği (EASL), İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) ve İtalyan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AISF) kılavuzları ise erkeklerde günde  $> 30$  gram ve kadınlarda günde  $> 20$  gram alkol tüketimini önemli olarak kabul etmektedir (9,21,22). Asya-Pasifik Kılavuzu ise, kadınlarda haftada  $> 7$  birim alkollü içecek ve erkeklerde haftada  $>14$  birim alkollü içeceğin önemli miktarda alkol alımı olduğunu bildirmektedir. Bir birim alkol, yaklaşık 14 gram saf alkol içeren herhangi bir içki olarak tanımlanmaktadır (23). Bununla birlikte NAFLD ile ilişkili literatürde önemli miktarda alkol tüketimine ilişkin veriler tutarsızlık göstermektedir (3).

### 2.1.2. Hastalığın İsim Değişimi - NAFLD'den MAFLD'ye Geçiş

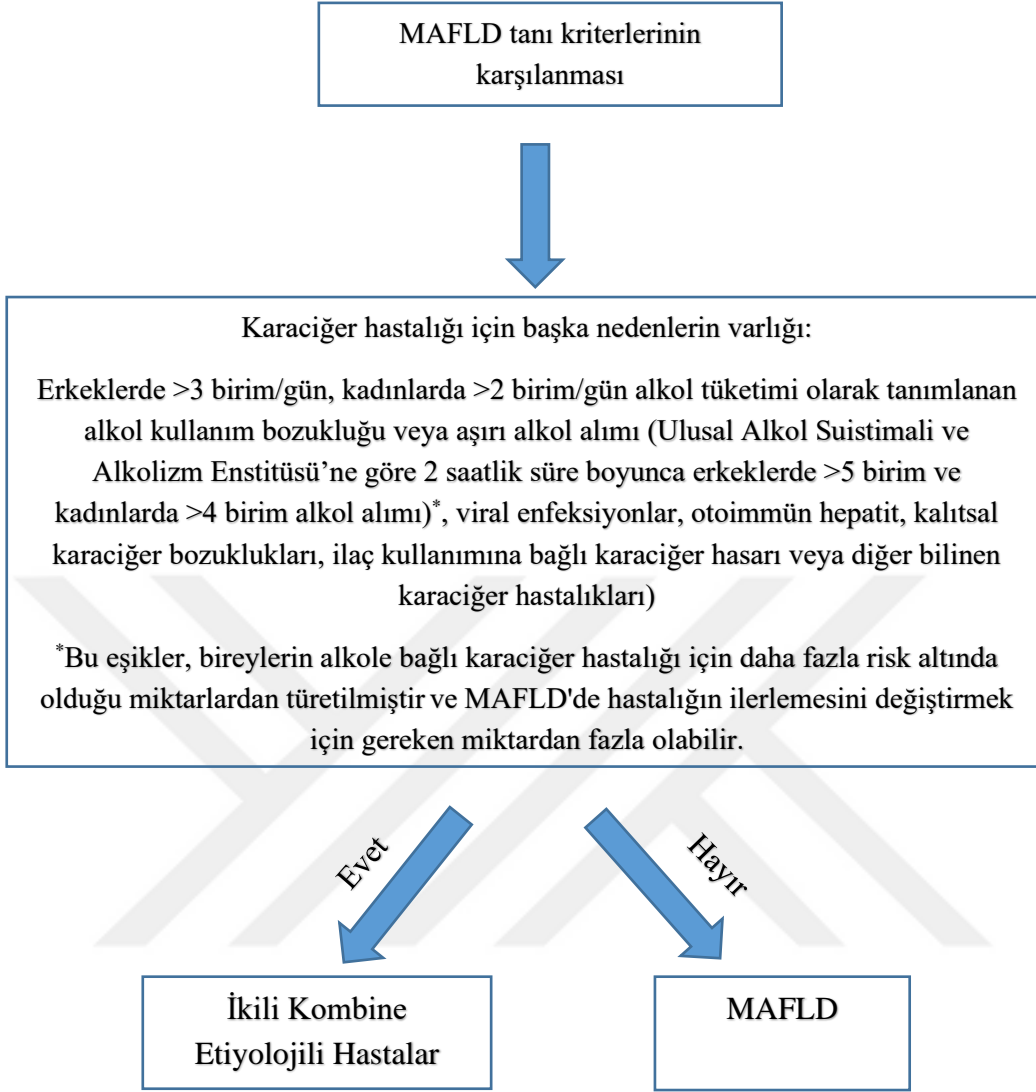
Yağlı karaciğer terimi ilk olarak 1836 yılında İngiltere'den Thomas Addison (24) tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra, Avusturya'dan bir patolog Karl Rokitansky (25), otopsi örnekleri üzerinde incelemeler yapmış ve hepatik yağ birikiminin siroza neden olabileceğini fark etmiştir. Pepper ise 1884 yılında ilk olarak diyabetik bir hastada karaciğer yağlanması rapor etmiş ve ardından Bartholow (26) 1885 yılında obezite ile karaciğer yağlanması arasındaki potansiyel ilişki üzerine ilk gözlemlerden birini gerçekleştirmiştir. Charles Connor (27) 1938 yılında, diyabetik hastalarda yağlı karaciğerin siroza ilerleme riski olabileceğini göstermiştir. Daha sonra, 1950-1970 yılında yayınlanan raporlar, Brunt ve ark. (28) tarafından yayınlanan derlemede özetlendiği gibi, obez ve diyabetik hastalarda gözlenen hepatik histopatolojik değişikliklerin alkolik karaciğer hastalığı ile benzer olduğunu tanımlamıştır. Jorgen Ludwig ise (29) 1980 yılında alkol kullanımı olmayan ancak alkolik yağlı karaciğer hastalığının histolojik özellikleri görülen 20 vakayı tanımlamıştır. Bu döneme kadar hastalığın adı tanımlanmamış olup Ludwig, karaciğer patolojisini tanımlamak için NAFLD ve alkolsüz steatohepatit (NASH) terimini kullanmıştır. Bu dönemden günümüze kadar yaklaşık 40 yıl boyunca, hastalığın adı "alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı" olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte son 20 yılda yapılan çok sayıda çalışma, NAFLD'nin sistemik bir metabolik bozukluğun hepatik yansımaları temsil eden bir hastalık olduğunu açıkça göstermiştir (30). Bu öngörüler üzerine, uluslararası araştırmacıların yer aldığı bir grup, 2020 yılında hastalığın isim ve tanı kriterleri değişimine yönelik bir konsensüs raporu yayınlamıştır. Bu raporda, NAFLD'nin metabolik işlev bozukluğu ile ilişkili karaciğer hastalığını tanımlamak için yanlış bir terim olduğu vurgulanmış ve hastalığın isminin ve tanı kriterlerinin değişmesi önerilmiştir (6).

Önceki kılavuz ve konsensüs önerilerine göre NAFLD önemli miktarda alkol kullanımı ve Wilson hastalığı, antiretroviral ilaç kullanımı, kronik viral hepatitler, otoimmün hepatit gibi diğer nedenlerin yokluğunda hepatik steatoz ile karakterize bir karaciğer hastalığı tanımlanmaktadır (31). Önerilen alkol tüketim eşikleri, erkekler için <30 g/gün ve kadınlar için <20 g/gün olarak belirtilmektedir (9,32). Bununla birlikte, alkol alımı için herhangi bir standardizasyon olmaması ve hastanın beyanına dayanması sebebiyle genellikle eksik bildirim eğilimi görülmektedir (30). Geniş bir kohorttan alınan son veriler (n=2475) mevcut tanımlara göre NAFLD olduğu varsayılan kişilerin bile alkol kullanımının hepatik steatoz ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (33). "Alkolsüz"

teriminin alkol kullanımının yokluğunu aşırı vurgulaması ve hastalığın ilerlemesinin ana faktörleri arasında yer alan metabolik risk faktörlerini eksik vurgulaması düşünüldüğünde NAFLD isminin uygunluğu konusunda fikir ayrılıkları oluşmuştur (4,7). Hastalığın artan prevalansı, diğer kronik karaciğer hastalıkları ile bulunmasını olası kılmakta ve eşlik eden hastalıkların dışlanmasına dayalı bir tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle konsensüs, bu hastalığın dışlama kriterleri yerine kendi pozitif kriterleri ile tanımlanması gerektiğini belirtmiştir (6-7). Bu bilgiler ışığında hastalığın isminin Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (MAFLD) olarak değiştirilmesi önerilmiştir. MAFLD'ın tanısı için konsensüs raporunda belirtilen ön kriter, histolojik, görüntüleme veya kan biyobelirteç yöntemleriyle karaciğerde yağ birikiminin belirlenmesidir. Bu kritere ek olarak fazla kiloluluk/obezite varlığı, T2DM ve/veya en az iki metabolik düzensizlik varlığıyla hastalara MAFLD tanısı konulmaktadır (Şekil 2.1.) (6). Ayrıca, MAFLD tanı koyma kriterlerini karşılayan ve aynı zamanda alkol kullanımı, viral enfeksiyonlar, otoimmün hepatit gibi durumların varlığı “ikili kombine etiyolojili hastalar” tanımını oluşturmuştur (Şekil 2.2) (6).



**Şekil 2. 1:** Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı tanı kriterleri (6)



**Şekil 2. 2:** İkili kombine etiyolojili hastalar için tanı kriterleri (6)

### 2.1.3. Prevalansı

Dünya çapında NAFLD prevalansı artış göstermeye devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde NAFLD prevalansının %10-30 arasında olduğu bildirilirken, Avrupa ve Asya'dan da benzer oranlar bildirilmiştir (34,35). Bu oranların değişkenliğinin NAFLD tanısındaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Güncel bir sistematik derleme ve metaanaliz sonuçları (n=8.515.43) görüntüleme ile teşhis edilen NAFLD genel küresel prevalansının %25,2 olduğunu göstermektedir. En yüksek prevalans oranları Güney Amerika ve Orta Doğu'da rapor edilirken, en düşük oran Afrika'dan bildirilmiştir. Ek olarak, NAFLD prevalansının yaşla birlikte arttığı belirlenmiştir. Biyopsi yapılan NAFLD hastaları arasında genel NASH yaygınlığı %59,1

olarak bulunmuştur. NAFLD ve NASH hastalarında obezite prevalansları sırasıyla %51,3 ve %81,8; diyabet prevalansları sırasıyla %22,5 ve %43,6; genel hiperlipidemi/dislipidemi prevalansları ise sırasıyla %69,1 ve %72,1 olarak bulunmuştur (2). Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'ne katılan yetişkinler üzerinde yapılan kesitsel çalışmasının (n= 1.710) sonuçları transient elastografi yoluyla elde edilen kontrollü atenüasyon parametresine (CAP) ve karaciğer sertlik ölçüsüne (LSM) dayalı NAFLD ve MAFLD prevalansı sırasıyla %37,1 ve %39,1 olarak belirlenmiştir. İki tanım arasındaki uyumun yüksek olduğu, NAFLD ve MAFLD tanılı hastalar arasında benzer oranlarda ileri karaciğer fibrozis riski olduğu gösterilmiştir (sırasıyla %7,5 ve %7,4). Bu bulgular tanı kriterlerindeki son değişikliğin, ABD popülasyonunun prevalansını etkilemediğini göstermektedir (36).

Türkiye'de az sayıda toplum temelli çalışma yapılmış olmasına rağmen, yüksek obezite oranlarıyla birlikte NAFLD prevalansının %30'un üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Bu tahmine paralel olarak Türkiye NAFLD prevalansının en yüksek olduğu ülkeler arasındadır (37). Türkiye'de NAFLD prevalansının artmaya devam ettiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (38). Karaciğer biyopsisi, NAFLD tespiti için referans standart olarak kabul edilir. Ancak işlemin invaziv olması, yüksek maliyeti ve komplikasyonları nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda karaciğer biyopsisinin kullanımı sınırlıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, transient elastografi gibi non-invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemlerinin tanısal doğruluklarının farklı olması çalışmalarda prevalans sonuçlarının farklı olmasına neden olmaktadır (37). Türkiye'de 113.239 yetişkinin retrospektif olarak incelendiği çalışma NAFLD genel prevalansının %48,3 olduğunu göstermiştir. En yüksek oranların >50 yaş (%65,6), erkek cinsiyet (%64,0), BKİ >25 kg/m<sup>2</sup> (%63,5) ve Orta ve Doğu Anadolu bölgelerinde (%57,1 ve %55,7) olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre NAFLD prevalansı 2007-2010 yılları arasında %43,5; 2011-2013 yılları arasında %47,6 ve 2014-2016 yılları arasında %53,1 olup artış oranı %22 olarak saptanmıştır (39).

#### **2.1.4. Patogenezi**

Hastalığın patogenezi için ilk olarak 1998 yılında Day ve James tarafından çift vuruş teorisi önerilmiştir. Bu teoriye göre hastalığa neden olan ilk vuruş insülin direnci ve hepatik steatoz ile karakterizedir (40). Kanıtlar, sistemik insülin direncinin viseral yağ dokusundan karaciğere serbest yağ asidi akışını desteklediğini ve karaciğer yağlanmasına

yol açan hepatik de novo lipogenezi arttırdığını göstermektedir. Bu bulgulara paralel olarak obez bireylerin karaciğer trigliserit içeriğinin yaklaşık %60'ının yağ dokusundan elde edilen serbest yağ asitlerinden oluştuğu gösterilmiştir (41). Obez bireylerde insülin direnci ve hiperinsülinemiye yol açabilecek viseral yağ dokusu artmış olup bu durum yağ dokusu lipolizini artırmaktadır. Hayvan çalışmaları hepatik trigliserit içeriğinin azaltılmasının insülin duyarlılığını iyileştirebileceğini göstermiştir (42,43). Bu bulgular da lipotoksisite ile hepatik insülin direnci arasında güçlü bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (41). Bu nedenlerle, fazla kiloluluk/obezite ve insülin direnci NAFLD açısından en büyük risk faktörleridir. Özellikle, birçok çalışma NAFLD'ın T2DM ile ilişkisini gösteren önemli kanıtlar sağlamıştır (2). Fazla karbonhidrat tüketimi ve bunun sonucunda artan kan şekeri seviyeleri, glukotoksisite olarak adlandırılan bir fenomen olan hücreler üzerinde zararlı etkiler yaratmaktadır. Bu kavram, artan glukoneogenez ve azalan glikojenez ile kendini gösteren, hiperglisemiye yol açan karaciğerdeki insülin direnci ile içsel olarak bağlantılıdır (44). Kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar, yüksek glukozu maruz kalmanın hepatik insülin direncini indüklediğini göstermektedir (45). Glukotoksisite ve lipotoksisite ile tetiklenebilen ve insülin direncine yol açabilen kronik düşük dereceli inflamasyon, NAFLD hastalığının patolojik özelliğidir. NAFLD'ın inflamasyon süreci İkB kinaz-b ve JUN N-terminal kinaz yolunun aktive olmasıyla başlamaktadır. Bu iki inflamatuvar yol transkripsiyon faktörü nükleer faktör-kB (NF-kB) aracılığıyla interlökin-1b (IL-1b), IL-6, tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa ve C-reaktif protein (CRP) gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu güçlendirmektedir (41). Ayrıca hepatositlerde artan oksidatif stres de glukotoksisiteye bağlı inflamasyondan sorumlu tutulmaktadır (46). Özetlemek gerekirse, glukotoksisite ve lipotoksisite ile ilişkili sistematik insülin direnci ve kronik inflamasyon, hepatik steatoz ilerlemesindeki ortak mekanizmalardır. Patogeneizde glukotoksisite ve lipotoksisitenin yer alması hastalığın yeni tanımı olan MAFLD terimini desteklemektedir (41).

Hastalığın ilerleyen sürecinde ise inflamatuvar sitokinler, adipokinler, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresi içeren ikinci vuruş yer almaktadır (40). Yağlı karaciğer "ikinci darbeye" daha duyarlı olduğundan nekroinflamasyon ve fibrozis gelişebilmekte ve sonuçta siroz görülebilmektedir (47). Karaciğer fibrozisi NAFLD ve NASH gibi uyarılara karşı gelişebilen, bağ dokusunun progresif birikimiyle sonuçlanan "yara iyileşmesi benzeri" karmaşık ve dinamik bir süreçtir (48). Hepatik stellat hücrelerin (HSC'ler) aktivasyonu, karaciğer fibrozisinin altında yatan merkezi olaydır. Karaciğer

hasarının bir sonucu olarak, sessiz HSC'ler, sırayla miyofibroblastlara farklılaşan inflamatuvar mediatörler tarafından aktive edilmektedir. Karaciğer hasarı sonucu aktive olan HSC'ler, sinüzoidleri döşeyen endotel ile hepatosit hücrelerinin arasını dolduran jelatinimsi ağ benzeri destek doku olarak tanımlanan ekstraselüler matriksin içinde bulunan myofibroblastlara dönüşmektedir (49). Aktive HSC'ler fibrotik karaciğerdeki miyofibroblastların ana kaynağı olmasına rağmen, çok sayıda çalışma, kemik iliği kaynaklı hücrelerin, endojen portal fibroblastlar ve miyofibroblastların karaciğer fibrozisine potansiyel katkısını desteklemiştir (50). Karaciğer heterojen bir organdır; bu nedenle karaciğer fibrogenezinin altında yatan moleküler ve hücresele olaylar karmaşıktır (51). Bununla birlikte, hepatik fibrogenezine dair veriler, sürecin dinamik olduğunu doğrulamakta ve fibrozise neden olan durum ortadan kaldırıldığında potansiyel olarak tersine çevrilebilir olduğunu ileri sürmektedir (52).

Hastalığın patogenezinine dair araştırmaların artışıyla birlikte çift vuruş teorisinin NAFLD karmaşıklığını özetlemek için fazla basit kaldığı belirtilmiştir. Ayrıca, NAFLD'nin patojenik mediyatörleri oldukça heterojen olduğundan, NAFLD-NASH progresyonuna sadece belirli molekülleri dâhil etmek yetersiz görülmüştür. İnsülin direnci, lipotoksisite, inflamasyon, sitokin dengesizliği, doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonu, beslenme faktörleri, mikrobiyota gibi çeşitli süreçleri birleştiren "çoklu vuruş" hipotezi ise çevresel ve genetik faktörler açısından NAFLD patogenezi için daha kapsamlı bir tanımlama sunmaktadır (47). Buna paralel olarak hastalığın yeni terminolojisi metabolik disfonksiyonu bu değişken itici faktörlerle birlikte hastalığın korpusu olarak tanımlamaktadır (53). Bununla birlikte, obezite ve insülin direncinin neden olduğu karaciğerdeki yağ birikiminin, hala "ilk vuruşu" temsil ettiği söylenmektedir (47).

### **2.1.5. Risk Faktörleri**

Genetik varyantlar, ileri yaş ve erkek cinsiyet gibi demografik faktörler, metabolik faktörler, beslenme durumu ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki karmaşık etkileşimlerin patogeneze üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Santral obezite, T2DM, insülin direnci ve dislipidemi hastalıklarla ilişkilendirilen yaygın risk faktörleri arasındadır (54).

Karmaşık patogenezi nedeniyle, aday gen çalışmaları NAFLD ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP) çok az ortaya koyabilmiştir. İnsan genom dizisi yayınlanmasından günümüze kadar, NAFLD'nin genetik arka planı hakkında kanıtlar

artarak devam etmektedir (55,56). Genetik durum ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim, NAFLD fenotipi ve şiddetindeki bireyler arası değişkenliği açıklamaktadır. Genetik çalışmalarda hastalığın ilerlemesi ile ilişkili gen lokusları belirlenmiştir (57). Bugüne kadar yapılan büyük kohort çalışmaları özellikle patatin benzeri fosfolipaz alanı içeren protein 3 (PNPLA3) ve transmembran 6 süper aile 2 (TM6SF2) genlerindeki SNP'lerin hastalıkla ilişkili olduğunu tutarlı şekilde doğrulamaktadır (58,59). Yeni keşfedilen risk lokusları arasında, membrana bağlı O-asiltransferaz bölge içeren 7 (MBOAT7) ve glukokinaz regülatörü (GCKR) kodlayan genlerdeki varyantlar, NAFLD gelişimi ve ciddiyeti ile ilişkilidir (60,61).

Şu ana kadar yapılan farklı çalışmalar, NAFLD ve metabolik sendrom (MetS) ile ilişkili risk faktörleri olan obezite, T2DM ve dislipidemi arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (62,63). Beden kütle indeksi (BKİ) ve bel çevresi NAFLD varlığı ile pozitif korelasyon gösterdiğinden obezite hastalık için ana risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendrom özelliklerini taşıyan ciddi obez hastalarda görüntüleme ile tanımlanmış NAFLD prevalansının yaklaşık %90-95 olduğu belirtilmekte olup bu hastaların üçte birinden fazlasında NASH görülmektedir. Artan BKİ ve bel çevresi değerleri, yalnızca NAFLD'ı değil, aynı zamanda özellikle yaşlı hastalarda karaciğer hastalığının ilerleme riskini artırmaktadır. Bu durum NAFLD'ın subkutan yağ göre visseral yağ ile daha güçlü bir şekilde ilişkili olmasıyla açıklanmaktadır. Deri altı yağ ile karşılaştırıldığında, visseral yağ dokusu daha yüksek lipolitik hız, daha yüksek insülin direnci ve çeşitli proinflatuvar ve profibrojenik mediyatörlerin artan salınımı ile ilişkilidir. Tüm bu mekanizmalar, visseral yağ dokusu kaynaklı inflamasyonun NAFLD'ın daha ileri formları için en güçlü risk faktörlerinden biri olduğu bulgusunu açıklamaktadır (21).

Yapılan çalışmalar T2DM tanılı hastaların %50'sinden fazlasında NAFLD varlığını göstermekte olup T2DM hastalığının NAFLD ilerlemesi ile güçlü bir ilişkisi olduğuna işaret etmektedir (64,65). Diyabet, yalnızca NAFLD'ın yaygın bir komorbiditesi değil, aynı zamanda NAFLD'nin NASH'e doğru ilerlemesinin, hızlanmış karaciğer fibrozisi ve hepatosellüler karsinoma gelişiminin belirleyicilerindedir (66,67). Öte yandan insülin direnci hem NAFLD hem de T2DM gelişimine neden olan kritik hücrel anormalliklerden biri ve NAFLD patogenezinin ayrılmaz bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (68). Karaciğerde insülin direnci, artmış glukoneogenez ve azalmış

hepatik glikojen sentezi ile karakterizedir. İnsülinle uyarılan karaciğer glikojen sentezi ise karaciğer yağ içeriği ile negatif ilişkilidir. Sonuç olarak, NAFLD tanılı hastalarda diyabet riski daha yüksek gözlenmektedir (69).

Çok sayıda çalışma, diyet içeriğinin NAFLD üzerinde etkili olabilecek bir faktör olduğunu göstermiştir. Gelişmiş toplumlarda, insan beslenmesi nüfusun fiziksel aktivitesindeki azalma ile birleştiğinde, enerji tüketimi ile enerji harcaması arasında belirgin bir dengesizliği tetikleyen şiddetli değişikliklere uğramıştır. Ekonomik küreselleşme, NAFLD gelişiminde önemli bir rol oynayan rafine şeker, doymuş yağ ve kolesterolün artan tüketimi gibi beslenme alışkanlıklarında değişikliklere yol açmıştır (70,71). MAFLD tanılı 106 katılımcının dahil edildiği bir çalışmada, hastaların fibrozis aşamaları ve makro-mikro besin öğeleri arasındaki ilişki incelenmiş ve diyet kolesterol ile doymuş yağ asidi alımı, ileri düzey fibrozisin varlığıyla bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Diğer besin öğelerinde ise anlamlı farklılıklar tespit edilmemiştir. Yüksek seviyelerde doymuş yağ asidi alımının hepatositlerin yapısına zarar veren apoptozu indüklediği düşünülmektedir (71). Ayrıca, yüksek karbonhidrat alımı ile artan hepatik yağ birikiminin ilişkili olduğu bilinmektedir (68). Fruktoz tüketiminin NAFLD üzerindeki etkilerini inceleyen bir meta-analizde (n=260), hiperkalorik diyetlerde aşırı doz früktozun (%21-35) intrahepatoselüler lipitleri ve serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerini yükselttiği belirlenmiştir. İzokalorik diyetleri içeren çalışmalarda ise früktozun diğer karbonhidratlarla değişimi NAFLD üzerinde etkili bulunmamıştır. Fruktozun etkisine ilişkin daha büyük, daha uzun ve daha kaliteli araştırmalar gereklidir (72).

Obezite ve kötü beslenme alışkanlıkları NAFLD ve NASH varlığıyla ilişkilendirilse de diyetin etkilerini değişmiş mikrobiyota profilinden ayırt edilememektedir. Mikrobiyotanın bileşimi ve işlevi, diyet, coğrafi konum, fiziksel aktivite ve ilaçlar dahil olmak üzere çeşitli konakçı ve çevresel faktörler tarafından belirlenmektedir. Bağırsak mikrobiyotası hepatik karbonhidrat ve lipit metabolizmalarını etkileyerek, karaciğerdeki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörler arasındaki dengeyi bozarak NAFLD ve NASH gelişimine neden olmaktadır (68). Mikrobiyomun değiştirilmesine dayanan çeşitli çalışmalar, hem klinik ve deneysel olarak bağırsak mikrobiyomunun obezite ve NAFLD gelişimine dair önemli kanıtlar sağlamaktadır. Bu bulguya paralel olarak açlık hiperglisemisi ve insülinemisi geliştiren farelerden

mikropsuz farelere aktarılan mikrobiyomun alıcı farelerde NAFLD gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (73). İnsanlarda Proteobakteriler (74) veya Bacteroides (75) gibi bazı bakteri türlerinin bolluğu NAFLD ile ilişkilendirilmiştir. NAFLD ilerleyişi sırasında, Proteobacteria'da bir artış ve Firmicutes'te bir azalma olması dikkat çekicidir, bu da bağırsak mikrobiyomunun hastalık ilerlemesi sırasında stabil olmayabileceğini düşündürmektedir (76).

### **2.1.6. Tedavi**

Hastalığın küresel epidemisindeki artışla beraber NAFLD için kesinleşmiş bir farmakoterapi bulunmamaktadır (77). Mevcut kanıtlara göre önerilen tek tedavi, düzenli egzersiz ve diyet ile yaşam tarzı değişikliği ve kademeli ağırlık kaybıdır (3). Ayrıca morbid obez hastalarda bariatrik cerrahi tedavisi de uygulanmaktadır (78). Hastalığa özgü bir ilaç olmasa da bu hastalarda önerilen diğer farmakolojik tedavi araçları, antiinflamatuvar veya antioksidan maddelerdir. Tiyazolidindionlar gibi insülin duyarlılaştırıcılar ve E vitamini gibi antioksidanlar umut verici sonuçlar gösterse de yan etkiler ve uzun vadeli güvenlik konusunda bazı endişeler bulunmaktadır. Farmakolojik müdahalelere ilişkin mevcut verilerin çoğu, kontrol grubu ve histolojik değerlendirme içermeyen küçük, randomize olmayan çalışmalardan oluşmaktadır (77).

**2.1.6.1. İlaç tedavisi:** Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı için lisanslı bir ilaç tedavisi olmamakla birlikte bu küresel sağlık sorunu için etkili tedavilerin geliştirilmesine kritik bir ihtiyaç bulunmaktadır. NAFLD ve T2DM arasındaki yakın ilişki nedeniyle, şu anda hiperglisemi için reçete edilen birçok ajan, NASH hastalarına da önerilmektedir. NASH hastalarında metforminin aminotransferazlar ve/veya karaciğer histolojisi üzerindeki etkisi araştırılmıştır (3). Birçok çalışma serum aminotransferazlarında ve insülin direncinde bir iyileşme göstermiş olsa da (79,80), yayınlanmış iki meta-analiz, metformin tedavisinin NAFLD ve NASH hastalarında karaciğer histolojisini iyileştirmediği sonucuna varmıştır (81,82).

Diğer yandan FGF-21 tedavide denenmeye devam etmektedir. FGF-21, besin tercihini, metabolizmayı ve enerji harcamasını düzenlemek için bir hormon görevi görmektedir. FGF-21'in ekspresyonu, peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptörler (PPAR) tarafından aktive edilmekte, aynı zamanda yüksek fruktoz seviyeleri, karaciğer hasarı veya uzun süreli açlık dahil olmak üzere çeşitli stres faktörlerine yanıt olarak da indüklenmektedir (83). İlginç bir şekilde, NAFLD tanılı hastalarda bozulmuş insülin

duyarlılığıyla ters orantılı olan yüksek FGF-21 seviyeleri görülmektedir (84), bu durum FGF-21 direncini düşündürmektedir (85). Bununla birlikte, yüksek dozlarda rekombinant FGF-21, obez farelerde karaciğerdeki lipid içeriğini ve vücut ağırlığını etkili bir şekilde azaltmış, glukoz ve insülin intoleransını iyileştirmiştir. Bu etkiler, büyük ölçüde artan enerji harcaması ve lipojenik enzimlerin azalan hepatik ekspresyonu tarafından yönlendirilmiştir. NASH hastalarında, rekombinant FGF-21 (BMS-986036) ile tedavi, plasebo kontrole kıyasla plazma glikoz ve lipid düzeylerini iyileştirmiş, steatoz skorunu ve karaciğer hasarı belirteçlerini düşürmüştür (86,87). Bu bulgular FGF-21 analogunu tedavide etkili bir seçenek haline getirmiş ve FGF-21 analogları NASH ve ilerlemiş fibrozisi olan hastalarda araştırılmaya devam etmektedir (NCT03486912 ve NCT03486899) (83).

**2.1.6.2. Beslenme tedavisi:** Diyet, egzersiz ve ağırlık kaybından oluşan yaşam tarzı değişikliği, NAFLD tanılı hastalar için en etkili tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. Bugüne kadar elde edilen veriler, toplam ağırlık kaybının NASH'ın histopatolojik özelliklerinde iyileşmenin anahtarı olduğunu göstermektedir. Hastalığın yönetimi ile ilgili yayınlanmış kılavuzlar hepatik steatozu iyileştirmek için vücut ağırlığının en az %3-5'lik kaybı ile histolojik parametreleri iyileştirmek için daha fazla ağırlık kaybı (%7-10) gerekliliğini vurgulamıştır (3,9). Enerji alımını en az %30 veya yaklaşık 750-1.000 kal/gün azaltmanın insülin direnci ve hepatik steatoz parametrelerinde iyileşmeye yol açtığı gösterilmiştir (88,89).

Ağırlık kaybına ilişkin yeterli veriler bulunmasına rağmen diyetin makrobesin ögesi profili bugüne kadar tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. AASLD rehberinde bu hasta grubunda çeşitli makro besin ögesi içerikli diyetleri karşılaştıran çalışmaların yeterli güç eksikliği nedeniyle sınırlı olduğu söylenmektedir (3). Hastalığa ilişkin diğer bir rehberde düşük ila orta derecede yağ ve orta ila yüksek karbonhidrat alımı önerilmektedir (9). AISF rehberinde ise az yağlı, düşük karbonhidratlı bir diyetle enerji kısıtlaması sağlanması gerektiğine değinilmiştir (22). Ayrıca, hastalığa ilişkin derlemelerde diyet bileşiminde, yüksek şeker içerikli besinleri azaltılması, %10'dan fazla doymuş yağ asidi içermeyen düşük yağlı (toplam enerjinin ~%30'u) ve nispeten düşük karbonhidratlı (toplam enerjinin ~%50'si) diyetlerin önerilmesi gerektiği belirtilmektedir (90). Konuya ilişkin bir çalışmada 6 haftalık bir periyotta tekli doymamış yağ asitlerinden zengin Akdeniz diyeti, yüksek yağlı ve düşük karbonhidratlı diyetlere göre kıyaslanmıştır.

Çalışmanın sonuçlarına göre ağırlık kaybında bir değişiklik olmamasına rağmen, Akdeniz diyeti grubunda yağlanma önemli oranda iyileşme göstermiştir (91). Sonuç olarak, spesifik makrobesin ögesi içeriği ile ilgili önerilerde bulunulmadan önce, histopatolojik sonlanım noktalarına sahip titiz, prospektif ve uzun süreli çalışmalar gereklidir. Diyet değişiklikleri ile ağırlık kaybı tedavinin temelini oluştursa da bu müdahalelerin uzun vadeli sürdürülebilirliği zayıftır.

Kısa süreli enerji kısıtlamasının hastalık üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar olsa da (92,93); hastaların kaybedilen ağırlığın çoğunluğunu geri kazanma eğiliminde oldukları belirlenmiştir. Güncel bir çalışmada ağırlık kaybeden ve karaciğer yağlanma ve hasar düzeyleri iyileşme gösteren MAFLD tanılı hastaların (n=40) 36 ay sonra kaybettikleri ağırlıkların neredeyse tamamını geri kazandıkları saptanmıştır. Bulgular, ağırlık kaybı ve beslenme konsültasyonu sonrasında MAFLD obez hastalarda hepatik fibrozis ve steatoz durumunda başarılı bir iyileşme olduğunu gösterse de; takibin sona ermesinden sonraki uzun süreli gözlem, ağırlık artışı ve önerilen diyet uyumsuzluğu ortaya koymuştur. Bu sebeple hastalığın yönetiminde uzun vadeli başarı için yeni stratejilerin etkinliğinin değerlendirilmesi önerilmektedir (94).

**2.1.6.3. E vitamini:** E vitamini güçlü bir antioksidan ajandır ve NAFLD tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (95). E vitamini, NASH modellerinde nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2/karboksilesteraz-1 sinyal yolunun aktivasyonu (96) ile lipid ve glikoz metabolizmasının iyileştirilmesi ve indüklenebilir nitrik oksit sentazın yoluyla oksidatif stresin azaltılması dahil olmak üzere birçok mekanizma ile NAFLD üzerinde faydalı etkiler göstermiştir (97). 96 hafta boyunca 800 U/gün dozunda E vitamini veya plasebo alan NASH hastalarının (n=247) dahil edildiği çalışmada, E vitamini grubunda serum karaciğer enzimlerinde ve bazı histolojik özelliklerde anlamlı iyileşmeler bulunmuştur (87). Hastalığın yönetimine yönelik AASLD ve NICE uygulama kılavuzları (3,98), diyabetik olmayan NASH hastalarında E vitamini kullanımını desteklemektedir. Ancak, bu ajanın özellikle uzun vadede kullanımını desteklemek için ek kanıtların gerekli olduğu düşünülmektedir (95).

**2.1.6.4. Bariatrik cerrahi:** Bariatrik cerrahi kriterlerini karşılayan hastalarda NAFLD daha yaygın görülmektedir. Çoğu hastada erken evre fibrozis olmasına rağmen, cerrahi olmayan ağırlık kaybı NAFLD'nin fibrozis dahil tüm histolojik özelliklerini iyileştirmede önerilmektedir. Bununla birlikte, sürekli ağırlık kaybı elde etmek zordur ve sürdürülebilirliği düşüktür. Bariatrik cerrahinin, NAFLD'de en yaygın iki ölüm nedeni olan kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteden kaynaklanan uzun süreli sağkalımı iyileştirdiğini gösteren veriler bulunmaktadır. Ancak NASH'e bağlı siroz olan hastalarda bariatrik cerrahinin güvenliği ve etkinliği tam olarak belirlenmemiştir (3).

Alkole bağlı olmayan steatohepatit hastalığında bariatrik cerrahi ile ilgili herhangi bir randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen, birkaç retrospektif ve prospektif kohort çalışma ve takip karaciğer biyopsilerini içeren tek merkezli çalışmalar bulunmaktadır. Mathurin ve ark. (99) şiddetli obezitesi olan (n=381) yetişkin hastalarda başlangıçta muhtemel veya kesin NASH tanısı olan hastalarda (n=99), bariatrik cerrahiye takip eden 1. ve 5. yılda steatoz, balonlaşma ve NAFLD aktivite skorunda anlamlı iyileşmeler bulunmuştur. Histolojik faydaların çoğu, bariatrik cerrahiye takip eden 1.yılda daha belirgin olarak görülmüştür. Şaşırtıcı bir şekilde, bariatrik cerrahiden 5 yıl sonra ortalama fibrozis skorunda küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir artış kaydedilmiştir. Bariatrik cerrahi geçiren NASH'li hastalara (n=109) odaklanan başka bir takip çalışmasında ise 1 yıl sonunda hastaların %85'inde hastalığın patolojik özelliklerinin azaldığı bulunmuştur. Daha da önemlisi, fibrozis hastaların %33'ünde ameliyattan 1 yıl sonra düzelmiştir (100). Bariatrik cerrahi geçiren hastaların çoğunda steatoz, inflamasyon ve balonlaşma gibi histopatolojik özelliklerin iyileştiği belirlenmiştir (101). Bariatrik cerrahi geçiren ve sirozu olan veya olmayan hastaların perioperatif mortalite oranları kompanse (%0,9; n=3.888) ve dekompanse sirozu (%16,3; n=62) olanların sirozu olmayanlara göre (%0,3; n=670.095) daha yüksektir (102).

## **2.2. METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE OTOFAJİ**

### **2.2.1. Otofaji Tanımı**

Otofaji, ökaryotik organizmalar arasında korunan katabolik bir süreçtir (103). Otofaji, anormal proteinler, hasarlı organeller, yabancı patojenler ve diğer hücresel bileşenler gibi hücre içi bileşenlerin lizozom yoluyla parçalanması olarak

tanımlanmaktadır (104). Evrimsel olarak korunmuş bir süreç olan otofaji, proteinlerin ve peptitlerin parçalanması yoluyla, bir amino asit havuzu sağlayarak hücrelerin sayısız stres koşullarına uyum sağlamasına yardımcı olmaktadır. Bu nedenle otofaji, hücrel homeostazı sürdürmekte ve böylece hücrelerin stres durumlarını aşmasını sağlamaktadır. Otofaji, bazal seviyede, proteinlerin ve organellerin sitoplazmik devri yoluyla hücre içi koşulları düzenlemektedir. Otofajinin hücre büyümesi ve gelişiminin sürdürülmesinde de önemli rolleri bulunmaktadır. Hücrenin protein döngüsünü kontrol etmedeki rolüne rağmen, otofajinin doğuştan gelen bağışıklıkta da rol oynadığı araştırılmaktadır. Ayrıca, otofaji belirli substratları, mitokondrileri, lipid damlacıklarını ve peroksizomları tanımakta ve bu bileşenlerin turnoverlarına sebep olmaktadır (103,104). Otofajinin başlangıçta seçici olmayan bir bozunma mekanizması olduğu düşünülse de, daha yeni çalışmalar otofajinin belirli koşullar altında seçici olarak işlev gördüğünü göstermiştir. Seçici olmayan otofaji, sitoplazmik bileşenleri rastgele bozarken, seçici otofaji sırasında seçicilik, otofagozomdaki kargo etiketleme ve adaptör proteinler tarafından belirlenmektedir (105). Otofaji bu gibi özellikleri sayesinde, hücrelerin içindeki temel metabolik fonksiyonları düzenlemekten yaşlanma, kanser, nörodejeneratif ve lizozomal bozukluklara kadar insan vücudunun homeostazını kontrol etmede merkez nokta haline gelmiştir (103,104).

Mevcut bilgiler otofajiyi üçe ayırmaktadır: makrotofaji, mikrotofaji ve şaperon aracılı otofaji (103). Makrotofaji esas olarak pek çok hücrede bazal düzeyde oluşmakta ve hasarlı organellerin parçalanmasında en önemli rolü taşımaktadır. Bu tipte lizozomal enzimler, ürünlerin bozunmasını kolaylaştırmaktadır. Makrotofajinin ana özelliği, izolasyon zarının oluşumuyla başlayan otofagozom oluşumudur; otofaji ile ilişkili genler (ATG) olarak adlandırılan bir grup gen tarafından yürütülmektedir. Mikrotofaji, sitoplazmik kargonun lizozomlar tarafından doğrudan yutulması ile karakterizedir. Şaperon aracılı otofaji ise proteinlerin spesifik olarak sinyal peptitleri yoluyla lizozomlara hedeflendiği ve hedeflenen zarın her iki tarafında bulunan şaperonlar tarafından koordine edilmesidir. Yalnızca memeli hücrelerinde tanımlanan şaperon aracılı otofaji, vezikül oluşumunu gerektirmeyen tek otofaji türüdür, çünkü proteinler doğrudan lizozomal lümene aktarılmaktadır (106).

Otofaji, normal fizyolojik koşullar sırasında hücrel işlev için gerekli olup açlık veya hipoksi gibi farklı streslere adaptif bir yanıt olarak uyarılmaktadır. Otofaji sürecinin

üç aşaması vardır: başlatma, olgunlaşma/çekirdeklenme ve bozunma/genişleme (107). Otofaji, spesifik endoplazmik retikulum membran alanlarından kaynaklanan "fagoforlar" adı verilen çanak şeklindeki yapıların oluşumuyla başlamaktadır. Fagoforların oluşumuna ve bunların lizozomlarla birleşen otofagozomlara olgunlaşmasına katılan ATG proteinleri başta olmak üzere birçok bileşik bu süreçlere aracılık etmektedir (108). Mayalarda 30'dan fazla ATG keşfedilmiş olup bunların çoğu memeli homologlarına sahiptir. En iyi karakterize edilen bileşiklerin başında; sınıf III fosfoinositid 3-kinaz kompleksi ile ATG-8/mikrotübülle ilişkili protein 1 hafif zincir-3 (LC3), ATG-7 ve ATG-6/BECLIN-1 gelmektedir (107).

### 2.2.2. Otofaji ve Sağlık İlişkisi

Otofaji, gelişme, farklılaşma, bağışıklık, yaşlanma ve hücre ölümü ile ilgili olduğu için hayati biyolojik süreçlerde birçok işlevi yerine getirmektedir. Otofaji yaşlanma, kanser, nörodejeneratif hastalıklar ve metabolik hastalıklar ile yakından ilişkilendirilmektedir (104,106).

Yaşlanma, moleküler, hücresel ve doku hasarının ilerleyici birikimi ile karakterize edilen ve kapsamlı işlevsel düşüşe, hastalık ve ölüme karşı artan savunmasızlığa yol açan karmaşık bir süreçtir (109,110). Son yıllarda otofajinin, özellikle sitoplazmik bileşenlerin geri dönüşümü ve hasarlı mitokondrilerin uzaklaştırılması yoluyla yaşlanma sürecinin ana düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir. Yaşlanma sırasında, protein döngüsü yavaşlamakta ve farklı hastalıkların gelişiminde rol oynayan  $\alpha$ -sinüklein, tau ve huntingtin gibi birkaç kümelenmeye eğilimli protein birikmektedir (106). Hem in vitro hem in vivo kanıtlar, otofajik sürecin yaşla birlikte azaldığını gösterirken, otofaji inhibisyonunun genellikle hızlanan yaşlanma ve azalan yaşam süresi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (110).

Otofaji kanser hastalığı üzerinde uzun süredir araştırılmaktadır. Erken başlangıç aşamasında, otofaji, potansiyel olarak zararlı sitozolik içeriklerin ve hasarlı organellerin çıkarılması yoluyla tümör baskılayıcı özellik göstermektedir. İlerleme aşamasında ise, otofaji, stresli mikro ortam altında tümör canlılığını sürdürmek için bir hayatta kalma mekanizması görevi görmektedir. Bu nedenle, karsinogenezin çeşitli aşamalarında ve tümör terapötik yanıtlarında otofajinin rollerinin derinlemesine anlaşılması, kanser hücrelerini ortadan kaldırmak, ilaç direncini tersine çevirmek ve nüksü önlemek için önemli bir terapötik strateji olarak düşünülmektedir (104).

Nörodejeneratif hastalıklar, yanlış katlanmış protein veya peptit agregasyonu ve anormal birikiminin bir sonucu olarak ilerleyici nöron kaybı ile karakterize edilen patolojik durumlardır. Protein agregasyonu, hızlanmış protein birikiminin veya azalmış turnoverın sonucudur (111). Bu bağlamda ortaya çıkan araştırmalar, otofaji sürecinin,  $\alpha$ -sinüklein, tau ve huntingtin dâhil olmak üzere bu proteinlerin sitoplazmik seviyelerinin ana düzenleyicisi olduğunu göstermiştir. Otofaji tehlikeye girdiğinde, bu tür substratların temizlenmesi gecikirken, otofajinin uyarılması bu maddelerin eliminasyonunu indüklemektedir (112).

Aşırı beslenme ve azalan enerji harcaması, obezite, insülin direnci ve T2DM gibi metabolik hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır. Otofaji, yağ dokusu, karaciğer ve pankreas gibi ana organlarda doğal metabolik görevleri yerine getirmekte ve vücuttaki enerji dengesinin korunmasına katılmaktadır. Sonuç olarak, düzensiz otofajik akış, metabolik hastalıkların patogeneze ve ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir faktördür (113).

### **2.2.3. Otofajinin Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığındaki Yeri ve Önemi**

Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı bağlamında otofajinin lipid metabolizması, insülin direnci, hepatoselüler hasar ve inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. MAFLD patogenezinde otofaji azalmaktadır (114). Son çalışmalar otofajinin hepatositlerde lipitlerin uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir (115-117). Ayrıca otofaji proinflamatuvar sitokinlerin üretimini ve adipoz doku esmerleşmesini inhibe eder ve karaciğer fibrozisi sırasında HSC'lerin aktivasyonu için enerji sağlar (107).

Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastaları tipik olarak hepatik hücrelerde hem LC3BII hem de p62 birikimiyle kendini gösteren bozulmuş otofajiye sahiptir. Fazla serbest yağ asitlerinin ve glikozun trigliseritlere dönüştürüldüğü ve depolandığı lipid damlacıkları, oluşumları için bir LC3 ve ATG-7 konjugasyon sistemine ihtiyaç duymaktadır (118). ATG-5'in baskılanmasına yol açan ATG-7 eksikliği, endoplazmik retikulum stres indüksiyonu ve ciddi insülin direnci ile sonuçlanmaktadır (119). Ayrıca, karbamazepin ve rapamisin tarafından otofajinin farmakolojik indüksiyonunun, hepatik steatozu hafiflettiği ve yüksek yağlı diyetle indüklenen NAFLD modelinde insülin duyarlılığını iyileştirdiği belirlenmiştir (120). Yüksek yağ içerikli

diyetler kullanan MAFLD fare modeli çalışmalarında, anahtar otofajik proteinler olan ATG-7 (121) ve ATG-14'ün (122) hepatositlerde genetik olarak silinmesi yoluyla otofajinin inhibisyonu, hepatik fenotipi daha da kötüleştirmiştir. Buna karşılık, ATG-14 ve transkripsiyon faktörü EB (TFEB)'in (123) aşırı ekspresyonu yoluyla otofajinin restorasyonu, zayıflamış hücrel stresin yanı sıra hepatik steatozu ve hasarı iyileştirmiştir. Ayrıca miyeloid hücrelerde ATG-5'in silinmesi, proinflamatuvar makrofaj polarizasyonunu desteklemiş ve inflamatuvar yanıtı arttırmıştır (124). Bir başka çalışmada basit steatozu olan hastalara kıyasla NASH'li hastalarda BECLIN-1'in ekspresyon seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, p62 protein seviyeleri ve LC3II/L3-I proteinlerinin oranı, NASH ve steatozu olan hastalarda önemli ölçüde yükselmiştir (125). Bozulmuş mitofajinin, MAFLD sırasında karaciğer hasarına katkıda bulunabilecek megamitokondri oluşumuna yol açtığı da bilinmektedir. Çalışmalar, bozulmuş otofajinin, MAFLD ilerlemesine katkıda bulunan ana moleküler mekanizmalardan biri olduğu görüşünü desteklemektedir (108).

### **2.3. METABOLİK DİSFONKSİYON İLİŞKİLİ YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI VE ARALIKLI AÇLIK**

#### **2.3.1. Aralıklı Açlık Tanımı ve Modelleri**

Aralıklı açlık, besin tüketimini önceden belirlenmiş bir süre boyunca sınırlayan yeme kalıplarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Aralıklı açlık diyetlerinin, birçok insanda klinik olarak anlamlı ağırlık kaybı sağlayabildiği ve genellikle enerji kısıtlaması gibi geleneksel diyetlerden daha az karmaşık olduğu için son birkaç yılda popülaritesi artış göstermiştir (126). Aralıklı açlık uygulaması, en eski uygarlıklardan beri, esas olarak dini veya kültürel nedenlerle yapılmış olup enerji kısıtlaması içerebilir veya içermeyebilir (127).

Aralıklı açlık, besin alımını kısıtlama prensibini kullandığı için enerji kısıtlamasına benzer bir diyet müdahalesidir. Ancak aralıklı açlık, öğünlerin bir gün veya bir hafta içinde ne zaman tüketilebileceğine odaklanmaktadır. Birçok farklı türü olmasına rağmen en yaygın kullanılan ve araştırılan türleri alternatif gün açlığı ve zaman kısıtlı beslenmedir (128). Zaman kısıtlı beslenme tipik olarak yeme penceresini 4-10 saat ile sınırlamayı ve günün geri kalan saatlerinde ise aç kalmayı (14-20 saat) içermektedir. Açlık penceresi sırasında, bireyler enerji içermeyen su, kahve, çay gibi içecekler içmekte

serbest bırakılmaktadır. Yeme penceresi sırasında ise enerji içeren besin veya içecek tüketilmemektedir (129). Zaman kısıtlı beslenmenin en çok uygulanan programı müslümanların yaklaşık 1 ay boyunca gündüz saatlerinde yemek yemediği ve içmediği Ramazan orucudur. Oruç süresi, yılın zamanına ve yerine bağlı olarak 12-22 saat arasında değişmekte olup, bu modelde biri gün batımından sonra daha ağır, diğeri ise şafaktan önce daha hafif olmak üzere iki öğün tüketilmektedir (127). Zaman kısıtlı beslenmede en sıklıkla kullanılan 16:8 yönteminde ise günün 16 saatlik dilimini açlık ve 8 saatlik dilimini ise beslenme penceresi oluşturmaktadır. Ayrıca, açlık penceresinin 18-20 saate çıktığı varyasyonları da bulunmaktadır. Son yıllarda dikkat çeken bir başka aralıklı açlık şekli ise alternatif gün açlığıdır. Alternatif gün açlığı rejimleri genellikle, açlık günü ve bayram günlerinden oluşmaktadır. Açlık günlerinde bireyler, sadece su tüketmeyi seçebilir veya alternatif olarak bireyler enerji ihtiyaçlarının %25'ini tüketebilirler. Bayram günlerinde bireyler, tüketilen gıdaların türü veya miktarı konusunda herhangi bir kısıtlama olmaksızın özgürce yemek yemektedir. Alternatif gün açlığı uygulamalarında genellikle normal beslenme periyodunu kapsayan günün ertesinde 24 saatlik oruç-24 saatlik besin tüketimi günleri bulunmaktadır (130,131). 5:2 modeli ise, ardışık olmayan iki oruç günü ve haftada beş bayram günü içeren alternatif gün açlığının değiştirilmiş bir versiyonudur (128).

### **2.3.2. Aralıklı Açlık ve Sağlık Etkileri**

Aralıklı açlığın sağlık etkilerine dair ağırlıklı olarak hayvan çalışmalarından elde edilen, ağırlık kaybı ve kardiyometabolik risk faktörleri üzerinde yararlı etkiler gösterdiğine dair bazı kanıtlar vardır. Destekleyen kanıtlar sınırlı olsa da faydaların yağ kullanımı ve beslenme stresi yoluyla açıklanabileceği öne sürülmektedir (132). Aralıklı açlığın son zamanlardaki popüleritesine ve ağırlık kaybı üzerindeki iddialarına rağmen, bu yaklaşımı inceleyen sistematik derlemeler ve meta-analizler halen sınırlı sayıdadır.

Konuya ilişkin yapılan bir çalışmada müdahale süreleri 3-12 ay arasında değişen altı çalışma incelenmiştir. Meta-analiz sonucu, aralıklı enerji kısıtlamasının ağırlık kaybı için hiçbir tedavi uygulanmamasından daha etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca aralıklı enerji kısıtlamasının sürekli enerji kısıtlamasına kıyasla etkisini araştıran çalışmaların birleştirilmiş tahmini, ağırlık kaybında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur (133). T2DM tanılı 388 bireyin dahil olduğu meta-analiz sonuçları ise aralıklı açlığın normal bir diyetle kıyasla vücut ağırlığında daha büyük bir düşüşe neden olduğu ve bu

düşüşün BKİ değeri daha yüksek katılımcıları içeren ve daha kısa süreli müdahale çalışmalarında daha fazla olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte aralıklı açlığın standart bir diyetle kıyasla glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) seviyeleri üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır (134). Bir başka çalışmada aralıklı açlığın ağırlık kaybında değişiklik olsun ya da olmasın dislipidemi üzerinde etkileri olabileceğini göstermektedir. Aralıklı açlık müdahalesinin, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyelerini 1-14 mg/dL arasında artırabileceğini, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyelerini 1-47 mg/dL; total kolesterol seviyelerini 5-88 mg/dL, trigliserid seviyelerini ise 3-64 mg/dL arasında düşürebileceğini göstermiştir (135). Ayrıca, literatürdeki veriler aralıklı açlığın ağırlık kaybı olmaksızın kanser (136,137), kardiyovasküler hastalık (137) ve kognitif ve beyin fonksiyonları üzerinde (138) olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir.

Az sayıda randomize kontrollü çalışma ve gözlemsel klinik sonuç çalışmaları, aralıklı açlığın sağlık yararını desteklerken (139,140), aralıklı açlığın sağlık müdahalesi olarak önerilmesinden önce insanlar üzerinde daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu söylenmektedir (133).

### **2.3.3. Aralıklı Açlık ve Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı**

Enerji kısıtlaması ve ağırlık kaybından bağımsız olarak aralıklı açlığın karaciğer üzerinde metabolik faydaları olabileceği ve MAFLD histolojisini iyileştirebileceği varsayılmaktadır (141).

Preklinik çalışmalar aralıklı açlığın olumlu etkileri olabileceğini öngörürken MAFLD tanılı bireyler üzerindeki etkinliğini test eden klinik çalışmalar sınırlıdır (141). Literatürdeki çalışmaların çoğu Müslümanların 30 gün boyunca gün ışığında (12-14 saat) aç kaldığı Ramazan orucuna odaklanmıştır. Sonuçlar Ramazan orucunun hastalığın non-invaziv belirteçlerini (Fibrosis-4 İndeksi skoru, NAFLD Fibrozis Skoru) (142), insülin direncini (142,143) inflamatuvar belirteçleri (IL-6 ve CRP) (143) anlamlı olarak iyileştirdiği ve ağırlık kaybı (142) sağladığını göstermiştir. Bununla birlikte Ramazan orucunun karaciğer yağı üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada (n=83) Ramazan ayında oruç tutanların oruç tutmayanlara göre daha fazla ağırlık kaybettiği ve karaciğer enzimleri ve kolesterol seviyelerinin yanı sıra ultrasonla belirlenen hepatik steatoz derecesinde daha fazla iyileşme olduğu gösterilmiştir (144). Bu

bulgulara rağmen, Ramazan orucunun gece saatlerinde yemek yenmesi ve genellikle yağ ve şeker içeriği yüksek öğünlerin tercih edilmesi ve uyku düzeninin değişmesi gibi bazı önemli sınırlılıkları bulunmaktadır (145).

Farklı açlık protokollerinin MAFLD tanılı hastalar üzerindeki etkilerini inceleyen birkaç çalışma bulunmaktadır (145). Cai ve ark. (146) 12 haftalık müdahale çalışmasında hastalar rastgele olarak açlık günlerinde enerji gereksinimlerinin %25'ini aldıkları alternatif gün açlığı veya kontrol grubuna dahil edilmiştir. Aralıklı açlık grubundaki hastaların çalışma sonundaki günlük enerji alımları, ağırlıkları ve toplam vücut yağ kütleleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, geçici elastografi ile ölçülen karaciğer fibrozisinin derecesi değişmemiştir. Johari ve ark (147) 8 haftalık müdahale çalışmasında ise, açlık günlerinde enerji gereksinimlerinin %70'ini aldıkları modifiye alternatif gün açlığı grubunda kontrol grubuna kıyasla daha fazla ağırlık kaybı, hepatik steatoz derecesi ve karaciğer fibrozisinde daha fazla azalma bildirilmiştir. Hodge ve ark. (148) çalışmasında zaman kısıtlı beslenme grubundaki hastalarda hem karaciğer yağlanması hem de karaciğer sertliği ile ölçülen karaciğer fibrozisinde önemli azalmalar saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastalarda BKİ dereceleri benzer oranda azalsa da aynı hepatik iyileşmeler gözlenmemiştir. Holmer ve ark. (149) çalışmasında ise 5:2 modeli ve standart bakımın etkileri değerlendirilmiştir. 5:2 grubundaki hastalarda günlük enerji alımında daha fazla azalma ile daha fazla ağırlık kaybı ve hepatik steatoz iyileşmesi belirlenmiştir. Varkaneh ve ark. (150) NAFLD tanılı hastalarda 12 hafta boyunca uyguladıkları 5:2 diyetinin etkilerini normal diyet tedavisi alan hastalarla karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonuçları 5:2 modelinin vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, yağ kütlesi, fibrozis ve steatoz skorları, ALT, aspartat aminotransferaz (AST), trigliserit değerlerini başlangıca ve kontrol grubuna kıyasla daha fazla düşürdüğü belirlenmiştir. Aralıklı açlığın yağlı karaciğer üzerine etkilerini inceleyen güncel meta-analize toplam 6 çalışma (n=417) dahil edilmiştir. Meta-analiz sonuçlarına göre aralıklı açlığın, ağırlık yönetimi ve karaciğer enzimlerinin iyileştirilmesi için faydalı olduğu gösterilse de MAFLD hastalarında aralıklı açlığın karaciğer yağlanması ve hasar parametreleri üzerine etkisini gösteren çalışmalar halen sınırlı sayıdadır (151).

#### **2.3.4. Aralıklı Açlık ve Sağlık Etkileri Arkasındaki Mekanizmalar**

Aralıklı açlık müdahalelerinin enerji alımından bağımsız olarak sağlık yararları olduğu belirtilmektedir. Aralıklı açlığın sağlık yararları arkasındaki mekanizmaların

başında sirkadiyen ritm, adipoz doku esmerleşmesi, adipokinler, adipoz doku – bağırsak mikrobiyom eksen ve otofaji üzerindeki etkileri gelmektedir (126).

Enerji alımı, homeostatik ve homeostatik olmayan (hedonik) sistemler arasındaki etkileşim nedeniyle yeme davranışının kontrolünde temel bir rol oynamaktadır. Homeostatik ve hedonik yeme davranışları arasındaki denge, yalnızca diyetin hacmi ve bileşiminden değil, aynı zamanda besin alımının zamanlaması ve ritminden de etkilenmektedir (152). Bu bulgulara paralel olarak Ramazan ayı için oruç tutan 23 yetişkin üzerinde yapılan küçük bir çalışmada, akşam kortizol seviyeleri oruç tutulmayan diğer aylara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (153). Zaman kısıtlı beslenmenin etkilerinin fazla kilolu bireyler üzerinde incelendiği çalışmada katılımcıların glikoz seviyelerindeki düzelmelere ek olarak otofaji hormonları ve sirkadiyen saat genlerinin ekspresyonu uyarılmıştır (154).

Beyaz adipoz dokunun ana rolü enerjinin trigliseritler olarak depolanması iken kahverengi adipoz doku artan enerji alımının etkilerine karşı koyabilen ve ağırlık kaybını artırabilen termojenezde yer almaktadır (126). Sonuç olarak, beyaz adipoz dokunun esmerleşmesi, obezite ve metabolik hastalıklar için umut verici bir yaklaşım olarak düşünülmektedir. Farelerde yapılan bir çalışma, aralıklı açlığın bağırsak mikrobiyomunu değiştirerek adipoz doku esmerleşmesini desteklediğini ve obeziteyi, insülin direncini ve hepatik steatozu iyileştirdiğini bildirmiştir (155). Başka bir prelinik çalışmada, izokalorik aralıklı açlığın, antiinflamatuvar makrofaj aktivasyonu ve vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonu nedeniyle adipoz doku esmerleşmesini sağladığı tespit edilmiştir (156).

Adipoz dokunun adipokinler olarak adlandırılan çok çeşitli biyoaktif peptidleri eksprese ettiği ve salgıladığı gösterilmiştir. Obezite bağlamında, adipoz dokunun immün hücre bileşimi, anormal adipokin ve kemokin üretiminin yanı sıra inflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonu ile büyük değişikliklere uğramaktadır. Genel olarak, proinflamatuvar adipokinler arasında leptin, visfatin, IL-6, TNF- $\alpha$  ve resistin bulunurken, antiinflamatuvar sitokinler örnekleri arasında adiponektin, IL-10, omentin-1, vaspin ve apelin bulunmaktadır (126). Yakın tarihli bir derleme, adipokinler ve NAFLD ile hastalığın NASH ve siroza ilerleme riski arasındaki bağlantıyı incelemiştir. Yüksek adiponektin seviyeleri ile düşük leptin seviyeleri hepatik steatoza karşı koruyucuken, yüksek leptin ve resistin seviyeleri hepatik fibrozisi arttırıcı etki göstermiştir (157). Bu

bulguya paralel olarak 12 hafta boyunca alternatif gün açlığı uygulayan katılımcılarda artmış adiponektin ile azalmış leptin seviyeleri gözlenmiştir (158). Farklı bir çalışmada ise alternatif gün açlığı uygulayan fazla kilolu veya obez bireylerde leptin seviyeleri azalmış ancak adiponektin, resistin, IL-6 veya TNF- $\alpha$  dâhil olmak üzere diğer inflamasyon belirteçleri etkilenmemiştir (159).

Bağırsak mikrobiyotası, hepatik trigliserit üretimine aracılık etmekte ve lipoprotein lipaz inhibitörlerinin ekspresyonunu baskılayarak trigliseritlerin adipositlerde depolanmasını desteklemektedir. Mikrobiyal gen zenginliğinin azalması ve mikrobiyal grupların bolluğunun değişmesi ile karakterize edilen bağırsak disbiyozisi, obezitesi olan bireylerde yaygın olarak görülmektedir (126). Spesifik olarak, obez bireylerde artan Firmicutes/Bacteroidetes oranı, artan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* ve azalan *Akkermansia muciniphila* seviyeleri gözlenmiştir (160,161). Özellikle, bağırsak disbiyozisi, kolini metilaminlere dönüştürerek ve hepatik inflamasyonu uyarabilen safra asidi metabolizmasını değiştirerek MAFLD patogenezi etki etmektedir (162). Bu nedenle, mikrobiyal disbiyozisi iyileştirmenin, hepatik inflamasyonun azaltılmasında ve hastalığın ilerlemesini engellemede önemli bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir. Preklinik çalışmalar, aralıklı açlığın bağırsak mikrobiyomunu modüle edebileceğini göstermektedir (126). T2DM fare modellerinde 28 gün süreyle uygulanan aralıklı açlığın mikrobiyal çeşitliliği ve dolayısıyla bağırsak geçirgenliğini iyileştirdiği ve plazma lipopolisakarit seviyelerini azalttığı belirlenmiştir (163). Ramazan orucuyla ilgili yapılan gözlemsel bir çalışmanın sonuçlarına göre katılımcıların *Akkermansia muciniphila* ve *Bacteroides fragilis* bolluğundaki artışlarla lipit ve glukoz profillerinde iyileşme gözlenmiştir (164). Başka bir çalışmada ise farelerde alternatif gün açlığının izokalorik alımla karşılaştırıldığında Firmicutes/Bacteroides oranındaki artış dahil olmak üzere adipoz doku esmerleşmesine ve ağırlık kaybına neden olduğu saptanmıştır (155). Mikrobiyotası tükenmiş farelerin, aralıklı açlık ile uyarılan adipoz doku esmerleşmesine karşı dirençli olduğu, aralıklı açlık ile tedavi edilen farelerden mikrobiyotası tükenmiş farelere dışkı mikrobiyota naklinin adipoz doku esmerleşmesini aktive ettiği belirlenmiştir. Bu durum adipoz doku esmerleşmesinde bağırsak mikrobiyotasının rolü olduğunu da destekler niteliktedir (126).

### 2.3.5. Aralıklı Açlık ve Otofaji

Hücreler, antioksidan savunmaların, DNA onarımının, protein kalite kontrolünün, mitokondriyal biyogenez ve otofajinin artan ifadesine yol açan koordineli bir stres tepkisine girerek aralıklı açlığa yanıt vermektedir (113). Otofajinin düzenlenmesi, aralıklı açlığın uzun vadeli faydalarının çoğu için sıklıkla önerilen bir hipotezdir. Otofaji, hücre ortamının korunması için hücre içi bileşenlerin parçalandığı katabolik bir süreçtir. Açlık, rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) yolunu inhibe ederken otofajiyi ve mitofajiyi uyarmaktadır. Bu tepkiler, hücrelerin oksidatif olarak hasar görmüş proteinleri ve mitokondriyi uzaklaştırmasını ve hasar görmemiş moleküler bileşenleri geri dönüştürmesini sağlamaktadır (165). Bununla birlikte, hayvan modellerinde açlıkla otofajideki artışlar gösterilmiş olsa da aralıklı açlığın insanlarda otofaji ve otofaji ile ilişkili belirteçler üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar eksiktir. Fare modellerinde 24-48 saatlik açlık süreleri, LC3 ve p62 gibi otofaji belirteçlerinde önemli değişiklikler meydana getirmiştir (166).

Otofaji, mevcut yüksek lizozom seviyeleri ve metabolik stres nedeniyle karaciğerde indüklenmektedir. Karaciğer otofajisi tarafından salınan amino asitler, glikoz ve serbest yağ asitleri dahil olmak üzere makrobeseinler, hücreler için enerji üretiminde ve yeni makromoleküllerin sentezinde kullanılabilir. Ayrıca mitokondri gibi organellerin kalitesi ve miktarı karaciğer otofajisi ile kontrol edilebilmektedir (167). Karaciğer otofajisi, normal fizyolojik koşullar altında karaciğer homeostazını sürdürmek ve karaciğeri stresörlerden korumak için gereklidir. Hepatik otofaji NAFLD, NASH, viral hepatitler gibi karaciğer hastalıklarının patogenezinde önemli bir role sahiptir (168). Hepatositlerde lipit damlacık yıkımı otofaji tarafından indüklenebilmekte ve bu durum otofajinin NAFLD önlenmesindeki rolünü desteklemektedir. Bu nedenle, karaciğer otofajinin düzenlenmesi/arttırılması, karaciğer hastalıklarında potansiyel bir terapötik yaklaşım olarak düşünülmektedir (169). Otofajinin birincil olarak mTOR ve AMP ile aktive olan kinaz (AMPK) olmak üzere iki besin algılama yolu tarafından düzenlendiğine inanılmaktadır. AMPK seviyesinin açlık gibi hücresel enerji eksikliği dönemlerinde yükseldiği ve mTOR ile ilgili yolların aktivasyonunu engellediği bilinmektedir. mTOR, ULK1'in inhibisyonu yoluyla iyi bilinen bir otofaji inhibitörüdür. Bu nedenle, AMPK'deki artışların ve mTOR'daki düşüşlerin, otofajinin başlatılması için gerekli bileşenler olduğuna inanılmaktadır. Açlık sırasında, AMPK ve sirtuin (SIRT) 1

aktivasyonu ve mTOR baskılanmasıyla otofaji yoğun bir şekilde indüklenmekte; aşırı beslenme koşulları altında mTORC aktivasyonu, AMPK ve SIRT1 aktivitesinde azalma yoluyla baskılanmaktadır (167). Dethlefsen ve ark. (170) sağlıklı erkeklerde (n=17) 24 veya 36 saatlik açlıktan sonra sık görülen bir otofaji belirteci olan LC3II/LC3I oranında artış görememiş fakat p62 seviyelerinin azaldığını belirlemiştir. Bu durum otofajik aktivitede artış olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Jamshed ve ark. (154) ise fazla kilolu insanlara (n=11) 4 gün boyunca günlük 18 saat boyunca aç kaldıkları zaman kısıtlı beslenme modelini uygulamıştır. Çalışmanın sonucunda SIRT1 ve LC3A gen ekspresyonunda anlamlı bir artış belirlenmiştir. Bu araştırmalar, aralıklı açlığın insanlarda otofajiyi artırma görüşünü destekler nitelikte olsa da konunun aydınlatılması için daha ileri çalışmalar gerekmektedir (167).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. ÇALIŞMA ÖRNEKLEMİ VE DİZAYNI

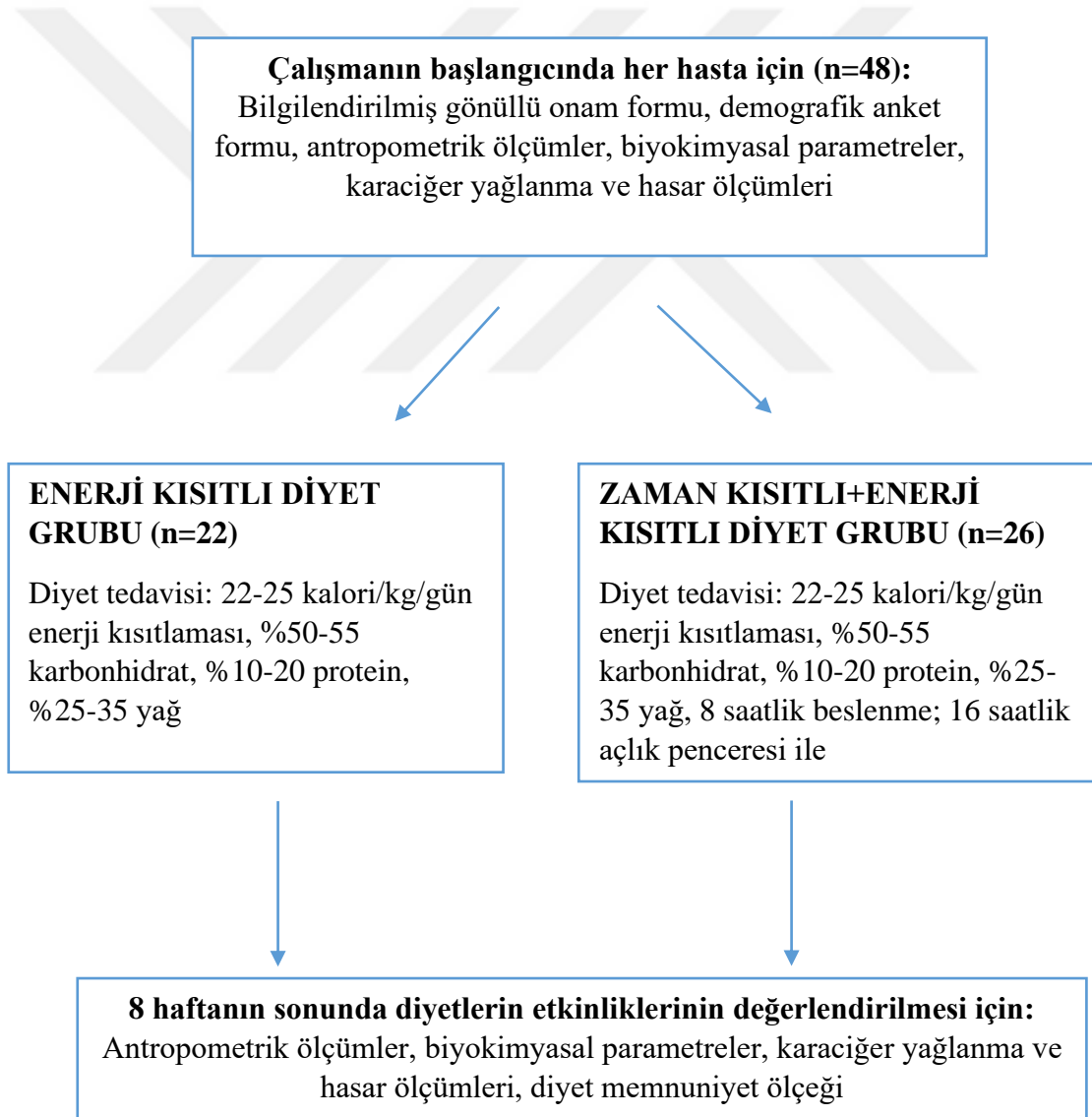
Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü'nde takip edilen MAFLD tanılı hastalar üzerinde yürütülen prospektif ilaç dışı bir müdahale çalışmasıdır. Çalışmanın başlangıcında Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü Müdürlüğü'nden gerekli kurum izni (Ek 1) ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.2022.707 protokol numaralı onay kararı alınmıştır (Ek 2). Bu çalışma Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) A Grubu Acil Ar-Ge Proje Destek Programı (Proje No: 24172) kapsamında desteklenmiştir (Ek 3).

Çalışmanın örnekleme G-Power (G\*Power 3.1.9.2, Duesseldorf, Almanya) paket programı ile belirlenmiştir (171). Örneklem seçiminde tip 1 hata oranı  $\alpha=0.05$  ve testin gücü  $1-\beta=0.80$  alınarak hesaplanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmaya en az 34 bireyin dahil edilmesi gerektiği belirlenmiştir.

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü'nde aynı gastroenterolog tarafından MAFLD tanısı konulan, beden kütle indeksi  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olan ve çalışmanın başlangıcından önceki 3 ay boyunca stabil vücut ağırlığına ( $< 5$  kg ağırlık kaybı veya kazanımı) sahip 18-65 yaş arası hastalar dahil edilmiştir. Günlük ortalama alkol tüketimi kadınlar için 20 gram ve erkekler için 30 gramdan daha yüksek olan bireyler, gebe veya emzikli kadınlar, iskemik kalp hastalığı veya kalp yetmezliği, kronik inflamatuvar hastalıklar, kronik viral enfeksiyonlar, kanser, orta-şiddetli böbrek hastalığı (glomerüler filtrasyon hızı  $< 45$ ), kontrolsüz hipertansiyon ve yeme bozukluğu tanılı hastalar, bariatrik cerrahi öyküsü olanlar ve artan hipoglisemi riski nedeniyle insülin kullananlar dışlanmıştır. Çalışma sırasında olası kayıplar göz önüne alınarak araştırmaya 55 hasta ile başlanmış olup müdahale sürecinde düzenli kontrollerine gelmeyen ve diyet tedavilerine uymayan 7 hasta çalışma dışı bırakılmış ve çalışma 48 hasta ile tamamlanmıştır.

Hastaların çalışmaya katılması gönüllük esasına dayalı olup her hasta bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okumuş ve onay formunu imzalamıştır (Ek 4). Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Randomizasyonda hastaların dahil edilecekleri müdahale grubunun

belirlenmesini sağlayan kapalı zarflar (Grup 1 ve Grup 2 yazılı) hazırlanmış ve çekiliş yapılarak gruplar belirlenmiştir. Birinci gruba 8 hafta boyunca ideal ağırlıkları başına günlük 22-25 kalori enerji içeren (172) ve makrobesin öğelerinin enerjiye oranları sırası ile karbonhidratların %50-55, proteinlerin %10-20, yağların %25-35 olan diyet tedavisi uygulanmıştır. Makrobesin öğesi içerikleri belirlenirken hastalıkla ilgili yayınlanmış güncel kılavuz ve rehberler ile son yıllarda yayınlanmış sistematik derlemeler ve metaanalizler göz önünde bulundurulmuştur (3,9,173). İkinci gruba ise aynı beslenme müdahalesine ek olarak 16:8 modelinin uygulanması için beslenme zamanlarını 8 saatte tamamlamaları istenmiştir. Çalışmanın genel planı Şekil 3.1’de gösterilmiştir.



Şekil 3. 1: Çalışmanın genel planı

## 3.2. VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

### 3.2.1. Katılımcıların Genel Özellikleri ve Beslenme Alışkanlıkları

Hastaların sosyodemografik özellikleri ve müdahale öncesi beslenme alışkanlıklarını belirlemek amacıyla bir anket formu hazırlanmış (Ek 5) ve müdahaleye başlamadan önce her hasta için bu anket doldurulmuştur. Bu anket formu bireylerin yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, sigara ve alkol kullanımı, var olan ek kronik hastalıklar, ilaç ve besin desteği kullanımı, öğün sayısı ve öğün atlama durumu ile fiziksel aktivite sıklıkları hakkında detaylı bilgi sağlamıştır. Ayrıca, hastaların müdahale öncesi günlük enerji ve besin öğeleri alımlarını belirlemek amacıyla biri hafta sonuna gelecek şekilde 3 günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır (Ek 6). Bu besin tüketim kayıtları Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS) 8.1 bilgisayar paket programına girilerek hastaların günlük ortalama enerji ve besin ögesi miktarları hesaplanmıştır.

### 3.2.3. Antropometrik Ölçümler

Hastaların boy uzunluğu ölçümü, ayakkabısız, ayaklar yan yana, baş Frankfort düzlemde iken stadiometre (Seca 769) ile yapılmıştır. Hastaların müdahale öncesi, müdahale sırasında iki haftada bir yapılan kontrollerde ve müdahale sonrasında vücut kompozisyonları Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü'nde bulunan Tanita MC 780 P cihazı ile belirlenmiştir. Ayrıca bel ve kalça çevresi ölçümleri esnemeyen mezura ile belirlenmiştir. Biyoelektrik empedans analizi yöntemine dayanan bu ölçümlerde hastaların vücut ağırlığı, BKİ, vücut yağ ağırlığı ve oranı, kas ağırlığı ve oranı saptanmıştır. Analiz öncesi en az 4 saatlik açlık, menstruasyon döneminde ölçüm alınmaması, bireyin üzerinde metal takı bulunmaması, normal oda sıcaklığında yapılması gibi biyoelektrik empedans analizi sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar (174) göz önünde bulundurulmuştur.

### 3.2.4. Biyokimyasal Parametreler

Hastaların müdahale öncesi ve sonrası serum FGF-21, BECLIN-1 ve ATG-5 analizleri Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Otofaji parametreleri olarak hepatosellüler karsinoma riskini tahmin etmede etkili olduğu belirtilen serum BECLIN-1 ve ATG-5 düzeyleri incelenmiştir. MAFLD patogenezinde otofajinin önemi göz önüne alındığında, bu hastalarda ATG proteinlerindeki değişikliklerin takip edilmesinin ileri tanı ve tedavi adımlarında değerli

bilgiler sağlayacağı düşünülmektedir (175). Öte yandan hastaların FGF-21 düzeyleri incelenmiştir. Lipid ve glukoz metabolizması ile enerji homeostazisinde önemli rolleri olan FGF-21 MAFLD patogenezi ile ilişkilendirilmektedir (176). Önceki çalışmalar, serum FGF-21 ile hepatik yağ içeriğinin önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (177,178). Bununla birlikte FGF-21'in otofajiyle ilgili genlerin ekspresyon düzeyini önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir (179). Sonuç olarak, FGF-21'in MAFLD ve NASH tanı ve tedavisi için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği belirtilmektedir (180). Tüm bu bilgiler göz önüne alındığında aralıklı açlık müdahalesinin hastalık üzerindeki etkinliğini daha net açıklayabilmek adına serum FGF-21, BECLIN-1 ve ATG-5 analizleri gerçekleştirilmiştir.

Hastaların müdahale öncesi ve sonrasında 12 saatlik açlık sonrası kan örnekleri hemşireler tarafından toplanmıştır. Bu örnekler 15 dakika santrifüj edilmiş ve daha sonra serumları ayrılarak analizler gerçekleştirilene kadar -80°C'de saklanmıştır. Serum FGF-21, BECLIN-1 ve ATG-5 analizleri enzime bağlı immünosorban yöntemi (ELISA) kitleri ile üretici firma protokollerine uygun şekilde ve ikili olarak çalışılmıştır. Standart sandviç ELISA yöntemine dayanan bu analizlerde belirlenen kuyulara 100 µl standartlar, blank ve örnekler eklenmiştir. Plaka seal ile kapatılmış ve 37 ° C' de 90 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda kuyulardaki sıvı boşaltılmış ve kuyulara 100 µl Biotinlenmiş deteksiyon Ab çalışma solüsyonu eklenmiştir. Plaka seal ile kapatılmış ve 37 ° C' de 60 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda kuyulardaki sıvı boşaltılmış ve 350 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 3 kez yıkama yapılmıştır. Yıkama sonunda kuyulara 100 µl HRP konjugat çalışma solüsyonu eklenmiştir. Plaka seal ile kapatılmış ve 37 ° C' de 30 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda kuyulardaki sıvı boşaltılmış ve 350 µl yıkama solüsyonu kullanılarak 5 kez yıkama yapılmıştır. Yıkama sonunda kuyulara 90 µl Substrate reagent eklenmiştir. Plaka seal ile kapatılmış ve 37 ° C' de 15 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda kuyulara 50 µl Stop solüsyonu eklenmiş ve plaka 450 nm dalga boyundaki spektrofotometre ile okunarak belirlenmiştir.

Hastalara sıklıkla yüksek LDL ve düşük HDL seviyeleri ile dislipidemi ve transaminaz yüksekliği eşlik etmekte ve diyet tedavisinin bu parametreler üzerinde etkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (181-183). Bu çalışmada hastaların uygulamış olduğu diyet müdahaleleri ve kaybedilen ağırlık kayıplarının transaminaz seviyeleri ve lipid profilleri üzerindeki etkinliği incelenmiştir. Bu sebeple hastaların

müdahale öncesi son 1 ay içerisinde ve sonrasında rutin olarak yaptırmış oldukları ALT, AST, gama glutamil transferaz (GGT), Total kolesterol, trigliserit, LDL ve HDL düzeyleri hasta dosyalarından edinilmiştir.

### **3.2.5. Transient Elastografi Yöntemi (FibroScan®)**

Hastaların müdahale öncesi ve sonrasındaki karaciğer yağlanma ve hasar miktarları transient elastografi yöntemi ile FibroScan® cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Fibroscan ölçümleri Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü'nde uzman bir gastroenterolog tarafından gerçekleştirilmiştir.

Günümüzde karaciğer biyopsisi, karaciğer fibrozisinin tanı ve evrelemesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Karaciğer biyopsisi güvenli bir işlem olarak kabul edilse de ağrı, enfeksiyon, kanama gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Ayrıca, biyopsi materyalinin gözlemci içi ve gözlemciler arası farklılıklar olması ve maliyetli bir işlem olması karaciğer biyopsisini sınırlandırmaktadır. Transient elastografi ve manyetik rezonans görüntüleme, MAFLD hastalarında karaciğer fibrozisini değerlendirmek için kullanılan invaziv olmayan iki yöntemdir. Manyetik rezonans görüntülemenin fibrozisi doğru şekilde teşhis ettiği ancak maliyetli bir işlem olduğu kabul edilmektedir. Transient elastografi yöntemi ise hasta başında kullanılabilen, pratik ve güvenilir bir görüntüleme yöntemidir. Transient elastografi yönteminin diğer bir avantajı ise XL probunun geliştirilmesi ile BKİ>28 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda M probu ile gözlemlenen yüksek başarısızlık oranını önemli ölçüde azaltılmasıdır (184). Transient elastografi yöntemi ile karaciğer fibrozisi arasındaki belirgin pozitif ilişki ilk defa Yoneda ve ark. (185) yaptıkları çalışma ile belirlenmiştir. Aynı araştırmacıların dört yıl takiple hastalığın progresyonunu araştırdığı bir başka çalışmada ise transient elastografi sonuçlarının diğer non-invaziv yöntemlerle ilişkili olduğu saptanmış ve bu yöntem MAFLD'ın takibinde kullanılmaya başlanmıştır.

Transient elastografi yönteminde kullanılan Fibroscan® cihazı ultrason tabanlı teknik ile hem yağlanmanın sayısal olarak saptanması hem de karaciğer sertliğini ölçerek, fibrozis evresini tahmin etmede kullanılmaktadır. Fibroscan® cihazı bir prob, elektronik sistem ve kontrol ünitesi içermektedir. Probtaki ultrasonik dönüştürücü karaciğer dokusuna düşük frekanslı ve amplitüdü titreşimler gönderir. Bunun sonucunda oluşturulan elastik dalga doku içerisinde çoğalarak yayılır. Dalganın iletim hızı içinden geçtiği dokunun esnekliği ile ilişkilidir. Sertlik arttıkça dalganın yayılım hızı artar, bu hız

probdaki dedektör ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki hasar miktarını belirler. Transient elastografi, cilt yüzeyinin 25-65 mm altında, 1 cm genişliğinde ve 4 cm uzunluğunda bir silindire yaklaşan bir hacimde karaciğer sertliğini ölçebilmektedir. Bu hacim, bir biyopsi örneğinden en az 100 kat daha büyüktür ve bu nedenle hepatik parankimi daha fazla temsil ettiği düşünülmektedir (186). Karaciğer sertlik miktarını gösteren liver stiffness measurement (LSM) ölçümü 2,5-75 kPa arasında, yağlanmayı gösteren controlled attenuation parameter (CAP) ölçümü ise 100-400 dB/m arasında değişmektedir. Doğru bir sonuç elde etmek için en az 10 tane geçerli ölçüm yapılması ve başarılı ölçüm sayısının tüm ölçümlere oranıyla hesaplanan başarı oranının da %60'ın üzerinde olması tavsiye edilmektedir. Fibroscan ölçümleri arasındaki değişkenlik çeyrekler arası aralık (IQR) ile hesaplanmakta olup IQR değerinin geçerli ölçümlerin medyan değerine oranının (IQR/MED) %30'dan daha az olmasının sonucun doğruluğunu arttıracabilecek bir faktör olduğu belirtilmektedir (187).

### **3.2.6. Diyet Tedavisi**

Çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden hastalar iki gruba ayrılmıştır. Enerji kısıtlı diyet grubu olan birinci gruba 8 hafta boyunca ideal ağırlıkları başına günlük 22-25 kalori enerji içeren bir diyet tedavisi araştırmacı tarafından uygulanmıştır (172). Beslenme programları planlanırken MAFLD ile ilgili yayınlanmış güncel kılavuz ve rehberler ile son yıllarda yayınlanmış sistematik derlemeler ve meta-analizler göz önünde bulundurulmuştur (3,9,173). Hazırlanan beslenme programları enerjinin %50-55'i karbonhidratlardan, %10-20'si proteinlerden, %25-35'i yağlardan gelecek şekilde oluşturulmuştur. Beslenme programlarının içeriği, cinsiyet, yaş, fiziksel aktivite durumu gibi çeşitli faktörler göz önüne alınarak her hastaya özel olarak hazırlanmıştır.

Zaman kısıtlı diyet grubu olan ikinci gruba ise aynı beslenme müdahalesine ek olarak 16:8 modelinin uygulanması için beslenmelerini 8 saatte tamamlamaları istenmiştir. Hastalara 8 saatlik bir beslenme penceresinde beslenmeleri ve kalan 16 saat boyunca enerji içeren yiyecek veya içecekleri tüketmemeleri söylenmiştir. Gün içindeki beslenme penceresinin zamanlaması, katılımcıların yaşam tarzı alışkanlıklarına göre değişkenlik göstermiştir. Bununla birlikte gece açlığının önemi göz önüne alındığında hastaların tümü beslenme programına gündüz 10:00-12:00 saatlerinde başlamış ve akşam 18:00-20:00 saatlerinde bitirmiştir. Birinci grupta ana ve ara öğünlerin planlamasında net bir saat sınırı gözetilmemiştir. Her iki gruba verilen diyet içeriğinin aynı olması beslenme

süresinin olumlu, olumsuz veya nötr etkisini istatistiksel olarak daha net bir biçimde görülmesini sağlamak içindir.

### **3.2.7. Diyet Müdahalesinin Değerlendirilmesi ve Takibi**

Hastalara 8 hafta süreyle diyet tedavileri uygulanmış olup iki haftada bir yüz yüze kontroller yapılmıştır. Yüz yüze kontrollerde hastaların antropometrik ölçümleri değerlendirilmiş ve gerekli durumlarda diyetleri yenilenmiştir. Yüz yüze görüşmelerde her hasta için günlük enerji ve besin ögeleri alımlarını saptamaya yönelik biri hafta sonuna gelecek şekilde 3 günlük besin tüketim kaydı alınmıştır. Hastaların günlük aldıkları ortalama enerji ve besin ögeleri miktarı BeBİS 8.1 bilgisayar paket programı ile hesaplanmıştır. Yüz yüze kontrollerin haricinde günlük olarak telefon aracılığı ile sıkı takipler yapılmıştır. Böylelikle hastaların diyetlerine olan uyumları kontrol altında tutulmuştur.

Hastaların diyetle olan uyumları Diyet Memnuniyet Ölçeği ile değerlendirilmiştir (Ek 7). Diyet Memnuniyet Ölçeği klinisyenlerin hasta ve danışanlarına yönelik diyet memnuniyetlerini değerlendirebilmeleri için Jospe ve ark. (188) tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmış olup Türk bireylerin diyet memnuniyet durumlarının değerlendirilmesinde kullanılmasının uygun olduğu belirlenmiştir (189). Ölçek, 1 (kesinlikle katılmıyorum) ile 5 (kesinlikle katılıyorum) arasında değişen 5'li Likert tipi cevap seçeneklerini içermekte ve 9 maddeden oluşmaktadır. Daha yüksek puanlar, diyetten daha fazla memnuniyet olduğunu göstermektedir (188).

### **3.3. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ**

Elde edilen veriler SPSS 21,0 paket programında değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık  $p \leq 0,05$  olarak kabul edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde, ortanca, alt ve üst değerlerine yer verilmiştir. Değişkenlerin müdahale öncesi ve sonrasındaki karşılaştırmaları için normal dağılıma uygunluk göstermemesi sebebiyle Wilcoxon testi kullanılmıştır. Gruplar arasındaki farkların değerlendirilmesi için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla Spearman Korelasyon testi uygulanmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 27'si kadın (%56,3), 21'i erkek (%43,8) olmak üzere toplam 48 MAFLD tanılı hasta katılmıştır. Hastaların tamamının medeni durumu evliyken çoğu (%41,7) lisans mezunu olarak belirlenmiştir. Hastaların %52,1'inde MAFLD haricinde ek bir hastalık görülmekte ve bu hastalıklara bağlı ilaç kullanmaktadır. Hastaların tamamı fiziksel aktivite yapmamakta ve çoğunluğunun uykusu düzenlidir (%68,8). Çalışma süresince hastaların 22'si (%45,8) sadece enerji kısıtlı diyet uygulamışken 26'sı (%54,2) ise enerji kısıtlamasına ek olarak zaman kısıtlı diyet uygulamıştır. Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4. 1:** Hastaların genel özellikleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	27	56,3
Erkek	21	43,8
<b>Medeni Durum</b>		
Evli	48	100,0
<b>Eğitim Durumu</b>		
İlkokul	16	33,3
Ortaokul	2	4,2
Lise	10	20,8
Lisans	20	41,7
<b>Sigara Kullanımı</b>		
Evet	6	12,5
Hayır	42	87,5
<b>Ek Kronik Hastalık Varlığı</b>		
Evet	25	52,1
Hayır	23	47,9
<b>İlaç Kullanımı</b>		
Evet	25	52,1
Hayır	23	47,9
<b>Düzenli Fiziksel Aktivite Durumu</b>		
Hayır	48	100,0
<b>Düzenli Uyku Durumu</b>		
Evet	33	68,8
Hayır	15	31,3
<b>Müdahale Grubu</b>		
Enerji Kısıtlı Diyet Grubu	22	45,8
Enerji+Zaman Kısıtlı Diyet Grubu	26	54,2

Hastaların çoğunluğu (%77,1) herhangi bir besin desteği kullanmamaktadır. Hastaların %58,3'ü sadece 2 ana öğün yaparken %60,4'ü hiç ara öğün yapmamaktadır. Ayrıca, hastaların 27'si (%56,3) öğün atlamakta olup öğün atlayanların en sık olarak (%70,4) öğle öğününü atladıkları belirtilmiştir. Öğün atlamanın en sık saptanan sebebi ise vakitsizliktir (%88,9). Hastaların çalışma öncesindeki beslenme alışkanlıkları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4. 2:** Hastaların beslenme alışkanlıkları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Besin Desteği Kullanımı</b>		
Evet	11	22,9
Hayır	37	77,1
<b>Ana Öğün Sayısı</b>		
2	28	58,3
3	20	41,7
<b>Ara Öğün Sayısı</b>		
0	29	60,4
1	6	12,5
2	11	22,9
3	2	4,2
<b>Öğün Atlama Durumu</b>		
Evet	27	56,3
Hayır	21	43,8
<b>En Çok Atlanılan Öğün</b>		
Kahvaltı	7	25,9
Öğle	19	70,4
Akşam	1	3,7
<b>Öğün Atlama Sebebi</b>		
Vakitsizlik	24	88,9
Ekonomik Yetersizlik	1	3,7
İştahsızlık	2	7,4

Hastaların ortalama yaşları 49,00 (28,00-64,00) yıl olarak belirlenmiştir. Antropometrik ölçümlere bakıldığında ise vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, yağ kütlesi, yağ yüzdesi, kas kütlesi, kas yüzdesinin medyan değerleri sırasıyla 89,90 (57,10-117,80) kg; 33,35 (25,60-48,70) kg/m<sup>2</sup>; 106,50 (86,00-137,00) cm; 30,35 (14,80-59,00) kg;

%34,55 (19,60-51,00); 54,70 (38,40-73,10) kg ve %62,15 (46,40-76,40) olarak saptanmıştır. Müdahale öncesinde enerji kısıtlı ve enerji+zaman kısıtlı diyet gruplarında yaş ve antropometrik ölçümler açısından anlamlı farklılıklar bulunmadığı ( $p>0,05$ ) ve dolayısıyla grupların homojenlik gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve müdahale öncesi antropometrik ölçümleri Tablo 4.3'te verilmiştir.

**Tablo 4. 3:** Hastaların yaş ve antropometrik ölçümleri

	Ortanca (Alt-Üst)			Z	p
	Enerji Kısıtlı Diyet Grubu	Enerji+Zaman Kısıtlı Diyet Grubu	Toplam		
Yaş (yıl)	51,00 (30,00-63,00)	46,00 (28,00-64,00)	49,00 (28,00-64,00)	-0,974	0,330
Boy Uzunluğu (cm)	163,50 (149,00-182,00)	165,50 (145,00-193,00)	164,50 (145,00-193,00)	-0,476	0,634
Vücut Ağırlığı (kg)	93,00 (57,10-115,60)	88,95 (66,70-117,80)	89,90 (57,10-117,80)	-0,631	0,528
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	33,65 (25,70-48,70)	32,80 (25,60-41,20)	33,35 (25,60-48,70)	-0,735	0,462
Bel Çevresi (cm)	107,00 (86,00-137,00)	105,00 (90,00-131,00)	106,50 (86,00-137,00)	-0,352	0,725
Kalça Çevresi (cm)	111,50 (97,00-141,00)	113,50 (97,00-131,00)	112,00 (97,00-141,00)	-0,021	0,983
Bel /Kalça	0,95 (0,75-1,05)	0,95 (0,84-1,03)	0,95 (0,75-1,05)	-0,343	0,732
Bel /Boy	0,65 (0,57-0,89)	0,65 (0,52-0,80)	0,65 (0,52-0,89)	-0,394	0,693
Yağ Kütlesi (kg)	29,80 (16,60-59,00)	31,55 (14,80-47,40)	30,35 (14,80-59,00)	-0,248	0,804
Yağ Yüzdesi (%)	34,20 (22,00-51,00)	34,55 (19,60-44,90)	34,55 (19,60-51,00)	-0,186	0,852
Kas Kütlesi (kg)	57,90 (38,40-72,40)	52,85 (40,00-73,10)	54,70 (38,40-73,10)	-0,207	0,836
Kas Yüzdesi (%)	62,50 (46,40-74,10)	62,10 (52,30-76,40)	62,15 (46,40-76,40)	-0,124	0,901

Mann-Whitney U testi; istatistiksel anlamlılık  $p<0,05$ ; BKİ: Beden kütle indeksi

Hastaların biyokimyasal bulguları incelendiğinde açlık kan glukozu ortanca değerinin 105,00 (73,00-167,00) mg/dL, trigliserit ortanca değerinin 105,00 (73,00-167,00) mg/dL; LDL ortanca değerinin 154,00 (59,00-400,00) mg/dL; HDL ortanca değerinin 41,50 (23,00-83,40) mg/dL ve total kolesterol ortanca değerinin 219,00 (109,00-286,00) mg/dL olduğu belirlenmiştir. Karaciğer enzim seviyelerine bakıldığında ise AST ortanca değeri 29,75 (12,30-238,00); ALT ortanca değeri 38,90 (10,30-126,00) ve GGT ortanca değeri 45,00 (13,00-151,00) IU/L olarak bulunmuştur. FGF-21 ve otofaji

parametreleri ATG-5 ve BECLIN-1 ortanca değerleri ise sırasıyla 343,60 (89,87-1453,67) pg/mL; 0,69 (0,27-1,85) ng/mL ve 0,18 (0,12-0,57) ng/mL olarak tespit edilmiştir. Müdahale öncesinde enerji kısıtlı ve enerji+zaman kısıtlı diyet gruplarında biyokimyasal bulgular açısından anlamlı farklılıklar bulunmadığı ( $p>0,05$ ) ve dolayısıyla grupların homojenlik gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların müdahale öncesi biyokimyasal bulguları Tablo 4.4'te verilmiştir.

**Tablo 4. 4:** Hastaların müdahale öncesi biyokimyasal bulguları

	Ortanca (Alt-Üst)			Z	p
	Enerji Kısıtlı Diyet Grubu	Enerji+Zaman Kısıtlı Diyet Grubu	Toplam		
<b>Açlık Kan</b>	106,00	105,00	105,00		
<b>Glikozu (mg/dL)</b>	(82,00-167,00)	(73,00-127,60)	(73,00-167,00)	-0,611	0,541
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	183,00	167,00	105,00	-0,528	0,598
	(94,40-625,40)	(48,00-269,00)	(73,00-167,00)		
<b>LDL (mg/dL)</b>	150,00	154,00	154,00	-0,010	0,992
	(75,00-400,00)	(59,00-202,00)	(59,00-400,00)		
<b>HDL (mg/dL)</b>	38,00	43,00	41,50	-0,973	0,330
	(23,00-65,90)	(25,00-83,40)	(23,00-83,40)		
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	219,00	213,50	219,00	-0,279	0,780
	(130,00-286,00)	(109,00-286,00)	(109,00-286,00)		
<b>AST (IU/L)</b>	25,70	35,95	29,75	-1,418	0,156
	(13,90-84,00)	(12,30-238,00)	(12,30-238,00)		
<b>ALT (IU/L)</b>	39,00	38,75	38,90	-0,352	0,725
	(10,30-126,00)	(12,50-105,10)	(10,30-126,00)		
<b>GGT (IU/L)</b>	45,00	46,70	45,00	-1,109	0,268
	(20,00-70,10)	(13,00-151,00)	(13,00-151,00)		
<b>FGF-21 (pg/mL)</b>	316,93	371,40	343,60	-0,528	0,598
	(89,87-897,65)	(106,04-1453,67)	(89,87-1453,67)		
<b>ATG-5 (ng/mL)</b>	0,67	0,74	0,69	-1,169	0,242
	(0,27-1,85)	(0,28-1,57)	(0,27-1,85)		
<b>BECLIN-1 (ng/mL)</b>	0,18	0,18	0,18	-0,963	0,336
	(0,12-0,25)	(0,12-0,57)	(0,12-0,57)		

Mann-Whitney U testi; istatistiksel anlamlılık  $p<0,05$ ; LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gama glutamil transferaz, FGF-21: fibroblast büyüme faktörü 21, ATG-5: otofaji ilişkili protein-5

Hastaların günlük ortanca enerji değerleri 1919,79 (1257,51-2687,62) kkal olarak saptanmıştır. Enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan gelen oranlarının ortanca değerlerinin ise sırasıyla %42,50 (30,00-64,00); %16,00 (11,00-23,00) ve %42,00 (25,00-52,00) olduğu belirlenmiştir. Hastaların günlük doymuş yağ ortanca değerinin 31,84 (11,41-50,81) g, lif ortanca değerinin 21,40 (10,89-42,53) g ve kolesterol ortanca

değerinin 331,42 (46,39-593,39) mg olduğu gözlenmiştir. Müdahale öncesinde enerji kısıtlı ve enerji+zaman kısıtlı diyet gruplarında enerji ve besin ögesi alımları açısından anlamlı fark bulunmadığı ( $p>0,05$ ) ve grupların homojen olduğu belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların müdahale öncesi günlük enerji ve besin ögesi alımları Tablo 4.5'te verilmiştir.

**Tablo 4. 5:** Hastaların müdahale öncesi günlük enerji ve besin ögesi alımları

	Ortanca (Alt-Üst)		Toplam	Z	p
	Enerji Kısıtlı Diyet Grubu	Enerji+Zaman Kısıtlı Diyet Grubu			
<b>Enerji (kkal)</b>	1919,79 (1257,51-2256,28)	1882,72 (1456,67-2687,62)	1919,79 (1257,51-2687,62)	-0,704	0,482
<b>Karbonhidrat (g)</b>	196,98 (105,33-276,21)	200,31 (127,69-354,90)	198,98 (105,33-354,90)	-0,683	0,495
<b>Karbonhidrat (%TE)</b>	41,50 (30,00-64,00)	43,00 (30,00-62,00)	42,50 (30,00-64,00)	-0,404	0,686
<b>Protein (g)</b>	69,77 (33,50-103,45)	75,31 (39,37-111,62)	73,22 (33,50-111,62)	-0,745	0,456
<b>Protein (%TE)</b>	16,00 (11,00-19,00)	15,00 (11,00-23,00)	16,00 (11,00-23,00)	-0,470	0,639
<b>Yağ (g)</b>	86,34 (35,43-128,61)	85,13 (44,41-140,40)	86,34 (35,43-140,40)	-0,124	0,901
<b>Yağ (%TE)</b>	42,50 (25,00-51,00)	42,00 (26,00-52,00)	42,00 (25,00-52,00)	-0,311	0,756
<b>Doymuş Yağ (g)</b>	31,84 (11,41-50,81)	31,88 (16,40-48,64)	31,84 (11,41-50,81)	-0,166	0,869
<b>Tekli doymamış yağ asidi (g)</b>	32,11 (15,83-60,12)	36,37 (16,21-64,99)	36,09 (15,83-64,99)	-0,517	0,068
<b>Çoklu doymamış yağ asidi (g)</b>	15,10 (3,67-28,19)	15,38 (5,64-32,31)	15,38 (3,67-32,31)	0,605	1,000
<b>Omega 3 (g)</b>	1,44 (0,71-4,15)	1,29 (0,68-4,66)	1,36 (0,68-4,66)	-0,776	0,438
<b>Omega 6 (g)</b>	13,52 (2,92-25,33)	14,13 (3,91-27,47)	13,95 (2,92-27,47)	-0,228	0,820
<b>Posa (g)</b>	21,52 (10,89-36,97)	21,40 (12,73-42,53)	21,40 (10,89-42,53)	-0,352	0,725
<b>Fruktoz (g)</b>	13,59 (1,68-44,20)	11,41 (1,25-33,55)	12,63 (1,25-44,20)	-0,228	0,820
<b>Kolesterol (mg)</b>	327,45 (46,39-572,24)	342,16 (106,10-593,39)	331,42 (46,39-593,39)	-0,021	0,983

Mann-Whitney U testi; istatistiksel anlamlılık  $p<0,05$ ; TE: toplam enerji

Çalışmaya katılan hastaların ortanca CAP değerlerinin 335,00 (256,00-400,00) dB/m ve ortanca LSM değerlerinin 5,65 (3,40-17,30) kPa olduğu belirlenmiştir. Müdahale öncesinde enerji kısıtlı ve enerji+zaman kısıtlı diyet gruplarında karaciğer

yağlanma ve fibrozis miktarları açısından anlamlı farklılıklar bulunmadığı ( $p>0,05$ ) ve dolayısıyla grupların homojenlik gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların müdahale öncesi karaciğer yağlanma ve fibrozis miktarları Tablo 4.6'da verilmiştir.

**Tablo 4. 6:** Hastaların müdahale öncesi fibrozis ve yağlanma miktarları

	Ortanca (Alt-Üst)			Z	p
	Enerji Kısıtlı Diyet Grubu	Enerji+Zaman Kısıtlı Diyet Grubu	Toplam		
<b>CAP (dB/m)</b>	319,50 (256,00-400,00)	343,50 (268,00-400,00)	335,00 (256,00-400,00)	-1,035	0,301
<b>LSM (kPa)</b>	5,55 (3,40-9,00)	5,75 (4,00-17,30)	5,65 (3,40-17,30)	-0,632	0,528

Mann-Whitney U testi; istatistiksel anlamlılık  $p<0,05$ ; CAP: kontrollü atenüasyon parametresi, LSM: karaciğer sertliği ölçümü

Enerji kısıtlı diyet grubundaki hastaların müdahale sonrası antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında başlangıç vücut ağırlığı ortanca değeri 93,00 (57,10-115,60) kg olup müdahale sonunda 88,05 (52,90-112,40) kg değerine, başlangıç BKİ ortanca değerinin 33,65 (25,70-48,70)  $\text{kg/m}^2$  olup müdahale sonunda 32,45 (23,80-47,40)  $\text{kg/m}^2$  değerine gerilediği belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Ayrıca, enerji kısıtlı diyet grubunda müdahale öncesine kıyasla bel çevresi, kalça çevresi, bel/boy oranı, yağ kütlesi, yağ yüzdesi ve kas kütlesi değerleri anlamlı olarak azalmış, kas yüzdesi ise anlamlı olarak artmıştır ( $p<0,05$ ). Bununla birlikte bu grupta bel/kalça oranındaki düşüş anlamlı düzeyde saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda hastaların ise başlangıç vücut ağırlığı ortanca değeri 88,95 (66,70-117,80) kg olup müdahale sonunda 83,05 (62,20-109,40) kg değerine, başlangıç BKİ ortanca değerinin 32,80 (25,60-41,20)  $\text{kg/m}^2$  olup müdahale sonunda 30,65 (24,50-38,30)  $\text{kg/m}^2$  değerine gerilediği belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Ayrıca, enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda müdahale öncesine kıyasla bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, yağ kütlesi, yağ yüzdesi ve kas kütlesi değerleri anlamlı olarak azalırken kas yüzdesi ise anlamlı olarak artmıştır ( $p<0,05$ ). Hastaların müdahale sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 4. 7:** Hastaların müdahale sonrası antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Enerji Kısıtlı Diyet Grubu				Enerji+Zaman Kısıtlı Diyet Grubu			
	Ortanca (Alt-Üst)		Z	p	Ortanca (Alt-Üst)		Z	p
	Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası			Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası		
Vücut Ağırlığı (kg)	93,00 (57,10-115,60)	88,05 (52,90-112,40)	-4,108	<0,001	88,95 (66,70-117,80)	83,05 (62,20-109,40)	-4,458	<0,001
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	33,65 (25,70-48,70)	32,45 (23,80-47,40)	-4,11	<0,001	32,80 (25,60-41,20)	30,65 (24,50-38,30)	-4,461	<0,001
Bel Çevresi (cm)	107,00 (86,00-137,00)	101,00 (79,00-136,00)	-4,024	<0,001	105,00 (90,00-131,00)	99,00 (85,00-117,00)	-4,465	<0,001
Kalça Çevresi (cm)	111,50 (97,00-141,00)	109,50 (91,00-139,00)	-4,03	<0,001	113,50 (97,00-131,00)	108,00 (95,00-127,00)	-4,384	<0,001
Bel/Kalça	0,95 (0,75-1,05)	0,93 (0,75-1,04)	-1,927	0,054	0,95 (0,84-1,03)	0,92 (0,83-1,02)	-2,267	0,023
Bel/Boy	0,65 (0,57-0,89)	0,62 (0,52-0,88)	-3,305	0,001	0,65 (0,52-0,80)	0,61 (0,51-0,71)	-4,294	<0,001
Yağ Kütlesi (kg)	29,80 (16,60-59,00)	27,40 (12,80-56,80)	-4,108	<0,001	31,55 (14,80-47,40)	25,55 (11,80-41,20)	-4,459	<0,001
Yağ Yüzdesi (%)	34,20 (22,00-51,00)	32,95 (21,30-50,50)	-4,076	<0,001	34,55 (19,60-44,90)	31,90 (16,40-42,50)	-4,459	<0,001
Kas Kütlesi (kg)	57,90 (38,40-72,40)	55,10 (38,10-69,30)	-3,248	0,001	52,85 (40,00-73,10)	51,75 (38,10-70,10)	-4,255	<0,001
Kas Yüzdesi (%)	62,50 (46,40-74,10)	63,85 (46,80-74,70)	-3,321	0,001	62,10 (52,30-76,40)	64,50 (54,60-78,20)	-4,459	<0,001

Wilcoxon testi; istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$ ; BKİ: Beden kütle indeksi

Enerji kısıtlı diyet grubundaki hastaların müdahale sonrası biyokimyasal bulguları karşılaştırıldığında başlangıç açlık kan glukozu ortanca değeri 106,00 (82,00-167,00) mg/dL olup müdahale sonunda 100,00 (80,00-159,00) mg/dL değerine, başlangıç trigliserit ortanca değerinin 183,00 (94,40-625,40) mg/dL olup müdahale sonunda 167,00 (90,00-567,00) mg/dL değerine gerilediği belirlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Hastaların başlangıç FGF-21 ortanca değeri 316,93 (89,87-897,65) pg/mL olup 199,17 (38,19-958,65) pg/mL değerine gerilemiştir ( $p < 0,05$ ). Ayrıca, enerji kısıtlı diyet grubunda müdahale öncesine kıyasla LDL, total kolesterol, ALT ve GGT seviyelerinin anlamlı olarak düştüğü belirlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Bununla birlikte bu grupta HDL, AST, ATG-5 ve BECLIN-1 seviyeleri müdahale öncesine kıyasla anlamlı olarak değişmemiştir ( $p > 0,05$ ). Enerji+zaman kısıtlı diyet grubundaki hastalara bakıldığında ise başlangıç açlık kan glukozu ortanca değeri 105,00 (73,00-127,60) mg/dL olup müdahale sonunda 98,50 (73,00-109,00) mg/dL değerine, başlangıç trigliserit ortanca değerinin 167,00 (48,00-269,00) mg/dL olup müdahale sonunda 147,50 (48,00-208,00) mg/dL değerine gerilediği

belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Hastaların başlangıç FGF-21 ortanca değeri 371,40 (106,04-1453,67) pg/mL olup 278,19 (55,10-701,14) pg/mL değerine gerilemiştir ( $p<0,05$ ). ATG-5 seviyelerine bakıldığında ise başlangıç ortanca değerinin 0,74 (0,28-1,57) ng/mL olduğu ve müdahale sonunda 0,95 (0,22-1,90) ng/mL değerine yükseldiği belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Ayrıca, enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda müdahale öncesine kıyasla LDL, total kolesterol, AST, ALT ve GGT seviyelerinin anlamlı olarak düştüğü belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bununla birlikte bu grupta HDL ve BECLIN-1 seviyeleri müdahale öncesine kıyasla anlamlı olarak değişmemiştir ( $p>0,05$ ). Hastaların müdahale sonrası biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

**Tablo 4. 8:** Hastaların müdahale sonrası biyokimyasal bulgularının karşılaştırılması

	Enerji Kısıtlı Diyet Grubu				Enerji+Zaman Kısıtlı Diyet Grubu			
	Ortanca (Alt-Üst)				Ortanca (Alt-Üst)			
	Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası	Z	p	Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası	Z	p
<b>Açlık Kan Glikozu (mg/dL)</b>	106,00 (82,00-167,00)	100,00 (80,00-159,00)	-3,606	<b>&lt;0,001</b>	105,00 (73,00-127,60)	98,50 (73,00-109,0)	-4,291	<b>&lt;0,001</b>
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	183,00 (94,40-625,40)	167,00 (90,00-567,00)	-3,979	<b>&lt;0,001</b>	167,00 (48,00-269,00)	147,50 (48,00-208,0)	-4,374	<b>&lt;0,001</b>
<b>LDL (mg/dL)</b>	150,00 (75,00-400,00)	127,00 (78,00-358,00)	-4,076	<b>&lt;0,001</b>	154,00 (59,00-202,00)	135,00 (59,00-167,0)	-4,333	<b>&lt;0,001</b>
<b>HDL (mg/dL)</b>	38,00 (23,00-65,90)	38,50 (21,00-65,00)	-1,369	0,171	43,00 (25,00-83,40)	43,00 (26,00-78,00)	-1,814	0,070
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	219,00 (130,00-286,0)	199,50 (115,00-254,0)	-4,015	<b>&lt;0,001</b>	213,50 (109,0-286,0)	187,00 (99,0-231,0)	-4,458	<b>&lt;0,001</b>
<b>AST (IU/L)</b>	25,70 (13,90-84,00)	25,50 (15,00-78,00)	-1,686	0,092	35,95 (12,30-238,00)	31,50 (14,00-159,00)	-3,863	<b>&lt;0,001</b>
<b>ALT (IU/L)</b>	39,00 (10,30-126,00)	35,00 (12,00-90,00)	-3,865	<b>&lt;0,001</b>	38,75 (12,50-105,10)	35,00 (13,00-78,00)	-4,306	<b>&lt;0,001</b>
<b>GGT (IU/L)</b>	45,00 (20,00-70,10)	34,50 (18,00-62,00)	-3,844	<b>&lt;0,001</b>	46,70 (13,00-151,00)	38,50 (12,00-89,00)	-4,055	<b>&lt;0,001</b>
<b>FGF-21 (pg/mL)</b>	316,93 (89,87-897,6)	199,17 (38,19-958,6)	-1,997	<b>0,046</b>	371,40 (106,0-1453,6)	278,19 (55,1-701,1)	-2,324	<b>0,020</b>
<b>ATG-5 (ng/mL)</b>	0,67 (0,27-1,85)	0,82 (0,29-1,70)	-0,915	0,360	0,74 (0,28-1,57)	0,95 (0,22-1,90)	-2,153	<b>0,031</b>
<b>BECLIN-1 (ng/mL)</b>	0,18 (0,12-0,25)	0,19 (0,12-0,27)	-0,191	0,848	0,18 (0,12-0,57)	0,19 (0,12-0,79)	-0,038	0,970

Wilcoxon testi; istatistiksel anlamlılık  $p<0,05$ ; LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gama glutamil transferaz, FGF-21: fibroblast büyüme faktörü 21, ATG-5: otofaji ilişkili protein-5

Enerji kısıtlı diyet grubundaki hastaların müdahale sonrası günlük enerji ve besin ögesi alımları karşılaştırıldığında başlangıç ortanca enerji değeri 1919,79 (1257,51-2256,28) kkal olup müdahale sonunda 1687,26 (1376,44-1857,50) kkal değerine

gerilemiştir ( $p<0,05$ ). Başlangıçta enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan gelen oranlarının ortanca değerleri sırasıyla %41,50 (30,00-64,00); %16,00 (11,00-19,00) ve %42,50 (25,00-51,00) iken müdahale sonunda bu değerler sırasıyla %52,00 (46,00-55,00); %19,00 (18,00-23,00) ve %29,00 (26,00-32,00) olarak değişmiştir ( $p<0,05$ ). Ayrıca bu grupta karbonhidrat, protein ve omega 3 haricindeki tüm besin öğeleri anlamlı olarak değişmiştir ( $p<0,05$ ). Enerji+zaman kısıtlı diyet grubundaki hastalara bakıldığında ise başlangıç ortanca enerji değeri 1882,72 (1456,67-2687,62) kkal olup müdahale sonunda 1577,02 (1383,85-1916,99) kkal değerine gerilemiştir ( $p<0,05$ ). Başlangıçta enerjinin karbonhidrat, protein ve yağdan gelen oranlarının ortanca değerleri sırasıyla %43,00 (30,00-62,00); %15,00 (11,00-23,00) ve %42,00 (26,00-52,00) iken müdahale sonunda bu değerler sırasıyla %53,00 (46,00-57,00); %19,00 (18,00-21,00) ve %28,00 (24,00-33,00) olarak değişmiştir ( $p<0,05$ ). Ayrıca bu grupta karbonhidrat ve protein alımları haricindeki tüm besin öğeleri anlamlı olarak değişmiştir ( $p<0,05$ ). Hastaların müdahale sonrası günlük enerji ve besin ögesi alımlarının karşılaştırılması Tablo 4.9'da verilmiştir.

**Tablo 4. 9:** Hastaların müdahale sonrası günlük enerji ve besin ögesi alım düzeylerinin karşılaştırılması

	Enerji Kısıtlı Diyet Grubu				Enerji+Zaman Kısıtlı Diyet Grubu			
	Ortanca (Alt-Üst)		Z	p	Ortanca (Alt-Üst)		Z	p
	Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası			Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası		
<b>Enerji (kcal)</b>	1919,79 (1257,5-2256,2)	1687,2 (1376,4-1857,5)	-2,646	<b>0,008</b>	1882,72 (1456,1-2687,6)	1577,02 (1383,1-1916)	-3,746	<b>&lt;0,001</b>
<b>Karbonhidrat (g)</b>	196,98 (105,33-276,21)	211,20 (170,69-230,97)	-1,055	0,291	200,31 (127,6-354,90)	202,69 (176,8-261,81)	-0,775	0,439
<b>Karbonhidrat (%TE)</b>	41,50 (30,00-64,00)	52,00 (46,00-55,00)	-3,444	<b>0,001</b>	43,00 (30,00-62,00)	53,00 (46,00-57,00)	-3,926	<b>&lt;0,001</b>
<b>Protein (g)</b>	69,77 (33,50-103,45)	78,14 (62,38-87,41)	-1,607	0,108	75,31 (39,37-111,62)	75,66 (62,30-86,57)	-0,14	0,889
<b>Protein (%TE)</b>	16,00 (11,00-19,00)	19,00 (18,00-23,00)	-4,119	<b>&lt;0,001</b>	15,00 (11,00-23,00)	19,00 (18,00-21,00)	-3,511	<b>&lt;0,001</b>
<b>Yağ (g)</b>	86,34 (35,43-128,61)	52,37 (40,90-63,75)	-3,81	<b>&lt;0,001</b>	85,13 (44,41-140,40)	49,11 (41,84-63,00)	-4,381	<b>&lt;0,001</b>
<b>Yağ (%TE)</b>	42,50 (25,00-51,00)	29,00 (26,00-32,00)	-3,963	<b>&lt;0,001</b>	42,00 (26,00-52,00)	28,00 (24,00-33,00)	-4,308	<b>&lt;0,001</b>
<b>Doymuş yağ (g)</b>	31,84 (11,41-50,81)	19,01 (14,25-22,05)	-3,912	<b>&lt;0,001</b>	31,88 (16,40-48,64)	18,60 (14,54-21,58)	-4,432	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tekli doymamış yağ asidi (g)</b>	30,11 (15,83-60,12)	22,16 (12,58-28,26)	-3,458	<b>0,001</b>	36,37 (16,21-64,99)	15,93 (12,93-28,10)	-4,178	<b>&lt;0,001</b>
<b>Çoklu doymamış yağ asidi (g)</b>	15,10 (3,67-28,19)	10,19 (6,83-14,13)	-3,003	<b>0,003</b>	15,38 (5,64-32,31)	10,98 (6,93-15,51)	-3,086	<b>0,002</b>
<b>Omega 3 (g)</b>	1,44 (0,71-4,15)	1,41 (1,14-4,51)	-0,958	0,338	1,29 (0,68-4,66)	1,99 (1,15-2,79)	-2,858	<b>0,004</b>
<b>Omega 6 (g)</b>	13,52 (2,92-25,33)	8,26 (5,21-11,21)	-3,133	<b>0,002</b>	14,13 (3,91-27,47)	8,59 (5,30-12,27)	-3,645	<b>&lt;0,001</b>
<b>Posa (g)</b>	21,52 (10,89-36,97)	30,18 (23,67-33,04)	-3,247	<b>0,001</b>	21,40 (12,73-42,53)	30,09 (23,67-40,44)	-3,727	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fruktoz</b>	13,59 (1,68-44,20)	25,16 (11,92-27,62)	-2,906	<b>0,004</b>	11,41 (1,25-33,55)	26,53 (12,06-29,93)	-4,001	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kolesterol (mg)</b>	327,45 (46,39-572,24)	308,85 (269,01-404,41)	-1,023	<b>0,031</b>	342,16 (106,1-593,39)	298,95 (269,0-404,41)	-0,089	<b>0,029</b>

Wilcoxon testi; istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$ ; TE: toplam enerji

Enerji kısıtlı diyet grubundaki hastaların müdahale sonrası karaciğer yağlanma ve fibrozis seviyeleri karşılaştırıldığında başlangıç ortanca CAP değeri 319,50 (256,00-400,00) dB/m olup müdahale sonunda 285,00 (221,00-384,00) dB/m değerine gerilemiştir ( $p < 0,05$ ). Ayrıca, başlangıç ortanca LSM değeri 5,55 (3,40-9,00) kPa olup müdahale sonunda 4,80 (3,40-8,50) kPa değerine gerilemiştir ( $p < 0,05$ ). Enerji+zaman kısıtlı diyet grubundaki hastalara bakıldığında ise hastaların başlangıç ortanca CAP değeri 343,50 (268,00-400,00) dB/m olup müdahale sonunda 291,50 (217,00-366,00) dB/m değerine gerilemiştir ( $p < 0,05$ ). Ayrıca, başlangıç ortanca LSM değeri 5,75 (4,00-17,30) kPa olup müdahale sonunda 5,10 (3,30-12,00) kPa değerine gerilemiştir ( $p < 0,05$ ). Hastaların müdahale sonrası karaciğer yağlanma ve fibrozis seviyelerinin karşılaştırılması Tablo 4.10'da verilmiştir.

**Tablo 4. 10:** Hastaların müdahale sonrası fibrozis ve yağlanma miktarlarının karşılaştırılması

	Enerji Kısıtlı Diyet Grubu				Enerji+Zaman Kısıtlı Diyet Grubu			
	Ortanca (Alt-Üst)		Z	p	Ortanca (Alt-Üst)		Z	p
	Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası			Müdahale Öncesi	Müdahale Sonrası		
<b>CAP (dB/m)</b>	319,50 (256,00-400,00)	285,00 (221,00-384,00)	-3,166	<b>0,002</b>	343,50 (268,00-400,00)	291,50 (217,00-366,00)	-4,115	<b>&lt;0,001</b>
<b>LSM (kPa)</b>	5,55 (3,40-9,00)	4,80 (3,40-8,50)	-2,544	<b>0,011</b>	5,75 (4,00-17,30)	5,10 (3,30-12,00)	-2,706	<b>0,007</b>

Wilcoxon testi; istatistiksel anlamlılık  $p<0,05$ ; CAP: kontrollü atenüasyon parametresi, LSM: karaciğer sertliği ölçümü

Enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun müdahale sonrası vücut ağırlık, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ kütlesi ve vücut yağ yüzdesi kayıpları ile vücut kas yüzdesi artışı enerji kısıtlı diyet grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ayrıca, enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun vücut ağırlık kaybı yüzdesi enerji kısıtlı diyete göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bununla birlikte hastaların müdahale sonrası bel/kalça oranı, bel/boy oranı ve vücut kas kütlesi kayıpları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ). Enerji+zaman kısıtlı ve enerji kısıtlı diyet gruplarının müdahale sonrası antropometrik ölçüm değişimlerinin karşılaştırılması Tablo 4.11’de verilmiştir.

**Tablo 4. 11:** Grupların müdahale sonrası antropometrik ölçüm değişimlerinin karşılaştırılması

<b>Ortanca (Alt-Üst)</b>					
	<b>Enerji Kısıtlı Diyet Grubu</b>	<b>Enerji+Zaman Kısıtlı Diyet Grubu</b>	<b>Toplam</b>	<b>Z</b>	<b>p</b>
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>	3,00 (1,10-10,20)	5,20 (2,40-11,60)	4,50 (1,10-11,60)	-3,157	<b>0,002</b>
<b>Vücut Ağırlığı (%)</b>	2,85 (1,14-10,52)	6,66 (2,22-11,09)	5,29 (1,14-11,09)	-3,311	<b>0,001</b>
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1,00 (0,40-3,10)	2,00 (0,50-3,50)	1,65 (0,40-3,50)	-2,849	<b>0,004</b>
<b>Bel Çevresi (cm)</b>	3,00 (0,00-11,00)	5,50 (1,00-15,00)	5,00 (0,00-15,00)	-2,103	<b>0,035</b>
<b>Kalça Çevresi (cm)</b>	3,00 (0,00-7,00)	5,00 (0,00-17,00)	4,50 (0,00-17,00)	-2,174	<b>0,030</b>
<b>Bel /Kalça</b>	0,01 (0,00-0,07)	0,02 (0,00-0,12)	0,02 (0,00-0,12)	-1,690	0,091
<b>Bel /Boy</b>	0,02 (0,00-0,08)	0,04 (0,00-0,09)	0,03 (0,00-0,08)	-1,548	0,122
<b>Yağ Kütlesi (kg)</b>	2,45 (0,20-7,00)	4,05 (2,10-8,00)	3,25 (0,20-8,00)	-2,817	<b>0,005</b>
<b>Yağ Yüzdesi (%)</b>	1,60 (0,20-5,00)	2,25 (1,10-6,50)	2,15 (0,20-6,50)	-1,781	<b>0,045</b>
<b>Kas Kütlesi (kg)</b>	1,20 (0,20-3,20)	1,65 (0,10-5,40)	1,50 (0,10-5,40)	-1,222	0,222
<b>Kas Yüzdesi (%)</b>	1,20 (0,00-4,90)	2,05 (0,20-4,80)	1,70 (0,00-4,90)	-2,682	<b>0,007</b>

Mann-Whitney U testi; istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$ ; BKİ: Beden kütle indeksi

Enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun müdahale sonrası total kolesterol, AST ve FGF-21 düşüşleri ile ATG-5 artışı enerji kısıtlı diyet grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Bununla birlikte hastaların müdahale sonrası açlık kan glikozu, trigliserit, LDL, ALT ve GGT düşüşleri ile HDL ve BECLIN-1 artışları gruplararasıda anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p > 0,05$ ). Enerji+zaman kısıtlı ve enerji kısıtlı diyet gruplarının müdahale sonrası biyokimyasal değişimlerinin karşılaştırılması Tablo 4.12’de verilmiştir.

**Tablo 4. 12:** Grupların müdahale sonrası biyokimyasal ölçüm değişimlerinin karşılaştırılması

Ortanca (Alt-Üst)					
	Enerji Kısıtlı Diyet Grubu	Enerji+Zaman Kısıtlı Diyet Grubu	Toplam	Z	p
<b>Açlık Kan Glikozu (mg/dL)</b>	3,00 (0,00-35,00)	5,00 (0,00-24,00)	5,00 (0,00-35,00)	-0,405	0,685
<b>Trigliserit (mg/dL)</b>	13,00 (1,00-61,10)	17,00 (0,00-64,00)	16,00 (0,00-64,00)	-0,704	0,481
<b>LDL (mg/dL)</b>	15,50 (3,00-42,00)	19,00 (0,00-58,00)	17,50 (0,00-58,00)	-0,166	0,868
<b>HDL (mg/dL)</b>	1,00 (0,00-6,00)	1,00 (0,00-14,00)	1,00 (0,00-14,00)	-0,993	0,321
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	16,00 (0,00-85,00)	35,00 (10,00-99,00)	26,00 (0,00-99,00)	-2,940	<b>0,003</b>
<b>AST (IU/L)</b>	1,05 (0,00-16,00)	5,05 (0,10-79,00)	2,85 (0,00-79,00)	-2,714	<b>0,007</b>
<b>ALT (IU/L)</b>	5,00 (0,20-36,00)	7,90 (0,00-36,80)	7,00 (0,00-36,80)	-1,056	0,291
<b>GGT (IU/L)</b>	3,55 (0,00-25,00)	7,00 (1,00-62,00)	4,75 (0,00-62,00)	-1,214	0,225
<b>FGF-21 (pg/mL)</b>	118,08 (10,77-338,57)	125,79 (3,29-1125,99)	125,79 (3,29-1125,99)	-0,124	<b>0,032</b>
<b>ATG-5 (ng/mL)</b>	0,16 (0,00-0,88)	0,24 (0,00-0,75)	0,18 (0,00-0,88)	-0,041	<b>0,047</b>
<b>BECLIN-1 (ng/mL)</b>	0,010 (0,00-0,06)	0,013 (0,00-0,43)	0,013 (0,00-0,43)	-1,155	0,248

Mann-Whitney U testi; istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$ ; LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gama glutamil transferaz, FGF-21: fibroblast büyüme faktörü 21, ATG-5: otofaji ilişkili protein-5

Enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun müdahale sonrası günlük enerji, yağ, yağ (%TE), doymuş yağ, tekli doymamış yağ asidi, çoklu doymamış yağ asidi, omega 6 ve kolesterol düşüşleri ile karbonhidrat, karbonhidrat (%TE), protein, protein (%TE), omega 3, posa ve fruktoz artışları gruplararasıda anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p < 0,05$ ). Enerji+zaman kısıtlı ve enerji kısıtlı diyet gruplarının müdahale sonrası enerji ve besin ögesi değişimlerinin karşılaştırılması Tablo 4.13'te verilmiştir.

**Tablo 4. 13:** Grupların müdahale sonrası enerji ve besin ögesi değişimlerinin karşılaştırılması

Ortanca (Alt-Üst)					
	Enerji Kısıtlı Diyet Grubu	Enerji+Zaman Kısıtlı Diyet Grubu	Toplam	Z	p
<b>Enerji (kcal)</b>	352,11 (65,72-615,57)	363,49 (5,29-1106,85)	352,11 (5,29-1106,85)	-0,248	0,804
<b>Karbonhidrat (g)</b>	34,94 (1,14-116,93)	24,34 (1,19-173,00)	28,53 (1,14-173,00)	-0,683	0,495
<b>Karbonhidrat (%TE)</b>	11,00 (1,00-22,00)	11,00 (1,00-26,00)	11,00 (1,00-26,00)	-0,135	0,893
<b>Protein (g)</b>	10,74 (1,11-52,27)	12,26 (0,25-37,12)	12,00 (0,25-52,27)	-0,352	0,725
<b>Protein (%TE)</b>	3,00 (1,00-9,00)	4,00 (0,00-9,00)	3,50 (0,00-9,00)	-0,481	0,630
<b>Yağ (g)</b>	32,19 (13,30-69,51)	36,78 (6,03-91,58)	35,69 (6,03-91,58)	-0,352	0,725
<b>Yağ (%TE)</b>	14,50 (3,00-24,00)	14,50 (2,00-25,00)	14,50 (2,00-25,00)	0,000	1,000
<b>Doymuş Yağ (g)</b>	13,13 (2,59-35,85)	12,73 (1,58-30,06)	12,87 (1,58-35,85)	-0,290	0,772
<b>Tekli doymamış yağ asidi (g)</b>	14,11 (0,05-36,21)	19,83 (5,83-49,29)	16,06 (0,05-49,29)	-1,159	0,247
<b>Çoklu doymamış yağ asidi (g)</b>	5,92 (0,12-17,58)	4,14 (0,02-25,38)	4,47 (0,02-25,38)	-0,807	0,420
<b>Omega 3 (g)</b>	0,44 (0,01-2,14)	0,86 (0,02-3,46)	0,71 (0,01-3,46)	-1,159	0,247
<b>Omega 6 (g)</b>	6,89 (0,59-17,20)	4,45 (0,17-21,69)	4,79 (0,17-21,69)	-0,435	0,664
<b>Posa (g)</b>	6,10 (1,75-20,58)	10,14 (0,00-20,05)	8,19 (0,00-20,58)	-1,242	0,214
<b>Fruktoz (g)</b>	11,32 (0,80-25,26)	12,08 (1,01-25,34)	11,85 (0,80-25,34)	-0,393	0,694
<b>Kolesterol (mg)</b>	108,28 (7,49-281,16)	101,31 (26,35-284,54)	101,31 (7,49-284,54)	-0,186	0,852

Mann-Whitney U testi; istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$ ; TE: toplam enerji

Enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun müdahale sonrası karaciğer yağlanma ve fibrozis değişimlerine bakıldığında ise CAP düşüşü enerji kısıtlı diyet grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Bununla birlikte LSM düşüşünün medyan değeri enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda daha fazla olma eğilimi gösterse de bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Enerji+zaman kısıtlı ve enerji kısıtlı diyet gruplarının müdahale sonrası karaciğer yağlanma ve fibrozis değişimlerinin karşılaştırılması Tablo 4.14'te verilmiştir.

**Tablo 4. 14:** Grupların müdahale sonrası fibrozis ve yağlanma değişimlerinin karşılaştırılması

	Ortanca (Alt-Üst)			Z	p
	Enerji Kısıtlı Diyet Grubu	Enerji+Zaman Kısıtlı Diyet Grubu	Toplam		
<b>CAP (dB/m)</b>	35,50 (7,00-99,00)	42,00 (4,00-117,00)	41,50 (4,00-117,00)	-0,528	<b>0,040</b>
<b>LSM (kPa)</b>	0,65 (0,00-2,70)	0,80 (0,00-5,80)	0,70 (0,00-5,80)	-1,297	0,195

Mann-Whitney U testi; istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$ ; CAP: kontrollü atenüasyon parametresi, LSM: karaciğer sertliği ölçümü

Hastaların müdahale sonrası vücut ağırlık kaybı yüzdesi ile CAP değişimi arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ( $R=0,355$ ,  $p=0,013$ ), LSM değişimleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde ( $R=0,364$ ,  $p=0,011$ ) anlamlı ilişki saptanmıştır. Hastaların müdahale sonrası vücut ağırlık ve yağ kaybı yüzdeleriyle biyokimyasal ve karaciğer yağlanma ve fibrozis değişimleri arasındaki ilişki Tablo 4.15'te incelenmiştir.

**Tablo 4. 15:** Müdahale sonrası vücut ağırlık kaybı yüzdeleriyle biyokimyasal ve karaciğer yağlanma ve fibrozis değişimleri arasındaki ilişki

	Vücut Ağırlığı (%)	
	R	p
Açlık Kan Glikozu Değişimi (mg/dL)	0,179	0,224
Trigliserit Değişimi (mg/dL)	-0,075	0,611
LDL Değişimi (mg/dL)	-0,081	0,583
HDL Değişimi (mg/dL)	-0,076	0,607
Total Kolesterol Değişimi (mg/dL)	-0,042	0,777
AST Değişimi (IU/L)	0,191	0,195
ALT Değişimi (IU/L)	-0,075	0,614
GGT Değişimi (IU/L)	-0,208	0,155
FGF-21 Değişimi (pg/mL)	0,167	0,256
ATG-5 Değişimi (ng/mL)	0,095	0,520
BECLIN-1 Değişimi (ng/mL)	-0,056	0,711
CAP Değişimi (dB/m)	0,355	<b>0,013</b>
LSM Değişimi (kPa)	0,364	<b>0,011</b>

Spearman korelasyonu; istatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$ ; LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: gama glutamil transferaz, FGF-21: fibroblast büyüme faktörü 21, ATG-5: otofaji ilişkili protein-5, CAP: kontrollü atenüasyon parametresi, LSM: karaciğer sertliği ölçümü

Hastaların diyet memnuniyet durumlarına bakıldığında ise enerji kısıtlı diyet grubunun medyan puanı 38,00 (21,00-44,00) iken enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun 40,00 (35,00-44,00) olarak bulunmuştur. Bu puanlar kapsamında diyet memnuniyet

durumları her iki grupta da benzer bulunmuş, gruplararası farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Hastaların diyet memnuniyet ölçeği puanlarının değerlendirilmesi Tablo 4.16'da verilmiştir.

**Tablo 4. 16:** Hastaların diyet memnuniyet ölçeği puanlarının değerlendirilmesi

<b>Ortanca (Alt-Üst)</b>					
	<b>Enerji Kısıtlı Diyet Grubu</b>	<b>Enerji+Zaman Kısıtlı Diyet Grubu</b>	<b>Toplam</b>	<b>Z</b>	<b>p</b>
<b>Diyet Memnuniyet Ölçeği Puanı</b>	38,00 (21,00-44,00)	40,00 (35,00-44,00)	39,00 (21,00-44,00)	-1,801	0,072

Mann-Whitney U testi; istatistiksel anlamlılık  $p<0,05$

## 5. TARTIŞMA

Fazla kiloluluk veya obezitenin MAFLD gelişiminde en etkin risk faktörü olduğu bilinmektedir. Hastaların ağırlık kaybederek ideal ağırlıklarına ulaşmaları hastalığın bilinen en etkili tedavisi olmaya devam etmektedir. Diyet tedavilerine hastanın uyum zorluğu göz önüne alındığında, son zamanlarda aralıklı açlık diyetlerinin alternatif bir yaklaşım olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, MAFLD patogeneğinde otofajik disfonksiyonun yeri düşünüldüğünde otofajiyi uyarabileceği düşünülen aralıklı açlık uygulamalarının önemi artmaktadır. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada MAFLD tanılı bireylerde aralıklı açlık protokolünün karaciğer yağlanma ve hasar parametreleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi ve serum FGF-21 ile otofaji düzeylerine bakılarak aralıklı açlık modelinin hastalığın seyri üzerindeki mekanizmasının açıklanması amaçlanmıştır. Elde edilen verilerin aralıklı açlık diyetinin enerji ve besin ögesi alımları, antropometrik ölçümler ve FGF-21, otofaji parametreleri haricindeki diğer biyokimyasal bulgular üzerindeki etkileri hakkında da bilgi vermesi hedeflenmektedir.

Müdahale öncesi her iki grup arasında yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler, enerji ve besin ögesi alımları, karaciğer yağlanma ve fibrozis düzeyleri ile biyokimyasal bulgular açısından bir fark bulunmamıştır. Çalışma öncesi iki grubun homojen dağılım göstermesi diyet tedavilerinin etkinliğinin daha net bir şekilde görülmesini sağlamıştır. Müdahale sonunda hem enerji kısıtlı diyet grubunda hem de enerji+zaman kısıtlı diyet antropometrik ölçümler, karaciğer fibrozis ve yağlanma düzeyleri ile serum FGF-21 seviyeleri iyileşmiştir. Bununla birlikte enerji+zaman kısıtlı diyet grubundaki antropometrik ölçüm değişimleri, serum FGF-21 değişimi ile CAP değişimi daha fazla görülmüştür. ATG-5 seviyelerindeki artış sadece enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda saptanmıştır. Ek olarak hem enerji kısıtlı diyet grubunda hem de enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda bazı biyokimyasal bulgularda iyileşme görülmüştür.

### 5.1. DİYET GRUPLARININ ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Obezitedeki yaygın artış, 21. yüzyılın hepatik salgını olarak nitelendirilen MAFLD görülme riskini tetiklemektedir. Hastalığın prevalansı yılda %1 oranında artmakta olup şu an dünya nüfusunun %30'unu etkilemektedir (190). Hastalığın

prevalansı ile ilgili yapılan güncel bir meta-analizde (n=101.028), fazla kilolu popülasyonda NAFLD prevalansının %69,9 ve NASH prevalansı %33,5 ve bu oranların obez popülasyonda sırasıyla %75,2 ve %33,6 olduğu belirtilmiştir (191). Bu bulgulara paralel olarak çalışmamızda enerji kısıtlı ve enerji+zaman kısıtlı diyet grubundaki hastaların başlangıç BKİ ortanca değerinin sırasıyla 33,65 (25,70-48,70) ve 32,80 (25,60-41,20) kg/m<sup>2</sup> olduğu belirlenmiştir.

Diyet tedavisinin NAFLD üzerindeki etkinliğini inceleyen bir çalışmada (n=31) diyete uyum gösteren 17 hastanın altı ay sonunda tüm antropometrik parametrelerinde anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir. Bir diğer çalışmada obez NAFLD tanılı hastalarda (n=140) 6 aylık yoğun ağırlık kaybı müdahalesinin vücut ağırlığı, bel çevresi ve vücut yağ yüzdesini anlamlı olarak iyileştirdiği belirlenmiştir (192). Çalışmamıza bakıldığında enerji kısıtlı diyet grubundaki hastaların başlangıç BKİ ortanca değerinin 33,65 (25,70-48,70) kg/m<sup>2</sup> olduğu ve müdahale sonunda 32,45 (23,80-47,40) kg/m<sup>2</sup> değerine gerilediği belirlenmiştir. Enerji+zaman kısıtlı diyet grubundaki hastaların ise başlangıç BKİ ortanca değerinin 32,80 (25,60-41,20) kg/m<sup>2</sup> olduğu ve müdahale sonunda 30,65 (24,50-38,30) kg/m<sup>2</sup> değerine gerilediği belirlenmiştir. BKİ dışında hem enerji+zaman kısıtlı hem de sadece enerji kısıtlı diyet grubunda müdahale öncesine kıyasla vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, bel/boy oranı, yağ kütlesi, yağ yüzdesi, kas kütlesi değerleri anlamlı olarak azalırken kas yüzdesi ise anlamlı olarak artmıştır.

Ağırlık kaybı ve antropometrik parametrelerdeki iyileşmelerde insülin direnci ve MAFLD ciddiyetiyle doğrudan ilişkili olan viseral obezitede azalmanın önemi vurgulanmalıdır (92). Konuya ilişkin yapılan bir çalışmada NASH tanılı hastalarda görülen insülin direncinin muhtemelen bu hastalarda oldukça yaygın olan visseral obezite ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (193). Bu bulgularla paralel olarak Koda ve ark. (194) visseral yağ birikiminin hepatik steatoz şiddetinin en önemli belirteci olduğunu gözlemlemiştir. Visseral yağın azalmasına vurgu yapan ağırlık kaybına, NAFLD tanılı hastalarda hepatik steatoz, inflamasyon ve fibrozis derecesi ile ilişkili parametrelerde iyileşme eşlik etmiştir. Çalışmamızda enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun müdahale sonrası vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, yağ kütlesi, yağ yüzdesi, kas yüzdesi değişimleri enerji kısıtlı diyet grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ayrıca, enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun vücut ağırlık kaybı yüzdesi enerji kısıtlı diyete göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bu bulgulara bakıldığında

aralıklı açlığın vücut kompozisyonu üzerine daha olumlu etkileri olabileceği düşünülmektedir. Aşırı kilolu veya obez yetişkinlerde aralıklı oruç diyetinin antropometrik ölçümler üzerindeki etkinliği hala tartışmalıdır. Bir çalışmada hastaların haftada üç ardışık olmayan gün kısmi oruç (kadın ve erkekler için sırasıyla 550 ve 660 kcal/gün) veya enerji ihtiyaçlarına uygun bir diyet takip ettiği, üç ay süren alternatif gün açlığı protokolü araştırılmıştır. Aralıklı açlık grubunda hava yer değiştirme pletismografisi kullanılarak ölçülen yağ kütlelerinde daha fazla azalma (-11,3 kg) tespit edilmiştir (195). Aralıklı açlık diyetlerinin vücut kompozisyonu üzerine etkilerini araştıran bir meta-analize dahil edilen dört çalışmada sürekli enerji kısıtlama rejimlerine göre daha yüksek ağırlık kaybı ve beş çalışmada daha fazla yağ kütlesi kaybı belirlenmiştir. Bir çalışmada ise bel çevresinde benzer azalmalar tespit edilmiştir (196). Aralıklı açlık diyetlerinin vücut kompozisyonu üzerine olası etkilerinin göz önüne alındığı çalışmalarda açlık süresinin önemine dikkat çekilmiştir. Yağ dokusunda 12 saatlik açlıktan sonra lipoliz başlayarak metabolizmayı yağ depolama ve lipit sentezinden, yağın yağ asidi türevli ketonların bir formu olarak mobilizasyonuna kaydırmaktadır. Aralıklı açlık diyetlerinde sürekli enerji kısıtlamasına kıyasla benzer enerji alımları olsa dahi açlık süresindeki farkın glikoz metabolizması ve adipokin düzeyindeki değişikliklerle yağ dokusunun kütlelerini ve dağılımını etkileyeceği düşünülmektedir (197).

## **5.2. DİYET GRUPLARININ KARACİĞER YAĞLANMA VE FİBROZİS ÖLÇÜMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ağırlık kaybı, MAFLD için en etkili tedavidir; vücut ağırlığının %10' undan daha fazla kaybı, hemen hemen tüm hastalarda steatozda iyileşme ve %80'inde fibrozisde iyileşme sağlamaktadır (190). Konuya ilişkin daha önce yapılan çalışmalar sürekli enerji kısıtlamasının hastalık üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (92,93). MAFLD tanılı bireylerde (n=39) uygulanan 3 aylık geleneksel enerji kısıtlı diyetle birlikte fibroscan parametrelerinde (LSM ve CAP) anlamlı iyileşmeler tespit edilmiştir (93). Elias ve ark. (92) çalışmasında ise NAFLD tanılı hastalar (n=31) 6 aylık geleneksel enerji kısıtlı diyetle birlikte diyete uyumlu (n=17) ve uyumsuz (n=14) olmak üzere iki gruba ayrılmışlardır. Diyete uyum göstermeyen hastaların sadece BKİ ve bel çevresinde önemli bir azalma sağlanırken; diyete uyum gösteren hastaların tüm antropometrik ölçümlerinde anlamlı iyileşmeye ek olarak tomografik karaciğer yoğunluğunda önemli azalmalar tespit edilmiştir. Literatür bulgularına paralel olarak bizim çalışmamızda enerji kısıtlı diyet

grubundaki hastaların başlangıç ortanca CAP değeri 319,50 (256,00-400,00) dB/m olup müdahale sonunda 285,00 (221,00-384,00) dB/m değerine gerilemiştir. Ayrıca, başlangıç ortanca LSM değeri 5,55 (3,40-9,00) kPa olup müdahale sonunda 4,80 (3,40-8,50) kPa değerine gerilemiştir. Enerji+zaman kısıtlı diyet grubundaki hastalara bakıldığında ise başlangıç ortanca CAP değeri 343,50 (268,00-400,00) dB/m olup müdahale sonunda 291,50 (217,00-366,00) dB/m değerine gerilemiştir. Ayrıca, başlangıç ortanca LSM değeri 5,75 (4,00-17,30) kPa olup müdahale sonunda 5,10 (3,30-12,00) kPa değerine gerilemiştir.

Enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun CAP değişimi enerji kısıtlı diyet grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bu bulgu enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda vücut ağırlığı ve yağ kaybı yüzdesinin daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda vücut ağırlığı kaybı yüzdesi ile CAP değişimi arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı ilişkilerin tespit edilmesi bu görüşü destekler niteliktedir. Konuya dair bir çalışmada NAFLD tanılı bireylerde (n=44) 5:2 diyetinin genel etkileri normal diyet alan kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Aralıklı açlık grubunda 12 haftalık müdahale döneminden sonra vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, yağ kütlesinin yanı sıra fibrozis ve steatoz skoru kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla düşüş göstermiştir (198). Bir diğer çalışmada 12 hafta boyunca enerji kısıtlaması olmadan günde 16 saat açlığın visseral yağlanma ve steatozun iyileştirilmesinde standart bakıma kıyasla etkinliğini değerlendirilmiştir. Aralıklı açlık grubunda (n=10) standart bakıma göre (n=13) ağırlık, bel çevresi ve BKİ seviyelerinin yanı sıra karaciğer steatozunda anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (199). Bununla birlikte çalışmamızda LSM değişiminin medyan değeri enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda daha fazla olma eğilimi gösterse de bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. LSM değişiminin anlamlı çıkmaması katılımcıların başlangıç medyan LSM değerinin 5,65 (3,40-17,30) kPa olmasından kaynaklanmış olabilir. Fibroscan kesim noktalarına göre başlangıç medyan LSM değerleri hastaların çoğunluğunda karaciğer hasar boyutlarının olmadığı veya çok az olduğunu göstermektedir. Bu sebeple düşüş oranlarındaki değişim gruplar arasında fark yaratmamış olabilir. Bu durumun netlik kazanması için gelecek dönemde yağlanmanın yanında hasar düzeyleri de yüksek olan ileri evre hastalarla çalışmalar planlanmalıdır.

### 5.3. DİYET GRUPLARININ SERUM FGF-21 VE OTOFAJİ PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Literatürde hormon olduğu da ileri sürülen FGF-21, öncelikle karaciğer tarafından, aynı zamanda kas, pankreas, yağ dokusu tarafından salgılanmakta ve üretimi ve ekspresyonu, açlık ve beslenme sinyalleri tarafından düzenlenmektedir. Karaciğerde artan lipid birikimi ile karakterize edilen obezitede yüksek FGF-21 seviyeleri saptanmaktadır. FGF-21, lipid ve glikoz metabolizmasını düzenlemekte, lipogenezi azaltmada ve hepatik insülin duyarlılığını artırmada önemli rollere sahiptir (180). NAFLD patogenezinde görülen yüksek serum FGF-21 seviyeleri sebebiyle bu proteinin karaciğer hastalıkları için bir biyobelirteç olabileceği söylenmektedir (177). Ek olarak, ruhsatlandırılmış bir ilaç tedavisi mevcut olmasa da MAFLD hastalarında FGF-21 analogu (BMS-986036) olan ilaçların faz çalışmaları halen devam etmektedir. Bu çalışmalar da FGF-21 proteinin bu hastalığındaki önemini destekler niteliktedir (83,200). Yüksek serum FGF-21 seviyelerinin metabolik bozulmayı iyileştirmeye yönelik bir savunma tepkisi veya patolojik durumun bir belirteci olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca insanlarda farklı obezite tedavilerinin dolaşımdaki FGF-21 seviyeleri üzerine etkisine dair bazı çalışmalar rapor edilmiştir (201-203). Konuya ilişkin yapılan bir çalışmada (n=153) aşırı vücut ağırlığına sahip hastalarda FGF-21 seviyeleri normal kilolu kişilere göre daha yüksek bulunmuştur. Ağırlık kaybı için enerji kısıtlama tedavisi ise dolaşımdaki FGF-21 seviyelerinde başlangıca göre önemli bir düşüşe neden olmuştur. Düşük kalorili ve çok düşük kalorili ketojenik diyet rejimleri arasında FGF-21 seviyeleri açısından bir fark görülmemiştir (201). Çalışmamızda ise hem enerji kısıtlı diyet grubu hem de enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda müdahale öncesine kıyasla FGF-21 seviyelerinin anlamlı olarak düştüğü belirlenmiştir.

Çalışmamızda enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun müdahale sonrası FGF-21 değişimleri enerji kısıtlı diyet grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Son veriler aralıklı açlığın obezitenin neden olduğu FGF-21 direncine etki edebileceğini düşündürmektedir (204,205). FGF-21 molekülünün yüksek yağlı diyetle bozulan bir sirkadiyen ritmi olduğundan, aralıklı açlığın, besin alımını günün saatine bağlı bir şekilde birleştirerek FGF-21 salınımını yeniden dengelediği ve dolayısıyla obeziteyi önleyebileceği belirtilmektedir (204). Zhu ve ark. (179) FGF-21 molekülünün insülin duyarlılığını artırabildiğini ve otofajiyi teşvik ederek MAFLD patogenezinde yer alan

çoklu metabolik parametreleri düzeltbildiğini göstermiştir. Bu bulgular, FGF-21 molekülünün otofajik etki yoluyla MAFLD tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir. Diğer yandan aralıklı açlık hepatik otofajiyi öncelikle beslenme ve hormonal yollar yoluyla düzenlemektedir (206). Aralıklı açlığın, hepatik otofajiyi birden fazla etkileşimli yol ve moleküler mekanizmanın yanı sıra sinyal yolları ve FGF-21 gibi moleküler mekanizmalar yoluyla etkilediği belirtilmiştir. Aralıklı açlığın farelerde otofajiyi indükleyerek karaciğer iskemi-reperfüzyon hasarını önlediği kanıtlanmıştır (207). Karaciğer otofajisinin aktivasyonu, enerji dengesini koruyabilir, mitokondriyal fonksiyonu iyileştirebilir, karaciğer kalitesini kontrol edebilir, hücre homeostazisini koruyabilir ve hücreleri zararlı faktörlerden koruyabilir (206). Bu bulgulara paralel olarak çalışmamızda enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda müdahale öncesine kıyasla otofaji belirteçlerinden ATG-5 seviyelerinin anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. Her ne kadar BECLIN-1 seviyelerinde de bir artış görülse de bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte enerji kısıtlı diyet grubunda ATG-5 ve BECLIN-1 seviyeleri müdahale öncesine kıyasla anlamlı olarak değişmemiştir.

#### **5.4. DİYET GRUPLARININ DİĞER BİYOKİMYASAL BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çalışmamızın ikincil sonuçları olarak müdahale öncesi ve sonrası açlık kan şekeri, lipid profili ve karaciğer enzim seviyeleri incelenmiştir. Hastaların gastroenteroloji veya hepatoloji kliniklerine başvurmalarının en yaygın nedenlerinden biri aminotransferaz testlerinin yüksekliğidir. Bu nedenle günümüzde transaminaz değerlerine özel önem verilmekte ve birçok çalışmada MAFLD tanısı anormal AST ve ALT değerlerine dayanmaktadır. Buna göre klinik ortamda hastalığın tanımlanması için lipid profili, aminotransferazlar (AST, ALT, GGT) ve açlık kan şekeri gibi birçok gösterge önemli rol oynamaktadır. Bu göstergeler hastalığın şiddetinin ve prognozunun anlaşılmasına yardımcı olduğu gibi, karaciğer biyopsisine iyi bir alternatif olan erken müdahaleye de olanak sağlamaktadır (208). Konuya ilişkin metabolik sendrom ve NAFLD tanı hastalarda özelleştirilmiş hipokalorik diyetin etkilerini inceleyen çalışmada (n=155) 12 aylık müdahale sonrası BKİ, insülin, Hb1Ac, HDL ve ALT seviyelerinin anlamlı olarak iyileştiği bildirilmiştir (209). Benzer son noktaları olan bir çalışmada ise 6 aylık yaşam tarzı müdahalesinden sonra Akdeniz diyetine bağlılık ile biyokimyasal bulgular arasındaki ilişki incelenmiştir. Müdahale sonrası açlık kan glukozu, Hb1Ac ve karaciğer

hasarı belirteçlerinde (AST, ALT, GGT) düşüş saptanmıştır. Ek olarak en fazla düşüşler akdeniz diyetine en iyi uyum sağlayan grupta gözlenmiştir (210). Çalışmamızda literatürle paralel olarak hem enerji kısıtlı hem enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda müdahale öncesine kıyasla açlık kan glukozu, trigliserit, LDL, total kolesterol, ALT ve GGT seviyelerinin anlamlı olarak düşmüştür. Müdahale sonrası AST seviyeleri sadece enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda değişmiştir. Bununla birlikte enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun müdahale sonrası total kolesterol değişimleri enerji kısıtlı diyet grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Literatürde aralıklı açlığın enerji kısıtlı diyetlere göre biyokimyasal parametreler üzerindeki etkinliğini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Kan lipidleri üzerine son çıktıkları olan çalışmalarını derleyen bir meta-analiz (n=35 çalışma) aralıklı açlık ve enerji kısıtlı diyet müdahalelerinin total kolesterol, LDL ve trigliserit konsantrasyonlarında önemli azalmalara yol açtığını, HDL konsantrasyonunun ise etkilenmediğini göstermiştir (211). Aralıklı açlığın metabolik sendromlu hastalarda glikoz ve lipid metabolizması ile insülin duyarlılığı üzerindeki etkilerini değerlendiren bir diğer meta-analizde müdahale sonrası açlık kan şekerinin 0,15 mmol/L ve HbA1c seviyesinin ise 0,08 azaldığı belirtilmiştir. Lipid metabolizmasının analizinde ise total kolesterol, LDL ve trigliserit seviyesi sırasıyla 0,32 mmol/L, 0,22 mmol/L ve 0,04 mmol/L azalttığı saptanmıştır (212). Fazla kilolu ve obez bireylerde aralıklı açlığın sürekli enerji kısıtlamasına göre etkinliğini değerlendiren diğer bir meta-analize dahil edilen 18 çalışmadan üçünde lipit profilini iyileştirmede aralıklı açlık stratejilerinin daha fazla etkili olduğu bulunmuştur. Bazı yazarlar, aralıklı açlığın lipide mi üzerindeki etkilerinden sorumlu mekanizmaların, açlığa metabolik adaptasyonla ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Açlık sırasında glikoz konsantrasyonu azalmakta ve karaciğerdeki glikojen rezervleri tüketilmektedir, bu da glukoneojenezi ve yağ asidi oksidasyonunu aktive etmektedir. Glikoz depoları tükendiğinde vücut, lipoliz sürecinde adipositlerin serbest bıraktığı yağ asitlerinin dönüşümünden ortaya çıkan ketonları kullanmaya başlamaktadır. Bu metabolik süreçler, ağırlık kaybının yanı sıra plazma lipit konsantrasyonunda bir iyileşmeye yol açabilir (196). Bununla birlikte, çalışmamızda her iki grupta da HDL seviyelerinde müdahale öncesine kıyasla anlamlı değişim görülmemiştir. HDL seviyelerinin beslenme faktörlerinden ziyade fiziksel aktivite ile olan ilişkisi bilinmektedir (213). Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı düzenli fiziksel aktivite yapmamaktadır. Bireylerin HDL seviyelerinde değişiklik olmaması bu durumdan kaynaklanıyor olabilir.

#### 5.4. DİYET GRUPLARININ ENERJİ VE BESİN ÖGESİ ALIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığının tedavisinde onaylanmış tek tedavi, hedeflenen ağırlık kaybıyla yaşam tarzı değişikliği olmaya devam etmektedir (214). Hastalığın yönetimine dair kılavuzlar, günlük 500-1000 kalorilik enerji açığı yaratan ve MAFLD patogenezi etkileyebilecek bileşenlerin hariç tutulduğu diyetleri önermektedir (215). Bu bilgilerden yola çıkarak çalışmamızda müdahale sonunda hem enerji kısıtlı diyet grubunda hem enerji+zaman kısıtlı grupta enerji alımları azalmıştır.

Tedavide ağırlık kaybı en etkili yöntem olmaya devam ederken diyet bileşenleri ile MAFLD arasındaki ilişkiye olan ilgi artış halindedir. Esas olarak düşük doymuş yağ ve yüksek tekli doymamış yağ asitleri içeren Akdeniz diyetinin MAFLD üzerine faydaları olabileceği düşünülmektedir. Öte yandan işlenmiş et, rafine tahıllar ve yüksek yağlı süt ürünlerinin yüksek miktarda tüketildiği Batı tarzı diyetin MAFLD gelişimi ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (214). MAFLD tanılı bireylerin (n=106) beslenme durumlarını belirlemek üzere yapılan bir çalışmada diyet kolesterol ve doymuş yağ asidi alımının ileri fibrozis seviyeleriyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (71). Yüksek düzeyde alınan doymuş yağ asitleri ve kolesterolün hepatositlerin yapısına zarar veren apoptozu indüklediği bildirilmiştir (216). Bu bulgulara paralel olarak müdahale sonunda hem enerji kısıtlı hem enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda enerjinin yağdan gelen oranı, doymuş yağ ve kolesterol alımları azalmıştır. Öte yandan artan diyet lifinin, LDL kolesterolü düşürerek, bağırsak geçirgenliğini düzenleyerek ve insülin direncine karşı koruyucu etkilere sahip olarak MAFLD yönetiminde faydalı olduğu rapor edilmiştir (71,217). Yine bu bulguyu destekler nitelikte çalışmamızda müdahale sonunda hem enerji kısıtlı hem enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda posa alımları artmıştır. Ayrıca, her iki grupta fruktoz alımlarının anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Beslenme ve MAFLD üzerine yürütülen çalışmaların çoğu, kendine özgü hepatik metabolizması nedeniyle fruktoz tüketimi ve MAFLD ilişkisine odaklanmıştır. Çok sayıda deneysel ve klinik çalışma, yüksek fruktoz tüketiminin MAFLD için önemli bir risk faktörü olduğunu bulmuştur (218,219). Fruktoz doğal ve işlenmiş besinlerde bulunmakla birlikte en yaygın kullanılan tatlandırıcıların ana bileşenidir. Fruktozun metabolik sendrom üzerindeki etkilerini derleyen bir meta-analiz sonuçları (n=13 çalışma, 49.591 katılımcı) şekerle tatlandırılmış

içeceklerin metabolik sendromla olumsuz ilişkini gösterse de bu bulgu fruktoz içeren şekerlerin diğer besin kaynaklarını kapsamamıştır. Yoğurt, meyve ve %100 meyve suyunun hepsinin metabolik sendromla koruyucu bir ilişkisi olduğu belirlenmiştir (220). Bu bulgular diyet fruktoz kaynağının önemini vurgular niteliktedir. Fruktoz kaynağının hepatik steatoz gelişimi üzerinde farklı etkileri olabileceği dikkat çekmektedir. Bu nedenle, alkolsüz içeceklerden alınan fruktoz MAFLD gelişimi için bir risk faktörü iken meyvelerden alınan fruktoz değildir. Bu durum, meyvelerin uzun süreli tokluk ve sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası sağlayan faydalı fitokimyasallar, mikro besin ögeleri ve posa içermesi ile açıklanabilir (221). Ayrıca, diyetteki fruktoz ve sağlık etkisinin tketlenen miktarla bağlantılı olduğu bilinmektedir. Günlük 50 gram ve aşağısında fruktoz tketimeinin lipid ve glukoz kontrolü üzerinde zararlı bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir (222). Çalışmamızda artan fruktoz kaynağının meyvelerden gelmesi ve hiçbir katılımcının günlük 50 gramın üzerinde fruktoz almaması literatürdeki bu bulguları destekler niteliktedir. Çalışmamızın bir diğer çıktısı müdahale sonunda enerji ve besin ögesi değişiklikleri iki grup arasında farklılık göstermediğidir. Bu durumun sebebi her iki grupta yer alan ve başlangıç metabolik profilleri benzer olan hastalara ihtiyaçlarına göre makrobesin ögesi içeriği aynı olan müdahalelerin uygulanmasıdır. Hastalara verilen diyet içeriğinin aynı olması beslenme süresinin olumlu, olumsuz veya nötr etkisini istatistiksel olarak daha net bir biçimde görülmesi açısından önem arz etmektedir.

Yaşam tarzı müdahaleleri tedavide altın standart olarak kabul edilse de hastaların yalnızca %10'unun yaşam tarzı müdahaleleriyle hedeflerine ulaştıkları bildirilmektedir (190). Bu kapsamda diyete olan bağlılık ve uyum ön plana çıkmaktadır. Diyete bağlılık, katılımcıların diyet gereksinimlerini karşılama derecesi olarak tanımlanmaktadır. Besin tercihleri, kültürel veya bölgesel gelenekler, gıda bulunabilirliği, gıda intoleransları ve motivasyon gibi birçok faktör diyet programına olan bağlılığı etkilemektedir. Ayrıca diyet, insan davranışından ve çevresel faktörlerden güçlü bir şekilde etkilendiğinden yalnızca biyokimyasal bir süreç olarak ele alınmamalıdır (223). Dansinger ve ark. (224) ağırlık kaybı miktarının kişinin bildirdiği diyete bağlılıkla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Yapılan bir çalışmada MAFLD tanılı bireylerin (n=40) geleneksel enerji kısıtlaması ile kaybettikleri ağırlığın çoğunluğunu geri kazanma eğiliminde oldukları gösterilmiştir. İlgili çalışmada ağırlık kaybeden, karaciğer yağlanma ve hasar düzeyleri iyileşme gösteren hastaların 36 ay sonra kaybettikleri ağırlıkların neredeyse tamamını geri kazandıkları saptanmıştır. Sonuçlar, diyete bağlılığın uzun dönemdeki önemini ve enerji

kısıtlamasına uzun vadede bağıllığın düşük olduğunu göstermektedir (94). Bu noktada aralıklı oruç uygulamalarının günlük hayata uyarlanabilirliği ve dolayısıyla bu uygulamalara olan bağıllığın daha yüksek olabileceği umut verici bir yaklaşım olarak düşünülmektedir (225). Çalışmamızda her iki grubunda diyeteye olan memnuniyetlerinin yüksek olduğu ve gruplararası bir farklılık olmadığı bulunmuştur. Sonuçların netlik kazanması adına hastaların uzun dönem takip edildiği ve enerji kısıtlaması olmadan sadece zaman kısıtlı diyet grubunun da dahil edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmanın güçlü yanları:

- Aralıklı açlık uygulamalarının MAFLD hastalarında antropometrik ölçümler ve biyokimyasal bulgular üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar olsa da karaciğer yağlanma ve fibrozis seviyelerini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda transient elastografi yöntemiyle hastaların karaciğer yağlanma ve fibrozis düzeyleri incelenmiştir.
- Bilgimiz dahilinde MAFLD hastalarında zaman kısıtlı beslenme modelinin FGF-21 ve otofaji düzeyine olan etkisini gösteren başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda FGF-21 ve otofaji düzeylerinin incelenmesi diyet müdahalesinin moleküler etkinliğinin açıklanmasına katkı sağlamıştır.
- Hastaların diyeteye bağıllıklarını sağlamak için iki haftada bir yüz yüze kontroller yapılmıştır. Yüz yüze kontrollerin haricinde günlük olarak telefon aracılığı ile sıkı takipler uygulanmıştır. Böylelikle hastaların diyetlerine olan uyumları kontrol altında tutulmuştur.
- Çalışmanın başlangıcında hastaların metabolik ve antropometrik profilleri her iki grup içinde homojen dağılmıştır. Bu durum müdahalelerin etkinliğinin daha net açığa çıkmasına katkıda bulunmuştur.

Çalışmanın sınırlılıkları:

- Karaciğer yağlanmasının tespitinde biyopsi yöntemi kullanılmamıştır. Karaciğer biyopsisi her ne kadar tanı için referans standart olarak kabul edilse de invaziv olması, yüksek maliyeti ve komplikasyonları nedeniyle tercih edilmemiştir.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın başında MAFLD tanısı almış ve iki gruba ayrılmış katılımcıların antropometrik ölçümlerinin, biyokimyasal bulgularının, fibrozis ve yağlanma seviyeleri ile enerji ve besin ögesi alımlarının benzer olduğu ve birbiri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadığı belirlenmiştir. Başlangıçta her iki grubun benzerlik göstermesi bireylere uygulanan diyet tedavilerinin değerlendirilmesinde karıştırıcı faktörlerin elimine olmasını sağlamıştır.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler aşağıda listelenmiştir:

### Çalışmanın başlangıcında:

- Çalışmaya katılan hastaların 22'si (%45,8) enerji kısıtlı diyet grubuna dahil edilmişken 26'sı (%54,2) ise enerji kısıtlamasına ek olarak zaman kısıtlı diyet grubuna dahil edilmiştir.
- Çalışmaya katılan hastaların 27'si kadın (%56,3), 21'i erkek (%43,8) olup gruplararası benzerlik göstermektedir (p=0,529).
- Tüm gruplar yaş ve antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel /kalça oranı, bel /boy oranı, vücut yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, vücut kas kütlesi ve vücut kas yüzdesi) yönünden benzer bulunmuştur (p=0,330; p=0,528; p=0,462; p=0,725; p=0,983; p=0,732; p=0,693; p=0,804; p=0,852; p=0,836 ve p=0,901).
- Tüm gruplar biyokimyasal bulgular (açlık kan glikozu, trigliserit, LDL, HDL, total kolesterol, AST, ALT, GGT, FGF-21, ATG-5 ve BECLIN-1) açısından benzer bulunmuştur (p=0,541; p=0,541; p=0,598; p=0,992; p=0,330; p=0,780; p=0,156; p=0,725; p=0,268; p=0,598; p=0,242 ve p=0,336).
- Tüm gruplar yağlanma ve fibrozis seviyeleri (CAP ve LSM) yönünden benzer bulunmuştur (p=0,301 ve p=0,528).
- Tüm gruplar enerji ve besin ögesi alımları yönünden (enerji, karbonhidrat, karbonhidrat %, protein, protein %, yağ, yağ %, doymuş yağ, tekli doymamış yağ asidi, çoklu doymamış yağ asidi, omega 3, omega 6, posa, fruktoz ve kolesterol) benzer bulunmuştur (p=0,482; p=0,495; p=0,686; p=0,456; p=0,639; p=0,901;

p=0,756; p=0,869; p=0,068; p=1,000; p=0,438; p=0,820; p=0,725; p=0,820 ve p=0,983)

#### **Çalışmanın sonunda:**

- Enerji kısıtlı diyet grubunda yer alan hastaların 8 hafta sonunda vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/boy oranı, vücut yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi vücut kas kütlesi anlamlı şekilde düşmüş ve vücut kas yüzdesi anlamlı şekilde artmıştır (p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,001 ve p=0,001).
- Enerji kısıtlı diyet grubunda yer alan hastaların 8 hafta sonunda bel/kalça oranındaki değişim anlamlı bulunmamıştır (p=0,054).
- Enerji+zaman kısıtlı diyet grubunda yer alan hastaların 8 hafta sonunda vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, vücut yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi vücut kas kütlesi anlamlı şekilde düşmüş ve vücut kas yüzdesi anlamlı şekilde artmıştır (p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,023; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001 ve p<0,001).
- Enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun müdahale sonrası vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, vücut yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, vücut kas yüzdesi değişimleri enerji kısıtlı diyet grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p=0,002; p=0,001; p=0,035; p=0,030; p=0,005 ve p=0,045).
- Enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun vücut ağırlık kaybı yüzdesi enerji kısıtlı diyet grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p=0,031).
- Hastaların müdahale sonrası bel/kalça oranı, bel/boy oranı ve vücut kas kütlesi değişimi gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,091; p=0,122 ve p=0,222).
- Enerji kısıtlı diyet grubundaki hastaların 8 hafta sonunda ise açlık kan glukozu, trigliserit, LDL, total kolesterol, ALT, GGT ve FGF-21 seviyelerinin anlamlı olarak düştüğü belirlenmiştir (p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001 ve p=0,046).

- Enerji kısıtlı diyet grubundaki hastaların 8 hafta sonunda HDL, AST, ATG-5 ve BECLIN-1 seviyeleri müdahale öncesine kıyasla anlamlı olarak değişmemiştir (p=0,171; p=0,092; p=0,360 ve p=0,848).
- Enerji+zaman kısıtlı diyet grubundaki hastaların 8 hafta sonunda biyokimyasal bulguları karşılaştırıldığında açlık kan glukozu, trigliserit, LDL, total kolesterol, AST, ALT, GGT ve FGF-21 seviyelerinin anlamlı olarak düştüğü, ATG-5 seviyelerinin ise anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir (p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,020 ve p=0,031).
- Enerji+zaman kısıtlı diyet grubundaki hastaların 8 hafta sonunda HDL ve BECLIN-1 seviyeleri müdahale öncesine kıyasla anlamlı olarak değişmemiştir (p=0,070 ve p=0,970).
- Enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun müdahale sonrası total kolesterol, AST, FGF-21 ve ATG-5 değişimleri enerji kısıtlı diyet grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p=0,003; p=0,007; p=0,032 ve p=0,047).
- Hastaların müdahale sonrası açlık kan glikozu, trigliserit, LDL, HDL, ALT, GGT ve BECLIN-1 değişimleri gruplararası anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,685; p=0,481; p=0,868; p=0,321; p=0,291; p=0,225 ve p=0,248).
- Enerji kısıtlı diyet grubundaki hastaların 8 hafta sonunda karaciğer yağlanmasının göstergesi CAP değeri ve karaciğer fibrozis göstergesi LSM düzeyi anlamlı olarak gerilemiştir (p=0,002 ve p=0,011).
- Enerji+zaman kısıtlı diyet grubundaki hastalara bakıldığında 8 hafta sonunda karaciğer yağlanmasının göstergesi CAP değerini ve karaciğer fibrozis göstergesi LSM düzeyi anlamlı olarak gerilemiştir (p<0,001 ve p=0,007).
- Enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun müdahale sonrası karaciğer yağlanma ve fibrozis değişimlerine bakıldığında CAP değişimi enerji kısıtlı diyet grubuna kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (p=0,040).
- Müdahale sonrası LSM değişiminde ise iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,195).
- Enerji kısıtlı diyet grubundaki hastaların 8 hafta sonunda günlük enerji değeri gerilemiştir (p=0,008).

- Enerji kısıtlı diyet grubundaki hastaların 8 hafta sonunda enerjinin karbonhidrat ve proteinden gelen oranı artmış ve yağdan gelen oranı azalmıştır (p=0,001, p<0,001 ve p<0,001).
- Enerji kısıtlı diyet grubundaki hastaların 8 hafta sonunda karbonhidrat, protein ve omega 3 alımları değişmemiştir (p=0,291; p=0,108 ve p=0,338).
- Enerji kısıtlı diyet grubundaki hastaların 8 hafta sonunda yağ, doymuş yağ, tekli doymamış yağ asidi, çoklu doymamış yağ asidi, omega 6 ve kolesterol alımları azalmış (p<0,001; p<0,001; p=0,001; p=0,003; p=0,002 ve p=0,031) posa ve fruktoz alımları ise artmıştır (p=0,001 ve p=0,004).
- Enerji+zaman kısıtlı diyet grubundaki hastaların 8 hafta sonunda günlük enerji değeri gerilemiştir (p<0,001).
- Enerji+zaman kısıtlı diyet grubundaki hastaların 8 hafta sonunda enerjinin karbonhidrat ve proteinden gelen oranı artmış ve yağdan gelen oranı azalmıştır (p<0,001; p<0,001 ve p<0,001).
- Enerji+zaman kısıtlı diyet grubundaki hastaların 8 hafta sonunda karbonhidrat ve protein alımları değişmemiştir (p=0,439 ve p=0,889).
- Enerji+zaman kısıtlı diyet grubundaki hastaların 8 hafta sonunda yağ, doymuş yağ, tekli doymamış yağ asidi, çoklu doymamış yağ asidi, omega 6 ve kolesterol alımları azalmış (p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,002; p<0,001 ve p=0,029) omega 3, posa ve fruktoz alımları ise artmıştır (p=0,004; p<0,001 ve p<0,001).
- Enerji+zaman kısıtlı diyet grubunun müdahale sonrası günlük enerji, karbonhidrat, karbonhidrat (%TE), protein, protein (%TE), yağ, yağ (%TE), doymuş yağ, TDYA, ÇDYA, omega 3, omega 6, posa, fruktoz ve kolesterol değişimleri gruplararası anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,804; p=0,495; p=0,893; p=0,725; p=0,630; p=0,725; p=1,000; p=0,772; p=0,247; p=0,420; p=0,247; p=0,664; p=0,214; p=0,694 ve p=0,852).
- Hastaların müdahale sonrası vücut ağırlık kaybı yüzdesi ile CAP değişimi arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır (R=0,355; p=0,013).

- Hastaların müdahale sonrası vücut ağırlık kaybı yüzdesi ile LSM değişimleri arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $R=0,364$ ;  $p=0,011$ ).
- Hastaların diyet memnuniyet puanlarına bakıldığında ise her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p= 0,072$ ).

Sonuç olarak MAFLD insidansı giderek artan ve toplumlarda en sık görülen karaciğer hastalıklarının başında gelmektedir. Şu anda bu hastalık için onaylanmış farmakolojik tedaviler mevcut değildir. Hastaların büyük çoğunluğunun fazla kilolu ve obez olduğu da göz önüne alındığında ağırlık kaybı ve fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı yönetimi, MAFLD için birincil tedavi yöntemleri olmaya devam etmektedir. Ağırlık kaybının %10 ve üzerinde olması hepatik steatozu azaltabileceği ve fibrozisin gerileyebileceğini göstermiştir. Diyet müdahaleleri ağırlık kaybı yönetiminde önemli bir rol oynadığından, bu hastalar için uygun diyet içerikleri araştırılmaktadır. Öte yandan ağırlık kaybının MAFLD üzerindeki etkilerini gösteren çalışmalara rağmen, kalıcı ağırlık kaybı çoğu kişi için hala zordur. Tam bu noktada hastaların geleneksel tıbbi beslenme tedavisine uyum zorlukları göz önüne alındığında, aralıklı açlık diyetleri alternatif bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır.

Bu hasta grubu üzerinde yapılan araştırmalar aralıklı açlığın, ağırlık yönetimi ve karaciğer enzimlerinin iyileştirilmesi için faydalı olduğunu gösterse de karaciğer histolojisi üzerine etkilerine dair çalışmalar sınırlıdır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda aralıklı açlığın transient elastografi yöntemiyle belirlenmiş karaciğer yağlanmasına olumlu etkileri olabileceği belirlenmiştir. Ayrıca enerji kısıtlı diyetle kıyasla FGF-21 seviyelerindeki düşüş ve ATG-5 seviyelerindeki artışın belirlenmesi aralıklı açlığın etkilerinin arkasındaki mekanizmayı açıklamaya katkıda bulunmaktadır. Sonuçlarımız MAFLD tanılı hastaların tıbbi geçmişleri dikkate alınarak uzman bir diyetisyen eşliğinde aralıklı açlık (zaman kısıtlı beslenme) diyetlerini uygulayabileceklerini doğrulamaktadır. Bununla birlikte gelecekte yapılacak olan biyopsi kanıtlı hastaların dahil edildiği, daha uzun müdahale sürelerini içeren ve aralıklı açlık diyetlerinin farklı tiplerinin denendiği çalışmalarla konu daha fazla aydınlatılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Liu, J., Ayada, I., Zhang, X., Wang, L., Li, Y., Wen, T., ... & Pan, Q. (2022). Estimating global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight or obese adults. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(3), e573-e582.
2. Younossi, Z., 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*, 64(1), 73-84.
3. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, 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*, 67(1), 328-357.
4. Younossi, Z., Paik, J. M., Al Shabeeb, R., Golabi, P., Younossi, I., & Henry, L. (2022). Are there outcome differences between NAFLD and metabolic-associated fatty liver disease?. *Hepatology*, 76(5), 1423-1437.
5. Kim, D., Konyon, P., Sandhu, K. K., Dennis, B. B., Cheung, A. C., & Ahmed, A. (2021). Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *Journal of Hepatology*, 75(6), 1284-1291.
6. Eslam, M., Newsome, P. N., Sarin, S. K., Anstee, Q. M., Targher, G., Romero-Gomez, M., ... & George, J. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology*, 73(1), 202-209.
7. Eslam, M., Sanyal, A. J., George, J., Sanyal, A., Neuschwander-Tetri, B., Tiribelli, C., ... & Younossi, Z. (2020). MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*, 158(7), 1999-2014.
8. 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.
9. European Association for the Study of The Liver. & European Association for the Study of Diabetes (EASD). (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity Facts*, 9(2), 65-90.
10. 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.
11. Moro, T., Tinsley, G., Bianco, A., Marcolin, G., Pacelli, Q. F., Battaglia, G., ... & Paoli, A. (2016). Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 1-10.
12. Tinsley, G. M., Forsse, J. S., Butler, N. K., Paoli, A., Bane, A. A., La Bounty, P. M., ... & Grandjean, P. W. (2017). Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial. *European Journal of Sport Science*, 17(2), 200-207.
13. Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E. A., Gill, S., ... & Panda, S. (2012). Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet. *Cell Metabolism*, 15(6), 848-860.
14. Mattson, M. P., Longo, V. D., & Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing research reviews*, 39, 46-58.
15. Settembre, C., De Cegli, R., Mansueto, G., Saha, P. K., Vetrini, F., Visvikis, O., ... & Ballabio, A. (2013). "TFEB controls cellular lipid metabolism through a starvation-induced autoregulatory loop", *Nature Cell Biology*, 15(6), 647-658.
16. Lee, J. M., Wagner, M., Xiao, R., Kim, K. H., Feng, D., Lazar, M. A., & Moore, D. D. (2014). Nutrient-sensing nuclear receptors coordinate autophagy. *Nature*, 516(7529), 112-115.
17. Kouroumalis, E., Voumvouraki, A., Augoustaki, A., & Samonakis, D. N. (2021). Autophagy in liver diseases. *World Journal of Hepatology*, 13(1), 6-65.
18. Zhang, N. P., Liu, X. J., Xie, L., Shen, X. Z., & Wu, J. (2019). Impaired mitophagy triggers NLRP3 inflammasome activation during the progression from nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis. *Laboratory Investigation*, 99(6), 749-763.
19. Chen, K., Yuan, R., Zhang, Y., Geng, S., & Li, L. (2017). Tollip deficiency alters atherosclerosis and steatosis by disrupting lipophagy. *Journal of the American Heart Association*, 6(4), e004078.

20. Byun, S., Seok, S., Kim, Y. C., Zhang, Y., Yau, P., Iwamori, N., ... & Kemper, J. K. (2020). Fasting-induced FGF21 signaling activates hepatic autophagy and lipid degradation via JMJD3 histone demethylase. *Nature Communications*, 11(1), 807-822.
21. Lonardo, A., Nascimbeni, F., Targher, G., Bernardi, M., Bonino, F., Bugianesi, E., ... & Bellentani, S. (2017). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Digestive and Liver Disease*, 49(5), 471-483.
22. Loria, P., Adinolfi, L. E., Bellentani, S., Bugianesi, E., Grieco, A., Fargion, S., ... & NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo Studio del Fegato. (2010). Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Digestive and Liver Disease*, 42(4), 272-282.
23. Wong, V. W. S., Chan, W. K., Chitturi, S., Chawla, Y., Dan, Y. Y., Duseja, A., ... & Farrell, G. (2018). Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017—part 1: definition, risk factors and assessment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 33(1), 70-85
24. Addison, T. (1836). Observations on fatty degeneration of the liver. *Guys Hosp Rep*, 1(476), 485.
25. Rokitsansky, C. A. (1839). Skizze der Größen und Formabweichungen der Leber. *Bruchstück Med Jahrb des kaisl, königl Österr Staates*.
26. Pepper, W., & Starr, L. (Eds.). (1885). *A system of practical medicine* (Vol. 3). Lea Brothers & Company.
27. Connor, C. L. (1938). Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. *The American Journal of Pathology*, 14(3), 347.
28. Brunt, E. M., Neuschwander-Tetri, B. A., & Burt, A. D. (2011). Fatty liver disease: alcoholic and nonalcoholic. *MacSween's Pathology of the Liver, 6th ed.; Burt, AD, Portmann, B., Ferrell, L., Eds*, 293-359.
29. 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.
30. Fouad, Y., Waked, I., Bollipo, S., Gomaa, A., Ajlouni, Y., & Attia, D. (2020). What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver international*, 40(6), 1254-1261.
31. Yki-Järvinen, H. (2016). Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetologia*, 59(6), 1104-1111.
32. Siddiqui, M. S., Harrison, S. A., Abdelmalek, M. F., Anstee, Q. M., Bedossa, P., Castera, L., ... & Liver Forum Case Definitions Working Group. (2018). Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science. *Hepatology*, 67(5), 2001-2012.
33. Long, M. T., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Benjamin, E. J., & Naimi, T. S. (2020). Alcohol use is associated with hepatic steatosis among persons with presumed nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(8), 1831-1841.
34. Vernon, G., Baranova, A., & Younossi, Z. M. (2011). Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34(3), 274-285.
35. Farrell, G. C., Wong, V. W. S., & Chitturi, S. (2013). NAFLD in Asia—as common and important as in the West. *Nature Reviews Gastroenterology & hepatology*, 10(5), 307-318.
36. Ciardullo, S., & Perseghin, G. (2021). Prevalence of NAFLD, MAFLD and associated advanced fibrosis in the contemporary United States population. *Liver International*, 41(6), 1290-1293.
37. Kaya, E., & Yılmaz, Y. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(10), 865-871.
38. Younossi, Z., Tacke, F., Arrese, M., Chander Sharma, B., Mostafa, I., Bugianesi, E., ... & Vos, M. B. (2019). Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 69(6), 2672-2682.
39. Değertekin, B., Tözün, N., Demir, F., Söylemez, G., Parkan, Ş., Gürtay, E., ... & Seymenoğlu, T. H. (2021). The Changing Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Turkey in the Last Decade. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 32(3), 302-312.
40. Day, C. P., & James, O. F. (1998). Steatohepatitis: a tale of two "hits"?. *Gastroenterology*, 114(4), 842-845.
41. Xian, Y. X., Weng, J. P., & Xu, F. (2021). MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chinese Medical Journal*, 134(01), 8-19.

42. Savage, D. B., Choi, C. S., Samuel, V. T., Liu, Z. X., Zhang, D., Wang, A., ... & Shulman, G. I. (2006). Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(3), 817-824.
43. Dentin, R., Benhamed, F., Hainault, I., Fauveau, V., Fougelle, F., Dyck, J. R., ... & Postic, C. (2006). Liver-specific inhibition of ChREBP improves hepatic steatosis and insulin resistance in ob/ob mice. *Diabetes*, 55(8), 2159-2170.
44. Birkenfeld, A. L., & Shulman, G. I. (2014). Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*, 59(2), 713-723.
45. Burgeiro, A., Cerqueira, M. G., Varela-Rodríguez, B. M., Nunes, S., Neto, P., Pereira, F. C., ... & Carvalho, E. (2017). Glucose and lipid dysmetabolism in a rat model of prediabetes induced by a high-sucrose diet. *Nutrients*, 9(6), 638-655.
46. Salvado, L., Palomer, X., Barroso, E., & Vázquez-Carrera, M. (2015). Targeting endoplasmic reticulum stress in insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(8), 438-448.
47. Fang, Y. L., Chen, H., Wang, C. L., & Liang, L. (2018). Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model”. *World Journal of Gastroenterology*, 24(27), 2974-2983.
48. Kisseleva, T., & Brenner, D. (2021). Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18(3), 151-166.
49. Zhang, C. Y., Yuan, W. G., He, P., Lei, J. H., & Wang, C. X. (2016). Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets. *World Journal of Gastroenterology*, 22(48), 10512.
50. Aydın, M. M., & Akçalı, K. C. (2018). Liver fibrosis. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 29(1), 14-21.
51. Benyon, R. C., & Iredale, J. P. (2000). Is liver fibrosis reversible?. *Gut*, 46(4), 443-446.
52. Karakoyun, B. (2017). The Promising Role of Anti-Fibrotic Agent Halofuginone in Liver Fibrosis/Cirrhosis. In: Tsoulfas G, ed. *Liver Cirrhosis - Update and Current Challenges*. 1st ed: Intech Open; 257-291.
53. Zheng, K. I., Fan, J. G., Shi, J. P., Wong, V. W. S., Eslam, M., George, J., & Zheng, M. H. (2020). From NAFLD to MAFLD: a "redefining" moment for fatty liver disease. *Chinese Medical Journal*, 133(19), 2271-2273.
54. Streba, L. A. M., Vere, C. C., Rogoveanu, I., & Streba, C. T. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(14), 4103-4110.
55. Anstee, Q. M., & Day, C. P. (2013). The genetics of NAFLD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 10(11), 645-655.
56. Kalafati, I.P., Borsa, D., Dedoussis, G.V. (2014). The genetics of nonalcoholic fatty liver disease: role of diet as a modifying factor. *Current Nutrition Reports*, 3(3), 223-232.
57. Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., ... & Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(1), 11-20.
58. Liu, Y. L., Reeves, H. L., Burt, A. D., Tiniakos, D., McPherson, S., Leathart, J., ... & Anstee, Q. M. (2014). TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nature Communications*, 5(1), 1-6.
59. Valenti, L., Al-Serri, A., Daly, A. K., Galmozzi, E., Rametta, R., Dongiovanni, P., ... & Day, C. P. (2010). Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 51(4), 1209-1217.
60. Mancina, R. M., Dongiovanni, P., Petta, S., Pingitore, P., Meroni, M., Rametta, R., ... & Romeo, S. (2016). The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology*, 150(5), 1219-1230.
61. Petta, S., Miele, L., Bugianesi, E., et al. (2014). Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in non-alcoholic Fatty liver disease. *PLoS One*, 9(2), e87523.
62. Kawaguchi, T., & Torimura, T. (2020). Is metabolic syndrome responsible for the progression from NAFLD to NASH in non-obese patients?. *Journal of Gastroenterology*, 55(3), 363-364.
63. Golabi, P., Otgonsuren, M., de Avila, L., Sayiner, M., Rafiq, N., & Younossi, Z. M. (2018). Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine*, 97(13), e0214.

64. Williams, C. D., Stengel, J., Asike, M. I., Torres, D. M., Shaw, J., Contreras, M., ... & Harrison, S. A. (2011). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*, *140*(1), 124-131.
65. Loomba, R., Abraham, M., Unalp, A., Wilson, L., Lavine, J., Doo, E., ... & 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.
66. Bril, F., & Cusi, K. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease: the new complication of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, *45*(4), 765-781.
67. Fruci, B., Giuliano, S., Mazza, A., Malaguarnera, R., & Belfiore, A. (2013). Nonalcoholic fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, *14*(11), 22933-22966.
68. Juanola, O., Martínez-López, S., Francés, R., & Gómez-Hurtado, I. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease: metabolic, genetic, epigenetic and environmental risk factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(10), 5227-5251.
69. Ballestri, S., Zona, S., Targher, G., Romagnoli, D., Baldelli, E., Nascimbeni, F., ... & Lonardo, A. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *31*(5), 936-944.
70. Alferink, L. J., Kieft-de Jong, J. C., Eler, N. S., Veldt, B. J., Schoufour, J. D., de Knegt, R. J., ... & Murad, S. D. (2019). Association of dietary macronutrient composition and non-alcoholic fatty liver disease in an ageing population: the Rotterdam Study. *Gut*, *68*(6), 1088-1098.
71. Guveli, H., Kenger, E. B., Ozlu, T., Kaya, E., & Yilmaz, Y. (2021). Macro-and micronutrients in metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease: Association between advanced fibrosis and high dietary intake of cholesterol/saturated fatty acids. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *33*(1S), e390-e394.
72. Chiu, S., Sevenpiper, J. L., De Souza, R. J., Cozma, A. I., Mirrahimi, A., Carleton, A. J., ... & Jenkins, D. J. A. (2014). Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, *68*(4), 416-423.
73. Le Roy, T., Llopis, M., Lepage, P., Bruneau, A., Rabot, S., Bevilacqua, C., ... & Gérard, P. (2012). Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*, *62*(12):1787-94
74. Zhu, L., Baker, S. S., Gill, C., Liu, W., Alkhoury, R., Baker, R. D., & Gill, S. R. (2013). Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*, *57*(2), 601-609.
75. Boursier, J., Mueller, O., Barret, M., Machado, M., Fizanne, L., Araujo-Perez, F., ... & Diehl, A. M. (2016). The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*, *63*(3), 764-775.
76. Loomba, R., Seguritan, V., Li, W., Long, T., Klitgord, N., Bhatt, A., ... & Nelson, K. E. (2017). Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metabolism*, *25*(5), 1054-1062.
77. Hossain, N., Kanwar, P., & Mohanty, S. R. (2016). A comprehensive updated review of pharmaceutical and nonpharmaceutical treatment for NAFLD. *Gastroenterology Research and Practice*, 2016, 7109270
78. Mummadi, R. R., Kasturi, K. S., Chennareddygari, S., & Sood, G. K. (2008). Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *6*(12), 1396-1402.
79. Hu, H., Wang, J., Li, X., Shen, L., Shi, D., & Meng, J. (2021). The effect of metformin on aminotransferase levels, metabolic parameters and body mass index in nonalcoholic fatty liver disease patients: a metaanalysis. *Current Pharmaceutical Design*, *27*(29), 3235-3243.
80. Razavizade, M., Jamali, R., Arj, A., Matini, S. M., Moraveji, A., & Taherkhani, E. (2013). The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial. *Hepatitis Monthly*, *13*(5), e9270.
81. Li, Y., Liu, L., Wang, B., Wang, J. U. N., & Chen, D. (2013). Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomedical Reports*, *1*(1), 57-64.
82. Musso, G., Gambino, R., Cassader, M., & Pagano, G. (2010). A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, *52*(1), 79-104.

83. Ferguson, D., & Finck, B. N. (2021). Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(8), 484-495.
84. Chavez, A. O., Molina-Carrion, M., Abdul-Ghani, M. A., Folli, F., DeFronzo, R. A., & Tripathy, D. (2009). Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance. *Diabetes Care*, 32(8), 1542-1546.
85. Fisher, F. M., Chui, P. C., Antonellis, P. J., Bina, H. A., Kharitonov, A., Flier, J. S., & Maratos-Flier, E. (2010). Obesity is a fibroblast growth factor 21 (FGF21)-resistant state. *Diabetes*, 59(11), 2781-2789.
86. Charles, E. D., Neuschwander-Tetri, B. A., Pablo Frias, J., Kundu, S., Luo, Y., Tiruchurai, G. S., & Christian, R. (2019). Pegbelfermin (BMS-986036), PEGylated FGF21, in patients with obesity and type 2 diabetes: results from a randomized phase 2 study. *Obesity*, 27(1), 41-49.
87. Sanyal, A. J., Chalasani, N., Kowdley, K. V., McCullough, A., Diehl, A. M., Bass, N. M., ... & Robuck, P. R. (2010). Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 362(18), 1675-1685.
88. Kirk, E., Reeds, D. N., Finck, B. N., Mayurranjan, M. S., Patterson, B. W., & Klein, S. (2009). Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction. *Gastroenterology*, 136(5), 1552-1560.
89. Haufe, S., Engeli, S., Kast, P., Böhnke, J., Utz, W., Haas, V., ... & Jordan, J. (2011). Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*, 53(5), 1504-1514.
90. Fan, J. G., & Cao, H. X. (2013). Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28, 81-87.
91. Ryan, M. C., Itsiopoulos, C., Thodis, T., Ward, G., Trost, N., Hofferberth, S., ... & 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.
92. Elias, M. C., Parise, E. R., de Carvalho, L., Szejnfeld, D., & Netto, J. P. (2010). Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition*, 26(11-12), 1094-1099.
93. Ozlu, T., Yilmaz, Y., & Gunes, F. E. (2022). The effects of dietary intervention on fibrosis and biochemical parameters in metabolic-associated fatty liver disease. *Minerva Gastroenterology*, 68(4), 426-433.
94. Guveli, H., Ozlu, T., Ersoy Tasar, B., Kenger, E.B., Kaya, E. (2021). Sustainability of diet-based moderate calorie restriction among obese patients with metabolic-associated fatty liver disease. *Hepatology Forum*, 2(3), 97-101.
95. Mantovani, A., & Dalbeni, A. (2021). Treatments for NAFLD: state of art. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2350-2375.
96. He, W., Xu, Y., Ren, X., Xiang, D., Lei, K., Zhang, C., & Liu, D. (2019). Vitamin E ameliorates lipid metabolism in mice with nonalcoholic fatty liver disease via Nrf2/CES1 signaling pathway. *Digestive Diseases and Sciences*, 64, 3182-3191.
97. Uchida, D., Takaki, A., Adachi, T., & Okada, H. (2018). Beneficial and paradoxical roles of anti-oxidative nutritional support for non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*, 10(8), 977-992.
98. Glen, J., Floros, L., Day, C., & Pryke, R. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *Bmj*, 354.
99. Mathurin, P., Hollebecque, A., Arnalsteen, L., Buob, D., Leteurtre, E., Caiazzo, R., ... & Pattou, F. (2009). Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*, 137(2), 532-540.
100. Lassailly, G., Caiazzo, R., Buob, D., Pigeyre, M., Verkindt, H., Labreuche, J., ... & Mathurin, P. (2015). Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*, 149(2), 379-388.
101. Bower, G., Toma, T., Harling, L., Jiao, L. R., Efthimiou, E., Darzi, A., ... & Ashrafian, H. (2015). Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. *Obesity Surgery*, 25, 2280-2289.
102. Mosko, J. D., & Nguyen, G. C. (2011). Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9(10), 897-901.
103. Saha, S., Panigrahi, D. P., Patil, S., & Bhutia, S. K. (2018). Autophagy in health and disease: A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 104, 485-495.
104. Lu, G., Wang, Y., Shi, Y., Zhang, Z., Huang, C., He, W., ... & Shen, H. M. (2022). Autophagy in health and disease: From molecular mechanisms to therapeutic target. *MedComm*, 3(3), e150.

105. Ichimiya, T., Yamakawa, T., Hirano, T., Yokoyama, Y., Hayashi, Y., Hirayama, D., ... & Nakase, H. (2020). Autophagy and autophagy-related diseases: a review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 8974.
106. Giampieri, F., Afrin, S., Forbes-Hernandez, T. Y., Gasparrini, M., Cianciosi, D., Reboledo-Rodriguez, P., ... & Battino, M. (2019). Autophagy in human health and disease: novel therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, 30(4), 577-634.
107. Chen, C. L., & Lin, Y. C. (2022). Autophagy dysregulation in metabolic associated fatty liver disease: A new therapeutic target. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 10055.
108. Zhou, J., Sinha, R. A., & Yen, P. M. (2021). The roles of autophagy and thyroid hormone in the pathogenesis and treatment of NAFLD. *Hepatoma Research*, 7.
109. Pyo, J. O., Yoo, S. M., & Jung, Y. K. (2013). The interplay between autophagy and aging. *Diabetes & Metabolism Journal*, 37(5), 333-339.
110. Lionaki, E., Markaki, M., & Tavernarakis, N. (2013). Autophagy and ageing: insights from invertebrate model organisms. *Ageing Research Reviews*, 12(1), 413-428.
111. He, L. Q., Lu, J. H., & Yue, Z. Y. (2013). Autophagy in ageing and ageing-associated diseases. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34(5), 605-611.
112. Frake, R. A., Ricketts, T., Menzies, F. M., & Rubinsztein, D. C. (2015). Autophagy and neurodegeneration. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(1), 65-74.
113. Kitada, M., & Koya, D. (2021). Autophagy in metabolic disease and ageing. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(11), 647-661.
114. Flessa, C. M., Kyrrou, I., Nasiri-Ansari, N., Kaltsas, G., Papavassiliou, A. G., Kassi, E., & Randeve, H. S. (2021). Endoplasmic reticulum stress and autophagy in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): current evidence and perspectives. *Current Obesity Reports*, 10, 134-161.
115. Singh, R., Kaushik, S., Wang, Y., Xiang, Y., Novak, I., Komatsu, M., ... & Czaja, M. J. (2009). Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature*, 458(7242), 1131-1135.
116. Xie, Y., Li, J., Kang, R., & Tang, D. (2020). Interplay between lipid metabolism and autophagy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 431.
117. Khawar, M. B., Gao, H., & Li, W. (2019). Autophagy and lipid metabolism. *Autophagy: Biology and Diseases: Basic Science*, 359-374.
118. Shibata, M., Yoshimura, K., Furuya, N., Koike, M., Ueno, T., Komatsu, M., ... & Uchiyama, Y. (2009). The MAPI-LC3 conjugation system is involved in lipid droplet formation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 382(2), 419-423.
119. Yang, L., Li, P., Fu, S., Calay, E. S., & Hotamisligil, G. S. (2010). Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance. *Cell Metabolism*, 11(6), 467-478.
120. Lin, C. W., Zhang, H., Li, M., Xiong, X., Chen, X., Chen, X., ... & Yin, X. M. (2013). Pharmacological promotion of autophagy alleviates steatosis and injury in alcoholic and non-alcoholic fatty liver conditions in mice. *Journal of Hepatology*, 58(5), 993-999.
121. Komatsu, M., Waguri, S., Ueno, T., Iwata, J., Murata, S., Tanida, I., ... & Chiba, T. (2005). Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice. *The Journal of Cell Biology*, 169(3), 425-434.
122. Xiong, X., Tao, R., DePinho, R. A., & Dong, X. C. (2012). The autophagy-related gene 14 (Atg14) is regulated by forkhead box O transcription factors and circadian rhythms and plays a critical role in hepatic autophagy and lipid metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 287(46), 39107-39114.
123. Zhang, H., Yan, S., Khambu, B., Ma, F., Li, Y., Chen, X., ... & Yin, X. M. (2018). Dynamic mTORC1-TFEB feedback signaling regulates hepatic autophagy, steatosis and liver injury in long-term nutrient oversupply. *Autophagy*, 14(10), 1779-1795.
124. Liu, K., Zhao, E., Ilyas, G., Lalazar, G., Lin, Y., Haseeb, M., ... & Czaja, M. J. (2015). Impaired macrophage autophagy increases the immune response in obese mice by promoting proinflammatory macrophage polarization. *Autophagy*, 11(2), 271-284.
125. Gonzalez-Rodriguez, A., Mayoral, R., Agra, N., Valdecantos, M. P., Pardo, V., Miquilena-Colina, M. E., ... & Valverde, Á. M. (2014). Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD. *Cell death & disease*, 5(4), e1179-e1179.
126. Lavallee, C. M., Bruno, A., Ma, C., & Raman, M. (2022). The Role of Intermittent Fasting in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Narrative Review. *Nutrients*, 14(21), 4655.

127. Malik, S., Hamer, R., Shabir, S., Youssouf, S., Morsy, M., Rashid, R., ... & Ghouri, N. (2021). Effects of fasting on solid organ transplant recipients during Ramadan—a practical guide for healthcare professionals. *Clinical Medicine*, 21(5), e492.
128. Varady, K. A., Cienfuegos, S., Ezpeleta, M., & Gabel, K. (2022). Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(5), 309-321.
129. Gabel, K., Cienfuegos, S., Kalam, F., Ezpeleta, M., & Varady, K. A. (2021). Time-restricted eating to improve cardiovascular health. *Current Atherosclerosis Reports*, 23(5), 1-9.
130. Cho, A. R., Moon, J. Y., Kim, S., An, K. Y., Oh, M., Jeon, J. Y., ... & Lee, J. W. (2019). Effects of alternate day fasting and exercise on cholesterol metabolism in overweight or obese adults: A pilot randomized controlled trial. *Metabolism*, 93, 52-60.
131. Trepanowski, J. F., Kroeger, C. M., Barnosky, A., Klempel, M. C., Bhutani, S., Hoddy, K. K., ... & 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), 930-938.
132. Jane, L., Atkinson, G., Jaime, V., Hamilton, S., Waller, G., & Harrison, S. (2015). Intermittent fasting interventions for the treatment of overweight and obesity in adults aged 18 years and over: a systematic review protocol. *JBIC Evidence Synthesis*, 13(10), 60-68.
133. Harris, L., Hamilton, S., Azevedo, L. B., Olajide, J., De Brún, C., Waller, G., ... & Ells, L. (2018). Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBIC Evidence Synthesis*, 16(2), 507-547.
134. Borgundvaag, E., Mak, J., & Kramer, C. K. (2021). Metabolic impact of intermittent fasting in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of interventional studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(3), 902-911.
135. Santos, H. O., & Macedo, R. C. (2018). Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weight loss. *Clinical Nutrition ESPEN*, 24, 14-21.
136. Clifton, K. K., Ma, C. X., Fontana, L., & Peterson, L. L. (2021). Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. *CA: A Cancer Journal For Clinicians*, 71(6), 527-546.
137. Christensen, R. A., & Kirkham, A. A. (2021). Time-restricted eating: A novel and simple dietary intervention for primary and secondary prevention of breast cancer and cardiovascular disease. *Nutrients*, 13(10), 3476.
138. Gudden, J., Arias Vasquez, A., & Bloemendaal, M. (2021). The effects of intermittent fasting on brain and cognitive function. *Nutrients*, 13(9), 3166.
139. Arnason, T. G., Bowen, M. W., & Mansell, K. D. (2017). Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World Journal of Diabetes*, 8(4), 154.
140. Patikorn, C., Roubal, K., Veettil, S. K., Chandran, V., Pham, T., Lee, Y. Y., ... & Chaiyakunapruk, N. (2021). Intermittent fasting and obesity-related health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of randomized clinical trials. *JAMA Network Open*, 4(12), e2139558-e2139558
141. Memel, Z. N., Wang, J., & Corey, K. E. (2022). Intermittent Fasting as a Treatment for nonalcoholic Fatty liver Disease: what is the evidence?. *Clinical Liver Disease*, 19(3), 101.
142. Mari, A., Khoury, T., Baker, M., Baker, A., & Mahamid, M. (2021). The Impact of Ramadan Fasting on Fatty Liver Disease Severity: A Retrospective Case Control Study from Israel. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, 23(2), 94-98.
143. Aliasghari, F., Izadi, A., Gargari, B. P., & Ebrahimi, S. (2017). The effects of Ramadan fasting on body composition, blood pressure, glucose metabolism, and markers of inflammation in NAFLD patients: an observational trial. *Journal of the American College of Nutrition*, 36(8), 640-645.
144. Ebrahimi, S., Gargari, B. P., Aliasghari, F., Asjodi, F., & Izadi, A. (2019). Ramadan fasting improves liver function and total cholesterol in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 90(1-2),95-102.
145. Sripongpun, P., Churuangsuk, 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
146. Cai, H., Qin, Y. L., Shi, Z. Y., Chen, J. H., Zeng, M. J., Zhou, W., ... & 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, 1-8.
147. Johari, M. I., Yusoff, K., Haron, J., Nadarajan, C., Ibrahim, K. N., Wong, M. S., ... & 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.
148. Hodge, A., Mack, A., Tuck, C., Tchongue, J., Holt, D. Q., Sievert, W., & Moore, G. T. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease Intermittent Fasting Time Intervention (NIFTI): Fasting without calorie restriction improves hepatic transient elastography, visceral adiposity and insulin resistance compared to standard care: 894. *Hepatology*, 60, 632A.
  149. Holmer, M., Lindqvist, C., Petersson, S., Moshtaghi-Svensson, J., Tillander, V., Brismar, T. B., ... & Stål, P. (2021). Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet—a randomised controlled trial. *JHEP Reports*, 3(3), 100256.
  150. Varkaneh, K.H., Gäman, M. A., Rajabnia, M., Sedanur Macit-Çelebi, M., Santos, H. O., & Hekmatdoost, A. (2022). Effects of the 5: 2 intermittent fasting diet on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Frontiers in Nutrition*, 1662.
  151. Yin, C., Li, Z., Xiang, Y., Peng, H., Yang, P., Yuan, S., ... & Li, J. (2021). Effect of intermittent fasting on non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 8.
  152. Frank, J., Gupta, A., Osadchiy, V., & Mayer, E. A. (2021). Brain–gut–microbiome interactions and intermittent fasting in obesity. *Nutrients*, 13(2), 584.
  153. Bahijri, S., Borai, A., Ajabnoor, G., Abdul Khalique, A., AlQassas, I., Al-Shehri, D., & Chrousos, G. (2013). Relative metabolic stability, but disrupted circadian cortisol secretion during the fasting month of Ramadan. *PLoS one*, 8(4), e60917.
  154. Jamshed, H., Beyl, R. A., Della Manna, D. L., Yang, E. S., Ravussin, E., & Peterson, C. M. (2019). Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients*, 11(6), 1234.
  155. Li, G., Xie, C., Lu, S., Nichols, R. G., Tian, Y., Li, L., ... & Gonzalez, F. J. (2017). Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell Metabolism*, 26(4), 672–685.
  156. Kim, K. H., Kim, Y. H., Son, J. E., Lee, J. H., Kim, S., Choe, M. S., ... & Sung, H. K. (2017). Intermittent fasting promotes adipose thermogenesis and metabolic homeostasis via VEGF-mediated alternative activation of macrophage. *Cell Research*, 27(11), 1309–1326.
  157. Acierno, C., Caturano, A., Pafundi, P. C., Nevola, R., Adinolfi, L. E., & Sasso, F. C. (2020). Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: Pathophysiological mechanisms shared between the two faces of the same coin. *Exploration of Medicine*, 1(5), 287–306.
  158. Varady, K. A., Bhutani, S., Klempel, M. C., Kroeger, C. M., Trepanowski, J. F., Haus, J. M., ... & Calvo, Y. (2013). Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutrition Journal*, 12(1), 1–8.
  159. Trepanowski, J. F., Kroeger, C. M., Barnosky, A., Klempel, M., Bhutani, S., Hoddy, K. K., ... & Varady, K. A. (2018). Effects of alternate-day fasting or daily calorie restriction on body composition, fat distribution, and circulating adipokines: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, 37(6), 1871–1878.
  160. Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J. P., Druart, C., Bindels, L. B., ... & Cani, P. D. (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(22), 9066–9071.
  161. Xiao, H., & Kang, S. (2020). The role of the gut microbiome in energy balance with a focus on the gut-adipose tissue axis. *Frontiers in Genetics*, 11, 297.
  162. Rinaldi, L., Pafundi, P. C., Galiero, R., Caturano, A., Morone, M. V., Silvestri, C., ... & Sasso, F. C. (2021). Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease in the metabolic syndrome. A narrative review. *Antioxidants*, 10(2), 270.
  163. Liu, Z., Dai, X., Zhang, H., Shi, R., Hui, Y., Jin, X., ... & Liu, X. (2020). Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment. *Nature Communications*, 11(1), 855.
  164. Özkul, C., Yalınay, M., & Karakan, T. (2019). Islamic fasting leads to an increased abundance of *Akkermansia muciniphila* and *Bacteroides fragilis* group: A preliminary study on intermittent fasting. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 30(12), 1030.
  165. De Cabo, R., & Mattson, M. P. (2019). Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease. *New England Journal of Medicine*, 381(26), 2541–2551.
  166. Stratton, M. T., Albracht-Schulte, K., Harty, P. S., Siedler, M. R., Rodriguez, C., & Tinsley, G. M. (2022). Physiological responses to acute fasting: implications for intermittent fasting programs. *Nutrition Reviews*, 80(3), 439–452.

167. Bagherniya, M., Butler, A. E., Barreto, G. E., & Sahebkar, A. (2018). The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. *Ageing Research Reviews*, 47, 183-197.
168. Schneider, J. L., & Cuervo, A. M. (2014). Liver autophagy: much more than just taking out the trash. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(3), 187-200.
169. Ueno, T., & Komatsu, M. (2017). Autophagy in the liver: functions in health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(3), 170-184.
170. Dethlefsen, M. M., Bertholdt, L., Gudiksen, A., Stankiewicz, T., Bangsbo, J., van Hall, G., ... & Pilegaard, H. (2018). Training state and skeletal muscle autophagy in response to 36 h of fasting. *Journal of Applied Physiology*, 125(5), 1609-1619.
171. Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G\* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175-191.
172. Choban, P., Dickerson, R., Malone, A., Worthington, P., Compher, C., & American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. (2013). ASPEN clinical guidelines: nutrition support of hospitalized adult patients with obesity. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 37(6), 714-744.
173. Eslamparast, T., Tandon, P., & Raman, M. (2017). Dietary composition independent of weight loss in the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*, 9(8), 800.
174. Canbolat, E. (2018). Biyoelektrik impedans analizi parametrelerinden faz açısının, tanısal kriter olarak olası rolü. *Annals of Health Sciences Research*, 7(1), 58-65.
175. Shayeb, A. E., Deghedy, A., Bedewy, E. S., Badawy, S., & Abdeen, N. (2021). Serum Beclin 1 and autophagy-related protein-5 and the risk of hepatocellular carcinoma among cirrhotic hepatitis C patients. *Egyptian Liver Journal*, 11(1), 1-8.
176. Ke, Y., Xu, C., Lin, J., & Li, Y. (2019). Role of hepatokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Translational Internal Medicine*, 7(4), 143-148.
177. Yilmaz, Y., Eren, F., Yonal, O., Kurt, R., Aktas, B., Celikel, C. A., ... & Avsar, E. (2010). Increased serum FGF21 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 40(10), 887-892.
178. Tillman, E. J., & Rolph, T. (2020). FGF21: an emerging therapeutic target for non-alcoholic steatohepatitis and related metabolic diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 601290.
179. Zhu, S., Wu, Y., Ye, X., Ma, L., Qi, J., Yu, D., ... & Li, D. (2016). FGF21 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by inducing autophagy. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 420, 107-119.
180. Falamarzi, K., Malekpour, M., Tafti, M. F., Azarpira, N., Behboodi, M., & Zarei, M. (2022). The role of FGF21 and its analogs on liver associated diseases. *Frontiers in Medicine*, 9, 967375.
181. Houttu, V., Csader, S., Nieuwdorp, M., Holleboom, A. G., & Schwab, U. (2021). Dietary interventions in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 8, 716783.
182. Babu, A. F., Csader, S., Lok, J., Gómez-Gallego, C., Hanhineva, K., El-Nezami, H., & Schwab, U. (2021). Positive effects of exercise intervention without weight loss and dietary changes in NAFLD-related clinical parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 13(9), 3135.
183. Perumpail, B. J., Cholankeril, R., Yoo, E. R., Kim, D., & Ahmed, A. (2017). An overview of dietary interventions and strategies to optimize the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diseases*, 5(4), 23.
184. Hsu, C., Caussy, C., Imajo, K., Chen, J., Singh, S., Kaulback, K., ... & Loomba, R. (2019). Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(4), 630-637.
185. Yoneda, M., Fujita, K., Inamori, M., Nakajima, A., Tamano, M., & Hiraishi, H. (2007). Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut*, 56(9), 1330-1331.
186. Castera, L., Forns, X., & Alberti, A. (2008). Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology*, 48(5), 835-847.
187. Alahdab, Y. Ö., & Yilmaz, Y. (2013). Transient Elastografi (Fibroscan®): Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Yeni Ufuk. *Güncel Gastroenteroloji*, 17(1), 59-64.
188. Jospe, M. R., Haszard, J. J., Taylor, R. W., & Freedhoff, Y. (2020). A tool for assessing the satisfaction of a diet: development and preliminary validation of the Diet Satisfaction Score. *Nutrition & Dietetics*, 77(2), 268-273.

189. Eskici, G., & Yılmaz, S. K. (2021). Diyet Memnuniyet Ölçeğinin Türkçe Formunun Geçerlik Ve Güvenilirlik Çalışması. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(1), 35-45.
190. Machado, M. V., & Cortez-Pinto, H. (2023). NAFLD, MAFLD and obesity: brothers in arms?. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 20(2), 67-68.
191. Quek, J., Chan, K. E., Wong, Z. Y., Tan, C., Tan, B., Lim, W. H., ... & Ng, C. H. (2023). Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*.
192. Arora, C., Malhotra, A., Ranjan, P., Singh, V., Singh, N., Shalimar, ... & Vikram, N. K. (2022). Effect of intensive weight-loss intervention on metabolic, ultrasound and anthropometric parameters among patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease: an RCT. *European Journal of Clinical Nutrition*, 76(9), 1332-1338.
193. Chalasani, N., Deeg, M. A., Persohn, S., & Crabb, D. W. (2003). Metabolic and anthropometric evaluation of insulin resistance in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 98(8), 1849-1855.
194. Koda, M., Kawakami, M., Murawaki, Y., & Senda, M. (2007). The impact of visceral fat in nonalcoholic fatty liver disease: cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of Gastroenterology*, 42, 897-903.
195. Coutinho, S. R., Halset, E. H., Gåsbakk, S., Rehfeld, J. F., Kulseng, B., Truby, H., & Martins, C. (2018). Compensatory mechanisms activated with intermittent energy restriction: a randomized control trial. *Clinical Nutrition*, 37(3), 815-823.
196. Enríquez Guerrero, A., San Mauro Martín, I., Garicano Vilar, E., & Camina Martín, M. A. (2021). Effectiveness of an intermittent fasting diet versus continuous energy restriction on anthropometric measurements, body composition and lipid profile in overweight and obese adults: a meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 75(7), 1024-1039.
197. Cho, Y., Hong, N., Kim, K. W., Cho, S. J., Lee, M., Lee, Y. H., ... & Lee, B. W. (2019). The effectiveness of intermittent fasting to reduce body mass index and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1645.
198. Kord Varkaneh, H., Găman, M. A., Rajabnia, M., Sedanur Macit-Çelebi, M., Santos, H. O., & Hekmatdoost, A. (2022). Effects of the 5: 2 intermittent fasting diet on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Frontiers in Nutrition*, 9, 948655.
199. Feehan, J., Mack, A., Tuck, C., Tchongue, J., Holt, D., Sievert, W., ... & Hodge, A. (2023). Time restricted fasting improves liver steatosis in non-alcoholic fatty liver disease—a single blinded cross over trial. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2641051/v1> (baskıda)
200. Ritchie, M., Hanouneh, I. A., Noureddin, M., Rolph, T., & Alkhoury, N. (2020). Fibroblast growth factor (FGF)-21 based therapies: A magic bullet for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)?. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 29(2), 197-204.
201. Crujeiras, A. B., Gomez-Arbelaiz, D., Zulet, M. A., Carreira, M. C., Sajoux, I., De Luis, D., ... & Casanueva, F. F. (2017). Plasma FGF21 levels in obese patients undergoing energy-restricted diets or bariatric surgery: a marker of metabolic stress?. *International journal of obesity*, 41(10), 1570-1578.
202. Gómez-Ambrosi, J., Gallego-Escuredo, J. M., Catalán, V., Rodríguez, A., Domingo, P., Moncada, R., ... & Frühbeck, G. (2017). FGF19 and FGF21 serum concentrations in human obesity and type 2 diabetes behave differently after diet-or surgically-induced weight loss. *Clinical Nutrition*, 36(3), 861-868.
203. Mai, K., Schwarz, F., Bobbert, T., Andres, J., Assmann, A., Pfeiffer, A. F., & Spranger, J. (2011). Relation between fibroblast growth factor-21, adiposity, metabolism, and weight reduction. *Metabolism*, 60(2), 306-311.
204. Power Guerra, N., Leyens, K., Müller, L., Brauer, D., Janowitz, D., Schlick, S., ... & Kuhla, A. (2022). The effect of different weight loss strategies to treat non-alcoholic fatty liver disease focusing on fibroblast growth factor 21. *Frontiers in Nutrition*, 9, 935805.
205. Zhang, Y., Xie, Y., Berglund, E. D., Coate, K. C., He, T. T., Katafuchi, T., ... & Mangelsdorf, D. J. (2012). The starvation hormone, fibroblast growth factor-21, extends lifespan in mice. *Elife*, 1, e00065.
206. Ma, Y. N., Jiang, X., Tang, W., & Song, P. (2023). Influence of intermittent fasting on autophagy in the liver. *BioScience Trends*, 17(5), 335-355.
207. Rickenbacher, A., Jang, J. H., Limani, P., Ungethüm, U., Lehmann, K., Oberkofler, C. E., ... & Clavien, P. A. (2014). Fasting protects liver from ischemic injury through Sirt1-mediated downregulation of circulating HMGB1 in mice. *Journal of Hepatology*, 61(2), 301-308.

208. 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.
209. Montemayor, S., Bouzas, C., Mascaró, C. M., Casares, M., Llompарт, I., Abete, I., ... & Tur, J. A. (2022). Effect of dietary and lifestyle interventions on the amelioration of NAFLD in patients with metabolic syndrome: The FLIPAN study. *Nutrients*, 14(11), 2223.
210. Monserrat-Mesquida, M., Quetglas-Llabrés, M., Bouzas, C., Montemayor, S., Mascaró, C. M., Casares, M., ... & Sureda, A. (2022). Increased Adherence to the Mediterranean Diet after Lifestyle Intervention Improves Oxidative and Inflammatory Status in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Antioxidants*, 11(8), 1440.
211. Meng, H., Zhu, L., Kord-Varkaneh, H., Santos, H. O., Tinsley, G. M., & Fu, P. (2020). Effects of intermittent fasting and energy-restricted diets on lipid profile: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*, 77, 110801.
212. Yuan, X., Wang, J., Yang, S., Gao, M., Cao, L., Li, X., ... & Sun, C. (2022). Effect of intermittent fasting diet on glucose and lipid metabolism and insulin resistance in patients with impaired glucose and lipid metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of Endocrinology*, 2022.
213. Enger, S. C., Herbjørnsen, K., Erikssen, J., & Fretland, A. (1977). High density lipoproteins (HDL) and physical activity: the influence of physical exercise, age and smoking on HDL-cholesterol and the HDL-/total cholesterol ratio. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 37(3), 251-255.
214. Berná, G., & Romero-Gomez, M. (2020). The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiology and management. *Liver International*, 40, 102-108.
215. Pugliese, N., Plaz Torres, M. C., Petta, S., Valenti, L., Giannini, E. G., & Aghemo, A. (2022). Is there an 'ideal' diet for patients with NAFLD?. *European Journal of Clinical Investigation*, 52(3), e13659.
216. Krawczyk, M., Maciejewska, D., Ryterska, K., Czerwińska-Rogowska, M., Jamioł-Milc, D., Skonieczna-Żydecka, K., ... & Stachowska, E. (2018). Gut permeability might be improved by dietary fiber in individuals with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) undergoing weight reduction. *Nutrients*, 10(11), 1793.
217. Musso, G., Gambino, R., Pacini, G., De Michieli, F., & Cassader, M. (2009). Prolonged saturated fat-induced, glucose-dependent insulinotropic polypeptide elevation is associated with adipokine imbalance and liver injury in nonalcoholic steatohepatitis: Dysregulated enteroadipocyte axis as a novel feature of fatty liver. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(2), 558-567.
218. Schwarz, J. M., Noworolski, S. M., Wen, M. J., Dyachenko, A., Prior, J. L., Weinberg, M. E., ... & Mulligan, K. (2015). Effect of a high-fructose weight-maintaining diet on lipogenesis and liver fat. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(6), 2434-2442.
219. 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: An International Journal of Medicine*, 109(7), 461-466.
220. Semnani-Azad, Z., Khan, T. A., Mejia, S. B., de Souza, R. J., Leiter, L. A., Kendall, C. W., ... & Sievenpiper, J. L. (2020). Association of major food sources of fructose-containing sugars with incident metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open*, 3(7), e209993-e209993.
221. Vancells Lujan, P., Vinas Esmel, E., & Sacanella Meseguer, E. (2021). Overview of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the role of sugary food consumption and other dietary components in its development. *Nutrients*, 13(5), 1442.
222. Rizkalla, S. W. (2010). Health implications of fructose consumption: A review of recent data. *Nutrition & Metabolism*, 7, 1-17.
223. Freire, R. (2020). Scientific evidence of diets for weight loss: Different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets. *Nutrition*, 69, 110549.
224. Dansinger, M. L., Gleason, J. A., Griffith, J. L., Selker, H. P., & Schaefer, E. J. (2005). Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *Jama*, 293(1), 43-53.
225. Cook, F., Langdon-Daly, J., & Serpell, L. (2022). Compliance of participants undergoing a '5-2' intermittent fasting diet and impact on body weight. *Clinical Nutrition ESPEN*, 52, 257-261.

## EKLER

### EK-1. Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü Kurum İzni

Evrak Tarih ve Sayısı: 12.04.2022-264654



T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Gastroenteroloji Enstitüsü Müdürlüğü

Sayı : E-63763015-804.01-264654  
Konu : Araştırma İzni

12.04.2022

Sayın Tuğçe ÖZLÜ  
Güzeltepe Mah. Güngörmüş Sk. No:14/5 Üsküdar/ İSTANBUL

İlgi : 12.04.2022 tarihli dilekçe

İlgi dilekçenize istinaden "**Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığında Arahklı Açığın Etkileri**" başlıklı çalışmanın Etik Kurul onayı alınması şartıyla birimimizde yapılması uygun görülmüştür.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Yusuf YILMAZ  
Enstitü Müdürü

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BS9KCV0Z7E FİN Kodu :95172 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd/ek-5709&cD=BS9KCV0Z7E&cS=264654>  
Adres:Marmara Üniversitesi Başhekimlik Yerleşkesi Gastroenteroloji Enstitüsü 34840  
Mahpeşe / İSTANBUL Bilgi için: SEMA KARAKUŞ  
Telefon:0216 777 5850 Faks:0216 777 5851 Unvanı: Enstitü Sekreteri  
e-Posta:mgastro@marmara.edu.tr Elektronik Ağ:http://gastro.marmara.edu.tr  
Kep Adresi:marmarauniversitesi@hs01.kep.tr Tel No: 216 777 58 56

## EK-2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İzni



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

PROTOKOL KODU	09.2022.707
PROJE ADI	Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağ Karaciğer Hastalığında Aralık Açığın Etkileri
SORUMLU ARAşTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Elvan YILMAZ AKYÜZ

KARAR BİLGİLERİ	<b>Tarih 06.05.2022</b> Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gercekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına ay birticli ile karar verilmiştir. Onay sırasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (kullanımlar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurulu bildirişerek proje onayına sunulmesi zorunludur.
-----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ÜYELER	Unvanı / Adı / Soyadı	Lisanslık Dalı	Kurumu / EK Üyeliliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya Katılım	İmza
	Prof.Dr. Hasan DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. Anıla KARAALP	Farmakoloji	İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniv. Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	Koc Ünv. Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOğLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. Senem SARDAŞ	Eczacı	İhtiyaç Ünv. Sağlık Bilimleri Fak./Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. Bayrak DOğAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Prof. Dr. Beste Melak ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Prof. Dr. Eriş KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Prof.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Doç.Dr: Eriş DEMİR	Halk Sağlığı	Açadem Üniv. Tıp Fak.	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	
	Gülden Aytur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	<input checked="" type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok	<input checked="" type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır	

## EK-3. TÜSEB A Grubu Acil Ar-Ge Proje Destek Onayı

 **TÜSEB DESTEK SİSTEMİ** TUĞÇE ÖZLÜ   

 **Aktif Çağrılar**  
Aktif Çağrılara Başvuru İşlemleri

 **Başvuru İzleme**  
Yapılmış Başvuruların İzlenmesi

**Firmanız Tarafından Yapılmış Tüm Proje Başvuruları**

No	Proje No	Başlangıç Tarihi	Çağrı Kodu	Çağrı Dönemi	Proje Adı	Proje Yürütücüsü	Başvuru Durumu	TÜSEB Proje Sorumlusu	Detay	Başvuru PDF	Sözleşme Evrak Dosyası	Durum Sorgula	Başvuru geri çek
1	24172	30.08.2022	2022-ACIL-08	7.Dönem	Metabolik Disfonksiyon ilişkili Yağlı Karaciğer Hastalığında Araklı Açlığın Etkileri	TUĞÇE ÖZLÜ	<span style="background-color: green; color: white; padding: 2px;">Destekleniyor /Approved</span>	BAŞVURU VE ÖN DEĞERLENDİRME BİRİMİ		<span style="background-color: #007bff; color: white; padding: 2px;">PDF İndir </span>	<span style="background-color: #007bff; color: white; padding: 2px;">İNDİR</span>		

#### **EK-4. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**

“Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığında Aralıklı Açlığın Etkileri” adlı çalışmada, metabolik disfonksiyon ilişkili yağlı karaciğer hastalığı olan yetişkinlerde diyet değişikliği ve diyetin saat düzenlemesinin hastaların biyokimyasal parametreleri, karaciğer yağlanma ve hasar düzeylerine olan etkileri değerlendirilecektir.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ederseniz size sosyodemografik özelliklerinizi, yaşam tarzınıza ilişkin bilgileri, 3 günlük besin tüketim kaydınızı ve besin tüketim sıklığınızı içeren bir anket formu uygulanacaktır. Katılımcılara özel olarak hazırlanmış diyet programını 8 hafta süre ile uygulamaları istenecektir. Ayrıca antropometrik ölçümler (boy, vücut ağırlığı, vücut yağ-kas analizi, bel çevresi, kalça çevresi) alınacak ve sizden alınan kan örnekleri ile gerekli biyokimyasal analizler yapılacaktır. Böylelikle diyet tedavisinin hastalık üzerindeki etkisini açığa çıkarmak hedeflenmektedir. Araştırmanın katılımcılar açısından herhangi bir riski ve yan etkisi yoktur. Çalışmadan elde edilen sonuçlar Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalarının beslenme programlarına yönelik iyileştirmelere ve gelişmelere katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmaya sizin de katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Yani bu çalışmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Kararınızı, araştırma ile ilgili bilgileri okuyup anladıktan sonra veriniz. Bu bilgileri okuduktan sonra kararınız olumlu ise formu imzalayınız.

Elde edilen bulgular çeşitli istatistiksel yöntemlerle analiz edilecektir. Araştırma sonuçları, isminiz gizli kalmak koşulu ile bilimsel ortamlarda yayınlanabilecek, öğrenci eğitimlerinde kullanılabilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyeceği gibi, çalışmaya katıldığınız için de size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Çalışmaya katılmayı reddetmeniz bebeğinizin tıbbi bakımını ve doktoruyla olan ilişkinizi etkilemeyecektir. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

#### **ONAY FORMU**

Katılımcının Beyanı

**“Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığında Aralıklı Açlığın Etkileri”**

Tuğçe ÖZLÜ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımını sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Uzman Diyetisyen Tuğçe Özlü’ye Marmara Üniversitesi Gastroentereoloji Enstitüsü Başbüyük Sağlık Kampüsü Maltepe/ Kartal / İstanbul adresinden ulaşabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllü olarak kabul ediyorum. Üç nüsha halinde düzenlenen imzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Araştırmacı: Uzman Diyetisyen Tuğçe Özlü

Adı, soyadı, tarih, imza:

Tarih, imza:

## EK-5. Bilgi Formu

### A. Sosyodemografik Bilgiler

**Tarih:**

- 1- Telefon numarası:.....
- 2- Yaş: .....(yıl)
- 3- Cinsiyet:
  - a. Erkek
  - b. Kadın
  - c. Diğer
- 4- Medeni durumunuz nedir?
  - a. Evli
  - b. Bekar
- 5- Eğitim durumunuz nedir?
  - a. Okur-yazar değil
  - b. İlkokul mezunu
  - c. Ortaokul mezunu
  - d. Lise mezunu
  - e. Yüksekokulu mezunu
- 6- Meslek:
- 7- Sigara kullanıyor musunuz?
  - a. Evet
  - b. Hayır
- 8- Hekim tarafından tanısı konulmuş bir sağlık sorununuz var mı?
  - a. Hayır
  - b. Evet: .....
- 9- Kullandığınız bir ilaç var mı?
  - a. Hayır
  - b. Evet: .....
- 10- Besin desteği alıyor musunuz?
  - a. Hayır
  - b. Evet: .....
- 11- Düzenli olarak fiziksel aktivite (haftada 150 dakika) yapar mısınız?
  - a. Hayır
  - b. Evet: .....

12- Ne sıklıkla fiziksel aktivite yaparsınız?

- a. Her gün
- b. Haftada 5-6 kez
- c. Haftada 3-4 kez
- d. Haftada 1-2 kez

13- Tüketmeyi en çok sevdiğiniz/istediğiniz yiyecek/besin nedir?.....

14- Günde kaç öğün yemek yersiniz? .....Ana ..... Ara

15- Öğün atlar mısınız?

- a. Hayır
- b. Evet: 1.Kahvaltı 2.Öğle 3.Akşam

16- Eğer öğün atlıyorsanız, en sık hangi neden ile atlıyorsunuz?

- a. Vakitsizlik
- b. Ekonomik yetersizlik
- c. İştahsızlık
- d. Kilo alma korkusu
- e. Diğer: .....

17- Uykularınız düzenli midir?

- a. Evet
- b. Hayır

### **B-Antropometrik Ölçümler:**

ÖLÇÜM	Çalışma Öncesi Değer	Çalışma Sonrası Değer
Boy Uzunluğu (cm)		
Vücut Ağırlığı (kg)		
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )		
Bel çevresi (cm)		
Kalça çevresi (cm)		
Bel /kalça oranı		
Bel /boy oranı		
Vücut yağ kütlesi (kg)		
Vücut yağ yüzdesi (%)		

Vücut kas kütlesi (kg)		
Vücut kas yüzdesi (%)		
Vücut su kütlesi (kg)		

### **C-Biyokimyasal Bulgular**

<b>ÖLÇÜM</b>	<b>Çalışma Öncesi Değer</b>	<b>Çalışma Sonrası Değer</b>
Açlık kan glikozu (mg/dL)		
Trigliserit (mg/dL)		
LDL (mg/dL)		
HDL (mg/dL)		
Total Kolesterol (mg/dL)		
AST (IU/L)		
ALT (IU/L)		
GGT (IU/L)		
FGF-21 (pg/mL)		
ATG-5 (ng/mL)		
BECLIN-1 (ng/mL)		
LSM (kPa)		
CAP (dB/m)		

## EK-6. Besin Tüketim Kayıt Formu

TARİH: ..... / ..... / .....

Hafta sonu

Hafta içi

Öğünler	Yemekler/Besinler	Miktar / Ölçü Birimi	İçindekiler	Paketli Besinlerin İsmi ve Markası
Sabah Saat:				
Kuşluk Saat:				
Öğle Saat:				
İkindi Saat:				
Akşam Saat:				
Gece Saat:				

## EK-7. Diyet Memnuniyet Ölçeği

	Kesinlikle katılmıyorum	Kısmen Katılmıyorum	Kararsızım	Kısmen Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum
Diyetimde yasaklı olan yiyeceklere karşı istek duyuyorum.					
Yemek hazırlamak kolaydır.					
Bu diyeti evde uygulamak kolaydır.					
Bu diyeti ev dışında uygulamak kolaydır.					
Bu diyet bana yediklerimden zevk almamda yeterli çeşitlilik sunar.					
Bu diyet benim bütçeme uygundur.					
Bu diyeti uygularken kendimi fiziksel olarak iyi hissediyorum.					
Bu diyetin benim durumum (ör. ağırlık kaybı, kalp sağlığı, diyabet önleme vb.) üzerindeki etkisinden memnunum.					
Bu diyeti ömür boyu uygulayabilirim.					



