

T.C.
BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

G. SEVİN

FİBROSCAN SONUÇLARINA GÖRE
NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
(NAYKH) VE NON-ALKOLİK STEATOHEPATİT HASTALIĞI
(NASH) OLAN BİREYLERİN BESLENME
İÇERİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GİZEM SEVİN

BAU 2023

İSTANBUL 2023

T.C.
BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

FİBROSCAN SONUÇLARINA GÖRE
NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
(NAYKH) VE NON-ALKOLİK STEATOHEPATİT HASTALIĞI
(NASH) OLAN BİREYLERİN BESLENME
İÇERİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
GİZEM SEVİN

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ HAKAN GÜVELİ

İSTANBUL 2023

T.C.
BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

12/02/2024

YÜKSEK LİSANS TEZ ONAY FORMU

Program Adı:	Beslenme ve Diyetetik Tezli Yüksek Lisans
Öğrencinin Adı Soyadı:	Gizem SEVİN
Tezin Adı:	Fibroscan Sonuçlarına Göre Non -Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) Ve Non -Alkolik Steatohepatit Hastalığı (NASH) Olan Bireylerin Beslenme İçeriklerinin Karşılaştırılması
Tez Savunma Tarihi:	9.01.2024

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları yerine getirmiş olduğu
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tarafından onaylanmıştır.

Doç. Dr. Yücel Batu SALMAN
Enstitü Müdürü

Bu Tez tarafımızca okunmuş, nitelik ve içerik açısından bir Yüksek Lisans tezi
olarak yeterli görülmüş ve kabul edilmiştir.

	Ünvanı, Adı Soyadı	Kurumu	İmza
Tez Danışmanı:	Dr. Öğr.Üyesi Hakan GÜVELİ	Bahçeşehir Üniversitesi	
2. Üye (Kurum İçi):	Dr. Öğr.Üyesi Bilge Meral KOÇ	Bahçeşehir Üniversitesi	
3. Üye (Kurum Dışı):	Dr. Öğr.Üyesi Emre Batuhan KENGER	Bilgi Üniversitesi	



Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.

Ad, Soyad : Gizem SEVİN

İmza

ÖZET

Fibroscan Sonuçlarına Göre Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) Ve Non-Alkolik Steatohepatit Hastalığı (NASH) Olan Bireylerin Beslenme İçeriklerinin Karşılaştırılması

Sevin, Gizem

Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hakan Güveli

Aralık 2023, 124 sayfa

Non-Alkolik (NAYKH) basit karaciğer yağlanması, nekroinflamasyon ve fibrozis ile karakterize steatohepatite ve siroza kadar uzanan geniş klinik spektrumda görülen bir hastalıktır. NAYKH dünya genelinde karaciğer hastalığının en yaygın sebebidir ve prevalansı %20-40 olarak belirtilmektedir. Yüksek vücut kitle indeksi, steatoz için çok önemli bir risk faktörü olup, aşırı kalori alımı ve obezitenin NAYKH ve NASH gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Diyet, NAYKH'nın gelişiminde önemli bir faktördür ve bu ilişki karmaşıktır ve toplam enerji alımının ötesine uzanır. Bu çalışmada hızla artmakta olan NAYKH ve NASH da bireylerin tercih ettiği besinlerin içeriğinin , kaynağının ve miktarının, hastalıkların gelişmesinde etken olup olmadığı incelenmiştir. Soruşturma metodu fiziksel aktivite düzeyleri, yiyecek tüketim kayıtları ve sıklıkları ile beslenme alışkanlıkları belirlenmiş ve araştırmacı tarafından antropometrik ölçümleri alınıp bu değişkenler arasındaki ilişki araştırılmıştır. 34 NASH ve 36 NAYKH hastası olmak üzere toplam 70 kişinin katıldığı çalışmada; NAYKH hastalarının ortalama beden kitle indeks değerleri ($35,76 \pm 7,09$) NASH hastalarından ($32,22 \pm 5,31$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p > 0,05$). NASH tanılı hastaların glisemik indeks ($110,33 \pm 182,83$) ve bitkisel protein alımları ($24,64 \pm 9,73$) NAYKH tanılı (glisemik indeks; $127,21 \pm 153,99$ ve bitkisel protein; $19,10 \pm 7,98$) hastalara göre anlamlı olarak daha

yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca, NASH hastalarının toplam karbonhidrat ve fruktoz alımları NAYKH tanılı bireylere göre yüksek eğilim göstermesine rağmen bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Yağlı Karaciğer Hastalığı, Beslenme



ABSTRACT

Comparison of Nutritional Contents of Individuals with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis Disease (NASH) According to Fibroscan Results

Sevin, Gizem

Nutrition and Dietetics Master's Program

Thesis Advisor: Asst. Prof. Dr. Member Hakan GÜVELİ

December 2023, 124 page

Non-Alcoholic (NAFLD) is a disease seen in a wide clinical spectrum ranging from simple fatty liver to steatohepatitis and cirrhosis characterized by necroinflammation and fibrosis. NAFLD is the most common cause of liver disease worldwide and its prevalence is stated to be 20-40%. High body mass index is a very important risk factor for steatosis, suggesting that excessive calorie intake and obesity contribute to the development of NAFLD and NASH. Diet is an important factor in the development of NAFLD, and this relationship is complex and extends beyond total energy intake. In this study, it was examined whether the content, source and amount of foods preferred by individuals are factors in the development of NAFLD and NASH, which are rapidly increasing. In the investigation method, physical activity levels, food consumption records and frequencies, and eating habits were determined, anthropometric measurements were taken by the researcher and the relationship between these variables was investigated. In the study, a total of 70 people, including 34 NASH and 36 NAFLD patients, participated; The mean body mass index values of NAFLD patients (35.76 ± 7.09) were found to be significantly higher than NASH patients (32.22 ± 5.31) ($p > 0.05$). Glycemic index (310.33 ± 182.83) and vegetable protein intake (24.64 ± 9.73) in patients diagnosed with NASH compared to patients diagnosed with NAFLD (glycemic index; 227.21 ± 153.99 and

vegetable protein; $19.10 \pm 7, 98$) was found to be significantly higher than the patients ($p < 0.05$). In addition, although the total carbohydrate and fructose intakes of NASH patients tended to be higher than those of individuals diagnosed with NAFLD, this difference was not found to be significant ($p > 0.05$).

Keywords: Fatty Liver Disease, Nutrition



TEŞEKKÜR

Yüksek Tez çalışmamdaki değerli bilimsel katkılarının yanı sıra göstermiş oldukları ilgi, sabır ve anlayıştan dolayı tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Hakan GÜVELİ' ye:

Tez aşamasının başlangıcı ve veri toplama aşamasındaki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Yusuf YILMAZ' a;

Tez çalışmam süresince göstermiş oldukları sabır, anlayış ve yardımlarından ötürü Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi akademik personellerine

Tez sürecindeki manevi destekleri için aileme ve tüm arkadaşlarıma;

Sonsuz Teşekkür Ederim...

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER.....	x
TABLolar LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
Bölüm 1: Giriş	1
Bölüm 2: Genel Bilgiler	4
2.1 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)	4
2.2 NAYKH Epidemiyolojisi	6
2.3 NAYKH Etyolojisi	9
2.4 NAYKH Patogenezi	10
2.4.1 İnsülin Direnci	10
2.4.2 Mitokondrial Disfonksiyon.....	11
2.4.3 Oksidatif Stres	11
2.4.4 Mikrobiyotanın Etkisi: Bağırsak-Karaciğer Ekseni.....	12
2.5.5 Steatoz.....	14
2.5.6 Lipotoksisite	15
2.5.7 Hepatik Fibroz	15
2.5 NAYKH' nin Klinik Bulguları.....	15
2.6 NAYKH' nin Klinik Seyri	17
2.7 NAYKH Tanı	19
2.8 NAYKH Risk Etmenleri	21
2.9 Zayıf Bireylerde NAYKH	22
2.10 NAYKH ve Metabolik Komorbiditeler.....	23
2.10.1 NAYKH ve Kardiyovasküler Hastalık	24
2.10.2 NAYKH ve Diğer Komorbiditeler	24
2.11 NAYKH Tedavisi.....	25
2.11.1 Yaşam Tarzı Değişikliği ve Ağırlık Kaybı.....	25
2.11.2 Beslenme ve Diyet Tedavisi	27

2.11.2.1 Makro Besin Bileşiminin Rolü	29
2.11.2.2 Karbonhidrat	31
2.11.2.2.1 Fruktoz	33
2.11.2.3 Yağ.....	36
2.11.2.3.1 Doymuş - Trans yağ asidi	36
2.11.2.3.2 Tekli doymamış yağ asidi	39
2.11.2.3.3 Çoklu doymamış yağ asidi	40
2.11.2.4 Protein	42
2.11.2.4.1 Kırmızı ve işlenmiş et	44
2.11.2.5 Lif.....	44
2.11.2.6 Probiyotik.....	46
2.11.2.7 Kahve	50
2.11.2.8 Mikro Besin Öğeleri	51
2.11.2.9 Yeşil Çay.....	52
2.11.2.10 Resveratrol	52
2.11.2.11 Kolin	52
2.11.2.12 Kuruyemişler.....	53
2.11.3 NAYKH ve Fiziksel Aktivite.....	53
2.11.4 NAYKH ve Uyku	55
2.11.5 NAYKH' de Farmakolojik Ajanlar	55
2.11.6 Bariatrik Cerrahi	57
Bölüm 3: Gereç ve Yöntemler.....	59
3.1 Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....	59
3.2 Çalışma Modeli	60
3.2.1 Bireylerin Sosyodemografik Anket Formu	60
3.2.2 Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	61
3.2.3 Fiziksel Aktivite Durumunun Değerlendirilmesi	61
3.2.4 Transient Elastografi Yöntemi (Fibroscan).....	62
3.3 Verilerin Analizi	62
Bölüm 4: Bulgular	63
4.1 Katılımcılara Genel Özellikleri	63
4.2 Katılımcıların Beslenme ve Yaşam Tarzı Alışkanlıkları	64
4.3 Katılımcıların Yaş ve Antropometrik Ölçümleri	65

4.4 Katılımcıların Günlük Ortalama Enerji Ve Besin Ögesi Dağılımları	66
4.5 Katılımcıların Besin Tüketim Sıklıklarının Dağılımı	67
4.6 Katılımcıların Hastalık Tanılarına Göre Yaş Ve Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi	72
4.7 Katılımcıların Hastalık Tanılarına Göre Enerji Ve Besin Öğelerinin Değerlendirilmesi	73
4.8 Katılımcıların Hastalık Gruplarına Göre Çeşitli Parametrelerin Dağılımlarının Değerlendirilmesi	74
4.9 Katılımcıların Yıllara Göre Antropometrik Ölçüm Değişimlerinin Değerlendirilmesi	75
Bölüm 5: Tartışma ve Sonuç	76
KAYNAKÇA	85
EKLER.....	115
1) Etik Kurul Onayı	115
2) Aydınlatılmış Onam Formu.....	116
3) Güç Analizi Sonucu.....	117
4) Anket Formu.....	118
5) 24 Saatlik Geriye Dönük Besin Tüketim Kaydı.....	119
6) Besin Tüketim Sıklığı.....	120
7) Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi	123

TABLÖLAR

Tablo 3.1 Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Tablo 4.1 Katılımcılara Genel Özellikleri

Tablo 4.2 Katılımcıların Beslenme ve Yaşam Tarzı Alışkanlıkları

Tablo 4.3 Katılımcıların Yaş ve Antropometrik Ölçümleri

Tablo 4.4 Katılımcıların Günlük Ortalama Enerji Ve Besin Ögesi Dağılımları

Tablo 4.5 Katılımcıların Besin Tüketim Sıklıklarının Dağılımı

Tablo 4.6 Katılımcıların Hastalık Tanılarına Göre Yaş Ve Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Tablo 4.7 Katılımcıların Hastalık Tanılarına Göre Enerji Ve Besin Öğelerinin Değerlendirilmesi

Tablo 4.8 Katılımcıların Hastalık Gruplarına Göre Çeşitli Parametrelerin Dağılımlarının Değerlendirilmesi

Tablo 4.9 Katılımcıların Yıllara Göre Antropometrik Ölçüm Değişimlerinin Değerlendirilmesi

KISALTMALAR LİSTESİ

AASLD	Amerikan Araştırma Derneği
AD	Akdeniz Diyeti
AGA	Amerikan Gastroenteroloji Akademisi
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferazın
ATP	Adenozin Trifosfat
BEBİS	Beslenme Bilgi Sistemi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BM	Bağırsak Mikrobiyotası
KH	Karbonhidrat
CPT-1	palmitoil transferaz-1
ÇDYA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
DAMP	Hasar-İlişkili Moleküler Motifler
DHA	Dozkoheksaenoik asit 22:6
DNL	De Novo Lipogenez
DYA	Doymuş Yağ Asidi
EPA	Eikosapentaenoik asit 20: 5
EASD	Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği
EASL	Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği
EASO	Avrupa Obezite Çalışmaları Birliği
EVOO	Sızma Zeytinyağ
FA	Fiziksel Aktivite
FFA	Serbest Yağ Asitleri
FMT	Fekal mikrobiyota transplantasyonu
GGT	Gama-glutamil Transpeptidaz
GLP-1	Glukagon benzeri peptid-1
HCC	Hepatoselüler Karsinoma
HDL-K	Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
HFCS	Yüksek fruktozlu mısır şurubu
HSC	Hematopoetik kök hücreler
HT	Hipertansiyon
IL-6	İnterlökin-6

IR	İnsülin Direnci
KD	Ketojenik Diyet
KVH	Kardiyo Vasküler Hastalık
KZYA	Kısa Zincirli Yağ Asitleri
LDL-K	Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
LPS	Lipopolisakkarit
MAFLD	Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı
METS	Metabolik Sendrom
MR	Manyetik Rezonans
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	Manyetik Rezonans Spektroskopu
NAS	NAYKH Aktivite Skoru
NASH	Non-alkolik Steatohepatit
NAYKH	Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
PAMP	Patojen-İlişkili Moleküler Motifler
PKOS	Polikistik Over Sendrom
RKÇ	Randomize Kontrollü Çalışma
PREDIMED	Akdeniz Diyeti ile Önleme
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SGLT	Sodyum Bağımlı Glukoz Taşıyıcıları
SYA	Serbest Yağ Asitleri
T2DM	Tip 2 Diyabet Mellitus
TDYA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
TG	Trigliserit
TGF-B	Dönüştürücü Büyüme Faktörü B
TNF- α	Tümör Nekrozis Alfa
TY	Toplam Yağ
TYA	Trans Yağ Asidi
UFAA	Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi
US	Ultrasonografi
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VOC	Organik Uçucu Bileşikler
WHO	Dünya Sağlık Teşkilatı

Bölüm 1

Giriş

Non-Alkolik (NAYKH) basit karaciğer yağlanması, nekroinflamasyon ve fibrozis ile karakterize steatohepatite ve siroza kadar uzanan geniş klinik spektrumda görülen bir hastalıktır (Kirpich ve ark. 2015). NAYKH dünya genelinde karaciğer hastalığının en yaygın sebebidir ve prevalansı %20-40 olarak belirtilmektedir. Spesifik olmayan semptomları nedeniyle yetersiz tanı konmasına rağmen dünyadaki yetişkin nüfusun %25'inden fazlası NAYKH'dan muzdariptir. Genel popülasyondaki çocukların %7.6'sını etkilemektedir (Soleimani ve diğ., 2019) (Chiara ve diğ., 2019).

NAYKH'nın daha şiddetli formu olan NASH, fibrozlu veya fibrozsuz, enflamatuvar infiltrasyon ve hepatoselüler hasar ile karakterizedir. Basit (veya 'hafif') steatoz, siroza ilerleme olasılığının düşük olması nedeniyle nispeten iyi huylu bir durum olarak kabul edilirken, NASH, ilerlemiş karaciğer hastalığının tüm klinik tablosuna ilerleme potansiyeli ile ilişkilidir. NASH'ın gelişimi, NAYKH durumunda hareketsiz bir yaşam tarzı ve aşırı kalori alımı ve hem aşırı yağ gelişimini hem de sonuçlarını etkileyen bireysel yatkınlık ile temsil edilen çevre arasındaki karmaşık bir etkileşimin sonucudur.

NAYKH'nin doğal seyri iyi bilinmemekle birlikte, çoğu çalışma NASH'ın varlığının ilerleyici fibroz gelişimi için bir ön koşul olduğunu öne sürmektedir. Öte yandan, fibrozun ortaya çıkması ve gelişmesi, siroza ve son dönem karaciğer hastalığına ilerleme için kritik bir faktörü temsil eder. Yağ birikimi, tüm NAYKH formlarının ortak paydası iken, patofizyolojik bir bakış açısından NASH, aşırı lipid birikimi hepatik lipotoksiste ile sonuçlandığında gelişir. Bu nedenle, kritik bir kavram, artan hepatik yağın her zaman hepatoselüler hasara yol açmamasıdır ve lipotoksisteye yol açan mekanizmaların anlaşılması, bu alanın anlaşılması için çok önemlidir (Marra ve diğ., 2013).

Son birkaç yılda, obezite ve diyabet gibi bulaşıcı olmayan diğer hastalıklarla ilişkili olarak küresel NAYKH prevalansındaki çarpıcı artışa tanıklık edilmektedir. NAYKH ayrıca karaciğer sirozunun giderek artan bir nedenidir ve gelecekte çocukluk ve ergenlik döneminde karaciğer naklindeki

artışın ana nedeni haline gelmesi beklenmektedir (Chiara ve diğ., 2019).

Yüksek vücut kitle indeksi, steatoz için çok önemli bir risk faktörü olup, aşırı kalori alımı ve obezitenin NAYKH ve NASH gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Günümüzde her obez hastada NASH gelişmemektedir. Bu yüzden NAYKH ve NASH 'nın, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanabilen çok faktörlü bir hastalık olduğu bilinmektedir. Ana değiştirilebilir çevresel faktör olarak diyet, NAYKH ve NASH oluşumunda nedensel bir role sahiptir (Soleimani ve diğ., 2019) .

NAYKH öncelikle yüksek kalori alımı ve genetik yatkınlık bağlamında fiziksel aktivite eksikliği oluşturur. Bu nedenle, NAYKH 'nin diyet profilinden etkilenen ana karaciğer hastalığı olduğu düşünüldüğünde, yaşam tarzı değişiklikleri mevcut kılavuzlarda açıklanan bu bozukluğun klinik yaklaşımında çok önemli hale gelmiştir (Abenvali ve diğ., 2019). Diyet, NAYKH 'nın gelişiminde önemli bir faktördür ve bu ilişki karmaşıktır ve toplam enerji alımının ötesine uzanır. Kırmızı et, alkolsüz içecekler, rafine edilmiş tahıllar, yüksek yağlı süt ürünleri ve işlenmiş etin yüksek alımını vurgulayan Batı yemekleri tarzı gibi sağlıksız diyet kalıpları ve katkılı, işlenmiş paketli ürünlerin tüketimi NAYKH ve NASH insidansı ile olumlu ilişkilidir (Soleimani ve diğ., 2019).

Zelber-Sagi ve diğ. aşırı kalori tüketimi, sağlıksız beslenme, obeziteye yol açan sedanter yaşam tarzı ve ilgili komorbiditeler ve kilo alımı, hatta 3-5 kg'lık mütevazı bir kilo alımı bile, başlangıçtaki beden kitle indeksinden (BKİ) bağımsız olarak NAYKH için risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Son on yılda, beslenme alışkanlıkları daha fazla şekerli ve yağlı gıda tüketimine dönüşmüştür. Ayrıca, aşırı karbonhidrat alımı NAYKH hastalarında zararlı olabilir ve yüksek karbonhidrat alımı inflamasyon ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkili gibi görünmektedir. Aslında, toplam kcal bileşimlerinin% 45'inden az karbonhidrat içeren düşük karbonhidratlı diyetler, kilo kaybı, intrahepatik TG içeriğinin azaltılması ve obez bireyler arasında metabolik parametrelerin iyileştirilmesi ile ilgili olumlu sonuçlar göstermektedir.

Karbonhidrat sınıfında, fruktoz NAYKH 'nın ilerlemesi ile en çok ilişkili olanıdır. Özel olarak fruktoz (tatlandırılmış içecek alımı) olan şeker tüketiminin artmasının etkisinin, T2DM, MtS, NAYKH ve kardiyovasküler (CV)

hastalıkların gelişme riskinin daha yüksek olduğunu gösteren önemli kanıtlar vardır. Zamanla, fruktoz, plazma TG ve serbest yağ asitlerini (FFA) artırarak lipid metabolizmasını etkileyen bir şeker olarak tanımlandı. Öte yandan, yüksek fruktoz tüketimi bağırsak iltihaplanmasını teşvik eder, ardından endotoksin salınımını artırır, epitel disfonksiyonu ve diyet ve enerji alımındaki yağ içeriğinden bağımsız olarak sıkı bağlantı proteinlerini azaltır. Belirtilen tüm faktörler, MtS'nin gelişmesine ve hepatositlerde FFA birikmesine katkıda bulunarak, NASH ve siroz dahil olmak üzere klinik olarak ilgili birkaç duruma yol açar (Duarte ve diğ., 2019).

Bağırsak mikrobiyotasının hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir ve hatta buna “bağırsak-karaciğer eksenini” adı verilmiştir. Bazı besinlerin, hormonların, toksinlerin ve disbiyozisin NAYKH ve NASH ‘nın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyota bileşimi egzersiz ve diyet ile değiştirilebilir. Bu nedenle, fiziksel aktivite ve diyet kompozisyonu seviyesindeki değişiklikler, mikrobiyota bileşiminde, karaciğer yağ içeriğindeki azalmalar ile birlikte glikoz ve lipid metabolizmasını ve insülin duyarlılığını artırabilecek olumlu değişikliklere yol açabilir (Mouzaki ve diğ., 2019).

Bu çalışmadaki amacımız günümüzde hızla artmakta olan NAYKH ve NASH da bireylerin tercih ettiği besinlerin içeriğinin, kaynağının ve miktarının hastalıkların gelişmesinde etken olup olmadığını gözlemlemektir.

Bölüm 2

Genel Bilgiler

2.1 Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Non-Alkolik (NAYKH) basit karaciğer yağlanması, nekroinflamasyon ve fibrozis ile karakterize steatohepatite ve siroza kadar uzanan geniş klinik spektrumda görülen bir hastalıktır (Kirpich ve diğ., 2015). NAYKH dünya genelinde karaciğer hastalığının en yaygın sebebidir ve prevalansı %20-40 olarak belirtilmektedir. NAYKH genellikle metabolik sendromun hepatik ifadesi olarak anlaşılır ve NAYKH'nın modern insanlığın en yaygın hastalıklarından biri olduğu netlik kazanmıştır (Zarghamravanbakhsh ve diğ., 2021). Spesifik olmayan semptomları nedeniyle yetersiz tanı konmasına rağmen dünyadaki yetişkin nüfusun % 25'inden fazlası NAYKH 'dan muzdariptir. Genel popülasyondaki çocukların % 7.6'sını etkilemektedir (Soleimani ve diğ., 2019) (Chiara ve diğ., 2019).

NAYKH tanısını doğrulamak için, alkollü içki tüketimi, diğer kronik karaciğer hastalıkları (viral, otoimmün, metabolik) ve farklı steatojenik ilaçların kullanımı gibi diğer karaciğer lipid birikimi nedenlerinin dışlanması gereklidir. Alkol tüketiminin varlığında oluşan lezyonlarla karşılaştırıldığında benzer bulgulara sahip olsa da, NAYKH anlamlı derecede alkol tüketimi (erkeklerde ≥ 30 g/gün ve kadınlarda ≥ 20 g/gün) olmayan kişilerde görülür (Oliveira ve diğ., 2016). Karaciğer yağlanmasının ayrı bir hastalık olarak tanımlanması 1980 yılında gerçekleşmiştir. Hastalığın seyri Ludwig ve arkadaşları tarafından haftalığa ait histopatolojik bulguların alkolik karaciğer hastalığına benzediği halde alkol kullanmayan bireylerde görülen bir hastalık tablosunu “Non Alkolik Steatohepatit” (NASH) olarak adlandırılmasından sonra şekillenmeye başlamıştır (Sonsuz ve Baysal, 2011).

NAYKH 'nın daha şiddetli formu olan NASH, fibrozlu veya fibrozsuz, enflamatuar infiltrasyon ve hepatoselüler hasar ile karakterizedir. Basit (veya 'hafif') steatoz, siroza ilerleme olasılığının düşük olması nedeniyle nispeten iyi huylu bir durum olarak kabul edilirken, NASH, ilerlemiş karaciğer hastalığının

tüm klinik tablosuna ilerleme potansiyeli ile ilişkilidir. Basit, hafif yağlanma olarak da bilinen NAYK siroz veya karaciğer yetmezliği gelişme riskinin en az olduğu grupken NAYKH'nın ilerlemiş evresi olan NASH fibroze, siroza, karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir ve nadiren de olsa hepatosellüler karsinoma (HCC) ile karaciğer ile ilişkili mortaliteye sebep olabilir (Loomba ve Sanyal, 2013).

Bireyler arasında farklı ilerleyiş hızları olsa da tipik olarak dört aşamalı bir seyir izler. İlk aşama, alkolsüz yağlı karaciğer (NAYK) olarak da bilinen hepatik yağ birikimini içerir. Aşırı hepatik yağ birikimi ile belirgin olan ikinci aşama, NAYK hastalarının yaklaşık %7-30'unda görülür ve NASH olarak bilinen karaciğer iltihabına neden olur. Kalıcı karaciğer iltihabı, hepatik fibröz doku oluşumunu indükler. Bu aşama fibroz olarak adlandırılır ve hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonu ve hepatositlerin hepatik fonksiyon ve yapıyı tehlikeye atan fibriler kollajen ve diğer hücre dışı matriks proteinleri ile yer değiştirmesi ile karakterize edilir. Son aşama, karaciğer yetmezliğine yol açan hepatositlerin tamamen fibroz ile değiştirildiği ciddi bir NAYKH aşaması olan sirozdur.

Hem NAYKH hem de NASH, hastalık seyrinin geç dönemlerine kadar asemptomatik kalabilmektedir; bu nedenle, birçok hastaya yalnızca ileri evrelerde tanı konur. Bu, HCC, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artışa sebep olur ve özellikler NASH hastaları için geç tanı son derece ciddi sonuçlara sebep olabilir; bu nedenle doğru yöntemler yoluyla steatohepatitin erken teşhisi zorunludur. NAYKH'nın metabolik ve heterojen doğasının analizi, onu tanımlayan terminolojinin doğası gereği yetersiz olduğunu göstermektedir. Uzmanlar, NAYKH'nın mevcut bilgileri yansıtmadığı konusunda bir fikir birliğine varmışlardır ve bu nedenle, metabolik ilişkili yağlı karaciğer hastalığı (MAFLD), bu hastalık spektrumunu tanımlamak için daha uygun kapsayıcı bir terim olarak önerilmiştir (Lujan ve diğ., 2021).

NAYKH teriminin tıbbi özete girmesinden bu yana, hastalık sürecini daha iyi yansıtacak şekilde adın değiştirilmesi ve terminolojinin alkolle ilişkili karaciğer hastalığı ile yüzeysel histopatolojik benzerliklerin ötesine genişletilmesi hakkında tartışmalar olmuştur (Bellentani, 2017).

2020'nin başlarında, uluslararası bir uzmanlar paneli, hastalık için daha

uygun bir terim geliştirmek üzere fikir birliğine dayalı bir sürece öncülük etti. 2 aşamalı bir Delphi konsensüsü kullanılarak (Eslam ve diğ., 2020).

Kılavuzlarda yayınlandığı şekliyle NAYKH tanısı, anlamlı alkol kullanımı da dahil olmak üzere, eşzamanlı karaciğer hastalığı olmadan $\geq 5\%$ hepatik steatoz gerektirir (Chalasani, 2018).

MAFLD kriteri, hepatik steatoz için aynı standardı kullanır, ancak metabolik düzensizlik faktörlerini teşhisin konulabilmesi için bir ön koşul olarak tanımlar. MAFLD kriterlerine göre metabolik risk faktörleri, etnik spesifik BKİ sınıflandırmalarına göre tip 2 diabetes mellitus ve fazla kilo/obezitedir. Bu risk faktörlerinin her ikisi de klasik olarak karaciğerde yağ birikmesiyle ilişkilidir ve hastalığın ilerlemesinde ve hepatik ve karaciğer dışı komplikasyonlarda artışla ilişkili olduğu kaydedilmiştir. Üçüncü düzensiz yol, daha az tanınmaktadır, ancak metabolik sendromun operasyonel tanımının bir parçasıdır. Sağlıklı kilolu kişilerde MAFLD tanısı için, bir kişinin tanı koymasına için 7 risk faktöründen 2'sine ihtiyacı vardır. Risk faktörleri arasında bel çevresi, kan basıncı, plazma trigliseritleri, plazma HDL-kolesterol, prediyabet, insülin direnci skorunun homeostaz modeli değerlendirmesi ve plazma yüksek duyarlıklı C-reaktif protein yer alır. Hepatik steatozun bu 3 metabolik risk sınıflandırmasından 1'yle kombinasyonu, MAFLD tanısı ile sonuçlanır. Bununla birlikte, NAYKH ile MAFLD tanısı arasındaki en önemli fark, hastalığın gelişimindeki metabolik düzensizlik yollarının resmi olarak tanınması değil, daha ziyade tanıyı göz önünde bulundurmak için eş zamanlı karaciğer hastalığının dışlanması kaldırılmasıdır (Eslam ve diğ., 2020).

2.2 NAYKH Epidemiyolojisi

NAYKH, dünyadaki en yaygın kronik karaciğer hastalığıdır. NAYKH/NASH'ın dünya çapındaki gerçek insidansını ölçmek için birçok çalışma yapılmıştır, ancak çalışma parametrelerindeki aşırı farklılıklar ve doğru ve erişilebilir testler göz önüne alındığında, net ve güvenilir bir oluşum oranı şu anda mevcut değildir (Mitra ve diğ., 2020).

NAYKH'nin tahmini küresel prevalansı yaklaşık %25'tir, ancak 18 milyondan fazla hastayı içeren dört Avrupa birinci basamak veri tabanından elde

edilen nüfus düzeyindeki veriler, hastaların yalnızca % 0,7'sinin kayıtlı bir NAYKH veya NASH tanısına sahip olduğunu ortaya koymuştur (Spiers ve diğ., 2022).

2016 meta-analizine göre, dünya çapında en yüksek prevalansa sahip üç bölge sırasıyla %31,79, %30,45, %27,37 ve %24,13 olarak Orta Doğu, Güney Amerika, Asya ve Kuzey Amerikadır. 2030 yılına kadar, NAYKH'li kişilerin medyan yaşının 2015'ten 2030'a kadar 50'den 55'e çıkmasıyla birlikte, NAYKH'nin küresel prevalansının %33,5'e yükseleceği tahmin edilmektedir (Khan ve diğ., 2022).

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda hastalık prevelansının yüzde 20-30 olduğu belirlenmiştir. Son yıllarda Batı dünyasında sedanter yaşam tarzı ve uygun olmayan beslenme alışkanlıkları ile artan obezitenin bir sonucu olarak hastalık prevelansı önemli ölçüde artış göstermiştir. Genel popülasyon için küresel yaygınlık tahminleri, NAYKH için %25 ve NASH için %3-5'tir. NAYKH prevalansının küresel farklılıklara sahip olduğunu vurgulamak önemlidir. Ayrıca, Batı standartlarına özgü yerleşik bir yaşam tarzını ve aşırı beslenmeyi benimsediklerinde, Asyalı, Hispanik, Hintli ve Kızılderili soyundan gelen bireyler, NAYKH'ye Avrupa ve Afrika kökenli olanlardan daha duyarlı görünmektedir. Kuzey Amerika'daki yetişkin popülasyondaki prevalansın %27-34, Avrupa'da %25 ve Asya'da %15-20 olduğu tahmin edilmektedir (Lujan ve ark. 2021).

NAYKH prevelansının obezlerde yüzde 75, morbid obezlerde ise yüzde 93 olduğu belirtilmektedir. NASH prevelansı ise genel popülasyonda yüzde 3, obezlerde yüzde 19, morbid obezlerde ise yüzde 26 – 49 olarak saptanmıştır (Yılmaz ve Youssani. 2014, s. 22). NAYKH, Tip 2 Diyabet hastalarında (T2DM) daha sık görülmektedir. T2DM hastaları ilerleyici NAYKH, NASH, ileri karaciğer fibrozisi, HCC ve karaciğer ile ilgili mortalite açısından daha fazla risk altındadır. T2DM' li hastalarda NAYKH prevelansının yüzde 42.6 – 79 arasında değiştiği belirtilmektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 2). Populasyon bazlı yapılan çalışmalarda hastalığın erkeklerde (yüzde 30-40) kadınlara göre (yüzde 15 – 20) daha fazla görüldüğü saptanmıştır (Oliveira ve diğ. 2016, s. 2).

NAYKH 'nın epidemiyolojik eğilimleri, obezite, diyabet ve diğer metabolik bozuklukların artan prevalansına paraleldir . Bu arada 'basit NAYKH'

terimi, sağlıksız yaşam tarzı seçimleri yapmanın veya yüksek vct kütlesine sahip olmanın bir sonucu olmaktan ziyade, aşırı visseral adipozite ve insülin direncine (IR) sahip olmanın bir sonucu olarak hastalığı klinik olarak ortaya koyan bireylerin durumunu ifade eder. Farklı alışmalarda, NAYKH'nin bu alt kümesinin rapor edilen yaygınlığı, NAYKH hastalarının %7-20'si arasında değişmektedir.

NAYKH esas olarak orta yaşlı ve yaşlıları etkilemekle birlikte, her yaştan insanı etkileyebilmesi dikkat çekicidir. Aslında, genç popülasyonlarda NAYKH prevalansı, sedanterizm ve sağlıksız beslenme kalıpları nedeniyle dünya çapında hızla artmaktadır. Ayrıca, cinsiyetin NAYKH prevalansı üzerindeki etkisini belirlemek zordur, ancak genel olarak veriler erkek cinsiyeti ve menopozal durumun yaş ve metabolik faktörlerden bağımsız olarak daha yüksek NAYKH riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir . Daha önce bahsedildiği gibi insidansı dünya çapında aşırı kilo, obezite, T2DM ve MetS ile paralel olarak artmaktadır. NAYKH, MetS ile çift yönlü bir ilişkiye sahiptir ve sıklıkla MetS'nin hepatik tezahürü olarak kabul edilir (Mitra ve diğ. 2020).

Etnik köken bakımından, NAYKH prevelansı Afrikalı Amerikalılarda yüzde 24, beyaz Amerikalılarda yüzde 33 ve Latin Amerikalılarda yüzde 45 olarak belirtilmektedir. Bu durum etnik kökenin NAYKH prevelansında etkili bir faktör olduğunu düşündürmekte ve aynı durumun NASH prevelansında da geçerli olduğu belirtilmektedir. Kuzey Amerika' ya benzer şekilde NAYKH' nin Avrupadaki prevelansı da oldukça yüksektir. Avrupa toplumunun 1/4' nn NAYKH olduğu dşnlmekte ve hastalık en sık Yunanlılarda (yüzde 45) görülmektedir. Yağlı karaciğer vakalarının çoğu orta ve ileri yaşlardadır. En sık görüldüğü yaş grubu 40-50' li yaşlardır (Chowdhurry ve Younossi 2016, s. 22). Ek olarak, NAYKH karaciğerle ilişkili, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış ile ilişkilidir. NAYK'lı hastalar ayrıca T2DM, ateroskleroz, KVH ve kronik böbrek hastalığı için artmış riske sahiptir. Sonuç olarak, daha kısa bir ömre sahiptirler ve daha düşük bir yaşam kalitesi yaşayabilirler. NAYKH, hem sıklığı hem de potansiyel ciddiyeti nedeniyle birinci dereceden bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (Mantovani ve diğ., 2020).

Williams ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile aynı zamanda önceki bir prospektif prevalans çalışmasının yayınlanmasından bu yana, klinik olarak

anlamalı fibrozis prevalansının (evre 2 veya daha yüksek fibroz) 2 kat arttığını vurgulamaktadır (Williams ve diğ., 2011). Bu durumda köprü fibrozu (F3) veya kompanse siroz (F4) olarak tanımlanan ilerlemiş hepatik fibrozlu hastaların orantısız bir şekilde artacağı ve NASH'ın öngörülen ikiye katlanmasını yansıtacak şekilde 2030 yılına kadar NAYKH prevalansındaki öngörülen artışla desteklenmektedir. Bu nedenle, NASH sirozuna bağlı hepatik dekompanasyon, hepatoselüler karsinom (HCC) ve ölüm insidansının da benzer şekilde 2030 yılına kadar 2 ila 3 kat artması bekleniyor (Rinella ve diğ., 2023).

2.3 NAYKH Etiyolojisi

Obezite, hem erişkin hem de pediyatrik popülasyonlarda NAYKH ile kuvvetli bir ilişkiye sahiptir. Obez olanlarda NAYKH görülme sıklığı artmaktadır (Yılmaz ve Youssani. 2014, s. 23). NASH'in ise daha çok santral obezite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Santral obezite insülin direnci ile yakından ilişkilidir ve metabolik sendromun tanı kriterlerinde de yer almaktadır. T2DM, hiperglisemi ve glikoz intoleransı da dahil olmak üzere glikoz metabolizması bozuklukları, NAYKH ile güçlü bir ilişkiye sahiptir ve steatohepatit gelişimi için bağımsız bir risk oluşturmaktadır; bu risk, obezitenin varlığında ise artmaktadır (Kopeck ve Burns. 2011, s. 567). NAYKH etiyolojisinde T2DM, insülin direnci, hipertansiyon (HT), abdominal obezite, dislipidemi (hipertrigliseridemi, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) seviyesinin düşük ve/veya yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyesinin 5 kat yüksek olması) gibi metabolik nedenler yer almaktadır. Bunların dışında cerrahi operasyonlar (örneğin; jejunum-ileum bypass gibi), protein-enerji malnutrisyonu, uzun süreli parenteral beslenme, uyuşturucu bağımlılığı, ilaçlar, toksinler ve endokrin patolojiler de NAYKH için risk faktörü oluşturmaktadır (Oliveira ve diğ., 2016, s. 2).

2.4 NAYKH Patogenezi

Uzun yıllar boyunca, "iki vuruş hipotezi", NAYKH patogenezinin en yaygın modeliydi. "İlk vuruş", hepatositlerde lipid birikimi olarak tanımlanır. Bu vuruş, karaciğerin "ikinci vuruşu" oluşturan ve hepatik hasarı, inflamasyonu ve fibrozisi teşvik eden birçok faktöre karşı savunmasızlığını artırır.

Bununla birlikte, NAYKH patogenezinin geleneksel "iki vuruş" hipotezi, NAYKH 'nın çeşitli moleküler ve metabolik değişikliklerini açıklamak için "çoklu vuruş" hipotezi ile değiştirilmiştir [6]. "Çoklu vuruş" hipotezi, yalnızca iki isabet yerine birden fazla birbirine bağlı süreci içerdiğinden, NAYKH patogenezinin daha doğru bir açıklamasını sağlamıştır. Diyet (doymuş yağ ve fruktoz) ve sedanter yaşam tarzının yanı sıra genetik (PNPLA3) temelinde IR, lipotoksisite, doğuştan gelen immün aktivasyon ve mikrobiyom, NAYKH ilerlemesine yol açan çoklu faktörlerdir (Paschos ve Paletas, 2009).

Metabolik sendrom, artmış visseral adipozite ve bozulmuş glukoz toleransına ve T2DM'ye, dislipidemiye ve hipertansiyona neden olan IR'deki artışı içeren kardiyometabolik risk faktörlerinin bir toplamıdır. Önceki çalışmalar seks hormonları, tiroid hormonları ve büyüme hormonunun anormal serum konsantrasyonlarının metabolik sendrom gelişimini tetikleyebileceğini göstermiştir. Metabolik sendromun hepatik bir tezahürü olarak NAYKH, polikistik over sendromu (PKOS), hipogonadizm, primer hipotiroidizm ve büyüme hormonu eksikliği dahil olmak üzere bir dizi endokrin hastalık ile ilişkili olabilir (Loria ve diğ., 2009).

Obezite ile yakından bağlantılı olmasına rağmen, NAYKH obez olmayan bireylerde de kendini gösterebilir.

Epidemiyolojik veriler bir araya getirildiğinde, NAYKH riskinin muhtemelen çok sayıda genetik ve çevresel faktörden etkilendiğini göstermektedir.

2.4.1 İnsülin Direnci

İnsülin direnci (IR), NAYKH 'nın gelişimi ve ilerlemesinin altında yatan ana mekanizmayı temsil eder; IR ilerlemesi, insüline dirençli intraabdominal

visseral yağ birikiminden sürekli lipoliz ile sonuçlanır. Sonuç olarak, insülin duyarlaştırıcılarının NAYKH, NASH üzerindeki terapötik etkileri çok önemlidir. Gerçekten de IR, ilerleyici mitokondriyal disfonksiyondan kaynaklanır ve muhtemelen obezite ile ilişkili NAYKH 'yı tetikleyen birincil olayı oluşturur (Mansouri ve diğ., 2018).

NAYKH' daki IR, karaciğer hasarına ve karaciğer hastalığının ilerlemesine neden olabilecek tüm vücut, karaciğer ve yağ dokusu insülin duyarlılığında azalmaya neden olabilir. "İki vuruş" hipotezine göre, ikinci vuruş metabolik oksidatif stres, otofaji ve inflamasyon kaynaklı NASH ilerlemesini kapsar. Obezite, yağ dokusuna sızan adipositlerden veya makrofajlardan kronik enflamasyona ve sitokin salınımına neden olur (Berlanga ve diğ., 2014).

2.4.2 Mitokondriyal Disfonksiyon

Mitokondriyal solunum zinciri kompleksleri, NASH vakalarından alınan karaciğer örneklerinde, serum TNF- α , IR ve ayrıca yüksek beden kitle indeksi (BKİ) ile negatif bir korelasyon gösteren azalmış aktiviteler gösterir (Leveille ve Estall, 2019).

Hepatik TG'lerin miktarları, TG'ler/FFA bölünmesi ve mitokondriyal β -oksidasyon yoluyla TG'ler-FFA metabolizması nedeniyle kolayca değiştirilir. Sitosoldan mitokondriye yağ asidi taşınmasının ve hepatik mitokondriyal β -oksidasyon akışının ana düzenleyicisi, yağ asitlerini oksitleyen malonil-CoA'ya duyarlı karnitin palmitoil transferaz-1'dir (CPT-1). De novo lipogenez (DNL) 'in önemli bir düzenleyicisi olan ACC, malonil-CoA üretir. artan PPAR- γ , FABP, aktivatör protein-2 ve baskılanmış PPAR α ve CPT-1 α nedeniyle mitokondriyal β -oksidasyonun bozulması, hepatik steatozun patogenetik mekanizmasına büyük ölçüde katkıda bulunur (Liu ve diğ., 2020).

2.4.3 Oksidatif Stres

Oksidatif stres, NASH'a steatoz ilerlemesini indükleyen inflamasyonu artırarak, lipitleri, proteinleri ve DNA'yı bozar. Yaygın olarak kronik karaciğer bozukluklarında bulunur ve NASH ilerlemesine yüksek oranda katkıda bulunur.

Ek olarak, oksidatif stres biyobelirteçleri, insan NASH'sinde nötrofil sayıları ve karaciğer hasarının boyutu ile ilişkilidir. ROS ayrıca lizozomal membran bozulmasına neden olarak lizozomal membran geçirgenliğine ve sitozole proteaz salınımına neden olarak apoptozu ve nekrozu indükler (Zhao ve diğ., 2017).

Karaciğerde, Kupffer hücreleri, genellikle NADPH oksidaza dayanan ROS üretiminde yer alan anahtar hücrelerdir. ATP dahil olmak üzere DAMP'ler, Kupffer hücrelerini aktive eder ve ROS sentezini indükler. Bazı lipid peroksidasyon ürünleri hepatik stellat hücreleri aktive edebilir. Buna karşılık, hepatik stellat hücreler, fagositotik aktiviteye sahip olan ve NADPH oksidaz ifade eden ROS üretebilir. Ayrıca, sitokrom P450 2E1 (CYP2E1), yağ asidi oksidasyonunda ve ROS üretiminde yer alan bir mikrozomal enzimdir. Ayrıca, NASH modellerinde ekspresyonu yükselir ve hepatositlerde oksidatif hasarı destekler (Harjumaki ve Pridgeon, 2021).

Artan oksidatif stresin, klinik biyopsi ile doğrulanmış NAYKH 'da aşırı kolesterol üreten oksisterollerin artan oto-oksidasyonuna bağlı olarak apoptoz, inflamasyon ve fibrojenze neden olduğu bildirilmiştir. Endoplazmik retikulum stres sinyali, sırasıyla transkripsiyon faktörü 6 (ATF6) ekspresyonunu ve transkripsiyon faktörü 4 (ATF4) aktivasyonunu artırarak lipogenez zayıflamasına ve hücre korumasına büyük ölçüde katkıda bulunur (Chung ve diğ., 2015).

2.4.4 Mikrobiyotanın Etkisi: Bağırsak-Karaciğer Eksen

Bağırsakta bir arada bulunan bakteri, virüs ve mantarları içeren bağırsak mikrobiyotası (BM), konakçının sindirimi, bağışıklığı ve metabolizmasında çok önemli fizyolojik işlevlere sahiptir. Bu nedenle metabolizmaya katkıda bulunur ve diyetten enerji ve besin maddelerinin elde edilmesinde önemli bir rol oynar. BM oldukça heterojendir ve konakçının diyetinden ve yaşam tarzından büyük ölçüde etkilenir. Aslında, (şekerli yiyecekler ve yağlar açısından zengin olan) batılılaşmış diyetler BM'yi olumsuz etkiler ve bağırsak iltihabına, bağırsak bariyerinin çökmesine ve mikrobiyal ürünlerin translokasyonuna yol açan disbiyozu neden olabilir (Tilg ve diğ., 2019).

Hem hayvanlarda hem de insanlarda yapılan çeşitli çalışmalar,

mikrobiyotadaki değişiklikleri NAYKH gelişimi ile ilişkilendirmiştir. Y apılan çalışmalarda, steatozlu veya steatozsuz obez farelerden mikropsuz alıcılara doğrudan dışkı mikrobiyota nakli (FMT) bazı NAYKH değişikliklerini çoğaltmıştır (Pan ve diğ., 2020).

Bakteriyel endotoksinler, portal venden karaciğere geçerek inflamasyona ve IR'ye neden olabilir ve yağlı karaciğer gelişimini teşvik edebilir. Endotoksemi olarak bilinen bu süreç, birçok NAYKH hastasında mevcuttur. Aslında NAYKH, zararlı mikrobiyotayı ortadan kaldırarak kısa süreli antibiyotik tedavisi ile iyileşebilirken, uzun süreli tedavi bakteriyel dirençle sonuçlanarak ilacın etkinliğini azaltabilir ve ikincil enfeksiyon riskini artırabilir (Chen ve diğ., 2020).

Yeni bir sistematik gözden geçirme ve meta-analiz, BM, ilgili metabolitler ve NAYKH ile enflamatuar faktörler arasında bir etkileşim bulmuştur (Pan ve diğ., 2020).

NAYKH hastalarında henüz net bir mikrobiyom imzası keşfedilmemiştir. Verilerden elde edilen tek tutarlı gözlem, NAYKH' dan mustarip hastalarda daha fazla Proteobacteria (özellikle Escherichia coli ve diğer Enterobacteriaceae türleri) ve daha düşük miktarda Bacteroidetes gözlemlenirken, azalmış Firmicutes:Bacteroidetes oranı da kaydedilmiştir (Aron-Wisnewskey ve diğ., 2020).

Hayvan çalışmaları potansiyel bir nedensel rol gösterirken, insan çalışmaları NAYKH 'daki mikrobiyom imzalarını daha yeni tanımlamaya başlıyor. NAYKH hastalarında BM imza tutarsızlıkları etnik köken, farklı BM değerlendirme metodolojileri, popölasyon özellikleri, ilaç tüketimi ve sirkadiyen ritim ile açıklanabilir. Ayrıca, mikrobiyal imzaların NAYKH' nın evresine bağlı olarak farklı olduğu bulunmuştur; örneğin, Bacteroides vulgatus ve Escherichia coli, ilerlemiş fibrozda (F3–F4) daha büyük bir ifadeye sahiptir (Loomba ve diğ., 2017).

Diyet içeriğinin mikrobiyomu değiştirdiği bilinmektedir. Bu nedenle yüksek fruktozlu diyetler veya yüksek yağlı diyetler, hayvanlarda lokal ve sistemik inflamasyon ve karaciğer yağ infiltrasyonunun eşlik ettiği disbiyozu (mikrobiyal çeşitliliğin azalması ve artan Firmicutes:Bacteroidetes oranı ile belirgin) indüklemeye yeteneğine sahiptir .Buna karşılık, yüksek lifli bir diyetle

beslenen kemirgenlerde hepatik inflamasyon ve karaciğer yağında azalma görülmüştür. Yüksek doymuş yağ içeren bir diyetin BM yoluyla NAYKH 'yı tetikleyen potansiyel bir mekanizması, diyetten enerji ekstraksiyonunun arttırılmasıdır; bu, tüm vücut metabolizmasının yağ dokusundan yağ asidi alımına kadar düzenlenmesi ve yağ asidi metabolizmasının oksidasyondan de novo senteze değiştirilmesi yoluyla gerçekleşir (Hills ve diğ., 2019). Sonuç olarak, disbiyozu tersine çevirmek için BM'yi modüle etmek, NAYKH 'yı tedavi etmek için potansiyel bir terapötik yaklaşım olabilir. Probiyotikler, prebiyotikler veya sinbiyotiklerle takviyenin disbiyozu tedavi ettiği ve NAYKH 'yı iyileştirdiği kanıtlanmıştır (Tang ve diğ., 2019). Hayvanlarda yapılan çalışmalar, probiyotiklerin hepatik steatozu, fibrozu ve bazı metabolik belirteçleri iyileştirebileceğini öne sürdü (Liang ve diğ., 2018). İnsan çalışmalarındaki ön veriler bu bulguları doğruladı, ancak bu ürünlerin insanlarda NAYKH tedavisi için etkinliğini daha ayrıntılı olarak tanımlamak için iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. BM kompozisyonu ve işlevi, NAYKH 'nın patogenezi ve ilerlemesi ile güçlü bir şekilde iç içe geçmiştir. Mikrobiyotanın geri kazanılması, NAYKH tedavisi için bir strateji olarak kabul edilmektedir (Lujan ve diğ.,2021).

2.4.5 Steatoz

Hepatositlerde trigliseritlerin birikmesi, NAYKH' nın patogenezindeki ilk basamağı oluşturur. Yağ asidi alımı, de novo lipogenez ve trigliserid kullanımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanır ve bu durum genellikle karaciğer ve adipoz dokudaki insülin direnciyle bağlantılıdır. Mekanik olarak, işlevsiz insülin sinyali, adipoz dokuda depolanan trigliseritlerin, sırayla CD36, FATP2 ve FATP5 tarafından aktif olarak hepatositlere ithal edilen serbest yağ asitlerine aşırı yıkımını destekler (Glatz ve diğ., 2010). Beslenme faktörleri arasında, özellikle fruktoz, hepatik lipogenezin indüklenmesi ve ayrıca beta-oksidasyonun azalması yoluyla hepatik yağlanmayı hızlandırmaktadır (Jensen ve ark. 2018). Hepatik steatoz ayrıca hepatik kalsiyum kullanım mekanizmasında bozulmalara yol açar. Spesifik olarak, insülin direnci, insüline duyarlı InsP3R kanallarının aktivasyonunun azalmasına neden olur (Kemas ve diğ., 2022).

2.4.6 Lipotoksisite

Daha da önemlisi, doymuş serbest yağ asitlerinin aşırı alımı, hepatoselüler stres ve lipotoksisite ile sonuçlanabilir. Bu hasar en azından kısmen yağ asitlerinin mitokondriyal beta-oksidasyonunun indüklenmesinden kaynaklanır, bu da seviyeleri hücre içi tamponlama mekanizmalarını aşan reaktif oksijen türlerinin (ROS) artan oluşumuyla sonuçlanır. Yükselmiş ROS, TRAIL, JUNK ve MLK3 gibi çoklu stres sinyalleme eksenlerinin aktivasyonunu, DNA hasarını, lipid peroksidasyonunu ve proinflamatuvar ve profibrotik faktörlerin artmış sekresyonunu gerektirir. Ayrıca inflamasyon, karaciğerde CCR2/5'in upregülasyonu ile ilişkilidir, bu da immün hücrelerin daha fazla infiltrasyonunu teşvik eder ve inflamasyonu şiddetlendirir (Roh ve Seki, 2018).

2.4.7 Hepatik Fibroz

NASH'deki kronik hasar ve enflamatuvar ortam, devam eden yara iyileşme süreçlerine bağlı olarak artan hücre dışı matris birikimi olarak ortaya çıkan hepatik skarlaşmayı destekler. Karaciğer makrofajları, hepatositler, karaciğer sinüzoidal endotel hücreleri ve trombositler tarafından salgılanan çoğunlukla proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler olmak üzere parakrin mekanizmalar yoluyla HSC'lerin aktivasyonu üzerine, miyofibroblastik bir fenotip varsayarlar ve kollajen birikimini ve hücre dışı matrisin yeniden modellemesini arttırırlar. TGFβ, HSC aktivasyonunun tartışmasız en önemli moleküler aracısını oluşturur ve hiperinsülinemi, hiperglisemi ve hepatik fibrojenezi birbirine bağlayan merkezi bir faktör olarak öne sürülmüştür (Paradis ve diğ., 2001).

2.5 NAYKH' nin Klinik Bulguları

NAYKH hastalarda bulgular çoğunlukla asemptomatiktir, . En sık görülebilen semptomlar genellikle yorgunluk ve sağ üst kadranda ağrısı veya halsizliktir. Semptomların varlığı, direkt hastalığın şiddeti ile ilişkili düşünülmemelidir ve semptomlar önemli nekroinflamasyon varlığının veya yokluğunun güvenilir ve net bir göstergesi değildir. Hafif veya orta derecede

hepatomegali en sık görülen fizik muayene bulgularından biridir. Ancak hepatomegali yaygın olmakla birlikte obezite varlığından dolayı fizik muayenede bu durumun saptanması zor olabilmektedir (Torres ve Harrison 2016, s. 184).

Klinik, laboratuvar ve karaciğer biyopsisi bulguları alkolik karaciğer hastalığında benzer olduğundan dolayı, NAYKH tanısı ancak anlamlı alkol kullanımının olmaması durumunda konabilir. Bu durum genellikle günlük 20-40 g alkolden az tüketim olarak tanımlanır (Harrison ve diğ., 2008, s. 1441).

Biyokimyasal olarak, NAYK 'li hastalarda hiperlipidemi, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve azalmış insülin duyarlılığı olabilir.

NAYKH' de serum aspartat aminotransferazın (AST) ve/veya alanin aminotransferazın (ALT) seviyesinin (1.5 - 4 kat) yükselmesi en yaygın bulgulardır, ancak normal üst sınırın on katını aşan seviyeler nadir görülmektedir. Normal aminotransferazlara sahip hastalarda NAYKH prevalansını tahmin etmek zor olsa da, aminotransferazlar genellikle hafif veya orta derecede yükselir ve aspartat aminotransferaz (AST)/ALT oranı 1'den azdır. AST/ALT oranının 1'den büyük olması siroza ilerlemeyi veya gizli alkol tüketimini düşündürür ancak, serum aminotransferaz değerleri hastalığın seyri boyunca dalgalanmaktadır. Ayrıca, aminotransferazları normal olan NAYKH hastaları, iyi huylu steatozdan siroza kadar tüm histopatolojik anormallikler yelpazesini sergileyebilir. Gama-glutamiltanspeptidaz, NAYK 'li hastalarda da yükselebilir ancak NASH varlığı için güvenilir bir test değildir. Ne yazık ki, serum karaciğer testleri ile nekroinflamatuvar aktivite veya aşamalar arasında da iyi bir korelasyon yoktur (Basaranoglu ve Tetri, 2006).

NAYKH hastaları üzerinde yapılan geniş çaplı retrospektif bir çalışmada ortalama ALT seviyesi 63 IU / mL ve AST 83 IU / mL olarak saptanmıştır (Harrison ve diğ. 2008, s. 1441). Ancak laboratuvar bulguları NAYKH' nin histolojik şiddeti ile her zaman doğrudan ilişkili olmayabilir. NAYKH' nin tüm histolojik spektrumu (siroz dahil), serum aminotransferaz seviyeleri normal veya normal seviyeye yakın olan hastalarda görülebilmektedir (Torres ve Harrison 2016, s. 184). Genellikle NAYKH' li hastalarda serum ALT seviyeleri AST seviyelerinden yüksektir. Alkalın fosfataz ve gama-glutamil transpeptidaz (GGT) seviyeleri de NAYKH' li hastalarda yükselebilir ve kadın hastalarda daha

sık görülmekle birlikte izole bir alkalın fosfataz yükselmesi ile ortaya çıkabilir (Pantsari ve Harrison. 2006, s. 635).

Ferritin genellikle yükselir ve yağlanma, inflamasyonun arttığını veya fibrozisin ciddiyetini gösterebilir. Abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) NAYKH 'yı belirleyebilir, ancak benign yağlanma durumunu NASH'den ayıramaz MRG, özellikle lokalize proton manyetik rezonans spektroskopisi, hepatik TG içeriğini doğru bir şekilde ölçme kabiliyetine sahiptir ancak yüksek maliyetlidir (Basaranoglu ve Tetri, 2006).

NAYKH ile ilişkili siroz hastaları hariç, NAYKH' li hastalarda serum bilirubin düzeyi, protrombin zamanı ve serum albumin düzeyi normaldir (Torres ve Harrison 2016, s. 184). NAYKH' li hastalarda düşük trombosit seviyesi veya AST: ALT oranının 1' e yaklaşması ilerlemiş fibrozisin klinik olasılığını artırır veya noninvaziv testler ya da karaciğer biyopsisi ile ileri tetkiklerin yapılması bu hastalarda önemle düşünülmelidir (Targher ve diğ., 2007, s. 1215). Yapılan bir çalışmada NAYKH' li hastalarda serum ferritin düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış olmasına rağmen, ülkemizde yapılan bir çalışmada parankimal demir birikiminin sınırlı olduğu belirtilmektedir (Kowdley ve diğ, 2011, s. 79). NAYKH' li hastalar biyokimyasal bulgular açısından incelenirken aynı zamanda eşlik eden metabolik bozukluklar bakımından da araştırılmalıdır (Sonsuz ve Baysal. 2011, s. 102).

2.6 NAYKH' nin Klinik Seyri

NAYKH'nın doğrusal olmayan, yavaş ilerleyen bir seyri vardır ve muhtemelen daha önce düşünüldenden daha hızlı ilerlemektedir. Fibrozis ilerleme hızının, NAYKH'lı hastalar için 14 yıl ve NASH'li hastalar için 7 yıl boyunca bir ilerleme evresinden oluştuğu tahmin edilmektedir. Ek olarak, NAYKH ve NASH, 10 ila 20 yıllık bir zaman diliminde sırasıyla hastaların %2-3'ünde ve %15-20'sinde siroza ilerler (Rinella ve Sanyal, 2016) . Meta-analizlerden ve birleştirilmiş çalışmalardan elde edilen veriler, fibrozis ve steatohepatit varlığının hastalık ilerlemesinin birincil belirleyicileri olduğunu göstermektedir.

NASH ile neden olduğu fibroz arasındaki bağlantı, NASH'in fibroz ve

olumsuz sonuçlara bağımsız katkısını çok değişkenli analizlerde göstermeyi zorlaştırır. Fibroz, olumsuz sonuçların birincil belirleyicisi olmasına rağmen, karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalitede artış NAYKH'lı hastalarda ilk biyopside fibrozis olmasa bile hepatik olmayan malignite görülür (Rinella ve diğ., 2023). Birkaç çalışma, artmış KVVH, HCC ve siroz riski olan genel popülasyonla karşılaştırıldığında, NAYKH hastalarında mortalitenin önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Bununla birlikte, NASH ve "riskli" NASH olarak adlandırılan en az evre 2 fibrozu (F2) olan hastalarda, karaciğerle ilişkili morbidite ve mortalite riski bariz şekilde daha yüksektir (Dulai ve diğ., 2017).

Fibrozisin ilerlemesi, komorbid hastalığın varlığı ve şiddeti, genomik profil ve çevresel faktörler gibi birçok faktörden etkilenir. 35 NASH denemesinde plasebo ile tedavi edilen hastaların meta-analizi, minimum ilerleme bulunmuş ve bu durum, farmakolojik olmayan faktörlerin (sık ziyaretler/izleme, diyet veya yaşam tarzı danışmanlığı veya değişiklikleri) ilerlemeyi azaltabileceğini düşündürmüştür (Roskilly ve diğ., 2021).

KVVH, NAYKH hastalarında en yaygın ölüm nedeni olmaya devam etmektedir ve en kötü prognoz, başlangıçta evre 3 veya 4 fibrozu olan hastalarda bulunmaktadır. Öte yandan, NAYK'lı hastalarda olmayanlara göre karaciğer hastalığından ölüm riski daha yüksektir ve fibrozis aşaması ilerledikçe risk katlanarak artar. Fibrozis evresi, NAYKH'de en önemli prognostik faktördür ve karaciğerle ilişkili sonuçları ve mortaliteyi diğer faktörlerden bağımsız olarak iletir. Aslında, karaciğere özgü morbidite ve genel mortalite oranları genellikle evre 0-2 fibrozlu hastalarda artmaz, oysa artan mortalite evre 3-4 fibroz ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. ABD örneği, NAYKH'nın artan ciddiyetini göstermektedir: orada HCC ile ilişkili transplantasyon için ikinci en yaygın endikasyondur ve karaciğer transplantasyonu için üçüncü en yaygın nedendir (Ekstedt ve diğ., 2014).

Biyopsi ile veya noninvaziv olarak belirlenen siroz tanısı, klinik yönetimi değiştirdiği için önemlidir. Sirozu olanlar yılda iki kez HCC taraması, varisler için tarama ve dekompanseasyon belirtileri veya semptomları için izleme gerektirir. Sirozlu hastalar arasında, klinik dekompanseasyona ilerleme yılda %3 ila %20 arasında değişmektedir (Rinella ve diğ., 2023).

2.7 NAYKH Tanı

Batılılaşmış yeme alışkanlıkları ve kentleşme ile NAYKH prevalansı, küresel olarak hızla yükselmektedir. Bu nedenle, hastalık taraması sırasında NAYKH'yi teşhis etmek için güvenilir ve pratik araçlar geliştirmek, NAYKH'nın erken teşhisi ve etkili tedavisi için çok önemlidir. Basit steatoz vakalarında nispeten düşük NAYKH gelişme olasılığı olsa da, erken teşhis, ilerlemiş karaciğer hastalıklarını önlemek için uygun önleme araçlarının uygulanmasına yardımcı olabilir. Karaciğer biyopsisi asemptomatik olması ve klinik zemininin tam olarak anlaşılmaması nedeniyle basit steatoz tanısında uygulanamaz. Bu nedenle hepatik steatoz tanısı için basit ve tekrarlanabilir biyobelirteçlere ve skorlama sistemlerine ihtiyaç vardır. Şu anda kullanılan biyobelirteç panelleri iki kategori içerir: serum ve görüntüleme biyobelirteçleri. Genellikle, tüm biyobelirteçlerin kesin olarak hastaların karaciğerlerine özgü olmadığı ve bu nedenle başka durumların varlığı veya yokluğunun dikkate alınması gereken bir sınırlama vardır. Bununla birlikte, bu sınırlamalar, karaciğerin kendine özgü doku veya sertlik özelliklerini doğrudan ortaya çıkarabilen manyetik rezonans ve ultrason tabanlı teşhis araçları dahil olmak üzere hepatik steatozun değerlendirilmesine yönelik görüntüleme araçlarıyla kısmen aşılabılır (Yin ve diğ., 2023).

Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği, Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği ve Avrupa Obezite Çalışmaları Derneği (EASL–EASD–EASO) tıbbi görüşme, fizik muayene, kan testleri (başlıca karaciğer enzimleri, kan şekeri, glise edilmiş hemoglobin, lipid profili ve gerekirse diğerleri) ve abdominal ultrasonografi yoluyla NAYKH 'dan şüphelenilen hastaların ilk değerlendirmesini önermektedir.

Steatozun tesadüfen keşfedilmesi, NAYKH ile ilişkili hastalıkların aile ve kişisel öyküsünün değerlendirilmesine ve ikincil nedenlerin dışlanmasına yol açmalıdır. Benzer şekilde, metabolik risk faktörleri olan hastalarda obezite/T2DM varlığı veya tesadüfen yüksek karaciğer enzimleri bulguları, steatoz, NASH ve fibrozisi tahmin etmek için non-invaziv taramayı teşvik etmelidir (EASL, 2016).

Klinisyenler, NAYKH tanısı için yalnızca karaciğer enzim düzeylerine

güvenmemelidir, çünkü bunların NASH'ı tahmin etmede duyarlılığı (%50) ve özgüllüğü (%61) düşüktür.

Ultrasonografi (US), orta ve şiddetli yağlanmayı tespit etmede iyi hassasiyet (%85) ve özgüllük (%94) göstermiştir ve NAYKH teşhisinde birinci basamak, invaziv olmayan yöntemdir. Bununla birlikte, US %20'den daha az hafif hepatik steatoz saptayabilir (hepatositlerin en az %20'si yağlı transformasyonlardır), manyetik rezonans görüntüleme ise %5 kadar az steatoz saptayabilir (Stefan ve diğ., 2018).

Geçici elastografi (FibroScan), hepatik fibroz için vekil bir belirteç olarak karaciğer sertliğini ölçen, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip ultrason tabanlı bir modalitedir. Diğer non-invaziv yöntemler, kontrollü zayıflama parametresi, nokta kantifikasyon kayma dalgası elastografisi, manyetik rezonans elastografisi ve kayma dalgası elastografisidir (Piazzolla ve Mangia, 2020).

Ayrıca gelişmiş MRG, biyopsi ile kanıtlanmış steatoz (%96 duyarlılık ve %100 özgüllük) ile yüksek oranda ilişkili olan hepatik yağ içeriğinin kantitatif bir göstergesi olan proton yoğunluklu yağ fraksiyonunu ölçebilir. Yüksek riskli bireylerin erken teşhisini optimize etmek için çeşitli non-invaziv skorlama sistemleri geliştirilmiştir. En iyi doğrulanmış skorlara sahip olanlar, yağlı karaciğer indeksi ve NAYKH karaciğer yağ skorunu içerir; bu skorlar, steatoz varlığının yanı sıra metabolik, hepatik ve diğer fibroz biyobelirteçleri ve skorları arasında NAYKH fibroz skoru ve fibroz-4 indeksi, ilerlemiş fibroz/siroz riski düşük vakaları belirlemek için kabul edilebilir invaziv olmayan prosedürlerdir ve genel mortaliteyi, kardiyovasküler mortaliteyi ve karaciğerle ilişkili mortaliteyi tahmin edebilir (Stefan ve diğ., 2018).

NAYKH doğrulandıktan sonra, hastalar tedavinin gidişatını belirlemek için ilerleme risklerine göre sınıflandırılabilir. Son olarak, karaciğer hastalığı ve bunun altında yatan metabolik koşulların izlenmesi, rutin biyokimya, komorbiditelerin değerlendirilmesi ve fibrozun invazif olmayan şekilde izlenmesini içermelidir. Kötüleştiren metabolik risk faktörleri olmayan NAYKH hastaları 2-3 yıllık aralıklarla izlenmelidir (Lujan ve diğ., 2021).

NASH'ı doğrulamak için karaciğer biyopsi örneğini histolojik olarak incelemek gerekir. NASH histolojik doğrulamasının önemi muhtemelen prognostiktir: fibrozis, siroza progresyon hızını tahmin etmek ve HCC riskini

değerlendirmek. Karaciğer histoloji bulgularındaki gözlemler arası ve gözlemler arası bazı farklılıklara rağmen, NASH doğrulaması ve klinik gidişat tahmini açısından hala en güvenilir yöntemdir (Gluveca ve diğ., 2022).

Karaciğer biyopsisi, NASH veya NAYKH 'nın teşhisi için Altın standarttır. NAYKH şüphesi olan her hastaya karaciğer biyopsisi yapılması tartışmalıdır. NAYKH 'lı hastalarda karaciğer biyopsisi yapmak için genel endikasyonlar tanıyı doğrular veya dışlar. Birçoğu için karaciğer biyopsisi, NAYKH teşhisinde altın standart olarak kabul edilir, ancak önleyici bir teşhis çoğunlukla hastanın tıbbi geçmişi, laboratuvar çalışmaları ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılır. Bir karaciğer biyopsisi, genel olarak hepatik hasarın miktarını değerlendirmede çok yardımcı olabilir, ancak aynı zamanda non-invaziv değerlendirmelerden sonra belirsiz bir tanıya sahip olan hastalarda da kullanılabilir (Pouwels ve diğ., 2022).

2.8 NAYKH Risk Etmenleri

NAYKH 'lı kişiler genellikle ilişkili kardiyovasküler hastalık risk faktörleriyle birlikte Metabolik sendrom özelliklerine sahiptir. Daha önce belirtildiği gibi, NAYKH metabolik sendrom ile yakından ilişkilidir ve obezite, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve dislipidemi NAYKH için önemli risk faktörleri olarak kabul edilir. Çalışmalar, diyabeti olan NAYK 'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık (KVH) prevalansının arttığını göstermiştir. Bu nedenle, NAYKH genellikle sağlıklı bir yaşam tarzıyla ilişkilendirilir ve yaşam tarzlarındaki olumlu değişikliklerin transaminaz düzeylerini azaltabileceğini ve NAYKH' yı iyileştirebileceğini öne süren kanıtlar vardır (Sjaak ve diğ., 2022).

Tip2 DM'li hastalar üzerinde yapılan bir araştırma, NAYKH olan kişilerde olmayanlara göre periferik vasküler, koroner ve serebrovasküler hastalık prevalansının daha yüksek olduğunu, normal KVH'nın yanı sıra koroner, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olanlarda bu hastalığı olmayanlara göre daha yüksek olduğunu bulunmuştur (Targher ve diğ., 2007).

NAYKH ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen hem prospektif hem de retrospektif 20'den fazla yayınlanmış çalışma olduğunu belirtmiş ve KVH'nin açık ve mevcut bir tehdit olduğu sonucuna varmıştır, bu

durum devam eden çalışmalarda doğrulanmaya devam etmektedir (Byrne ve Targher, 2015).

NAYKH ile sigara içme arasındaki ilişki tartışmalıdır. Genel olarak sigara içmek, küresel olarak kanser, T2DM, solunum ve kardiyovasküler durumlar gibi kronik, bulaşıcı olmayan hastalıkların (BOH) gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Obez fareler üzerinde yapılan bir araştırma, sigara dumanının NAYKH 'nın histolojik şiddetini artırdığını bulmuştur. NAYKH hastalarının (sigara içenler ve içmeyenler) kesitsel bir çalışması, sigara içenler arasında karaciğerde belirgin fibrozis ve ilerlemiş karaciğer fibrozu olan hastaların oranının, sigara içmeyenler arasındaki oranlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulmuştur. Yayımlanmış 20 çalışmanın sistematik bir gözden geçirmesi ve meta-analizi, sigara içmenin NAYKH ile büyük ölçüde ilişkili olduğunu bulmuştur ve ilişkinin altında yatan mekanizmaları anlamak için ileri çalışmalar önerilmiştir (Al-Dayyat ve diğ., 2018).

2.9 Zayıf Bireylerde NAYKH

Zayıf kişilerde görülen NAYKH' nın metabolik gelişimi, artan lipolizin vücudun lipidleri subkütan olarak depolama yeteneğini bastırdığı ve bunun karaciğer de dahil olmak üzere vücudun iç organlarında serbest yağ asidi birikimine yol açtığı fikriyle açıklanabilir. Bu hatalı lipid metabolizması, NAYKH ilerlemesine yol açan IR ve inflamasyonu artırır ve daha klasik obezite kaynaklı ve T2DM kaynaklı patogeneizde NAYKH ilerlemesine benzer. Hem zayıf hem de obez bireylerde, NAYKH metabolizmasının ortak bir teması, IR prevalansıdır. Aslında, IR ile komorbid olan T2DM hastalarının yaklaşık %60'ında NAYKH da sergilenmektedir. IR, T2DM'nin ayırt edici özelliğidir ve çalışmalar, T2DM'nin NAYKH geliştirme riskini nasıl artırdığını göstermiştir. Obezite, T2DM, IR ve NAYKH birbiriyle bağlantılı olduğundan ve benzer fizyolojik gelişmeler gösterdiğinden, hangi bozukluğun önce geldiğini veya hangisinin başka bir hastalığa neden olduğunu tespit etmek zor olmuştur. T2DM ve NAYKH arasındaki çift yönlü ilişkiyi destekler nitelikte, NAYKH olan hastalarda T2DM gelişme olasılığı, NAYKH olmayanlara göre iki kat daha fazladır (Khan ve diğ., 2019).

IR'nin NAYKH 'yı etkileme mekanizması halen incelenmektedir, ancak birkaç önemli bağlantı kurulmuştur. Örneğin adipositokinler, adiponektin sekresyonu yoluyla insülin duyarlılığını artırabilir; NAYKH bu yolu değiştiriyor ve adiponektin üretimini azaltıyor, böylece IR'yi artırıyor gibi görünüyor (Zarghamravanbakhsh ve diğ., 2021).

NAYKH genellikle obezite ile ilişkilendirilmesine rağmen fazla kilolu olmayan (Asyalı bireylerde BKİ <25 kg/m² veya <23 kg/m²) hastalarda da görülebilir (Ichikawa ve diğ., 2007).

İlk histolojik bulgular, aşırı kilolu veya obez hastalarla karşılaştırıldığında tipik olarak daha hafiftir ve zayıf bireylerde NAYKH prevalansı ABD'de %4,1'den(236) Asya'da %19'a kadar değişmektedir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, NAYKH 'lı zayıf deneklerde artmış IR, metabolik komorbiditeler, visseral adipozite ve azalmış kas kütlesi vardır (Rinella ve diğ., 2023).

Alkol kullanımı ve bağırsak mikrobiyomundaki değişiklikler de zayıf kişilerde NAYKH 'ya katkıda bulunabilir. Genetik faktörler muhtemelen bu popülasyonda önemli bir rol oynamaktadır, ancak daha fazla çalışma gerektirir. NAYKH 'lı zayıf bireyler daha yaygın olarak Hispanik veya Asya kökenlidir ve bu muhtemelen kısmen PNPLA3 I148M polimorfizminin daha yüksek prevalansından kaynaklanmaktadır (Vilarinho ve diğ., 2021)

Obezite olmayan hastalarda NAYKH 'nın yönetimi klinik olarak zorlayıcı olabilir. Zayıf NAYKH olan hastalara kilo vermeyi önermek uygun olmayabilir, ancak bu grupta diyet değişiklikleri ve egzersiz yararlı olabilir.

2.10 NAYKH ve Metabolik Komorbiditeler

NAYKH ile ilişkili yüksek bir metabolik komorbidite yükü vardır. İlk olarak, NAYKH, IR ve MetS ile sıkı bir şekilde ilişkilidir. İkinci olarak, visseral adipozitenin bir ölçüsü olan BKİ ve bel çevresi, NAYKH ile pozitif olarak ilişkilidir ve özellikle yaşlılarda ilerlemiş hastalığı öngörebilir. Üçüncüsü, obezite (T2DM gibi) ve uyku apnesi, polikistik over sendromu ve diğer endokrin bozuklukların (hipogonadizm gibi) yaygın komorbiditeleri, NAYKH prevalansını ve şiddetini, NASH'a ilerlemeyi, ilerlemiş fibroz ve HCC'yi daha da

artırır. Bu nedenle, NAYK'li hastalarda diyabet taraması zorunludur ve bunun tersi olan diyabetli hastalarda NAYKH taraması da zorunludur (Lujan ve ark. 2021).

Büyük bir meta-analiz, NAYKH'nin, ortalama 5 yıllık bir takip süresi boyunca neredeyse iki kat artmış T2DM ve MetS riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Başka bir meta-analiz, NAYKH ve NASH arasındaki farklı komorbiditelerin dağılımındaki değişkenliği göstermiştir (Ballestri ve ark. 2016).

2.10.1 NAYKH Ve Kardiyovasküler Hastalık

KVH prevalansı ve insidans oranı, NAYK'li hastalarda genel popülasyona kıyasla daha yüksektir; NASH ve ilerlemiş fibrozda risk daha da artar. Bu nedenle, geleneksel risk faktörlerinin varlığına bakılmaksızın, NAYK'li bireylerde KVH ekarte edilmelidir. Tersine, KVH için yüksek risk taşıyan kişilerde NAYKH taraması yapılmalıdır. NAYK'li bireyler, çoğunlukla bilinen diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, 1,5-6 kat daha yüksek KVH ve KVH ile ilişkili mortalite ve diyabet riskine sahiptir (Stefan ve diğ., 2018).

Ek olarak, yakın tarihli bir meta-analiz, NAYKH olan diyabetik hastaların, NAYKH olmayan hastalara kıyasla iki kattan fazla daha yüksek KVH riskine sahip olduğuna dair kanıtlar bulmuştur. NAYKH ile T2DM arasında KVH riski üzerinde sinerjistik bir etki olduğunu düşündürür. Bununla birlikte, NAYKH'nin kardiyovasküler faktörlerin birlikte bulunmasının bir sonucu olarak KVH ile ilişkili olup olmadığı veya proaterojenik bir uyaran olarak bağımsız olarak KVH riskini artırıp artırmadığı belirsizliğini koruyor (Zhou ve diğ., 2018).

2.10.2 NAYKH Ve Diğer Komorbiditeler

HCC ayrıca NAYKH'da ve en yaygın olarak NASH veya kriptojenik sirozda bildirilmiştir. Bununla birlikte, yakın tarihli bir meta-analiz, NAYKH hastalarında yıllık HCC insidansının 1000 kişi yılında 0.44 olduğunu göstermiştir, bu da HCC'nin NAYKH'de nadir görülen bir komplikasyon

olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, tümör nekroz faktörü, C-reaktif protein ve interlökin gibi çeşitli enflamatuvar faktörlerin ekspresyonunu yükselterek, IR artışına ve NAYKH'na ilerlemesine katkıda bulunan daha yaygın bir faktördür. Ayrıca *Helicobacter pylori*, hepatik safra kanalı yoluyla karaciğere geri dönerek hepatik hücre hasarına ve nekroza neden olan kronik karaciğer enflamasyonuna yol açabilir (Liu ve diğ., 2019).

2.11 NAYKH Tedavisi

2.11.1 Yaşam Tarzı Değişikliği ve Ağırlık Kaybı

NAYKH' nın yönetimi, karaciğer hastalığının yanı sıra obezite, hiperlipidemi, IR ve T2DM gibi ilişkili metabolik komorbiditelerin tedavisini içermelidir.

SH veya herhangi bir fibrozu olmayan NAYK 'li hastaların karaciğer açısından mükemmel prognoza sahip olduğu göz önüne alındığında, öncelikle karaciğer hastalığını iyileştirmeyi amaçlayan farmakolojik tedaviler genellikle biyopsi ile kanıtlanmış NASH ve fibrozu olanlarla sınırlandırılmalıdır (Chalasanı ve diğ., 2018). NAYK 'li hastanın optimal bakımı multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu ortamda, risk altındaki hastalar belirlenmeli ve ilk risk sınıflandırması yapılmalıdır (Rinella ve diğ., 2023).

Kötü beslenme, NAYKH gelişimine katkıda bulunan başlıca faktördür. Bu, kilo kaybı ve artan fiziksel aktivite ile birlikte sağlıklı bir diyetin NAYKH yönetimi için en etkili terapötik yaklaşımı oluşturduğu anlamına gelir. Aslında, NAYKH'yi tedavi etmek için henüz hiçbir standartlaştırılmış veya spesifik ilaç onaylanmadığından, tedavi şu anda hastaların diyetlerini ve egzersiz alışkanlıklarını iyileştirmeye odaklanmaktadır (Lujan ve diğ., 2021).

NAYKH' nın önlenmesi için farmakolojik stratejiler bulma konusundaki büyük çabalara rağmen, farmakolojik olmayan önlemler NAYKH'nin önlenmesi için ilk ve kritik konu olmaya devam etmektedir. Kilo kaybı, diyet değişiklikleri ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişiklikleri de önlemenin birincil yolu olarak hizmet eder (El-Kassas ve diğ., 2023).

NAYKH 'nın kesin patogenezi açıklanmaya devam etse de, ilişkili risk

faktörleri açıktır ve sağlıksız yaşam tarzı, insülin direnci (IR), tip 2 diyabet (T2DM), artan karaciğer lipogenezi ve bağırsak mikrobiyotasının düzensizliğini içermektedir. Şu anda NAYKH için standart bir tedavi mevcut değildir; ancak Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL) -Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliği (EASD), Avrupa Obezite Çalışmaları Birliği (EASO) ve Amerikan Araştırma Derneği'nin klinik uygulama kılavuzları Karaciğer Hastalıkları (AASLD) Uygulama Kılavuzları (Chalasani ve ark.,2018) yaşam tarzı değişikliklerinin aşırı kilolu/obez NAYKH hastalarında %5-10 oranında kilo kaybına yol açabileceğini açıkça belirtmektedir. Ayrıca, Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü kılavuzları NAYKH hastaları için ilk tedavi seçeneği olarak yaşam tarzı değişikliklerini de önermektedir. Bu nedenle, akılcı bir diyet ve egzersiz müdahalesi yoluyla yaşam tarzının optimize edilmesi, şüphesiz NAYKH tedavisinin temeli ve önemli halkasıdır. Glikoz ve lipid metabolizmasını etkili bir şekilde düzenleyebilen, karaciğer iltihabını ve fibrozisini azaltabilen ilaçların kombinasyonu, NAYKH tedavisinde daha faydalı olabilir (Glen ve diğ.,2016).

Mütevazı miktardaki kilo kaybı bile, özellikle hastalığı daha hafif olanlarda etkili olabilir (Rinella ve diğ., 2023).

%3 ila %5'lik bir kilo kaybı azalması da azalmış NAYKH ile ilişkilidir, ancak NAYKH remisyonu ve fibrozis gerilemesi elde etmek için ağırlıkta daha büyük bir azalma (%7-10) gereklidir. Bu nedenle kalori kısıtlamasının amacı, %10 genel vücut ağırlığı kaybı elde etmek olmalıdır ancak bazı yazarlar fibroz ve hepatosit nekrozunun kötüleşmesini önlemek için haftada 1.6 kg'ı geçmemeyi tavsiye etmektedir (Hydes ve diğ., 2020).

Kilo kaybını sağlamak ve sürdürmek zordur. Sürekli kilo kaybı, yağ dokusu stresini azaltır ve periferik insülin duyarlılığını iyileştirir³⁹, bu da NASH'ta karaciğer hasarına yönelik ilerlemeyi azaltabilir (Kahn ve diğ., 2019).

Yapılandırılmış müdahalelere rağmen çok az hasta ($\leq$ %10) 1 yılda etkili kilo kaybına ulaşmakta ve bunların yarısından azı müdahaleden 5 yıl sonra kaybedilen kiloyu koruyabilmektedir (Vilar-Gomez ve diğ., 2015).

Diyet müdahaleleri, kilo kaybı nedeniyle NAYKH tedavisinin büyük ve önemli bir payını içermektedir. Obezitenin hepatik steatoz için bilinen bir risk faktörü olduğu gerçeği ışığında, %7-10'luk bir kilo kaybının hastaların %88-

100'ünde steatoz düzeyini azalttığı gözlemlenmiştir (Granato ve diğ, 2020). Diğer araştırmalarda %3'lük bir kilo kaybının bile karaciğer yağ miktarı üzerinde faydalı bir etkiye sahip olduğunu ve karaciğer iltihabı ve fibrozis vakalarında %5'lik bir kilo kaybının bu parametrelerde iyileşme ile sonuçlandığının kanıtlandığı ileri sürülmektedir (Kosmalski ve diğ., 2023).

Çok düşük kalorili diyetlerde kısa bir takip süresi ile bile vücut kütlelerinde azalma sağlanabilmektedir. Ayrıca bu tür bir diyet, antropometrik ölçümlerde, karaciğer enzimlerinde, kan basıncında ve lipid ve glikoz yönetiminde iyileşmelere neden olmaktadır. Kalorilerin azaltılmasının, makrobesinlerin içeriğine kıyasla çok önemli bir diyet mekanizması olduğu ve bunun da hepatik steatozun iyileşmesine yol açtığı ortaya çıkmıştır (Sachdeva ve diğ., 2020).

2.11.2 Beslenme ve Diyet Tedavisi

Diyet müdahalesi (özellikle Akdeniz diyeti), aminotransferazları normalleştirmede ve intrahepatik yağı düşürmede etkilidir, egzersiz ise insülin duyarlılığını artırır ve BKL'yi azaltır. NAYKH hastalarına düşük kalorili bir diyet sürdürmeleri, alkol ve tütün tüketimini bırakmaları önerilmelidir. Günlük 500–1000 kcal'lik kalori kısıtlaması, NAYKH 'a karşı birincil veya ikincil koruma olarak son derece etkili bir müdahaledir.

Genel amaç, hepatik steatozu ve bunun steatohepatite ilerlemesini önlemek, azaltmak veya tersine çevirmek için en iyi diyet modelini ve makrobesin bileşimini bulmaktır. IR'yi, oksidatif stresi veya iltihabı iyileştirebilen diyetler, NAYKH 'nı tedavi etmek için potansiyel olarak iyi adaylardır.

Bir meta-analiz çalışmasında, batıdaki beslenme düzenlerinin NAYKH riskini %56 artırabildiği bulunmuştur, bu da beslenme düzeninin NAYKH riskiyle ilişkili olduğunu gösterirken, Akdeniz diyetinin (AD) bu riski %23 oranında azaltabildiğini göstermektedir (Hassani Zadeh ve diğ., 2021) .

AD, yüksek oranda tekli doymamış yağ asitleri (TDYA) ve doymuş yağ asitleri (DYA) ile karakterize edilen, toplam yağın günlük enerji tüketiminin %30-40'ını oluşturduğu bitki bazlı bir diyet olarak tanımlanır, meyve ve

sebzeler, balık, tam tahıllar, baklagiller ve zeytinyağına dayalıdır (Shi ve Xu, 2020).

EASL-EASD-EASO Klinik Uygulama Kılavuzları, AD'yi NAYKH' nın tedavisi için isteğe bağlı bir diyet olarak önermektedir çünkü AD, IR ve lipit konsantrasyonlarını azaltarak metabolizmayı iyileştirebilir ve steatozun gerilemesini tetiklemenin yanı sıra kardiyovasküler olayları önemli ölçüde azaltabilir (Esposito ve Giugliano, 2013). Dolayısıyla bu, MS ve NAYKH hastalarının tedavisinde etkili ve güvenli bir yaklaşım olabilir. AD , NAYKH hastalarında aşırı kilo ve iç organ yağlanması iyileştirebilir, hepatik steatozu azaltabilir ve karaciğer sirozunu azaltabilir. Ayrıca IR'yi azaltabilir ve bu da NAYKH hastalarının hastalık durumunu iyileştirebilir (Biolato ve diğ., 2019).

Japon bilim adamı Takumi Kawaguchi tarafından yapılan bir meta-analiz de AD'nin NAYHK 'lı hastalarda hepatik steatoz ve IR'yi iyileştirebileceği görüşünü doğrulamıştır (Kawaguchi ve diğ., 2021).

Son zamanlarda, klinik araştırmalar NAYKH 'lı ergenlerde ve çocuklarda AD'nin uygulanabilirliğine dair kanıtlar sağlamıştır. NAYKH 'lı 9-17 yaş arası çocuklarda 12 haftalık MD uygulaması IR'yi iyileştirebilir (Akbulutve diğ., 2022). Benzer şekilde, bu diyet planı, NAYHK 'lı 11-18 yaş arası çocuklarda vücut kitle indeksini (BKİ), yağ kütlesini ve hepatik steatozu azaltabilir, IR'yi iyileştirebilir ve transaminaz, inflamatuvar belirteçler ve oksidatif stres belirteçlerinin düzeylerini azaltabilir (Yurtdaş ve diğ., 2022).

AD'nin yanı sıra ketojenik diyet (KD) de son yıllarda NAYKH tedavisinde diyet müdahalesi olarak kullanılmaya başlanmıştır. KD yüksek oranda yağ ve düşük oranda karbonhidrat, protein ve diğer besin maddelerine sahiptir ve son derece düşük karbonhidrat oranı nedeniyle NAYKH tedavisinde de olumlu rol oynamaktadır (Watanabe ve diğ.,2020). İntrahepatik trigliseritlerin sentezini etkilemeden ketogenezi teşvik etmek için karaciğerin mitokondriyal akışını ve redoks durumunu önemli ölçüde değiştirebilir, böylece visseral yağ içeriğini ve IR'yi önemli ölçüde iyileştirebilir (Luukkonen ve diğ., 2020). Yapılan çalışmalar KD'nin NAYKH hastaları üzerinde belirli terapötik etkileri olduğunu öne sürse de, birçok hayvan ve klinik deney bunun riskini göstermiştir. Bir hayvan çalışması, yüksek yağlı diyet kaynaklı obez veya NAYKH erkek farelerinin, KD'nin uzun süreli müdahalesinden sonra hepatik mitokondriyal

fonksiyon bozukluğu geliştirme olasılığının yüksek olduğunu göstermiştir (Muyyarikkandy ve diğ., 2020). Bir vaka çalışması ayrıca KD ile ilişkili olarak akut kötüleşen hiperlipidemi ve karaciğer enzimlerinde yükselme risklerini de bildirmiştir (Anekwe ve diğ., 2020). Bu nedenle, mevcut klinik araştırma sonuçlarına dayanarak, KD'nin NAYKH tedavisindeki güvenliğinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Ayrıca NAYKH hastalarının kademeli tedavisi için çeşitli yeni diyet müdahaleleri kullanılmıştır. Örneğin, düşük kalorili ve az yağlı bir diyet, kısa vadede NAYKH hastalarında karaciğer yağ içeriğini önemli ölçüde azaltabilir. Ancak bu diyet müdahalelerini temel alan sınırlı sayıda klinik çalışma nedeniyle henüz yeterli sonuçlara varılamamıştır. Benzer şekilde, çok düşük kalorili KD , aralıklı beslenme ve zaman kısıtlı beslenme müdahalelerine ilişkin sınırlı klinik veri ve belirsiz sonuçlar bulunmaktadır; Bu nedenle güvenlikleri ve etkinlikleri şu anda doğrulanamamaktadır (Crabtree ve diğ., 2021).

NAYKH'li hastalar için de en etkili olan en popüler yaşam tarzı müdahalesi türü AD'dir. AD'in olumlu etkisi, kalori alımı veya vücut kütlelerinde azalma olmadan bile elde edilebilir. AD'in karaciğerde hasara neden olan doymuş yağ asidi seviyelerini azalttığı kanıtlanmıştır. Ayrıca, AD diyeti de dahil olmak üzere yaşam tarzı müdahalelerinin, HFC'deki azalmalarla bağlantılı olan DNA metilasyonu üzerinde etkisi vardır .

AD modifikasyonları da araştırma konusudur; örneğin polifenol alımının artması ve kırmızı ve işlenmiş etin daha düşük alımıyla karakterize edilen yeşil AD. AD'in bu alt tipi, Mankai, yeşil çay ve ceviz ile kombinasyon halinde NAYKH sıklığını yarı yarıya azaltır. Yeşil AD diyetinin HFC azaltımı açısından AD diyetine göre avantajlı olduğu ancak kilo kaybında herhangi bir fark olmadığı gözlemlendi (Kosmalski ve diğ., 2023).

2.11.2.1 Makro besin bileşiminin rolü

Çeşitli çalışmalar NAYKH' nın başlangıcında ve ilerlemesinde spesifik makro besinlerin rolünü doğrulamıştır. Bununla birlikte, sağlanan enerji miktarına, diyetdeki oranlarına ve içerdikleri gıdalara bağlı olarak her bir makro besin ögesinin rolünü ayırmak çok zordur. Bir diyetin makro besin bileşimi,

enerji alımından bağımsız olarak NAYKH/NASH ile ilişkilidir. Doymuş yağ asitleri (DYA), trans yağlar, basit şekerler (sakkaroz ve fruktoz) ve hayvansal proteinler gibi makro besinler karaciğere zarar verir (Berna ve Romero-Gomez, 2019).

Aşırı kalori, özellikle de aşırı doymuş yağlar, rafine karbonhidratlar ve şekerle tatlandırılmış içecekler içeren bir diyet, obezite ve NAYKH ile ilişkilidir. Özellikle aşırı fruktoz tüketimi, kalori alımından bağımsız olarak NAYKH, NASH ve ilerlemiş fibrozis riskini artırır (Abdelmalek ve diğ., 2012). Diyet bileşimindeki değişiklikler (örneğin, düşük karbonhidratlı veya az yağlı diyetler, doymuş veya doymamış yağlı diyetler, aralıklı oruç, Akdeniz diyeti vb.) ve farklı yoğunluktaki kalori kısıtlamaları, NAYKH/ NASH 'yi iyileştirme yetenekleri açısından karşılaştırılabilir görünmektedir (Pugliese ve diğ., 2022). Bazı veriler, belirli genetik polimorfizmleri olan hastalarda diyet müdahalesinin faydalarının artabileceğini öne sürmektedir.

Kafein içeriğinden bağımsız olarak kahve tüketimi de faydalı olabilir. Epidemiyolojik çalışmalar ve meta-analizlerde NAYKH ve karaciğer fibrozu riskinin azaldığını gösteren kontrendikasyonların olmadığı durumlarda günde 3 veya daha fazla bardak içilmesi önerilebilir (Chen ve diğ., 2019).

Yayınlanmış bazı veriler yemek zamanlamasının da NAYKH 'nı etkilediğini ileri sürmektedir; uyumadan önce yemek yemek ve kalorilerin çoğunu akşam yemeğinde tüketmek NAYKH gelişme riskini artırmaktadır (El-Agroudy ve diğ., 2019). Farklı epidemiyolojik çalışmalar, karaciğer üzerinde zararlı veya faydalı etkisi olan makro besinleri tanımlamıştır. 2003'ten beri Musso ve ark. beslenme alışkanlıklarının, hepatik trigliserit birikimini ve antioksidan aktiviteyi modüle ederek doğrudan NASH'ı destekleyebileceğini ve dolaylı olarak insülin duyarlılığını ve postprandiyal trigliserit metabolizmasını etkileyerek dolaylı olarak destekleyebileceğini belirledi (Musso ve diğ., 2003).

25 NASH hastasını ve 25 sağlıklı kontrolü incelediler. Kontrollerle karşılaştırıldığında, NASH'lı hastaların doymuş yağ alımı önemli ölçüde daha yüksekti ve daha az miktarda çoklu doymamış yağ asidi (ÇDYA'lar), lif, C vitamini ve E vitamini tüketimi vardı. Benzer şekilde 2006 yılında Cortez-Pinto ve ark. 45 NASH hastası ile 856 sağlıklı kontrolün diyet kompozisyonunu karşılaştırdı. NASH hastalarının toplam yağ ve omega-6 ÇDYA tüketimi önemli

ölçüde daha yüksek, lif alımı ise daha düşüktü (Cortez-Pinto ve diğ., 2006).

2014 yılında, 348 hasta (169 NAYK hastası ve 179 sağlıklı kontrol) üzerinde yapılan kesitsel bir Kore araştırması, NAYKH riski ile C vitamini, K vitamini, folat, omega-3 ÇDYA'lar ve kabuklu yemişler ve tohum tüketimi arasında ters bir ilişki buldu (Han ve ark., 2014).

2016 yılında Wehmeyer ve ark. 55 NAYKH hastasını 88 sağlıklı kontrole karşı incelediler. NAYK hastaları, önemli ölçüde daha yüksek glikoz ve protein tüketimi ve 1000 kcal başına daha düşük lif ve mineral tüketimiyle birlikte daha yüksek bir enerji alımına sahipti. Ancak 1000 kcal enerji alımı başına karbonhidrat, fruktoz ve yağ açısından anlamlı bir farklılık takdir edilmedi (Wehmeyer ve diğ., 2016).

Son zamanlarda Rotterdam çalışmasında 61-79 yaş arası NAYKH hastalarında makro besin bileşimi analiz edilmiştir. Toplam 3882 katılımcı dahil edildi (NAYKH hastası = 1337). Aşırı kilolu hastalarda toplam protein alımı, sosyodemografik ve yaşam tarzı ortak değişkenleri için ayarlama yapıldıktan sonra bile NAYKH ile ilişkiliydi. Ancak metabolik ortak değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra yalnızca hayvansal proteinler ilişkili kaldı. Monosakkaritler, disakkaritler ve lif, NAYKH ile ilişkili değildi (Alferink ve diğ., 2018).

Genel olarak, kilo kaybı ve enerji alımından bağımsız olarak sağlıklı bir diyet, karaciğer yağ içeriğini azaltmada etkilidir ve dolayısıyla kişiyi kardiyometabolik morbidite ve mortaliteden korur. NAYKH tedavisi için çağdaş diyet önerileri arasında kalori kısıtlaması ve Akdeniz diyetinin (AD) makro besin bileşimine bağlı kalınması yer almaktadır. Ancak spesifik bir beslenme düzeni önermeden önce her bir makrobesin ögesinin karaciğer üzerindeki etkisini analiz etmek gerekir (Stefan ve ark., 2018).

2.11.2.2 Karbonhidrat

Karbonhidratlar basit (fruktoz, glikoz, galaktoz) ve kompleks (nişasta) olarak sınıflandırılır. Düşük karbonhidrat alımının (günlük enerji alımının %40'ı) NAYKH hastaları için faydalı olabileceğini ve yüksek glisemik indeksi olan karbonhidrat tüketiminden kaçınılmasının tercih edildiğini gösteren kanıtlar

vardır (Bawden ve diğ. 2016, s: 70–77).

Geçtiğimiz yirmi yılda, basit karbonhidratların aşırı tüketiminin olumsuz metabolik etkilerini doğrulayan önemli kanıtlar elde edilmiştir. Ancak çalışmalar, NAYKH'da gıdalarda doğal olarak bulunan monosakkaritler ve disakkaritlerin gerçek rolü hakkında şüphe uyandırmaktadır.

Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada da , ilave şekerler (sakkaroz, fruktoz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu) ile NAYKH arasında bir ilişki olduğuna dair ikna edici kanıtlar sunulmuştur (Berna ve Romero-Gomez, 2020).

Wehmeyer ve ark., sağlıklı kontrollerle (n = 88) karşılaştırıldığında NAYKH'li hastalarda (n = 55) 1000 kcal başına glikoz alımının anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemlediler (Zehmeyer ve diğ. 2016, s: 95).

Kesitsel bir çalışma (n = 375 hasta), NAYKH hastalarında basit KH tüketiminin (alkolsüz içecekler) anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (Zelber-Sagi ve diğ. 2007, s: 711–717). Benzer şekilde, bir Japon çalışması, KH açısından zengin bir diyetin, özellikle de basit KH 'ın, biyopsi ile kanıtlanmış NASH (n = 28) ve biyopsi ile kanıtlanmış basit steatoz (n = 18) riskinin daha yüksek olduğu ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (Toshimitsu ve diğ. 2007, s: 46–52). Volynets ve ark. NAYKH hastalarında (n = 20) kontrollere (n = 10) kıyasla daha yüksek toplam karbonhidrat, monosakaritler, disakkaritler ve protein alımı belirlemişlerdi. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1, endotoksin ve ALT plazma düzeyleri toplam protein ve karbonhidrat alımıyla pozitif yönde ilişkiliydi (Volynets ve diğ. 2012, s: 1932–1941).

Bunun aksine, Rotterdam çalışmasında, toplam karbonhidrat, monosakarit ve disakkarit alımı NAYKH prevalansı ile ters ilişkiliydi. Yazarlar, bu çalışmanın meşrubat tüketiminin günde 1 içecekten az olduğu yaşlı bir popülasyonda (61-79 yaş) yapıldığını, bu nedenle monosakkarit ve disakkarit alımının ana kaynağının meyveler olduğunu belirtmektedir (Alferink ve diğ. 2018). Benzer şekilde Rietman ve ark., monosakkarit ve disakkarit alımının NAYKH ile ters ilişkili olduğunu, ancak alkolsüz içecek tüketiminin NAYKH ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (Rietman ve diğ. 2018, s 117–123). Bununla birlikte, yürütülen çalışmaların çoğu, benzersiz hepatik metabolizması nedeniyle ve özellikle fruktoz olmak üzere ilave şekerlerin tüketimindeki artışın NAYKH insidansındaki artışa paralel olması nedeniyle fruktoz tüketimine ve bunun

NAYKH ile ilişkisine odaklanmaktadır (Johnson ve diğ. 2017, s:412–422).

2.11.2.2.1 Fruktoz

Fruktoz, doğal gıdalarda (meyveler, sebzeler, bal) ve işlenmiş gıdalarda (meyve suları, nektarlar, diğer içecekler) bulunur. Ek olarak fruktoz, en yaygın kullanılan tatlandırıcılarda (sakaroz veya yüksek fruktozlu mısır şurubu [HFCS]) birincil bileşendir. Fruktoz tüketimi, işlenmiş gıdaların artan tüketimi nedeniyle son 40 yılda %30, son yüzyılda ise %500 artmıştır. Şekerle tatlandırılmış içecek (ŞTİ) alımı 1990'dan 2016'ya kadar %40'tan fazla artmıştır (Johnson ve diğ. 2017, s: :412–422).

Günümüzde, ilave şeker alımı, ortalama Batı diyetinde toplam günlük kalorinin %15'ini oluşturmaktadır (Younossi ve diğr. 2019, s: 2672–2682).

Buna paralel olarak, obezite, NAYKH, T2DM ve MetS insidansı ve prevalansı giderek daha yüksek olmuştur. İlave şekerlerin, özellikle fruktozun artan tüketimi, NAYKH, T2DM, obezite, hipertansiyon ve KVK dahil olmak üzere kronik metabolik hastalıkların temel nedenidir (Jensen ve diğ. 2018, s: 1063–1075).

Aşırı fruktoz alımı inflamasyon, hücrel stres, disbiyoz ve hepatik steatoz ile ilişkilidir. Fruktoz, DNL'yi güçlü bir şekilde aktive ederek IR ve karaciğer iltihabına neden olur. Fruktozkinaz (KHK-C) tarafından fruktoz metabolizması, ürik asit oluşumuna, mitokondriyal disfonksiyona ve hepatik IR ve inflamasyona katkıda bulunan oksidatif strese yol açar. Ek olarak, yüksek fruktoz tüketimi, bağırsak geçirgenliğini artıran, bakteriyel endotoksinlerin, sitokinlerin ve lipopolisakaritin (LPS) translokasyonuna yol açan bağırsak mikrobiyota disbiyozunu indükleyerek hepatik inflamasyonu ve IR'yi tetikler. Son olarak, fruktoz, LPS, sitokinler ve lipid oksidasyonu yoluyla periferik IR'yi artırır ve bağırsak-beyin eksenini değiştirir, yüksek lezzet ve leptin modülasyonu yoluyla iştahı olumsuz etkiler, böylece artan enerji alımını ve kilo alımını teşvik eder (Zhang ve diğ. 2017, s: 335). Çok sayıda deneysel ve klinik çalışma, yüksek fruktoz tüketiminin NAYKH ve sonuçları için önemli bir risk faktörü olduğunu bulmuştur (Schwarz ve diğ. 2015, s: 2434–2442). Gözlemsel çalışmalar, ilave şekerlerin aşırı tüketimi ile yetişkinlerde ve çocuklarda NAYKH gelişimi arasında yakın bir ilişki olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

4639 deneği içeren yedi çalışmanın (altı kesitsel çalışma ve bir kohort çalışması) sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, ŞTİ tüketicilerinin, tüketici olmayanlara kıyasla NAYKH geliştirme riskinin %53 arttığını göstermiştir (Wijarnpreecha ve diğ. 2015, s: 461–466). 705 katılımcıyı içeren 12 çalışmanın bir başka sistematik incelemesi ve meta-analizi, daha yüksek ŞTİ tüketiminin NAYKH'de %40'lık bir artışla pozitif olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Özellikle, bu çalışma, ŞTİ 'lerin tüketiminin NAYKH riski üzerinde doza bağlı bir etkiye sahip olduğunu bulmuştur. Spesifik olarak, düşük dozlar (<1 fincan/hafta), orta dozlar (1-6 fincan/hafta) ve yüksek dozlar (7 fincan/hafta) ŞTİ 'lerin göreceli NAYKH riskini sırasıyla %14, %26 ve %53 oranında önemli ölçüde artırmıştır. Bu sonuç esas olarak 26.790 Çinli yetişkini içeren kesitsel bir çalışmadan alınmıştır ve az miktarda alkolsüz içecek alımının, MetS varlığına göre ayarlandığında bile NAYKH prevalansında %14-16'lık bir artışla nasıl ilişkili olduğunu göstermiştir (Meng ve diğ. 2017, s: 2113–2121). Bu çalışmaların ana sınırlaması, neredeyse tüm veriler Çin popülasyonundan elde edildiğinden, yalnızca Çin'deki NAYKH eğilimlerini yansıtmalarıydı. Ancak, Framingham Kalp Çalışması (n = 2600) gibi farklı popülasyonları içeren diğer çalışmalar da bir doz-yanıt ilişkisini göstermiştir (Ma ve diğ. 2015, s: 462–469).

Son olarak, Tüm gıdaların NAYKH gelişimi üzerindeki etkisini analiz eden yeni bir sistematik derleme ve meta-analiz(n = 9887), spesifik olarak (sükroz veya HFCS formunda) eklenen fruktozun diyetle alımının, NAYKH olasılığı ile pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuştur (He ve diğ. 2020, s: 1–13).

Kısa süreli müdahaleler bile, yüksek fruktozlu bir diyetin tüketiminin karaciğer üzerinde önemli bir lipojenik etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, deneklere 3 hafta süreyle yüksek şeker-hiperkalorik diyet (>1000 kcal basit karbonhidrat/gün) uygulandığını bulan küçük bir çalışma ile doğrulandı (n = 16), lipojenik indeks ile ölçüldüğü üzere DNL'yi indükledi (Sevastianova ve diğ. 2012, s: 727–734). Tersine, yüksek fruktoz tüketimi alışkanlığı olan obez çocuklarda (n = 41) 9 günlük izokalorik fruktoz kısıtlaması, izokalorik diyetle beslenen kontrollerle karşılaştırıldığında karaciğer yağında ve DNL'de azalma gösterdi (Schwarz ve diğ. 2017, s: 743–752). Ayrıca, aynı numunenin bir alt grubunda, diyastolik kan basıncı, serum trigliseritleri ve IR gibi metabolik parametrelerde bir iyileşme olmuştur (Lustig ve diğ. 2016, s: 453–460).

Hiperkalorik bir ortamda karaciğer yağ birikiminde fruktozun nedensel rolüne dair tutarlı kanıtlar olsa da, hipokalorik veya izokalorik diyetler bağlamında karbonhidratların NAYKH üzerindeki etkisine dair çelişkili kanıtlar vardır.

Yüksek fruktoz, HFCS veya sükroz alımının daha yüksek NAYKH insidansı ile ilişkili olduğu ve fruktoz alımı ile NAYKH arasındaki ilişkinin aşırı enerji alımıyla karıştırılabileceğini öne sürdü (Chung ve diğ. 2014, s: 833–849). Buna karşı olarak, yakın zamanda yapılan kısa vadeli bir girişimsel çalışma, izokalorik bağlamda yüksek fruktoz içeren bir diyetin (8 hafta boyunca günde 150 g) sağlıklı bireylerde kilo, karaciğer sağlığı, kolesterol, insülin duyarlılığı veya glikoz kan şekeri toleransı üzerine olumsuz sağlık etkilerine sahip olmadığını bulmuştur (Smajis ve diğ. 2019, s: 369–377). Sağlıklı bireylerle yapılan bir denemede intramüsküler veya intrahepatik yağda herhangi bir değişiklik gözlenmedi, ancak daha yüksek serum trigliseritleri ve DNL seviyeleri vardı. Ek olarak, hipokalorik düşük karbonhidratlı bir diyetle klasik hipokalorik düşük yağlı bir diyeti karşılaştıran randomize bir çalışma, her iki müdahaleden de karşılaştırılabilir faydalı sonuçlar göstermiştir; bu, toplam enerji açığının karaciğer yağını azaltmak için aracı faktör olduğunu ve karbonhidrat tüketiminin çok az etkiye sahip olduğunu düşündürür (Haufe ve diğ. 2011, s: 1504–1514). Ancak, bu çalışmaların bazı sınırlamaları vardır. Bu denemelerdeki takip süresi kısadır (çoğunlukla 4 hafta veya daha az), oysa hayvan modellerinden yüksek fruktozlu bir diyetle en az 8-24 hafta sonra yağlı karaciğer geliştiği bilinmektedir (Asgharpour ve diğ., 2016, s: 579–588).

Diğer önemli sınırlamalar, küçük örneklem büyüklüğü, düşük kalite, çalışmaların heterojenliği ve katılımcıların çoğunun sağlıklı erkeklerden oluşmasıdır bu da, bu bulguların çıkarımlarını NAYKH geliştirme açısından yüksek risk taşıyan diğer popülasyonlara (T2DM ve obez hastalar) uygulama yeteneğini sınırlar.

Finlandiya'dan yapılan bir kesitsel çalışmanın fruktoz alımı ile NAYKH arasında ters bir ilişki bulması dikkat çekicidir. Bunun nedeni, çalışılan popülasyonun fruktozu şekerli içeceklerden değil, çoğunlukla meyvelerden almasıdır (Kanerva ve diğ. 2014, s : 1133–1138). Meyveler önemli miktarda fruktoz gibi basit şekerler içermesine rağmen, çeşitli nedenlerle NAYKH ve ilgili hastalıkları indüklemeleri olası değildir. Meyveler gram başına daha düşük

fruktoz içeriğine sahiptir (meşrubatlara kıyasla) ve yararlı fitokimyasallar, mikro besinler ve lif (genel metabolik sağlığa katkıda bulunan) içerir.

Çok sayıda çalışma, NAYKH riski ile yüksek fruktozlu ürünler (kekler, alkolsüz içecekler ve şekerli atıştırmalıklar) arasında pozitif bir ilişki bulmuştur. Karaciğer, fruktoz alımının yaklaşık %60'ının oksidasyonu, fruktoz metabolizmasının birincil bölgesidir. Ayrıca karaciğerde fruktoz metabolizması glukozla göre çok daha yüksektir. Fruktozun hepatik metabolizması, karaciğerde de novo lipogenezi uyararak karaciğer yağını artırır (Chiu ve diğ. 2018, s: 277-282). Kontrollü klinik çalışmaların en yeni meta-analizi, karbonhidratların glikozla izokalorik değişiminin NAYKH'yi tetiklemediği sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, hiperkalorik bir diyetin kaynağı fruktoz olduğunda, NAYKH hastalarında karaciğer yağında ve plazma alanin aminotransferazlarında artış görülmüştür (Chiu ve diğ. 2014, s: 416-423). Ayrıca Abdelmark ve arkadaşları, NAYKH'li yetişkin hastalarda fruktoz tüketimindeki artışın fibrozis ve şişliği arttırdığını göstermiştir (Abdelmalek ve diğ. 2010, s: 1961-1971).

2.11.2.3 Yağ

Hayvan ve insan modellerinde gerçekleştirilen diyet müdahale çalışmaları, yağların NAYKH üzerindeki etkisini analiz etmiştir. Çoğu çalışma, yüksek yağ tüketiminin NAYKH 'nın patogenezinde rol oynadığını öne sürmektedir. Ancak tekli doymamış, çoklu doymamış ve doymuş yağ asitleri (sırasıyla TDYA'lar, ÇDYA'lar, DYA'lar) veya trans yağ asitleri (TFA'lar) karaciğer üzerinde aynı etkiyi göstermediği ve her birinin ana kaynağının farklı olduğu belirtilmiştir (Green ve Hodson, 2014, s:5018–5033).

2.11.2.3.1 Doymuş - Trans yağ asidi

Doymuş yağlar genellikle hayvansal ürünlerde (kırmızı et, krema, tereyağı ve tam yağlı süt ürünleri), bazı bitkisel ürünlerde (hindistancevizi yağı, palm yağı ve palm çekirdeği yağı) ve hazır gıdalarda (tatlılar ve soslar) bulunur. Doymuş yağ alımı, NAYKH ilerlemesine yol açan oksidatif strese yönelik bozulmuş glutatyon metabolizması ile ilişkilidir (Thoma ve diğ.

2012,s:255–266).

614 hastayı kapsayan bir meta-analiz (8 randomize çalışma), en az bir süre doymuş yağların yerini ÇDYA' lar aldıktan sonra alımının her %5'i için koroner olaylar (miyokard enfarktüsü ve/veya kalp ölümü) riskinde %10'luk bir azalma bulmuştur (Mozaffarian ve diğ. 2010).

Doymuş yağ alımının azaltılması gerektiği yönündeki genel görüş birliğine rağmen, diyetteki yağ asidi bileşimi konusu tartışmalı olmaya devam etmektedir. DYA diyeti, muhtemelen karaciğer lipogenezindeki artış ve yağ dokusunun lipolizindeki artış nedeniyle karaciğer yağında belirgin bir artışla ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık doymamış yağ alımı, lipolizin azalmasıyla ilişkilendirilerek karaciğerde yağ birikmesinin önlenmesini sağlamıştır (Rosqvist ve diğ. 2019, s:6207-6219). DYA diyeti aynı zamanda bozulmuş glutasyon metabolizması ve NAYKH 'nın ilerlemesine yol açan oksidatif streste artışıyla da ilişkilendirilmiştir.

Ancak şu anda farklı SYA kaynaklarının (örneğin süt ve et) karaciğer yağ içeriği üzerinde farklı etkilere sahip olup olmadığı açık değildir. Öte yandan doymuş yağların etkilerinin hastanın genetik geçmişine bağlı olduğunu da dikkate almak önemlidir (Bozzeto ve diğ. 2012, s:1429-1435).

NASH iyileşmesine paralel olarak karaciğer lipid havuzundan trans yağların önemli ölçüde kaybı, NAYKH /NASH patogenezinde trans yağların potansiyel bir rolünü düşündürmektedir. Alferink ve ark. yakın zamanda trans yağların (çoğunlukla tatlılardan, kremadan veya katı yağlardan elde edilen) NAYKH için daha yüksek olasılıklarla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Trans yağın insanlarda bilinen zararlı etkileri nedeniyle, karaciğer üzerindeki etkisini değerlendiren insan klinik deneyleri bulunmamaktadır (Alferink ve diğ. 2018).

Bir hayvan çalışmasında fareler, 16 hafta boyunca trans yağlardan (kısmen hidrojene bitkisel yağ) ve fruktozlu mısır şurubundan zengin bir diyetle beslenmiştir. Bunun sonucunda fareler hiperinsülinemi ve şiddetli hepatik nekroinflamasyon geliştirmiştir. Ancak trans yağlar çıkarıldığında NASH biyokimyasal ve histopatolojik olarak iyileşme göstermiştir (Tetri ve diğ. 2008,s:987–995).

Ayrıca, 12 ay boyunca yüksek miktarda trans yağ ve fruktozlu mısır şurubu alımı artı hareketsiz bir yaşam tarzının ardından 10 fareden 6'sında

hepatoselüler karsinom gelişimi gözlenmiştir (Neuschwander-Tetri ve diğ. 2012,s:941–950).

Farelerde gerçekleştirilen girişimsel çalışmalar, uzun süreli yüksek yağlı bir diyetin NAYKH gelişimini desteklediğini göstermektedir .

Epidemiyolojik çalışmalar, NAYKH hastalarının, NAYKH olmayan eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında tipik olarak daha fazla SYA ve kolesterol alımına ve daha düşük ÇDYA alımına sahip olduğunu göstermektedir (Fan ve Cao, 2013, s:81–87).

İnsanlar üzerinde yapılan bazı deneysel çalışmaların bulguları da bu sonuçları doğrulamaktadır. Obez bireylerle (n = 61) yapılan 8 haftalık çift-kör randomize bir çalışmada, SYA'lar karaciğer yağ içeriğini (%50 bağıl artış) ve serum seramidlerini artırırken, ÇDYA 'ların artırmadığı gözlenmiştir (Rosqvist ve diğ. 2019, s:6207–6219).

Randomize kontrollü çalışmaların birçok sistematik incelemesi ve meta-analizi, Omega-3 takviyesi konusunu ve bunun NAYKH'den mustarip hastalar üzerindeki etkisini ele almıştır. Bu çalışmalar, Omega 3 ÇDYA takviyesinin (>3 g/gün) karaciğer yağını, hepatik enzimleri, BKİ'yi, trigliseritleri ve kolesterolü azaltmak için yararlı olduğu sonucuna varmaktadır. Bu, NAYKH tedavisine yardımcı olmak için potansiyel olarak Omega-3 gıda takviyesini güvenli, uygulanabilir ve etkili bir müdahale olarak belirler (Lee ve diğ. 2020, s:2769).

Son olarak, TFA tüketimi prooksidatif bir etkiye sahiptir ve CVD, IR, obezite ve sistemik inflamasyon riskinin artmasıyla ilişkilidir ve ayrıca karaciğere zarar verebilir (Dhibi ve diğ. 2011, s:65).

Bu veriler temel olarak, tatlılarda ve işlenmiş gıdalarda bulunan TFA'ların daha yüksek NAYkh prevalansı ile ilişkili olduğunu gösteren Rotterdam çalışması (n = 3882) gibi popülasyon çalışmalarına dayanmaktadır. Sağlıksız etkileri nedeniyle, karaciğerde TFA alımının etkisini değerlendiren insan klinik çalışması yoktur. Yağ alımının NAYKH gelişimi üzerindeki etkisi yağın türüne bağlıdır. Bazı yağlar (TDYA ve ÇDYA) NAYKH'ye karşı korurken diğerleri (SYA ve TYA) NAYKH üzerinde olumsuz etkiye sahiptir. Bununla birlikte, çalışmaların çoğu gözlemseldir ve bugüne kadar yalnızca sınırlı sayıda küçük klinik çalışma yayınlanmıştır.

Kanıtlar düşük-orta kalitede olmasına ve hala çözülmesi gereken birçok

soru olmasına rağmen, yine de hastalarına NAYKH insidansını azaltmak için DYA alımını azaltmalarını, TYA'ları kesmelerini ve Omega-3 ÇDYA'yı artırmalarını tavsiye etmelidir (Lujan ve diğ. 2021, s: 1442).

2.11.2.3.2 Tekli doymamış yağ asidi

Tekli doymamış yağ asitleri (TDYA'lar) zeytinyağı, avokado ve fındıklarda bulunur. Zeytinyağı, geleneksel AD'deki en temsili içeriktir. Zeytinyağı ağırlıklı olarak TDYA'lardan (%70-80) ve palmitik asitten (%20'ye kadar) oluşur. Daha yüksek dereceli zeytinyağı (örneğin sızma ve sızma), rafine edildiğinde veya ısıtıldığında kaybolan daha yüksek miktarda polifenol ve fitokimyasal içerir. TDYA 'lardaki fenolik bileşikler, dislipidemi ve endotel disfonksiyonunda iyileşmeye neden olabilecek antioksidan ve antiinflamatuvar özellikler göstermiştir (López-Mirandave diğ. 2010,s:284–294).

TDYA üzerine yapılan çalışmalar farklı, bazen çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Bunun nedeni hem metodolojideki farklılıklar hem de TDYA'ların kökeni olabilmektedir. TDYA tüketimi ile NAYKH 'nın ilerlemesi arasında negatif bir ilişki olduğu, özellikle TDYA'nın kökeninin dikkate alınmadığı kesitsel çalışmalarda rapor edilmiştir. Tam tersine, sızma zeytinyağının (EVOO) TDYA kaynağı olduğu çalışmalar, bu yağın alımının karaciğer yağlanmasını iyileştirebileceğini öne sürmektedir (Berna ve Romero-Gomez, 2020, s: 102-108).

Ek olarak, DM2 hastalarında yapılan randomize kontrollü bir çalışma⁶, TDYA ile zenginleştirilmiş izokalorik diyetin, karbonhidrat ve lif açısından zengin bir diyetle karşılaştırıldığında karaciğer yağında önemli bir azalmaya neden olduğunu gösterdi. Ayrıca, hipokalorik diyetlerde 12 hafta boyunca 20 g/gün zeytinyağ tüketiminin NAYKH hastalarında karaciğer yağlanmasını azalttığı görülmüştür (Bozzeto ve diğ. 2012, s:1429-1435).

NAYKH 'nın önlenmesinde TDYA alımının rolü ile ilgili olarak, heterojen sonuçlar vardır: gözlemsel çalışmalar nötr bir etki önerir. PREDIMED çalışması gibi girişimsel çalışmalar ise sızma zeytinyağı (EVOO) takviyesi ile yararlı bir etki gösterir. (EVOO'daki yağın %90'ı TDYA'dır) (Pinto ve diğ. 2019, s:1920–1929).

Bazı küçük, kısa vadeli randomize klinik çalışmalar da net pozitif sonuçlar göstermiştir . T2DM hastaları tarafından 8 hafta boyunca yüksek TDYA içeren bir diyetin (toplam kalori alımının %28'i) tüketilmesi, DYA'lar açısından orta derecede zengin bir temel diyetle (%13) kıyasla, vücut ağırlığında değişiklik olmaksızın karaciğer yağını %29 oranında azaltmıştır (Bozzetto ve diğ. 2012, s:1429–1435).

Son zamanlarda, NAYKH hastalarıyla (n = 66) yapılan çift kör, randomize, kontrollü bir klinik çalışma, 20 g/gün zeytinyağı tüketiminin yağlı karaciğer derecesini ve vücut yağ yüzdesini azalttığını bulmuştur (Rezaei ve diğ. 2019, s:154–161).

TDYA'nın plazma lipid düzeylerini iyileştirerek, vücut yağ birikimini azaltarak ve postprandial adiponektin ekspresyonunu azaltarak NAYKH gelişimini önleyebileceği bildirilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, EASL-EAS-EASO Klinik Kılavuzları, yüksek TDYA içeriği nedeniyle NAYKH hastaları için Akdeniz diyetini önermektedir (Paniagua ve diğ. 2007, s:1717–1723).

Daha yüksek TDYA tüketimiyle metabolik sendrom ve/veya kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığı kanıtlanmıştır. Ek olarak, diyetteki TDYA'lar yaşa bağlı bilişsel bozulmaya, Alzheimer hastalığına ve kansere karşı koruyucu olabilmektedir (López-Mirandave diğ. 2010,s:284–294).

1547 T2D hastasını içeren sistematik bir inceleme (9 çalışma), TDYA'ların glisemik kontroldeki etkisini değerlendirmiş, açlık plazma glikozu veya insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) iyileşmesi olmadan, önemli bir Hb1Ac azalması kanıtlanmıştır (Schwingshackl ve diğ. 2011,s:290–296).

2.11.2.3.3 Çoklu doymamış yağ asidi

Temel ÇDYA'lar arasında omega-3 ÇDYA'lar ve omega-6 ÇDYA'lar bulunur. İkincisi çoğunlukla bitkisel yağlarda (kanola ve pamuk tohumu), tahıl tanelerinde (buğday, mısır ve pirinç) ve fındıklarda bulunur . Linoleik asit, temel diyet omega-6 ÇDYA'larıdır. Omega 6-ÇDYA'ların artan miktarları, kardiyovasküler hastalık, kanser, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere inflamatuvar ve trombotik olayların daha yüksek insidansı ile

ilişkilidir. Batı diyetinde omega-6/omega-3 oranı 15:1 olarak tanımlanmıştır (Simopoulos 2002,s:365–379).

Bununla birlikte, randomize bir çalışmada (n = 67), daha düşük insülin seviyeleri, inflamatuvar belirteçler ve azalmış hepatik steatoz (manyetik rezonans (MRI) veya ¹H NMR ile değerlendirilmiştir. Omega-6 ÇDYA'lar ve doymuş yağ takviyesi ile desteklenen 10 haftalık izokalorik diyetten sonra kanıtlanmıştır (Bjermo ve diğ. 2012,s:1003–1012).

Omega-3 ÇDYA'lar çoğunlukla deniz ürünlerinde (sardalya, uskumru, alabalık, somon, ringa balığı ve ton balığı, mezgıt balığı, morina balığı ve kabuklular, kabuklu deniz ürünleri), (keten tohumu yağı) ve bazı bitkisel yağlarda bulunur daha düşük miktarlarda yumurta ve ette bulunur. Omega-3 ÇDYA'ları arasında eikosapentaenoik asit (EA), dokosaheksaenoik asit (DHA) ve dokosapentaenoik asit bulunur. Omega-3 ÇDYA'lar, hepatik lipid kompozisyonunu modüle eder ve anti-inflamatuvar medyatörleri artırarak, adipoz dokuda lipid depolanması ve bunun sonucunda serum trigliserit seviyelerinin azalmasını indükleyen insülin duyarlılığında bir iyileşmeye yol açar . Kırk iki NAYKH hastası, 14 kontrole karşı 12 ay boyunca günde 1 g EA ve DHA (sırasıyla 0.9:1.5 oranında) aldı. Omega 3-ÇDYA takviyesi serum GGT, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), trigliserit serum seviyelerini ve açlık glikozunu önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca tedavi edilen hastalarda dolaşımdaki araşidonat ve omega-6/omega-3 oranı da azalmıştır. Çoğunlukla ω3 ve ω6 yağları içeren çoklu doymamış yağlar, özellikle temel ÇDYA, α-linolenik asit (ALA; ω3) ve linoleik asit (LA; ω6) olmak üzere NAYKH 'nın ilerlemesinde değerlendirilmiştir. AA'nın metabolik ürünleri proinflamatuvar, protrombotik ve proagregan niteliktedir. Öte yandan EPA ve DHA, karaciğerin lipid bileşimini modüle ederek antiinflamatuvar araçları artırır ve insülin direncini azaltır. Düşük EPA ve DHA karaciğer değerleri, dengeyi yağ asidi beta-oksidasyonu yerine karaciğer yağ asidi lipogenezi yönünde kaydırabilir (De Castro ve Calder, 2018, s:37-55).

Bu nedenle ω6/ω3 yağ oranı, kronik metabolik hastalıkların (çoğunlukla ω6/ω3 dengesizliği) görülme sıklığının artmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, çift kör, randomize bir çalışma, ω6 ÇDYA alımından zengin uzun süreli hiperkalorik diyetin aşırı kilolu bireylerde karaciğerde yağ birikimini

önlediğini göstermiştir.

Çeşitli klinik araştırmalar, omega-3 ÇDYA'ların NAYKH/NASH üzerindeki potansiyel faydalarını ele almıştır. NAYKH hastalarında $\omega 3$ ÇDYA'ların etkileri üzerine kontrollü müdahale çalışmalarının sistematik bir incelemesi ve meta-analizi⁹, $\omega 3$ takviyesinin karaciğer yağ içeriğini ve steatoz skorunu azalttığını göstermektedir. Bununla birlikte, $\omega 3$ takviyesinin inflamasyon ve fibrozis gibi ciddi karaciğer hasarı belirteçlerini iyileştirme üzerindeki etkileri tam olarak belirlenmemiştir (Rosqvist ve diğ. 2019, s:6207-6219).

2.11.2.4 Protein

Müdahale ve mekanik çalışmaların çoğu karbonhidratlar ve yağlara odaklandığından, protein ve amino asitlerin NAYKH üzerindeki etkisi hakkında çok az şey bilinmektedir. Ayrıca, protein ve NAYKH arasındaki ilişki üzerine müdahale ve gözlemsel çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir. Bazı araştırmalar, daha yüksek protein alımının NAYKH üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabileceğine dair kanıtlar bulurken, diğer çalışmalar nötr veya pozitif bir etki göstermiştir . Bu tutarsızlıklar, tüketilen proteinin türü ile açıklanabilir, çünkü hayvansal protein NAYKH üzerinde olumsuz bir etkiye sahip gibi görünürken, bitki proteini ters bir ilişkiye sahiptir (Markova ve diğ. 2017, s:571–585). Özellikle kırmızı etler ve işlenmiş etler olmak üzere yüksek et alımının IR, T2DM ve KVH ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. NAYKH ayrıca, alımlar düşük olduğunda bile kırmızı ve işlenmiş et tüketimi ile ilişkilendirilmiştir bilinmektedir (Turner ve diğ. 2015, s:1173–1179). Ancak bu etki, proteinin etkisinden çok, doymuş yağ içeriği, tuz, katkı maddeleri ve pişirme yöntemlerinden kaynaklanabilir. Sonuç olarak, proteinin NAYKH gelişimi üzerindeki etkileri belirsizliğini koruyor, ancak özellikle yüksek lif ve fitobesin içeriği nedeniyle muhtemelen bitkisel kaynaklı proteinler söz konusu olduğunda olumlu görünüyorlar. Hayvansal proteinlerle ilgili spesifik problemler, genellikle DY A'larla (et ürünleri) birlikte tüketilmeleri gerçeğiyle ilgili olabilmektedir.

Yapılan bir çalışmada 4 hafta boyunca günde 60 g peynir altı suyu proteini tüketen hareketsiz obez kadınlarda MR ile ölçülen intrahepatoselüler

lipidlerde %20'lik bir azalma gözlemlenildi. Plazma lipid profilinde de glikoz toleransı veya kreatinin klirensi üzerinde herhangi bir etki olmaksızın bir iyileşme gözlemlendi (Bortolotti ve diğ. 2011,s:494–498). Benzer şekilde, soya proteini alımı NASH'li farelerde karaciğer fonksiyonunu iyileştirmiştir. Soya proteini, insülin direncini artırabilen ve dolayısıyla lipid seviyelerini düşürebilen anti-oksidatif özelliğe sahip izoflavonlara sahiptir (Yang ve diğ. 2011, s:943–948).

Amino asit katabolizması enerji gerektirir, daha sonra yüksek protein alımı, bitkisel proteinin NAYKH'daki yararlı etkisini açıklayabilecek artan hepatik lipid oksidasyonuna neden olabilir (Wit ve diğ. 2012,s:1370–1373).

Dahası, deneysel hayvan verileri, esansiyel olmayan bir amino asit ve bir safra asidi konjugatı olan taurinin, hepatik lipid birikimini, inflamasyonu, trigliseritleri ve insülin serum seviyelerini azaltabileceğini göstermektedir. Taurin takviyesi karaciğer hasarını iyileştirebilir ve bundan böyle diyetle bağlı NAYKH için olası bir tedavi haline gelebilir (Gentile ve diğ 2011,s:1710–1722). Aksine, yüksek et alımının, özellikle de işlenmiş etlerin, bozulmuş insülin duyarlılığıyla ilişkili olduğu ve dolayısıyla T2D riskini artırabileceği iyi bilinmektedir (Song ve diğ. 2004,s:2108–2115). PREDIMED çalışması 717 katılımcıda (bir yıllık takipten sonra) daha yüksek kırmızı et tüketiminin önemli ölçüde daha yüksek metabolik sendrom insidansı ve prevalansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Babio ve diğ. 2012,s:200–207).

NAYKH ile ilgili olarak kesitsel bir çalışma (n = 349), NAYKH hastalarının sığır eti, karaciğer, sosis, kuzu eti, tavuk ve hindi dahil tüm türlerden (yüksek ve az yağlı et) %27 daha fazla protein tükettiklerini belirledi (Zelber-Sagi ve diğ. 2007,s:711–717). Benzer şekilde, yaş ve cinsiyet kontrolleriyle eşleşen 200 NAYKH hastası ve 200 NAYKH hastası ile iç içe geçmiş bir vaka kontrol çalışması yürütülmüştür. NAYKH hastalarında kırmızı et tüketimi anlamlı derecede yüksektir (Shi ve diğ. 2012,s:383–391).

Rotterdam kohortunda, NAYKH hastaları (n = 1337), kontrollere kıyasla sosyodemografik, yaşam tarzı ve metabolik ortak değişkenler için düzeltmeler yapıldıktan sonra bile daha yüksek protein alımına sahipti. Beklendiği gibi, yüksek işlenmiş et tüketimi, yüksek sodyum içeriği ve koruyucuların, katkı maddelerinin, gıda aromasını arttırıcıların, doymuş ve trans yağların varlığı

nedeniyle artan NAYKH riski ile ilişkilidir. Ayrıca beyaz et, özellikle de işlenmemiş beyaz et yerine kırmızı et kullanılmasının ardından risklerin azaldığını da gösterdiler (Perdomo ve diğ. 2019, s:677) .

2.11.2.4.1 Kırmızı ve işlenmiş et

Son zamanlarda artan sayıda çalışma, kırmızı ve işlenmiş et ile NAYKH arasında çarpıcı bir ters ilişki olduğunu göstermiştir. Daha da önemlisi, bitkisel protein benzer bir ilişki göstermediğinden bu ilişkinin hayvansal protein tarafından yönlendirildiği görülmektedir (Zelber-Sagi ve diğ. 2018, s:1239-1246).

Alferink ve arkadaşları tarafından, diyetle bağlı asit yükünün bu ilişkinin itici bileşeni olduğunu ileri süren ikna edici bir açıklama rapor edilmiştir (Alferink ve diğ. 2019, s:6325-6337).

Spesifik olarak, hayvan proteini, asit öncüllerinin eklenmesiyle düşük dereceli metabolik asidoza neden olabilir, bu da asit-baz dengesinde bozulmaya yol açar (Remer, 2000, s:221-226).

Karbonhidrat tüketimi ile ölüm oranı arasındaki ilişkiyi bildiren diğer çalışmalar, hayvansal proteinle ikamenin, ölüm oranında artışa neden olabileceğini, ancak bitki bazlı protein ikame edildiğinde bu durumun belirgin olmadığını öne sürmektedir (Seidemann ve diğ. 2018, s:e419-e428)

2.11.2.5 Lif

NAYKH 'da sindirilmeyen karbonhidratların (lif) rolü kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır. Lif alımı ile NAYKH arasındaki ilişki, birkaç gözlemsel çalışmada ve az sayıda küçük klinik çalışmada çelişkili sonuçlarla değerlendirilmiştir. Çalışmaların çoğu, yüksek günlük lif tüketiminin NAYKH'ye karşı önleyici bir etki ile ilişkili olduğunu öne sürse de, bazı çalışmalar bu sonuçları doğrulamamıştır (Zhao ve diğ. 2020, s: 269).

Önerilen mantık, diğer diyet kalıplarıyla birlikte düşük lif alımının, mikrobiyotayı değiştirerek endotoksemiye, sistemik inflamasyonu, insülin direncini ve karaciğer inflamasyonunu ve hasarını tetikleyen disbiyozu

tetiklediğidir. NAYKH hastalarında bağırsak mikrobiyotasında bir değişiklik gözlenmiştir. Prebiyotik alımının NAYKH hastalarında karaciğer fenotipini iyileştirdiği de gösterilmiştir (Safari ve Gerard ,2019, s: 1541-1558). Ancak NAYKH ‘ da ve NASH'da yapılan çalışmalarda zayıf lif alımı olduğu sıklıkla gözlenmektedir (Musso ve diğ.2003, s: 909–916).

Bazı lifler prebiyotiktir. Prebiyotik lifler sarımsak, kuşkonmaz, pırasa, hindiba kökü, soğan gibi besinlerde bulunan bir grup sindirilmeyen karbonhidrattır. Prebiyotik, mikrobiyota modülasyonu yoluyla konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan, canlı olmayan bir gıda bileşenidir. Son zamanlarda prebiyotik lifler ekmek, tahıl barları ve kahvaltılık gevrekler gibi birçok yaygın gıda ürününe içerik maddesi olarak eklenmiştir (Parnell ve diğ. 2012, s: 701–711). Fruktooligosakkaritler, prebiyotik etkileri nedeniyle artık giderek daha popüler hale gelmektedir (Ma ve diğ. 2013, s:6911–6918). Bifidobakterileri kalın bağırsakta baskın tür olarak teşvik ederler, böylece zararlı bakterilerin büyümesini kontrol ederler.

Prebiyotikler, luminal pH'ı azaltarak ve dolayısıyla patojen büyümesini inhibe ederek insan mikrobiyotasını modüle ederler (Saez-lara ve diğ. 2016, s: 928). Kötü bakterilerin sistemik dolaşıma translokasyonunun, karaciğer hasarını teşvik eden insülin direncini artıran sistemik inflamasyona yol açabileceği bilinmektedir. Bununla birlikte, disbiyotik bağırsak ortamında üretilen etanol ve diğer uçucu organik bileşikler (VOC) dahil olmak üzere mikrobiyal metabolitler, bağırsak emiliminden sonra karaciğer üzerinde toksik etkilere de sahip olabilir. Klinik olarak NAYKH ‘dan şüphelenilen obez hastalarda, dışkı VOC profilinde önemli ölçüde değişiklik ve dışkı mikrobiyomunda bileşimsel değişim gözlenir. Bağırsak bakteriyel florasının modifikasyonu, NASH'ın tedavisi için terapötik bir yaklaşım olarak önerilmektedir (Schnabl ve Brenner, 2014, s:1513–1524. Hayvan çalışmaları umut verici kanıtlar sunmaktadır. Diyet lifi, fermente edilebilirliğine bakılmaksızın, kemirgenlerde yağlanmayı ve hepatik steatozu azaltır (Brockman ve diğ. 2014 , s: 1415–1422). İnsanlarda, plaseboya kıyasla 12 hafta boyunca günde 21 g oligofruktoz takviyesi sonrasında vücut ağırlığında azalma, glukoz ve lipit metabolizmasında iyileşme kanıtlanmıştır (n = 48) (Parnell ve Reimer 2009, s:1751–1759).

Oligofruktoz sebzelerde bulunan bir diyet lifi şeklidir. Randomize, çift

kör, çapraz bir çalışma, biyopsiyle kanıtlanmış yedi NASH hastasında, 8 hafta boyunca günde 16 g oligofruktoz ve plasebo aldıktan sonra prebiyotik lifin etkisini değerlendirilmiştir . Sonucunda serum aminotransferazlarda ve insülin seviyelerinde bir iyileşme kanıtlanmıştır. Prebiyotik liflerin NAYKH 'lı hastalardaki potansiyel etkilerini doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır, ancak tüketimini teşvik etmek güvenli ve makuldür (Daubioul ve diğ. 2005, s:723–726).

Genel olarak NAYKH tedavisine yönelik makro besin önerileri çoğunlukla gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır ve bu bulguları doğrulamak için sağlam araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.11.2.6 Probiyotik

Probiyotikler, konakçıya sağlık açısından fayda sağlama kapasitesine sahip, alışılmış bağırsak florasındaki bakteri veya mayalardır. Bağırsak mikrobiyotası, metabolik hastalıklar da dahil olmak üzere farklı bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Bifidobacterium ve Lactobacillus suşları probiyotik özellik gösteren ve en sık kullanılan bakterilerdir. Obezitede Firmicutes'te bir artış ve Bacteroidetes'te bir azalma tanımlanmıştır.

NAYKH'li kişilerin, NAYKH ilerlemesini destekleyebilecek işlevsiz bir mikrobiyoma sahip olup olmadığının araştırılmasına olan ilgi giderek artmaktadır. Bağırsak bakterileri, bağırsak geçirgenliğini arttırarak, lipopolisakkarit (LPS) salınımı yoluyla inflamatuvar sitokinlerin doğrudan aktivasyonunu sağlayarak, endotoksinlerin emilimini destekleyerek, endojen etanol üreterek ve diyet kolin ve safra asidi metabolizmasını etkileyerek NAYKH metabolizmasında rol oynayabilir.

Probiyotikler, bağırsak hücre modeli tanıma reseptörleri aracılığıyla konakçının bağışıklık sistemi ile iletişim kurar . Yetersiz antijen sunumu ve sürekli endotoksin varlığı, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonunu indükleyerek kronik subklinik inflamasyona neden olabilir (Duseja ve Chawla, 2014, s:59–71).

Sağlıklı bir bireyde, bu bakteriyel ürünler hepatik bağışıklık sistemi tarafından hızla temizlenir, ancak hasar görmüş bir karaciğerde, karaciğer

hasarını kötüleştiren reaktif oksijen metabolitleri, proteazlar ve diğer dejeneratif enzimlerin salınmasına neden olabilirler. Bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyoz, lipojenik enzimlerin ekspresyonunu artırarak hepatik de novo lipogenezi tetikleyebilir. Ayrıca, NAYKH 'da yüksek LPS seviyeleri belgelenmiştir [Parnell ve diğ. 2012,s:701–711]. Bağırsak kaynaklı LPS, bağırsaktaki sıkı bağlantıları geçerek Kupffer hücre aktivasyonu yoluyla karaciğer hasarını indükleyebilir ve böylece karaciğer fibrozisinin başlangıcına katkıda bulunabilir. Ayrıca bağırsak mikrobiyotası daha yüksek endojen kan etanol konsantrasyonunun üretilmesine katkıda bulunabilir. Ek olarak safra asitleri, hepatik lipid ve glukoz metabolizmasının düzenleyicileridir ve bakteriyel hücre zarı fosfolipitleri üzerindeki etkileri nedeniyle güçlü bir bakterisidal etkiye sahiptir. Safra asitleri metabolizması mikrobiyota ve yağdan zengin diyetler tarafından değiştirilerek NAYKH 'nın patogeneze katkıda bulunabilir (Duseja ve Chawla, 2014, s:59–71).

Aller ve ark. 28 NAYKH'lı yetişkin hastada probiyotik desteğinin etkisini araştırmıştır. Probiyotik müdahale, üç ay boyunca günde 500 milyon *Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus termofil* kolonisinden oluşmaktadır. Terapi, karaciğer enzimlerinde plaseboya kıyasla anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. Gruplar arasında antropometrik veya kardiyovasküler risk faktörlerinde anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır (Aller ve diğ. 2011,s:1090–1095).

Benzer şekilde, biyopsiyle kanıtlanmış 10 NASH hastasında 10 kontrole karşı yapılan 6 aylık bir probiyotik çalışması (*Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* takviyesi), BKİ, bel çevresi, glikoz veya lipid seviyelerinden bağımsız olarak intrahepatik trigliserit ve AST seviyelerinin anlamlı derecede düşük olmasıyla sonuçlanmıştır (Wong ve diğ. 2013,s:256–262).

6 ay boyunca aynı takviyeyi alan başka bir çalışmada (n = 52 NAYKH hastası) , plaseboya kıyasla geçici elastografi ile değerlendirilen ALT, AST, GGT, inflamatuvar belirteçler ve karaciğer sertliğinde bir azalma olduğu belirtilmiştir (Eslamparast ve diğ. 2014;99:535–542).

Buna paralel olarak Malaguarnera ve ark. biyopsiyle kanıtlanmış NASH'li 66 hastada *Bifidobacterium longum*'un fruktooligosakkaritler ve yaşam tarzı değişikliği ile tek başına yaşam tarzı değişikliğine karşı etkilerini

değerlendirdi. Probiyotik takviyesi ve yaşam tarzı değişikliği, tek başına yaşam tarzı değişikliğiyle karşılaştırıldığında TNF-a, CRP (C reaktif protein), AST, HOMA-IR, serum endotoksini, steatoz ve NASH aktivite indeksini önemli ölçüde azalttı (Malaguarnera ve diğ. 2012,s :545–553).

4 randomize çalışmayı (n = 134) içeren 2013 tarihli bir meta-analiz, probiyotiklerin insülin direncini, karaciğer aminotransferazlarını, toplam kolesterolü ve TNF- α 'yı azaltabileceğini öne sürdü. Ancak probiyotik kullanımı BKİ, glukoz ve LDL-kolesteroldeki değişikliklerle ilişkili değildi (Ma ve diğ. 2013,s:6911–6918).

Bununla birlikte, bir hayvan NAYKH /NASH modelinde probiyotiklerin, inflamatuvar belirteçlerde ve karaciğer yağında önemli değişiklikler olmasa bile karaciğer fibrozisini önlediği gösterilmiştir (Velayudham ve diğ. 2009,s:989–997). Şu anda kullanımını tavsiye etmek için yeterli kanıt yoktur, ancak iyi güvenlik profilleri ve açıklanan çalışmaların faydalarını desteklediği göz önüne alındığında, NAYKH'de kullanımını güvenli bir şekilde önerebilir.

Klinik olarak anlamlı karaciğerle ilgili sonuçların elde edildiği daha ileri çalışmalar bilgilendirici olacaktır.

Diğer metabolik bozukluklar, sirotik hastaların yanı sıra obez hastalarda, T2DM hastalarında veya bazı bağırsak hastalıklarında yararlı bir anti-inflamatuvar mikrop olarak kabul edilen *Faecalibacterium prausnitzii*'nin azalmış seviyeleri gibi NAYKH ile ilişkili mikrobiyota belirtileriyle örtüşebilir.

İlerlemiş fibrozda *Bacteroides vulgatus* daha yaygındır ve belirgin obezite, insülin direnci ve yüksek hemoglobin A1c düzeyleriyle bağlantılıdır. Siroz ve alkolik karaciğer hastalıkları olan hastalardan farklı olarak, bağırsak mikrobiyomunun NAYKH hastaları arasında tutarlı olması dikkat çekicidir (Hrncir ve diğ. 2015). Bu bağlamda, mikrobiyom ve metabolitleri yoluyla mikrobiyal metabolik manipülasyon, NAYKH 'nın önlenmesi için potansiyel bir seçeneği temsil edebilir, ancak daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır (Tarantino ve Finelli, 2015).

NAYKH 'ın ortaya çıkardığı komplikasyonlara yanıt olarak araştırmacılar, bu soruna çözüm bulmak için alternatif çözümler arıyorlar. Yeni zorluklardan biri, NAYKH'lı bir grup hastada gözlemlenen bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerdir. NAYKH'nın patolojik sürecinin, bağırsak-

karaciğer eksenini oluşturan bağırsak mikrobiyotasından etkilendiği öne sürülmüştür. Bu hasta grubunda doğal bağırsak mikrobiyotasının ince bağırsağa ulaşma şansının daha yüksek olduğu, bunun da bağırsak bariyerinin bozulmasına ve kandaki endotoksin konsantrasyonunun artmasına yol açtığı ve bunun da hepatik inflamasyona ve fibroze yol açar. Bu araştırma, mikrobiyotayı NAYKH tedavisi için potansiyel bir hedef olarak ortaya koyuyor ve bu, AD'in veya düşük karbonhidratlı bir diyetin dahil edilmesini içerebilir (Kosmalski ve diğ., 2023).

Bağırsak mikroplarını hedef alan NAYKH tedavi yaklaşımları son yıllarda daha da önem kazanmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, lipopolisakkarit (LPS) salgılayarak, etanol üretimini artırarak ve luminal epitelyal hücrelerde ve hepatik makrofajlarda inflamatuvar sitokinleri aktive ederek NASH patogenezinde rol oynayabilir (Lacono ve diğ. 2011, s: 699–711). Bağırsak mikrobiyotası, bakteriyel fermantasyon sırasında kolin ve safra asitlerinin metabolizmasını ve KZYA'ların (asetat, propiyonat ve bütirat) üretimini artırarak NAYKH gelişimini de etkileyebilir (Aron-Wisnewsky ve diğ. 2020, s: 279–97). Ayrıca, LPS ve KZYA'ların anormal salınımı ve seramid fibrozisi gibi bağırsak disbiyozu, hasarla ilişkili moleküler modellerin (DAMP'ler) ve patojenle ilişkili moleküler modellerin (PAMP'ler) salınımını artırarak karaciğer inflamasyonunu ve hepatik inflamasyonu indükler (Park ve diğ. 2013, s: 22-27). Genel olarak kronik karaciğer hastalıklarında bağırsak mikroekolojik bozuklukları sık görülür ve çeşitli etiyolojilere bağlı karaciğer sirozunun ortaya çıkmasında ve gelişmesinde önemli rol oynar. Probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler, fekal mikrobiyota nakli (FMT) vb., yaygın bağırsak mikroekolojik düzenleme yöntemleri olarak klinik çalışmalarda giderek daha fazla yer almaktadır (Hao ve diğ. 2020, 69–70).

NAYKH'lı hastalar için yaşam tarzı değişiklikleri ve probiyotik veya prebiyotik desteğinin kombinasyonunun, glisemik kontrole ve leptin düzeylerini iyileştirmede tek başına yaşam tarzı müdahalelerinden daha faydalı olduğu bilinmektedir. Buna göre probiyotik takviyesinin etkisi birçok çalışmanın temeli haline gelmiştir. NAYKH hastalarında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerini içeren çoklu tür probiyotiklerin takviyesi bağırsak zarının geçirgenliğini sınırladı; bu da probiyotiklerin NAYKH tedavisinde yardımcı bir

rol oynayabileceği anlamına geliyor (Kosmalski ve diğ.2023).

2.11.2.7 Kahve

Gözlemsel çalışmalara dayanan kanıtlar, kafein alımı ile NASH arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmektedir (Saab ve diğ. 2014,s:495–504).

Kahvenin antioksidan, antiinflamatuvar ve antifibrotik özellikleri bu bulguyu açıklayabilmektedir. Kesitsel bir çalışmada (n = 177), başlangıçta karaciğer biyopsisi alınmış ve 6 ay boyunca kahve tüketimi ileriye dönük olarak toplanmıştır; Günlük kahve tüketimi (>2 fincan/gün) karaciğer fibrozu olasılığının önemli ölçüde azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Modi ve diğ. 2010,s:201–209). İki yıl sonra NASH'a özgü bir kohortta (n = 306) benzer sonuçlar görülmüştür (Molloy ve diğ. 2012,s:429–436).

Başka bir prospektif çalışmada (n = 5147), NAYKH hastalarında başlangıçta ve 7 yıl sonra kahve tüketimi kaydedilmiş, daha fazla kahve içenlerin (>3/gün) fibroz skoru daha düşük bulunmuştur (Zelber-Sagi ve diğ. 2015,s:428–436). 2013 yılında yapılan sistematik bir inceleme kahvenin karaciğer üzerindeki etkilerini değerlendirdi ve kahve tüketiminin doza bağlı olarak iyileşen serum GGT, AST ve ALT değerleri ile ilişkili olduğunu gösterdi (Saab ve diğ. 2014,s:495–504). Ayrıca kahve tüketimi NASH'ın ciddiyeti ile ters orantılıydı. Dahası, kahve tüketimi 63.257 kişilik bir kohortta hepatoselüler karsinom gelişme riskini azaltabilir (Johnson ve Renwei 2011,s:503–510).

İki meta-analizde herhangi bir kahve tüketimi %29 daha düşük NAYKH riski, %30-39 daha düşük karaciğer fibrozu riski ve %39 daha düşük siroz riski ile ilişkilendirilmiştir (Wijarnpreecha ve diğ. 2017, s:e8-e12) (Liu ve diğ. 2015). Ayrıca siroz ve karaciğere bağlı ölümün yanı sıra kronik karaciğer hastalığı ve HCC için yapılan iki farklı meta-analizde doza bağımlı ters bir ilişki olduğu açıkça görülmüştür (Kennedy ve diğ. 2016, s:562-574).

Bununla birlikte başka bir meta-analiz, NAYKH riskinin yalnızca >3 fincan/gün'den başlayarak azalmasıyla doğrusal olmayan bir ilişki açıklamaktadır (Chen ve diğ. 2019, s:2552-2557).

Mekanistik bir temelde, bu yararlı etkiler, artan β -oksidasyon yoluyla hepatik yağ birikimindeki azalma ve sistemik ve karaciğer inflamasyonu ile

oksidatif stresin azalmasıyla açıklanabilir. Özellikle kahve, şaperonların ve glutatyon gibi antioksidan proteinlerin ekspresyonunu artırarak karaciğerde proteinin parçalanmasını sağlar (Salomone ve diğ. 2014, s:593-602). Ayrıca klorojenik asit, kafein ve kahweol, dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) yolunun aşağı regülasyonu yoluyla hepatik yıldız hücre aktivasyonunu inhibe ederek ve bağ dokusu büyüme faktörünü inhibe ederek anti-fibrotik özellikler sergiler (Shi ve diğ. 2013, s:581-587).

Bağırsak mikrobiyomu üzerindeki olası etkiler, Bifidobacterium spp. artışı ve Escherichia coli ve Clostridium spp. azalması dahil olmak üzere gözlenen bu ilişkilere katkıda bulunabilir. Bu bakımdan sirozlu hastalarda bile kahve tüketiminin mikrobiyal zenginlik ile ilişkili olduğu görülmektedir (Hussain ve diğ. 2020, s:13959). Bu etkileri doğrulamak ve histolojik değişiklikleri tetikleyebilecek kesin dozu belirlemek için ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.11.2.8 Mikro Besin Öğeleri

Oksidatif stres, hepatoselüler hasar ve yağlı karaciğer hastalığının ilerlemesinde ki etkili mekanizmalarından biri olarak düşünülmektedir. Bu yüzden, antioksidan kapasitesi olan E vitamini, NASH için bir tedavi seçeneği olabilmesi için araştırmalar yapılmıştır. Yapılan araştırmalardan elde edilen verilere göre farklı dozlar ve analiz sonuçları olmasına rağmen, E vitamini kullanılmasının steatozu ve inflamasyonu azaltabileceği, aminotransferaz seviyelerini düşürebileceği gösterilmiştir ancak fibrozis üzerine bir etki saptanmamıştır. 250 kişinin katıldığı randomize bir çalışmada günlük olarak 800 IU a-tokoferol kullanan grubun kontrol grubu ile kıyaslandığında, lobüler inflamasyonu gösteren NAS skorlarında azalma saptanmıştır (Sanyal ve diğ. 2010, s.1679). AGA, histolojik karaciğer durumlarını düzeltme ve hastalığın progresyonunu geciktirmek için diyabetik olmayan NASH' li hastalarda 800 IU / gün E vitamini kullanımını önermektedir (Oliveira ve diğ. 2016, s. 6). Bir çalışmada yüksek plazma D vitamini seviyesine sahip olan kişilerin düşük seviyeli gruplarla kıyaslandığında NAYKH riskinin önemli ölçüde azaldığı belirtilmektedir. Ancak yapılan çalışmaların yetersiz olmasından dolayı, D

vitamini ve NAYKH ile ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Chen ve diğ. 2016, s. 6).

2.11.2.9 Yeşil çay

Yeşil çay kateşinlerinin antiinflamatuvar, antioksidan ve hipolipidemik özelliklerinden dolayı hepatoprotektif etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Biyopsi ile kanıtlanmış NASH hastalarını içeren bir çalışmada, kontrollere kıyasla BKİ'de azalmayla birlikte insülin direncinde iyileşme olduğu ancak alanin transaminaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz düzeylerinde bir değişiklik olmadığı bildirildi. İlgili araştırma alanlarındaki tartışmalar nedeniyle, yeşil çayın NAYKH 'daki olası faydalarını araştırmak üzere daha fazla araştırma yapmadan önce toksikolojik endişeleri gidermek için klinik öncesi modeller geliştirilmiştir (Fukuzawa ve diğ. 2014, s:48-59).

2.11.2.10 Resveratrol

Resveratrol, kırmızı şarapta bulunan bir diyet antioksidanıdır. Resveratrol'ü (10 mg/gün) plaseboya karşı karşılaştıran 4 haftalık çift kör, randomize bir çalışmaya 19 hasta dahil edilmiştir. Resveratrolün insülin duyarlılığını ve oksidatif stresi iyileştirdiği görülmektedir. Akt yolu yoluyla daha verimli bir insülin sinyali üzerindeki etkileri, karaciğer steatozuna karşı olumlu bir etki olabilir. Bu müdahaleler, iyi yürütülmüş ileriye dönük veriler ve daha büyük klinik araştırmalar mevcut olana kadar teorik olarak ilgi çekici olmaya devam edecektir (Brasnyo ve diğ. 2011, s:383–389).

2.11.2.11 Kolin

Kolin, yumurta sarısında ve hayvansal proteinde bulunan önemli bir besindir. Kolin, VLDL'nin birleştirilmesine ve karaciğerden lipit taşınmasına yardımcı olan hücre zarlarının bir fosfolipit bileşenidir. Kolinin diyet gereksinimi östrojen durumuna ve kolin ve folat metabolizmasının spesifik genlerindeki genetik varyasyonlara göre düzenlenir. Kolin eksikliği, düzensiz fosfolipid sentezini, lipoprotein sekresyon kusurlarını ve mitokondriyal

fonksiyon bozukluğuna bağlı oksidatif hasarı indükleyerek genetik olarak NAYKH 'yı indükleyebilir (Corbin ve Zeisel, 2012, s:159–165).

2.11.2.12 Kuruyemişler

Sert kabuklu yemişler ve cevizler, tekli doymamış yağ asitleri ve çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA), bitkisel protein, lif, mineraller, vitaminler, tokoferoller, fitosteroller ve polifenoller dahil olmak üzere, insan sağlığına yararlı olduğu kabul edilen çeşitli biyoaktif bileşikler içerir (Ros, 2010, s:652-682).

Son zamanlarda, çeşitli çalışmalar bunların NAYKH üzerindeki etkilerini araştırmıştır: Çin'de yapılan bir araştırma, haftada 4 kez ve daha fazla fındık tüketen hastalarda NAYKH prevalansının önemli ölçüde daha düşük olduğunu bildirirken (Zhang ve diğ. 2019, s:1732-1741) , başka bir Çin alışması, NAYKH ile fındık tüketimi arasındaki bu ters ilişkiyi sadece erkeklerde $\geq 8,86$ g tüketenlerde doğrulamıştır (Bb ve diğ. 2019).

İlginç bir şekilde, günlük kabuklu yemiş tüketimi, NAYK hastalarında ilerlemiş fibrozis ile negatif ilişkili bile olabilir; bu ilişkileri doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Semmler ve diğ. 2020).

2.11.3 NAYKH ve Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite eksikliği, artan NAYKH riskiyle ilişkilidir; alışılmış fiziksel aktivite düzeyi ne kadar düşükse intrahepatik yağ iğeriiği riski de o kadar yüksektir (Huh ve diğ., 2022). Kilo kaybı olmasa bile, uygun bir egzersiz rejimi NAYKH'nın önlenmesinde çok önemli bir faktördür. Bununla birlikte, NAYKH çözümünü destekleyecek belirlenmiş ideal bir fiziksel aktivite/egzersiz sıklığı, yoğunluğu, süresi ve türü yoktur (Fouad ve diğ., 2022). Hem aerobik hem de direnç egzersizi, hepatik yağ iğeriiğinde önemli bir azalma ile ilişkilidir ve her ikisi arasında seçim yapılması gerekir. türleri hastanın tercihine göre belirlenmelidir (Bacchi ve diğ., 2013).

Bazı alışmalar, haftada en az 5 kez, haftada toplam 150 dakika boyunca yapılan orta dereceli düzenli egzersizin veya aktivite düzeyinde haftada 60

dakikadan fazla artışın NAYKH'yi önleyebileceğini veya iyileştirebileceğini göstermektedir. Diğerleri, NASH histolojisini iyileştirmek için daha yoğun egzersiz gerektiğini, fibrozisi azaltmak için ise daha yüksek yoğunlukta egzersiz gerektiğini öne sürüyor. Diyet ve egzersizi birleştiren çalışmalar, müdahalenin yoğunluğuyla orantılı olarak karaciğer yağında sürekli azalma olduğunu göstermektedir. Bu nedenle her ne kadar optimal egzersiz süresi ve yoğunluğunun kişiye göre ayarlanması gerekse de hastaların mümkün olduğunca egzersiz yapmaları teşvik edilmelidir (Mary ve diğ.,2023).

Obezite ve sirozlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada kilo kaybı ve düzenli fiziksel aktivite portal basıncı azaltmıştır (Berzigotti ve diğ., 2017).

Egzersiz ayrıca kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda kırılabilirlik, sarkopeniyi ve yaşam kalitesini iyileştirebilir (Williams ve diğ., 2019).

Yayınlanmış büyük bir veri havuzundan elde edilen bilgiler doğrultusunda, egzersizle hepatik steatozun derecesinde bir iyileşme olduğunu bildirdi; ancak NASH'da egzersizin karaciğer histolojisi üzerindeki etkisini değerlendiren veriler yetersizdir (EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines, 2016).

Bu bağlamda egzersiz türü ve süresi hastanın tercihine ve egzersiz protokölüne uygunluğuna göre tasarlanmalıdır (Fouad ve ark. 2022).

Kilo kaybından bağımsız olarak egzersizin hepatik ve kardiyometabolik faydaları vardır ve rutin olarak önerilmeli ve hastanın tercihleri ve fiziksel yeteneklerine göre uyarlanmalıdır (Mary ve diğ.,2023).

Kardiyorespiratuar kondisyonun kardiyometabolik riski azaltabileceği gerçeğine dayanarak, bu müdahaleyi NAYKH hastalarının tedavisine dahil etmek iyi bir önlemdir. PA, vücut ağırlığını azaltırken karaciğerdeki yağ miktarını azaltmada en iyi sonuçları sunmasına rağmen, bu önlemin etkinliği kanıtlanmıştır. Ayrıca düzenli PA, hastanın durumu üzerinde olumlu etkileri olan kas gücünü ve genel fiziksel kondisyonunu geliştirir. Ayrıca düzenli PA, aralarında NAYKH' nin de bulunduğu metabolik faktörler ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesini önleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Fiziksel aktivitenin, NAYKH' nin birincil tedavisini temsil eden yaşam tarzı değişikliklerinin bir parçası olduğu bilinmektedir (Kosmalski ve diğ. 2023).

2.11.4 NAYKH ve Uyku

Ulusal Uyku Vakfı kılavuzları, makul bir uyku süresinin yaşa göre farklılık gösterdiğini belirtmektedir. Normal, sağlıklı yetişkinlerin her gece 7 ila 9 saat arasında uyuması gerekirken, bebekler, küçük çocuklar ve gençler büyüme ve gelişmeyi desteklemek için daha fazla uykuya, 65 yaş üstü kişilerin ise her gece 7 ila 8 saat uykuya ihtiyacı vardır (Hirshkowitz ve diğ. 2015). Bazı çalışmalar, kötü uyku kalitesi ve uyku sapkınlığının NAYKH patogenezinde katkıda bulunduğunu ve uyku kalitesinin obezite, diyabet ve birçok davranışsal etkiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir (Hsieh ve diğ. 2011). Altta yatan mekanizma, interleukin 6 ve tümör nekroz faktörü-alfa gibi inflamatuvar sitokinlerdeki uyku bozukluklarıyla şiddetlenen artışlara atfedilir. Bu tür artışlar, serbest yağ asitlerinin hepatik taşınmasını etkileyerek adiposit lipolizini arttırabilir (Langin ve Arner, 2006).

Uyku kalitesindeki değişiklikler aynı zamanda hipotalamus-hipofiz-adrenal eksen ve kortizol metabolizması üzerindeki etkisi yoluyla karaciğerde yağ depolanmasının artmasına da yol açabilir (Targher ve diğ. 2006).

Her ne kadar merkezi ve periferik sirkadiyen ritimler arasındaki koordinasyon patogeneizde çok önemli bir rol oynasa da, organ sistemleri içindeki ve arasındaki hücresel süreçleri koordine ederek enerji homeostazisini koruyan sirkadiyen saat proteinleri de NAYKH'ye yol açabilir. Bu nedenle, diğer davranışsal faktörlerle birlikte uygun uyku düzenleri ve süresi NAYKH'nın önlenmesinde önemlidir (Saran ve diğ. 2020).

2.11.5 NAYKH' de Farmakolojik Ajanlar

Şu anda NAYKH VE NASH'ın herhangi bir hastalık aşamasında tedavisi için FDA onaylı ilaçlar bulunmamasına rağmen, klinik çalışmalarda hastalıklar için fayda sağladığı gösterilen ve belirli koşullar altında dikkate alınması gereken diğer endikasyonlar için onaylanmış ilaçlar vardır (Rinella ve diğ. 2023).

Çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada (RCT), NASH'li Diyabetik Olmayan Hastaların Tedavisinde Pioglitazon, E Vitamini ve Plasebo

(PIVENS), 96 hafta boyunca günlük 800 IU rrr α - tokoferol (E vitamininin doğal formu) ile plaseboya kıyasla histolojik olarak tedavide iyileşme sağlanmıştır.

Bu bulgular, E vitamininin, biyopside steatoz, inflamasyon ve hücre balonlaşmaya ek olarak serum aminotransferazlarını da iyileştirdiğini gösteren bir meta-analizle desteklenmiştir. E vitamini başlandıktan sonra serum ALT'de ≤ 40 U/L'ye ve başlangıç değerinin ≥ 30 'una azalma, histolojik parametrelerde iyileşme ile ilişkilidir (Xu ve diğ. 2015, s: 3924–34).

Tiazolidinedionlar, T2DM'nin tedavisi için onaylanmış peroksizom proliferatörüyle aktifleştirilen reseptör γ ligandlarıdır. Pre-DM veya T2DM olan veya olmayan NASH hastalarında pioglitazon tedavisi histolojiyi ve insülin direncini iyileştirir. Pioglitazon kullanımı aynı zamanda serum lipit profillerini de iyileştirir (Aithal ve diğ. 2008, s: 1176–84).

GLP-1RA'ların lipidler, glikoz metabolizması, kilo kaybı ve kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki biyolojik etkileri, onları NASH tedavisi için çekici ajanlar haline getirmektedir. Bu sınıftan bazıları diyabet tedavisi için onaylanmıştır, ikisi ise obezite tedavisi için onaylanmıştır. Her ne kadar çeşitli GLP-1RA'lar T2DM tedavisi için onaylanmış olsa da hiçbir NASH tedavisi için onaylanmamıştır. NASH'li hastalar üzerinde yapılan küçük bir çalışmada liraglutid, plaseboya kıyasla steatozu iyileştirmiş, NASH ve fibrozis ilerlemesini azaltmıştır (Htike ve diğ. 2017, s: 524–36).

SGLT-2i, glomerüler filtrattan renal glukoz emilimini hedefler ve T2DM tedavisi için onaylanmıştır. Ayrıca %2-3 oranında kilo kaybına neden olurlar ve kardiyorenal koruyucu faydaları vardır. NAYKH /NASH tedavisinde SGLT-2i'nin rolünü değerlendiren mevcut çalışmalar, nispeten küçük numune boyutları ve histolojik sonuçların eksikliği nedeniyle sınırlıdır. Bu sınırlamalar dahilinde, mevcut veriler SGLT-2i'nin hepatik steatozu iyileştirdiğini ileri sürmektedir; ancak SGLT-2i'nin karaciğer histolojisi üzerindeki terapötik etkisinin daha iyi tanımlanması gerekmektedir (Tahrani ve diğ. 2013, s: 140–51).

2.11.6 Bariatrik Cerrahi

NAYKH'nin önlenmesinde sürekli kilo kaybı ve fiziksel aktivitenin üstün etkinliği nedeniyle, bariatrik cerrahi, NAYKH'li obez hastalar için alternatif bir farmakolojik olmayan tedavi seçeneğini temsil etmektedir (Hafeez ve Ahmed, 2013).

Bariatrik cerrahi için şu anda kabul edilen kriterler , eşlik eden metabolik hastalığa bakılmaksızın BKİ ≥ 40 kg/m² veya komorbiditelerle (T2DM veya pre-DM, kontrolsüz hipertansiyon, kalça veya diz osteoartriti, idrar kaçırma) birlikte BKİ ≥ 35 kg/ m² olmasına rağmen, NAYKH/NASH, bariatrik cerrahiden yararlanılan komorbid bir durum olarak giderek daha fazla kabul görmektedir (Mechanick ve diğ. 2019, s: 56) (Mazzini ve diğ. 2022, s. 314–25). Obezite cerrahisi geçiren hastaların büyük çoğunluğunda NAYKH ve NASH vardır; ancak, yayınlanmış serilerde ilerlemiş hepatik fibrozis ve siroz prevalansı düşüktür; bunun nedeni kısmen, kronik karaciğer hastalığı veya siroz tanısı olanları çoğunlukla dışlayan cerrahi öncesi taramadan kaynaklanmaktadır (Mahawar ve diğ. 2016, s : 177–81).

Obezite cerrahisi NASH'ı çözebilir, hepatik fibrozisi iyileştirebilir, %30'a kadar sürekli kilo kaybına neden olabilir, diyabeti tedavi edebilir ve tüm nedenlere bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabilir (Sjöström ve diğ.2007, s: 741–52). Ardışık karaciğer biyopsileri ile yapılan prospektif, uzun vadeli bir takip çalışmasında, bariatrik cerrahiyi takiben 1 yıl sonra hastaların %80'inde fibrozis kötüleşmeden NASH'ın düzeldiği görüldü, 422 bu durum 5 yılda da devam etti (Lassailly ve diğ. 2020, s: 1290–301).

Obezite cerrahisini takiben önemli kilo kaybının sağlanamaması kalıcı NASH ile ilişkilidir. Kısıtlayıcı cerrahi prosedürler, malabsorbtif prosedürlere göre önemli ölçüde daha az kilo kaybına neden olur ve kalıcı NASH ile ilişkili olma olasılığı daha yüksektir (Lassailly ve diğ. 2015, s: 379–88).

Endoskopik obezite ve metabolik cerrahi prosedürleri daha az invaziv seçenekler vaat ediyor; ancak uzun vadeli güvenlik ve etkililik verilerine ihtiyaç vardır. Siroz durumunda, hepatik faydalara ilişkin veriler sınırlıdır ve bariatrik müdahale seçimi, istenen kilo kaybı ile hepatik dekompanseasyon dahil komplikasyon riski arasında bir denge kurmaya odaklanmalıdır(Jirapinyo ve

diğ. 2022, s: 511–24). Genel olarak bariatrik cerrahi şu anda kompanse NASH sirozunun tedavisinde birincil tedavi olarak kabul edilemez; ancak dikkatli seçilmiş hastalarda güvenli görünmektedir. Dekompanse siroz veya klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon durumunda bariatrik cerrahi, postoperatif mortalite riskinin artmasıyla ilişkilidir ve yalnızca karaciğer nakli ile kombine edildiğinde veya bir araştırma protokolünün parçası olarak, özel koşullar altında düşünülmelidir (Lavín-Alconero ve diğ.2021 , s: 756).

Son sistematik incelemeler ve meta-analizler, bariatrik cerrahiyi takiben ortalama NAYKH aktivite skorunda belirgin bir düşüş olduğunu bildirmiştir (Głuszyńska ve diğ. 2021). Birçok makale aynı zamanda bariatrik cerrahinin BKİ'yi azaltma, insülin direncini iyileştirme, glukoz metabolizmasını değiştirme, transaminaz düzeylerini azaltma ve basit steatoz, NASH ve fibrozis ile ilişkili histolojik değişiklikleri iyileştirme üzerindeki etkisi nedeniyle NASH için çeşitli sonuçlar üzerindeki potansiyel olumlu etkilerini de bildirmiştir. Ancak olumsuz olaylara ilişkin hala bilgi eksikliği mevcuttur. Şu ana kadar NAYKH tedavisinde bariatrik cerrahiyi destekleyen veya reddeden herhangi bir öneri bulunmamaktadır (Aguilar-Olivos ve diğ. 2016).

Bölüm 3

Gereç ve Yöntemler

3.1 Araştırmanın Yeri Zamanı ve Örneklem Seçimi

Araştırmanın evreni, İstanbul'da hizmet veren Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü'ne başvuran 20-70 yaş aralığındaki NAYKH ve NASH tanılı hastalardır. Bu bireyler içinden çalışmaya gönüllü katılmak isteyenler araştırmanın örneklemi oluşturmuştur. Örneklem en az kaç kişi olması gerektiği Güç Analizi (Power Analysis) ile belirlenmiştir (EK-3). Grup farklılığı analizi için en az 52 kişi ilişki analizleri için en az 64 kişi gerektiği bulunmuştur. Bu durumda, örneklem sayısı 64 kişiden fazla olacak şekilde düzenlenmiş olup çalışma 70 hasta ile tamamlanmıştır. Örneklem yöntemi olarak, seçkili olmayan örneklem yöntemlerinden amaçsal örneklem kullanılacaktır. Amaçsal örneklem yöntemi, belli ölçütleri karşılayan veya belli özelliklere sahip olan bir veya daha fazla özel durumlarda çalışılmak istenildiğinde tercih edilmektedir..

Tablo 3.1 Dahil etme ve dışlama kriterleri

Dahil Etme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
20 - 70 yaş aralığında olmak	Kadınlarda günlük 20 gram ve erkeklerde günlük 30 gram üzeri alkol kullanmak
Doktor tarafından NAYKH veya NASH tanısı almış olmak	Hepatit B, C, NAYKH'na bağlı olmayan siroz, Wilson Hastalığı veya otoimmün karaciğer hastalığı tanısı almak
Gönüllü olur formunu imzalamak	Hamilelik ve emzirme döneminde olmak
	Son 6 ay içinde diyet yapmak
	20 yaşından küçük 70 yaşından büyük olmak

3.2 Çalışma Modeli

Yapılan anket çalışması —deneysel olmayan nicel araştırma tasarımıdır ve uygulanma biçimine göre tarama yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada, örneklemden verilerin toplanması açısından —survey modeli (saha taraması) kullanılmıştır. Saha taraması modelinde ise, katılımcıların görüşlerinin yazılı şekilde alındığı bir veri toplama yöntemi olan anket yöntemi tercih edilmiştir. Anket formu katılımcılara yüz yüze ve telefon yoluyla uygulanmıştır.

3.2.1 Bireyler Sosyodemografik Anket Formu

Hastaların yaş, medeni durum, eğitim durumu gibi sosyodemografik özellikleri ve tüketilen ana öğün, ara öğün sayısı gibi beslenme alışkanlıklarını ve fiziksel aktivite düzeylerini belirlemek amacıyla hazırlanan anket (EK-4) yüz yüze görüşülerek doldurulmuştur.

3.2.2 Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Hastalardan günlük enerji, makro ve mikro besin ögeleri alımlarını belirlemeye yönelik biri hafta sonuna gelecek şekilde 3 günlük besin tüketim kayıtları (EK-5) alınmıştır. Bireylerin günlük aldıkları ortalama enerji ve besin ögeleri miktarı Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS) 8,1 bilgisayar paket programı ile hesaplanmıştır. Ayrıca, bireylerin belirli besinleri tüketim sıklığını değerlendirmek amacıyla Besin Tüketim Sıklığı formu kullanılmıştır. Besin tüketim sıklığında, süt ve süt ürünleri, et- yumurta- kuru baklagil, sebze ve meyveler, ekmek-tahıllar, içecekler, yağ- şeker- tatlı gruplarında yer alan besinlerin tüketim sıklığı sorgulanmıştır. Besin tüketim sıklığı formu (EK-6) doldurulurken, katılımcıdan son 1 ayın göz önünde bulundurulması gerektiğini, tüketim sıklıklarının “hiç”, “her gün”, “haftada 6-7”, “haftada 4-5”, “haftada 2-3”, “haftada 1”, “ayda 1-3”, “ayda 1'den az” ve “bilinmiyor” seçenekleriyle yanıtlamaları belirtilmiştir.

3.2.3 Fiziksel Aktivite Durumunun Değerlendirilmesi

Katılımcıların fiziksel aktivite durumları yedi soruluk Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (EK-7) uygulanarak belirlenmiştir. Craig ve arkadaşlarının 2003 yılında oluşturduğu anketin Türkçeye uyarlanması Öztürk tarafından 2005 yılında yapılmıştır. Bu anket; oturma, yürüme, orta düzeyde şiddetli aktiviteler ile şiddetli aktivitelerde harcanan zaman hakkında bilgi sağlamaktadır. Bütün aktivitelerin değerlendirilmesinde her bir aktivitenin tek seferde en az 10 dk yapıyor olması ölçüt alınmaktadır. Dakika olarak süre, gün sayısı ve bazal metabolik hıza karşılık gelen MET değeri (dinlenmedeki oksijen tüketiminin katları) çarpılarak “MET-dk/hafta” olarak bir skor elde edilmektedir. Buna göre, toplam fiziksel aktivite skoruna göre katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılmıştır:

- Fiziksel olarak aktif olmayan (<600 MET-dk/hf),
- Fiziksel aktivite düzeyi düşük olan (600–3000 MET-dk/hf)
- Fiziksel aktivite düzeyi yeterli olan (>3000MET-dk/hf)

3.2.4 Transient Elastografi Yöntemi (Fibroscan)

Hastaların NAYKH veya NASH tanıları transient elastografi yöntemi ile FibroScan® cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Fibroscan ölçümleri Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü'nde karaciğer hastalıkları alanında uzman bir gastroenterolog tarafından gerçekleştirilmiştir. Transient elastografi yöntemi hem yağlanmanın sayısal olarak saptanması hem de fibrozis evrelerinin belirlenmesi amacıyla hasta başında kullanılabilen, pratik ve güvenilir bir görüntüleme yöntemidir (Alahdab ve Yılmaz, 2013).

3.3 Verilerin Analizi

Elde edilen veriler SPSS 21,0 paket programında istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma değerlerine yer verilmiştir. Nitel değişkenlerin incelenmesinde ki kare testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılım göstermesi sebebiyle iki grup karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda t testi uygulanmıştır. Katılımcıların ağırlık değişimleri tekrarlayan ölçümlerde varyans analiziyle incelenmiştir. Bonferroni düzeltmesi kullanılarak gruplar arasındaki farklılıklar tespit edilmiştir.

Bölüm 4

Bulgular

Katılımcıların genel özellikleri Tablo 1’de belirtilmiştir. Çalışma 36’sı NAYKH (%51,4) ve 34’ü NASH (%48,6) tanılı olan toplam 70 hasta ile tamamlanmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin 39’u kadın (%55,7) ve 31’i erkeklerden(%44,3) oluşmaktadır. Büyük çoğunluğu oluşturan 31 kişinin (%44,3) eğitim durumu ilkokul düzeyindedir. Katılımcıların % 60 ı herhangi bir iş ile uğraşmamaktadır ve %90’ ı orta gelir seviyesine sahiptir. Bireylerin % 84,3 oranında medeni hali evli olan bireylerden oluşmaktadır. Katılımcıların çoğunluğuna (%77,1) başka bir kronik hastalık eşlik etmektedir. Bireylerin %77,2’sinde herhangi bir alerjik durum yoktur. Bireylerin stres seviyeleri sorgulandığında çoğunluk olan %48,6 ‘sı orta olarak yanıtlarken, % 12,9 ‘u hafif, %38,6’ sı yüksek olarak belirtmiştir. Katılımcılara ait tanımlayıcı bilgiler Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1

Katılımcıların Genel Özellikleri

	N	%
Hastalık grubu		
NAYKH	36	51,4
NASH	34	48,6
Cinsiyet		
Kadın	39	55,7
Erkek	31	44,3
Eğitim durumu		
İlkokul	31	44,3
Lise	22	31,4
Lisans	12	17,1
Lisansüstü	5	7,2
Çalışma durumu		
Evet	28	40
Hayır	42	60
Gelir düzeyi		
Düşük	7	10
Orta	63	90

Tablo 1 (devam)

Medeni durum		
Evli	59	84,3
Bekar	11	15,7
Kronik hastalık varlığı		
Evet	54	77,1
Hayır	16	22,9
Alerji durumu		
Evet	16	22,8
Hayır	54	77,2
Ameliyat durumu		
Evet	52	74,3
Hayır	18	25,7
Stres seviyesi		
Hafif	9	12,9
Orta	34	48,6
Yüksek	27	38,6

Katılımcıların beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıkları Tablo 2’de belirtilmiştir. Bireylerin büyük bir çoğunluğu olan %82,9 u sigara ve alkol tüketmemektedir. Bireylerin %40’ı 2 adet ana öğün, % 60 ‘9 3 adet ana öğün yaptığını belirtirken; %18,6’sı 1 kez, % 61,4 ‘ü 2 kez , % 20 ‘si 3 kez ara öğün yapmaktadır. Katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri sorgulandığında %31,4 ’ü in aktif, % 50 si olan büyük çoğunluğu mininal aktif, %18,6 sı ise çok aktif olarak saptanmıştır.

Tablo 2

Katılımcıların Beslenme Ve Yaşam Tarzı Alışkanlıkları

	N	%
Sigara tüketimi		
Evet	12	17,1
Hayır	58	82,9
Alkol tüketimi		
Evet	12	17,1
Hayır	58	82,9

Tablo 2 (devam)

Ana öğün sayısı		
2	28	40
3	42	60
Ara öğün sayısı		
1	13	18,6
2	43	61,4
3	14	20
Fiziksel aktivite düzeyi		
İnaktif	22	31,4
Minimal aktif	35	50
Çok aktif	13	18,6

Katılımcıların yaş ve antropometrik ölçümlerine ilişkin değerler Tablo 3’de gösterilmiştir. Bireylerin yaş ve antropometrik ölçümlerine bakıldığında ise ortalama yaşlarının $48,8 \pm 11,9$ yıl, ortalama uzunlukların $166,4 \pm 10,1$ cm, ortalama vücut ağırlıklarının $117,6 \pm 34,5$ kg ve ortalama BKİ değerlerinin $34,1 \pm 6,49$ kg/m² olduğu gözlenmektedir. Katılımcıların BKİ sınıflaması % 70 oranında ki çoğunlukla obez bireylerden oluşurken, %11,4 ü normal, %18,6 sı fazla kilolu grubundadır.

Tablo 3

Katılımcıların Yaş Ve Antropometrik Ölçümleri

Parametreler	Standart	
	Ortalama	sapma
Yaş (yıl)	48,8	11,9
Boy (cm)	166,4	10,1
Ağırlık (kg)	117,6	34,5
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	34,1	6,49
Bir yıl önceki vücut ağırlığı	93,1	18,7
İki yıl önceki vücut ağırlığı	105,1	10,7
Beş yıl önceki vücut ağırlığı	90	16,4
On yıl önceki vücut ağırlığı	84,3	17,1

Tablo 3 (devam)

	N	%
BKİ kategorileri		
Normal	8	11,4
Fazla kilolu	13	18,6
Obez	49	70

Katılımcıların günlük ortalama enerji ve besin ögesi dağılımları Tablo 4' de verilmiştir. Tüm bireylerin günlük enerji ve besin ögesi alımlarını göstermektedir. Katılımcıları ortalama enerji, karbonhidrat, protein ve yağ alımları sırasıyla 1921,8713±327,30598 kkal, 210,5509±46,95781 g, 77,6213±17,25425 g ve 83,7531±19,22625 g olarak bulunmuştur. Bireylerin günlük ortalama enerjiden gelen karbonhidrat, protein ve yağ oranları ise sırasıyla, % 44,7857±6,34947, % 16,5571±2,85208 ve % 38,6286±5,39235 olarak bulunmuştur. Tüm katılımcıların sırasıyla ortalama lif, çözünür lif ve çözünmez lif tüketim miktarları 29,0917±9,79206 g, 19,6374 ±6,91114g, 8,2661±3,41638 g olarak bulunmuştur. Tüm katılımcıların ortalama TDYA alımı 33,9409±8,30856 g , ortalama ÇDYA alımı 13,5236±4,41734g, ortalama doymuş yağ alımı 31,0580±8,13123g, ortalama fruktoz alımı kolesterol alımı 18,2039±8,97476g , ortalama omega 3 alımı 1,9633±1,15523g, ortalama omega 6 alımı 10,8704±4,05184g, ortalama kolesterol alımı 361,0731±134,29953 mg, ortalama kafein alımı 3,5000±11,87587 mg , ortalama laktoz alımı 5,9779±3,33593g, ortalama bitkisel protein alımı 21,7849±9,24901 g , ortalama glikoz alımı 12,4707±5,47557 g olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların günlük glisemik indeks düzeyleri ortama olarak 267,5890±172,53141 olarak bulunmuştur.

Tablo 4

Katılımcıların Günlük Ortalama Enerji Ve Besin Ögesi Dağılımları

	Standart	
Parametreler	Ortalama	sapma
Enerji	1921,8713	327,30598
KH (g)	210,5509	46,95781
KH (%)	44,7857	6,34947
Protein (g)	77,6213	17,25425
Protein (%)	16,5571	2,85208
Yağ (g)	83,7531	19,22625
Yağ (%)	38,6286	5,39235
Lif (g)	29,0917	9,79206
Çözünür lif (g)	19,6374	6,91114
Çözünmez lif (g)	8,2661	3,41638
TDYA (g)	33,9409	8,30856
ÇDYA (g)	13,5236	4,41734

Tablo 4 (devam)

TDYA/ÇDYA	2,6736	0,79795
Doymuş yağ (g)	31,0580	8,13123
Fruktoz (g)	18,2039	8,97476
Omega 3 (g)	1,9633	1,15523
Omega 6 (g)	10,8704	4,05184
Kolesterol (mg)	361,0731	134,29953
Kafein (mg)	3,5000	11,87587
Glisemik indeks	267,5890	172,53141
Laktoz (g)	5,9779	3,33593
Bitkisel protein (g)	21,7849	9,24901
Glikoz (g)	12,4707	5,47557

Katılımcıların besin tüketim sıklıklarının dağılımı Tablo 5’de verilmiştir. Katılımcıların hergün %52,9 ‘u yoğurt ve ayran, % 81,4 ü peynir, % 32,9 u sert kabuklu kuruyemişler, % 55,7’ si yumurta, %71,4’ ü taze meyve, % 64,3’ü özellikle turuncu olan meyveleri, % 45,7’ si beyaz ekmek, % 41,4’ü tam tahıllı ve çavdar ekmek grubunu tüketmektedir. Katılımcıların günlük olarak tercih ettikleri yağ çeşidi % 60 , %61,4 ve %51,4 olup sırasıyla zeytinyağ, ayçiçek yağ ve tereyağ olarak belirlenmiştir. Katılımcıların %45,7 si hergün türk kahvesi tüketmektedir. Bireylerin %25, 7 sinin hergün sofraya şekeri, %27,1 ini hergün bal veya şeker tükettiği tespit edilmiştir. Katılımcıların % 75,7 sinin filtre kahve tüketiminin olmadığı saptanmıştır.

Tablo 5

Katılımcıların Besin Tüketim Sıklıklarının Dağılımı

Parametreler	Hiç		Her gün		Haftada 4-5		Haftada 2-3		Haftada 1		Ayda 1-3		Ayda 1'den az	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Pastörize süt	34	48,6	6	8,6	4	5,7	6	8,6	12	17,1	7	10,0	1	1,4
UHT süt	49	70,0	6	8,6	2	2,9	2	2,9	8	11,4	3	4,3	0	0
Açık süt	37	52,9	2	2,9	1	1,4	5	7,1	18	25,7	4	5,7	3	4,3

Tablo 5 (devam)

Probiyotik süt ve süt ürünleri (kefir vb.)	48	68,6	1	1,4	1	1,4	2	2,9	7	10,0	7	10,0	4	5,7
Yoğurt, ayran	3	4,3	37	52,9	11	15,7	15	21,4	3	4,3	1	1,4	0	0
Probiyotik yoğurt	63	90	1	1,4	3	4,3	1	1,4	1	1,4	1	1,4	0	0
Peynir	3	4,3	57	81,4	3	4,3	3	4,3	4	5,7	0	0	0	0
ęekerli /meyveli /kakaolu /ęikolatalı sütler	62	88,6	1	1,4	3	4,3	0	0	3	4,3	1	1,4	0	0
ęeker /meyveli /ęikolatalı yoğurtlar	61	87,1	2	2,9	0	0	1	1,4	1	1,4	4	5,7	0	0
Krema/kaymak	47	67,1	1	1,4	0	0	6	8,6	5	7,1	4	5,7	7	10,0
Dondurma	6	8,6	8	11,4	5	7,1	15	21,4	19	27,1	11	15,7	6	8,5
Stl tatlılar (kazandibi, stlağ puding, muhallebi)	11	15,7	4	5,7	1	1,4	7	10,0	19	27,1	21	30,0	7	10,0
Dana eti	3	4,3	4	5,7	10	14,3	31	44,3	18	25,7	4	5,7	0	0
Kuzu/koyun eti	37	52,9	1	1,4	3	4,3	8	11,4	9	12,9	5	7,1	7	10,0
Tavuk eti	5	7,1	4	5,7	2	2,9	36	51,4	12	17,1	10	14,3	1	1,4
Hindi eti	55	78,6	2	2,9	1	1,4	2	2,9	3	4,3	4	5,7	3	4,3
Kaz/rdek eti	64	91,4	2	2,9	0	0	0	0	1	1,4	0	0	3	4,3
Balık	8	11,4	1	1,4	0	0	7	10,0	27	38,6	22	31,4	5	7,1
Su rnleri (kalamar, karides, midye, vb.)	49	70,0	0	0	0	0	0	0	3	4,3	6	8,6	12	17,1
Sakatatlar (karaciğer, böbrek, dalak vb)	33	47,1	0	0	0	0	3	4,3	6	8,6	12	17,1	16	22,9
Et rnleri (salam, sucuk, sosis, pastırma)	27	38,6	0	0	2	2,9	11	15,7	12	17,1	15	21,4	3	4,3
Sert kabuklular (findık, fıstık, ceviz vb.)	5	7,1	23	32,9	6	8,6	16	22,9	12	17,1	7	10,0	1	1,4
Kuru baklagiller (kuru fasulye, nohut, mercimek vb)	2	2,9	6	8,6	4	5,7	28	40,0	21	30,0	9	12,9	0	0
Yumurta	3	4,3	39	55,7	12	17,1	10	14,3	4	5,7	1	1,4	1	1,4

Tablo 5 (devam)

Yeşil yapraklı sebzeler	1	1,4	39	55,7	9	12,9	15	21,4	4	5,7	2	2,9	0	0
Diğer taze sebzeler (pırasa, lahana)	3	4,3	18	25,7	12	17,1	22	31,4	8	11,4	5	7,1	2	2,9
Domates	4	5,7	48	68,6	9	12,9	7	10,0	2	2,9	0	0	0	0
Yeşilbiber (köy biberi, çarliston, sivri, vb.)	5	7,1	37	52,9	12	17,1	9	12,9	5	7,1	0	0	2	2,8
Mantar	17	24,3	2	2,8	1	1,4	8	11,4	17	24,3	21	30,0	4	5,7
Mısır	23	32,9	2	2,8	1	1,4	4	5,7	13	18,6	15	21,4	12	17,1
Dondurulmuş sebzeler/ meyveler	55	78,6	1	1,4	0	0	5	7,1	4	5,7	3	4,3	2	2,9
Kurutulmuş sebzeler	49	70,0	0	0	5	7,1	7	10,0	0	0	6	8,6	3	4,3
Kurutulmuş meyveler	22	31,4	10	14,3	4	5,7	15	21,4	5	7,1	11	15,7	3	4,3
Kuru üzüm	21	30,0	5	7,1	2	2,9	15	21,4	8	11,4	13	18,6	6	8,6
Turunçgiller	8	11,4	45	64,3	5	7,1	4	5,7	4	5,7	1	1,4	3	4,3
Diğer taze meyveler	1	1,4	50	71,4	4	5,7	7	10,0	7	10,0	1	1,4	0	0
Hazır konserve sebzeler	59	84,3	1	1,4	0	0	1	1,4	2	2,9	4	5,7	3	4,3
Evde hazırlanmış sebze konserveler	15	21,4	17	24,3	13	18,6	16	22,9	5	7,1	2	2,9	2	2,8
Patates kızartması	16	22,9	3	4,3	1	1,4	10	14,3	15	21,4	18	25,7	7	10,0
Beyaz ekmek	24	34,3	32	45,7	1	1,4	8	11,4	3	4,3	2	2,9	0	0
Tam tahıllı ekmek, çavdar ekmeği, kepekli ekmek vb.	17	24,3	29	41,4	3	4,3	11	15,7	3	4,3	5	7,1	2	2,9
Ev yapımı mayasız ekmekler (yufka vb.)	23	32,9	1	1,4	0	0	11	15,7	16	22,9	16	22,9	3	4,3
Pirinç	8	11,4	3	4,3	4	5,7	22	31,4	18	25,7	15	21,4	0	0
Bulgur	5	7,1	3	4,3	3	4,3	31	44,3	20	28,6	8	11,4	0	0
Makarna, erişte, kuskus	12	17,1	2	2,9	2	2,9	18	25,7	23	32,9	10	14,3	3	4,3
Börek, çörek, açma	11	15,7	4	5,7	3	4,3	16	22,9	12	17,1	20	28,6	4	5,7
Kurabiye	30	42,9	4	5,7	2	2,9	3	4,3	11	15,7	14	20,0	6	8,6
Tarhana	15	21,4	2	2,9	1	1,4	17	24,3	24	34,3	6	8,6	5	7,1

Tablo 5 (devam)

Bisküvi/kraker	16	22,9	10	14,3	3	4,3	17	24,3	14	20,0	7	10,0	3	4,3
Simit	12	17,1	3	4,3	5	7,1	10	14,3	23	32,9	14	20,0	3	4,3
Kahvaltılık tahıllar (müsli, mısır gevreği, buğday gevreği, vb.)	60	85,7	0	0	2	2,9	1	1,4	5	7,1	1	1,4	1	1,4
Hazır meyve suları	47	67,1	2	2,9	0	0	5	7,1	7	10,0	7	10,0	2	2,9
Taze sıkılmış meyve suları	27	38,6	4	5,7	1	1,4	12	17,1	9	12,9	9	12,9	8	11,4
Taze sıkılmış sebze suları	65	92,9	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4,3	2	2,9
Light, zero kolalı içecekler	51	72,9	1	1,4	3	4,3	5	7,1	3	4,3	4	5,7	3	4,3
Normal kolalı içecekler	49	70,0	0	0	3	4,3	6	8,6	5	7,1	4	5,7	3	4,3
Soğuk çaylar	54	77,1	2	2,9	1	1,4	6	8,6	1	1,4	3	4,3	3	4,3
Çay (siyah)	4	5,7	60	85,7	0	0	2	2,9	3	4,3	1	1,4	0	0
Yeşil çay	36	51,4	10	14,3	1	1,4	11	15,7	5	7,1	5	7,1	2	2,9
Bitki çayları	48	68,6	2	2,9	1	1,4	10	14,3	4	5,7	4	5,7	1	1,4
Maden suyu, soda	14	20,0	21	30,0	14	20,0	11	15,7	6	8,6	2	2,9	2	2,9
Hazır granül kahve	48	68,6	8	11,4	0	0	6	8,6	5	7,1	2	2,9	1	1,4
Filtre kahve	53	75,7	6	8,6	2	2,9	4	5,7	3	4,3	2	2,9	0	0
Türk kahvesi	12	17,1	32	45,7	5	7,1	7	10,0	6	8,6	6	8,6	2	2,9
Enerji içecekleri	67	95,7	1	1,4	0	0	2	2,9	0	0	0	0	0	0
Alkollü içecekler	59	84,3	1	1,4	0	0	3	4,3	2	2,9	4	5,7	1	1,4
Zeytinyağı	10	14,3	42	60,0	2	2,9	12	17,1	3	4,3	0	0	1	1,4
Fındık yağı	68	97,1	0	0	0	0	1	1,4	0	0	0	0	1	1,4
Ayçiçek yağı	16	22,9	43	61,4	1	1,4	4	5,7	3	4,3	1	1,4	2	2,9
Mısır özü yağı	66	94,3	2	2,9	1	1,4	0	0	1	1,4	0	0	0	0
Soya yağı	70	100,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kanola yağı	67	95,7	3	4,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sert margarin	50	71,4	3	4,3	0	0	4	5,7	5	7,1	5	7,1	3	4,3

Tablo 5 (devam)

Yumuşak margarin	54	77,1	3	4,3	0	0	2	2,9	5	7,1	3	4,3	3	4,3
Tereyağı	8	11,4	36	51,4	8	11,4	12	17,1	4	5,7	2	2,9	69	98,6
Kuyruk yağı, içyağı	58	82,9	1	1,4	2	2,9	3	4,3	4	5,7	1	1,4	1	1,4
Sofra şekeri	41	58,6	18	25,7	3	4,3	1	1,4	4	5,7	2	2,9	1	1,4
Bal, reçel, pekmez	17	24,3	19	27,1	3	4,3	17	24,3	8	11,4	5	7,1	1	1,4
Şekerleme, lokum, çikolata	19	27,1	7	10,0	3	4,3	16	22,9	11	15,7	9	12,9	5	7,1
Hamur işi tatlılar (tulumba, lokma, baklava)	20	28,6	2	2,9	2	2,9	4	5,7	14	20,0	14	20,0	14	20,0
Kremalı pastane ürünleri (yaş pasta, vb.)	25	35,7	2	2,9	0	0	2	2,9	11	15,7	14	20,0	16	22,9
Yapay tatlandırıcılar	67	95,7	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2,9	1	1,4
Hazır çorbalar	59	84,3	0	0	1	1,4	2	2,9	3	4,3	2	2,9	3	4,3
Tütsülenmiş ürünler	63	90,0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	7,1	2	2,9
Et suyu, tavuk suyu tablet (bulyon)	50	71,4	8	11,4	2	2,9	2	2,9	3	4,3	4	5,7	1	1,4
Hamburger, kızarmış tavuk parçaları vb	33	47,1	1	1,4	1	1,4	5	7,1	11	15,7	9	12,9	10	14,3
Döner, kebab vb	10	14,3	2	2,9	3	4,3	4	5,7	16	22,9	24	34,3	11	15,7
Pide,lahmacun,pizza,gözleme vb.	11	15,7	1	1,4	2	2,9	3	4,3	17	24,3	25	35,7	11	15,7
Cips, mısır çerezi	41	58,6	3	4,3	2	2,9	2	2,9	10	14,3	7	10,0	5	7,1

Katılımcıların hastalık tanılarına göre yaş ve antropometrik ölçümlerin değerlendirilmesi tablo 6’da verilmiştir. Tabloya bakıldığında beden kütle indeksinin hastalık grupları arasında anlamlı olarak değiştiği görülmektedir ($p=0,021$). NAYK hastalarının ortalama beden kütle indeks değerleri ($35,76\pm 7,09$) NASH hastalarından ($32,22\pm 5,31$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer parametrelerde ise gruplar arasında anlamlı farklılıkların bulunmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 6

Katılımcıların Hastalık Tanılarına Göre Yaş Ve Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

	Ortalama±Standart Sapma			
	NAYKH	NASH	T	p
Yaş (yıl)	44,38±12,62	53,50±9,23		
Ağırlık (kg)	144,9±32,1	88,62±14,82	1,777	0,081
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	35,76±7,09	32,22±5,31	2,356	0,021
Bir yıl önceki vücut ağırlığı	95,56±20,57	90,43±16,30	1,141	0,258
İki yıl önceki vücut ağırlığı	118,7±18,09	90,36±15,16	1,098	0,276
Beş yıl önceki vücut ağırlığı	90,54±18,09	89,42±14,72	0,279	0,781
On yıl önceki vücut ağırlığı	81,36±18,17	87,28±15,51	-1,411	0,163

Katılımcıların hastalık tanılarına göre enerji ve besin öğelerinin değerlendirilmesi tablo 7’de verilmiştir. Tabloya bakıldığında glisemik indeks ve bitkisel protein tüketimleri dışında diğer parametrelerde anlamlı farklılıklar saptanmamıştır ($p>0,05$). NASH tanılı hastaların glisemik indeks ($310,33\pm182,83$) ve bitkisel protein alımları ($24,64\pm9,73$) NAYKH tanılı (glisemik indeks; $227,21\pm153,99$ ve bitkisel protein; $19,10\pm7,98$) hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca, NASH hastalarının toplam karbonhidrat ve fruktoz alımları NAYKH tanılı bireylere göre yüksek eğilim göstermesine rağmen bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7

Katılımcıların Hastalık Tanılarına Göre Enerji Ve Besin Öğelerinin Değerlendirilmesi

	Ortalama±Standart Sapma			
	NAYKH	NASH	T	p
Enerji	1932,31±345,72	1910,81±311,42	0,273	0,786
KH (g)	206,13±52,27	215,22±40,84	-0,808	0,422
KH (%)	43,55±6,71	46,08±5,75	-1,690	0,096
Protein (g)	80,18±18,67	74,90±15,41	1,287	0,202
Protein (%)	17,00±3,10	16,08±2,51	1,345	0,183
Yağ (g)	85,46±19,47	81,94±19,08	0,763	0,448
Yağ (%)	39,36±5,49	37,85±5,25	1,173	0,245
Lif (g)	27,88±9,87	30,36±9,68	-1,059	0,293
Çözünür lif (g)	19,04±7,04	20,25±6,81	-0,730	0,468
Çözünmez lif (g)	8,02±3,81	8,51±2,97	-0,597	0,552
TDYA (g)	34,51±8,24	33,32±8,45	0,596	0,553
ÇDYA (g)	13,83±4,73	13,19±4,10	0,608	0,545
TDYA/ÇDYA	2,73±0,98	2,61±0,54	0,613	0,542
Doymuş yağ (g)	31,68±8,84	30,39±7,37	0,660	0,512
Fruktoz (g)	16,37±9,05	20,14±8,59	-1,782	0,079
Omega 3 (g)	1,88±0,71	2,05±1,49	-0,605	0,547
Omega 6 (g)	11,22±4,30	10,49±3,79	0,744	0,459
Kolesterol (g)	355,78±158,61	366,67±104,75	-0,337	0,737
Kafein (mg)	3,22±9,21	3,79±14,31	-0,200	0,842
Alkol (g)	0,43±2,17	0,04±0,06	1,067	0,290
Glisemik indeks	227,21±153,99	310,33±182,83	-2,062	0,043
Laktoz (g)	5,57±3,35	6,40±3,31	-1,053	0,296
Bitkisel protein (g)	19,10±7,98	24,64±9,73	-2,615	0,011
Glikoz (g)	11,69±5,94	13,28±4,88	-1,220	0,227

Katılımcıların hastalık gruplarına göre çeşitli parametrelerin dağılımlarının değerlendirilmesi Tablo 8’de verilmiştir. Tabloya göre NAYKH tanılı hastaların %66,7’sinde ek hastalık görülürken; NASH tanılı hastaların %88,2’sinde ek hastalık görülmektedir (p=0,031). Ayrıca, NAYKH hastalarının %77,8’i 3 ana öğün tüketmekte iken NASH tanılı hastaların %41,2’si 3 ana öğün tüketmektedir (p=0,002). Diğer parametrelerde ise anlamlı farklılıklar saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 8

Katılımcıların Hastalık Gruplarına Göre Çeşitli Parametrelerin Dağılımlarının Değerlendirilmesi

Parametreler	Hastalık grubu		X ²	p
Cinsiyet	NAYKH	NASH		
Kadın	21 (%58,3)	15 (%47,1)	0,206	0,416
Erkek	18 (%41,7)	16 (%52,9)		
Kronik hastalık durumu				
Evet	24 (%66,7)	30 (%88,2)	4,613	0,031
Hayır	12 (%33,3)	4 (%11,8)		
Sigara tüketimi				
Evet	8 (%22,2)	4 (%11,8)	1,346	0,201
Hayır	28 (%77,8)	30 (%88,2)		
Alkol tüketimi				
Evet	8 (%22,2)	4 (%11,8)	1,346	0,201
Hayır	28 (%77,8)	30 (%88,2)		
BKİ kategorileri				
Normal	4 (%11,1)	4 (%11,8)	2,868	0,238
Fazla kilolu	4 (%11,1)	9 (%26,5)		
Obez	28 (%77,8)	21 (%61,7)		
Ana öğün sayısı				
2	8 (%22,2)	20 (%58,8)	9,761	0,002
3	28 (%77,8)	14 (%41,2)		
Ara öğün sayısı				
1	7 (%19,4)	6 (%17,7)	3,259	0,353
2	23 (%63,9)	20 (%58,8)		
3	6 (%16,7)	8 (%23,5)		
Fiziksel aktivite düzeyi				
İnaktif	13 (%36,1)	9 (%26,5)	1,392	0,499
Minimal aktif	18 (%50,0)	17 (%50,0)		
Çok aktif	5 (%13,9)	8 (%23,5)		

Katılımcıların yıllara göre antropometrik ölçüm değişimleri Tablo 9'da verilmiştir. Katılımcıların beden kütle indeksleri yıllara göre anlamlı olarak

değişiklik göstermemiştir ($p>0,05$). Vücut ağırlıklarına bakıldığında ise katılımcıların 10 yıl önceki ortalama ağırlıkları ($84,2\pm17,1$), 5 yıl ($90,5\pm16,6$) ve 1 yıl ($93,4\pm18,5$) önceki ortalama ağırlıklarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 9

Katılımcıların Yıllara Göre Antropometrik Ölçüm Değişimlerinin Değerlendirilmesi

	10 yıl önce	5 yıl önce	2 yıl önce	1 yıl önce	Şu anki	F	p
Ağırlık (kg)	84,2±17,1	90,5±16,6	106,3±10,6	93,4±18,5	117,6±34,5	6,725	0,001*
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	30,7±6,2	32,9±6,1	39,6±4,9	33,9±6,4	34,1±6,5	1,508	0,201

***10 yıl önce ile 5 yıl önce, 10 yıl önce ile 1 yıl önce arasında anlamlı farklılıklar var.**

Bölüm 5

Tartışma ve Sonuç

NAYKH (basit steatozis) histolojik olarak, karaciğerde yüzde 5' ten fazla lipit birikimi olarak tanımlanırken; NASH ise siroz, son dönem karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinoma (HCC) gelişme yönünde güçlü bir potansiyele sahip inflamasyon ve hepatoselüler hasar oluşturur (Yılmaz ve Youssani. 2014, s. 20). NAYKH günümüzde hem yetişkin hem çocuklarda en sık görülen karaciğer hastalığı olarak ifade edilmektedir. Bu çalışmada NAYKH ve NASH' li hastaların tercih ettiği besinlerin içeriğinin , kaynağının ve miktarının, hastalıkların gelişmesinde etken olup olmadığı araştırılmıştır.

Katılımcıların genel özelliklerine ait bilgiler tablo 1' de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin yüzde 51,4 ü NAYKH, yüzde 48,6 NASH iken, hastalarının yüzde 55,7 'si kadın, yüzde 44,3'ü erkektir. Çalışmaya katılan bireylerin çoğunluğuna (%77,1) başka bir kronik hastalık eşlik etmektedir. Bu oran NAYKH tanılı hastalarda %66,7 iken; NASH tanılı hastalarda %88,2 olarak saptanmıştır. Obezite (T2DM gibi) ve uyku apnesi, polikistik over sendromu ve diğer endokrin bozuklukların (hipogonadizm gibi) yaygın komorbiditeleri, NAYKH prevalansını ve şiddetini, NASH'a ilerlemeyi, ilerlemiş fibroz ve HCC'yi daha da artırır (Lujan ve ark. 2021). Bu durum diğer kronik hastalıkların varlığının NASH patogeneze katkıda bulunabileceğinin göstergesidir. Bizim çalışmamızda bu durumu desteklemektedir.

Katılımcıların genel yaş ortalaması 45-50 yaşları arasında olup iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kuzey Amerika ve Avrupalıların dahil edildiği çalışmalarda NAYKH görülme sıklığının en çok 40-50' li yaşlarda olduğu (Chowdhury ve Younossi 2016, s. 22), yaşlanmayla birlikte hastalığa bağlı metabolik komplikasyonların görülme sıklığının arttığı belirtilmektedir (Bertolotti ve diğ. 2014, s. 14190)

Katılımcıların antropometrik özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir. Katılımcıların BKİ ortalaması gruplar ve cinsiyetler arasında farklılık göstermemekle birlikte; genel popülasyonda bireylerin ortalaması $34,1 \pm 6,49$ kg/m² olduğu gözlenmektedir. Katılımcıların BKİ sınıflaması % 70 oranında ki çoğunlukla obez bireylerden oluşurken, %11,4 ü normal, %18,6 sı fazla kilolu grubundadır. Çalışmamızda beden kütle indeksinin hastalık grupları arasında anlamlı olarak değiştiği görülmektedir (p=0,021). NAYK hastalarının ortalama

beden kütle indeks değerleri ($35,76 \pm 7,09$) nash hastalarından ($32,22 \pm 5,31$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Katılımcıların öğün sayısı ve alışkanlıklarına ait özellikle tablo 2' te gösterilmiştir. Katılımcıların öğün durumlarını incelendiğinde, , NAYKH hastalarının %77,8'i 3 ana öğün tüketmekte iken NASH tanılı hastaların %41,2'si 3 ana öğün tüketmektedir. Gruplar arasında ana öğün sayısı yönünden anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. ($p=0,002$).

Türkiye' de yağlı karaciğer hastalarında yapılan bir çalışmada katılımcıların yüzde 71' inin öğün atladığı belirlenmiştir (Tekin. 2014, s. 70). Öğün atlamak bir sonraki öğünde daha fazla yemek yeme riskini, dolayısıyla artan enerji alımı ile beraber adipoz dokunun artışına sebep olabilmektedir. Ayrıca çalışmadaki popülasyon incelendiğinde gece öğünü yapma alışkanlığı yüzde 79.8' dir. Yağlı karaciğer hastalarında gece yeme, uygunsuz zamanda yeme, porsiyon büyüklüğünün fazla olması gibi alışkanlıkların olduğu belirtilmekte; bu alışkanlıkların kronik uyku bozuklukları, yağlı besinlere isteğin artması, metabolik sendrom gibi rahatsızlıkların riskini arttırdığı belirtilmektedir (Yasutake ve diğ. 2014, s. 1759).

Katılımcıların fiziksel aktivite durumlarına ilişkin bilgiler tablo 2' de yer almaktadır. Katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri sorgulandığında %31,4 'ü inaktif, % 50 si olan büyük çoğunluğu minimal aktif, %18,6 sı ise çok aktif olarak saptanmıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve meta analizlerde düşük fiziksel aktivite seviyesine sahip bireylerin yağlı karaciğer hastalığına daha fazla yakalandıkları, düşük fiziksel aktivite seviyesinin yağlı karaciğer hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (Ryu ve diğ. 2015, s. 1231; Qiu ve diğ. 2017, s. 704).

Kilo kaybında bağımsız olarak , kişiye uygun bir egzersiz programı NAYKH'nın önlenmesinde çok önemli bir faktördür (Mary ve diğ.,2023). Düşük fiziksel aktivite seviyesine sahip olmanın , metabolik sendrom, kardiyometabolik hastalıklar gibi kronik hastalık gelişimine de yol açabileceği bildirilmiştir (Romero-Gomez ve diğ.2017, s. 833). Ayrıca yağlı karaciğer hastalığının tedavisinde de fiziksel aktivitenin rolü büyüktür. Çoğu çalışma, diyetin NAYKH üzerindeki etkisini fiziksel aktiviteyle ilişkilendirmiştir. Metabolik bozukluğu olan hastaların tedavisinde fiziksel aktiviteye başlamanın gerekliliği ve karaciğer

steatozunun gelişimini önlemedeki etkinliği, kardiyorespiratuvar kondisyonunu değerlendirmek amacıyla 22 haftaya kadar takip edilen aşırı kilolu çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmayla doğrulandı. Bu müdahale sonucunda çalışmanın son noktasında karaciğer yağ miktarında ve GGT'de azalmalar, AST/ALT ve TG/HDL oranlarında ise iyileşme gözlemlendi (Kosmalski ve diğ. 2023).

Tüm bu etkileri göz önüne alındığında yağlı karaciğer hastalarına fiziksel aktivitelerini arttırmaları önerilmelidir.

Hastalık tanılarına göre enerji ve besin öğelerinin değerlendirilmesi tablo 7’de verilmiştir. Tabloya bakıldığında NAYKH tanılı bireylerin günlük alınan enerjinin KH yüzdesi ortalama $43,55 \pm 6,71$, NASH tanılı bireylerin ise ortalama $46,08 \pm 5,75$ olarak saptanmıştır. Obez bireylerde yapılan bir çalışmada düşük KH ile beslenen grupta yüksek KH ile beslenen grupla kıyaslandığında hepatik steatoz ve karaciğer glikoz üretiminde anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiştir (Kirk ve diğ. 2009, s. 1558).

Düşük karbonhidratlı bir diyetle uzun süre bağlı kalmakla ilgili yapılan çalışmalar şuan için olumlu sonuçlar vermezken, karbonhidratın orta derecede kısıtlanması üzerine çalışmalar yapılmış ve kilo kaybı üzerinde benzer faydalar olduğu gösterilmiştir. Orta derecede karbonhidratlı diyetlerin, NAYKH açısından yüksek risk altındaki popülasyonlarda karaciğer enzimlerini iyileştirdiği ve NAYK bulunan hastalarda karaciğer histolojisini iyileştirdiği de gösterilmiştir.

Orta düzeyde karbonhidrat kısıtlamasının karaciğer enzimleri üzerindeki etkileri, bir başka randomize kontrollü çalışmada insülin direncine sahip bireylerde düşük KH (yüzde 40) ile beslenen grupta, yüksek KH (yüzde 60) ile beslenen grupla kıyaslandığında ağırlık kaybından bağımsız olarak serum enzim seviyelerinde iyileşme gözlemlenmiştir (Ryan ve diğ. 2007, s. 1078).

Araştırmanın sonunda, %40’lık karbonhidrat diyeti, kararlı durum plazma glikozu, dolaşımdaki insülin ve alanin amino transferaz (ALT) konsantrasyonlarında daha büyük bir düşüşe neden olduğu saptanmıştır. Yüksek riskli (obez) popülasyonlarda karaciğer enzimlerindeki artışın en yaygın nedeninin NAYKH olduğu göz önüne alındığında, bu çalışmada ALT düzeylerinde gözlemlenen düşüşler dolaylı olarak orta derecede karbonhidrat kısıtlamasının NAYKH hastaları için makul bir seçenek olabileceğini

göstermektedir.

Yapılan başka bir çalışmada biyopsiyle kanıtlanmış NASH tanılı bireylerde , karbonhidratların orta derecede kısıtlanmasının karaciğer histolojisini iyileştirdiği de gösterilmiştir. (Huang ve diğ. 2005, s:1072–81).

Başka bir çalışmada da NASH hastalarında beslenme alışkanlıklarını ve besin alımının analiz edilmiş ve NASH hastalarında karaciğer yağlanması olan hastalarla karşılaştırıldığında aşırı karbonhidrat alımı bulmuşlardır. Ayrıca NASH hastalarında basit karbonhidrat alımının daha yüksek olduğu görülmüştür. (Toshimitsu ve diğ. 2007.s:46–52)

Sakkaroz ve yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketimi 1970 ve 2010 yılları arasında katlanarak yaklaşık %1000 arttı ve günlük diyetteki kalorilerin %10'unu oluşturdu (Abdelmalek ve diğerleri, 2010).

Bu artışla beraber fruktozun NAYKH oluşumunda anahtar rol oynadığı öne sürüldü (Başaranoğlu ve ark., 2013). Alkolsüz içecekler ve diğer karbonhidratla tatlandırılmış içeceklerdeki yüksek fruktozlu mısır şurubu, tipik olarak %55 fruktoz, %41 glikoz ve %4 kompleks polisakkaritlerden oluşan bir karışımdır.

Bu içeceklerin daha fazla alınması, fruktoz tüketiminin artması anlamına gelmekte ve obezite, tip 2 diyabet ve NAYKH ile ilişkilendirilmiştir.

Fruktoz metabolizmasının, NAYKH bağlamında hastalık şiddetine katkıda bulunan hepatotoksik değişiklikleri indüklediği öne sürülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalar, çocuklarda ve ergenlerde artan günlük fruktoz alımını NASH ile (Mosca ve diğ. 2017, s: 1033) ve yetişkinlerde artan hepatik fibrozla ilişkilendirmiştir (Abdelmalek ve diğerleri, 2010).

Yapılan başka bir çalışmada artan şeker ve fruktoz alımı, basit steatoz için büyük önem taşır, aynı zamanda alkolsüz steatohepatit (NASH), fibrozis (NASH fibrozisi) ve hepatoselüler karsinom gibi alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının ciddi formlarına ilerlemesi için de büyük önem taşır (Lim ve diğerleri, 2010).

Ayrıca Lambertz ve ark. fruktoz alımının bağırsak mikrobiyomunda bir dönüşümü tetiklediğini, bunun da bağırsak bariyerinin geçirgenliğinin artmasıyla birlikte sızdıran bağırsağa, hepatik inflamasyona, artan insülin direncine ve son olarak da karaciğer fibrozuna yol açtığını gözden geçirdi (Lambertz ve ark.,

2017).

Sadece diyetteki karbonhidrat yüzdesi (KH) değil, aynı zamanda diyetteki karbonhidratların glisemik indeksi de gözden geçirilmelidir.

Scribner ve ark., hızlı emilen KH'ya karşı yavaş emilen KH'dan yüksek bir diyetin, diyet faktörleri açısından kontrol edilen ve benzer vücut ağırlığına sahip farelerde NAYKH neden olup olmadığını araştırdı. Hızla emilen KH grubunda triasilglicerol ve vücut yağı iki kat arttı. Plazma insülin ve triačilgliserol konsantrasyonu da hızla emilen karbonhidrat grubunda daha yüksekti.

Bizim çalışmamızda da NASH tanılı hastaların glisemik indeksi ($310,33 \pm 182,83$), NAYKH tanılı (glisemik indeks; $227,21 \pm 153,99$) hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Bu durumda hastalığın progresyonunda glisemik indeksin önemli bir rol oynadığını doğrulamaktadır.

NASH hastalarının toplam karbonhidrat ve fruktoz alımları NAYKH tanılı bireylere göre yüksek eğilim göstermesine rağmen bu fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Ancak yapılan çalışmalar her iki hastalık grubu için de orta düzeyde karbonhidrat kısıtlamasının hastalık patogenezinde olumlu rol oynadığını göstermektedir. Bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Diyet lifi alımı ile NAYKH arasındaki ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmalar yeterince anlaşılmamasına rağmen, diyet lifi alımı ile NAYKH arasındaki negatif korelasyon için bazı olası mekanizmalar önerilmiştir; özellikle insülin direncinin, hepatik lipid metabolizmasının ve bağırsak flora değişikliklerinin NAYKH'nin patofizyolojik sürecindeki anahtar rolleri tanımlanmıştır (Carvalho ve diğ. 2017, s:1238–45). Lif açısından zengin olan bitkisel proteinlerin tüketilmesi de bu yüzden hastalık patogenezinde koruyucu önemli bir faktördür.

İnsanlarda yapılan bir RKÇ, NAYKH'li hastalarda lif alımının (çözünür ve çözünmez) 19 g/gün'den 29 g/gün'e çıkarılması ile tüm hastalarda serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve gama-glutamilttransferaz aktivitelerinde anlamlı iyileşme görülmüştür. Ayrıca serum trigliseritlerinde, insülin direncinde azalma ve yağlı karaciğer indeksi, hepatik steatoz indeksi ve NAYKH karaciğer yağ skorunda iyileşmeler gözlenmiştir

(Krawczyk, ve diğ. 2018, s:1793).

Çalışmamızda NASH tanılı hastaların bitkisel protein alımları ($24,64 \pm 9,73$) NAYKH tanılı (bitkisel protein; $19,10 \pm 7,98$) hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Yapılan diğer çalışmalara göre bu durumun tam tersi olması beklenmektedir. Bu durumda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Katılımcıların % 75,7 sinin filtre kahve tüketiminin olmadığı saptanmıştır. 2001- 2008 yılları arasında yapılmış NHANES çalışmalarından elde edilen verilerin değerlendirildiği epidemiyolojik bir çalışmada yağlı karaciğer hastalığı bulunmayan bireylerin NAYKH' li bireylere göre daha fazla kahve tükettiği, bu durumun diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kahve tüketiminin NAYKH' ye yakalanma riskini azaltabileceği belirtilmektedir (Birerdinc ve diğ. 2012, s. 79).

Gözlemsel çalışmalara dayanan kanıtlar, kafein alımı ile NASH arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmektedir (Saab ve diğ. 2014,s:495–504). Kahvenin antioksidan, antiinflamatuvar ve antifibrotik özellikleri bu bulguyu açıklayabilmektedir. Kesitsel bir çalışmada ($n = 177$) [93], başlangıçta karaciğer biyopsisi alınmış ve 6 ay boyunca kahve tüketimi ileriye dönük olarak toplanmıştır; Günlük kahve tüketimi (2 fincan/gün) karaciğer fibrozu olasılığının önemli ölçüde azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Modi ve diğ. 2010,s:201–209). İki yıl sonra NASH hastalarına özgü bir kohortta ($n = 306$) benzer sonuçlar görülmüştür (Molloy ve diğ. 2012,s:429–436).Başka bir prospektif çalışmada ($n = 5147$), NAYKH hastalarında başlangıçta ve 7 yıl sonra kahve tüketimi kaydedilmiş, daha fazla kahve içenlerin fibroz skoru daha düşük bulunmuştur (Zelber-Sagi ve diğ. 2015,s:428–436).

Katılımcıların günlük aldıkları enerjinin yağ yüzdesi NAYKH tanılı bireyleri için ortalama $39,36 \pm 5,49$, NASH tanılı bireyler için ortalama $37,85 \pm 5,25$ olarak saptanmıştır. Yağ miktarı gram cinsinden ise NAYKH ortalama $85,46 \pm 19,47$ gram iken , NASH ortalama $81,94 \pm 19,08$ gramdır. Bireyler bu yağ miktarlarının NAYKH için $31,68 \pm 8,84$ gramını, NASH için $30,39 \pm 7,37$ gramını doymuş yağlardan karşılama oldukları belirlenmiştir.

Katılımcıların günlük olarak tercih ettikleri yağ çeşidi % 60 , %61,4 ve %51,4 olup sırasıyla zeytinyağ, ayçiçek yağ ve tereyağ olarak belirlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda yağlı karaciğer hastalarının (NAYKH/NASH) beslenme alışkanlıkları incelendiğinde yüksek yağ oranı (>yüzde 40), yüksek doymuş yağ içeriği, düşük ÇDYA içeriğine sahip bir beslenme alışkanlıkları olduğu belirtilmektedir (Zelber-Sagi ve diğ. 2016, s. 392). Bizim çalışmamızda doymuş yağ yüzdesi çok yüksek tespit edilmemiş olmasına rağmen hastalık patogenezinde olumsuz rol oynadığı yapılan diğer çalışmalarla doğrulanmıştır.

Diyetin yağ yüzdesinden ziyade, tüketilen yağın çeşidi de yağlı karaciğer hastalarında önemlidir. Yağ asitlerinin karaciğer yağlanması potansiyel etki mekanizmasının DY A' ların endoplazmik retikulum stresi, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon gibi lipotoksik etkisinden kaynaklandığı, TDYA/ÇDYA'ların ise DY A'lara kıyasla oksidasyon yollarındaki potansiyel olumlu etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Green ve Hodson. 2014, s. 5026).

Katılımcıların kolesterol tüketimleri incelendiğinde günlük NAYKH için $355,78 \pm 158,61$ mg, NASH için $366,67 \pm 104,75$ mg kolesterol tükettikleri saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada NASH'li hastalarla, BKİ' leri eşleşen sağlıklı grup ile kıyaslandığında NASH hastalarının kolesterol tüketimlerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Musso ve diğ. 2003, s. 911).

Katılımcıların yıllara göre antropometrik ölçüm değişimlerinin değerlendirilmesi Tablo 9 da yer almaktadır. Vücut ağırlıklarına bakıldığında ise katılımcıların 10 yıl önceki ortalama ağırlıkları ($84,2 \pm 17,1$), 5 yıl ($90,5 \pm 16,6$) ve 1 yıl ($93,4 \pm 18,5$) önceki ortalama ağırlıklarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bireylerin ortalama ağırlıklarının yıllar içerisinde giderek artış gösterdiği tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda obezite ile NAYKH ve NASH arasında doğrudan bir ilişki saptanmıştır. Obez bireylerde NAYKH prevalansının yüzde 75, NASH prevalansının ise yüzde 19 olduğu belirtilmektedir. Obezite ile yağlı karaciğer arasındaki ilişki, hastalığın patogenezinde yer alan çift vuruş teorisindeki ilk vuruş olan insülin direnci ile olan ilişkisinden geldiği düşünülmektedir (Yılmaz ve Youssani. 2014, s. 22).

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz verilere ve daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına dayanarak NAYKH ve NASH küresel yaygınlığına rağmen, modern tıp için hala tedavi edici bir zorluktur. Bu tanıyı alan hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek, bu hastalığın gelişmesini ve komplikasyonlarını

önlemek için yeni tedavi çözümlerine ihtiyaç vardır. Yaşam tarzı değişiklikleri halen tedavinin temelini oluşturmaktadır ve burada da belirttiğimiz gibi metabolik sendromun yönetilmesinde, karaciğer yağ içeriğinin azaltılmasında ve hastanın durumunun kötüleşmesinin engellenmesinde etkilidirler. Ancak bunların tanıtılması ve sürdürülmesi zor olabilir; dolayısıyla başka tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. NAYKH tedavisinde başarılı olan müdahalelerin, geleneksel yöntemlerden, halen üzerinde çalışılan en yeni ilaçlara, besin takviyesinden ameliyatlara kadar geniş bir yelpazede olduğunu görebiliyoruz. Yöntemleri her hastanın ihtiyaçlarına göre uyarlamak, böylece ona en büyük faydayı sağlamak önemlidir. NAYK'li hastalarda kalori kısıtlaması ve kilo kaybından bağımsız olarak hepatik steatozu ve metabolik fonksiyon bozukluğunu iyileştirmek için "yüksek kaliteli sağlıklı bir diyet" önerilmiştir (Eslamparast ve diğ. 2017, s: 800). Mevcut bilimsel kanıtlara dayanarak, NAYKH'yı önlemek veya tedavi etmek için en iyi diyet modeli, şekerli gıdaların ve ŞTİ 'lerin dışlanması, kırmızı ve işlenmiş etlerin ve hayvansal yağın azaltılmasını ve karmaşık karbonhidrat, sebze, meyve tüketimini, TDYA'lar ve Omega-3 ÇDYA'larda bol miktarda bulunan baklagiller, kepekli tahıllar, kabuklu yemişler, balık, tohumlar ve zeytinyağı artırmayı teşvik etmelidir.

Bu öneriler, AD ve vejetaryen/vegan diyeti gibi çeşitli beslenme modellerinde mevcuttur. AD, en son kılavuzlarda NAYKH ve KVH' yı önlemek veya tedavi etmek için en iyi diyet modeli olarak önerilmiştir. Diyet müdahalesinin yanı sıra, bazı raporlar, orta derecede kalori kısıtlaması, artan fiziksel aktivite ve yaşam tarzı değişikliklerini desteklemek için haftalık toplantılar içeren çok faktörlü bir müdahalenin, tek başına diyet müdahalesine kıyasla NAYKH'ye karşı korumada daha etkili olduğunu öne sürmektedir.

Bu gözden geçirme, besinler, diyet bileşimi veya diyet modelleri dahil olmak üzere NAYKH önleme ve tedavisine yönelik en iyi kanıta dayalı yaklaşımı belirlemek için yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmaların eksikliğini vurgulamaktadır. Bu nedenle, NAYKH ve ilgili hastalıklarda beslenmenin yararlı etkisini değerlendirmek için AD' nin KVH insidansını azaltmadaki etkinliğini gösteren PREDIMED çalışması gibi daha ileri beslenme müdahalesi denemelerine ihtiyaç vardır (Lujan ve diğ. 2021, s:1442).

Bununla birlikte, ilave şeker şeklinde yüksek, fruktoz açısından zengin

bir diyet, daha fazla bağırsak geçirgenliği, endotoksemi, daha yüksek hepatik TNF- α üretimi ve lipid peroksidasyonu ile ilişkilidir ve hepatik steatozu ve NAYKH'yı teşvik eder (Romero-Gómez, ve diğ. 2017, s: 829–846).

AD ile düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı bir diyet arasındaki çapraz karşılaştırmalarda, kilo kaybı olmasa bile AD, karaciğer steatozunu azaltır(Ryan ve diğ. 2013, s:138–143). AD dışında halen diğer özel diyetlerin ve diyet kompozisyonunun (makro ve mikro besin öğeleri) kişiye özel nasıl ve ne zaman uygulanması gerektiği ile ilgili ortak bir görüş bulunmamaktadır. Diğer yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra kişiselleştirilmiş özel diyetlerin ve yine kişiye özel ayarlanmış makro ve mikro besin öğelerinin ayarlanmasının tedaviye çok büyük katkısı olduğu düşünülmektedir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Abdelmalek MF, Lazo M, Horska A, Bonekamp S, Lipkin EW, Balasubramanyam A, et al. (2012). Higher dietary fructose is associated with impaired hepatic adenosine triphosphate homeostasis in obese individuals with type 2 diabetes. *Hepatology*, 56:952–60.
- Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, et al. (2010). Nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 51:1961-1971.
- Abenavoli, L., Boccuto, L., Federico, A., Dallio, M., Loguercio, C., Renzo, L.D., Lorenzo, A.D.(2019). Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Mediterranean Way. *Int. J. Environ. Res. Public Health* . 16, 3011.
- Aguilar-Olivos NE, Almeda-Valdes P, Aguilar-Salinas CA, Uribe M, Méndez-Sánchez N. (2016). The role of bariatric surgery in the management of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Metabolism*, 65(8):1196-1207.
- Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. (2008). Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 135:1176–84.
- Akbulut UE, Isik IA, Atalay A, Eraslan A, Durmus E, Turkmen S, et al. . (2022). The effect of a Mediterranean diet vs. a low-fat diet on non-alcoholic fatty liver disease in children: A randomized trial. *Int J Food Sci Nutr.*, 73(3):357–66.
- Alahdab Y, Yılmaz Y. (2013). Transient Elastografi (Fibroscan): Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesinde Yeni Ufuk. *Güncel Gastroenteroloji*, 17(1):59-64.
- Al-Dayyat HM, Rayyan YM, Tayyem RF. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease and associated dietary and lifestyle risk factors. *Diabetes Metab Syndr*, 12(4):569–575.

- Alferink, L. J. M., Kiefte-de Jong, J. C., Erler, N. S., de Knegt, R. J., Hoorn, E. J., Ikram, M. A., Darwish Murad, S. (2019). Diet-Dependent Acid Load—The Missing Link Between an Animal Protein–Rich Diet and Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(12), 6325–6337.
- Alferink, L. J., Kiefte-de Jong, J. C., Erler, N. S., Veldt, B. J., Schoufour, J. D., de Knegt, R. J., Darwish Murad, S. (2018). Association of dietary macronutrient composition and non-alcoholic fatty liver disease in an ageing population: the Rotterdam Study. *Gut*, 68(6), 1088–1098.
- Aller R., De Luis D.A., Izaola O., Conde R., Gonzalez Sagrado M., Primo D., De La Fuente B., Gonzalez J. (2011). Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: A double blind randomized clinical trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 15:1090–1095.
- Anekwe CV, Chandrasekaran P, Stanford FC. (2020). Ketogenic diet-induced elevated cholesterol, elevated liver enzymes and potential non-alcoholic fatty liver disease. *Cureus*, 12(1):e6605.
- Aron-Wisnewsky J., Vigliotti C., Witjes J., Le P., Holleboom A.G., Verheij J., Nieuwdorp M., Clément K. (2020). Gut microbiota and human NAFLD: Disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 17:279–297.
- Asgharpour A., Cazanave S.C., Pacana T., Seneshaw M., Vincent R., Banini B.A., Kumar D.P., Daita K., Min H.-K., Mirshahi F., et al. (2016). A diet-induced animal model of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular cancer. *J. Hepatol*, 65:579–588.
- Babio N., Sorlí M., Bulló M., Basora J., Ibarrola-Jurado N., Fernández-Ballart J., Martínez-González M.A., Serra-Majem L., González-Pérez R., Salas-Salvadó J., et al. (2012). Association between red meat consumption and metabolic syndrome in a Mediterranean population at high cardiovascular risk: Cross-

sectional and 1-year follow-up assessment. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 22:200–207.

Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. (2013). Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology*, 58(4):1287-1295.

Ballestri S., Zona S., Targher G., Romagnoli D., Baldelli E., Nascimbeni F., Roverato A., Guaraldi G., 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. *J. Gastroenterol. Hepatol*, 31:936–944.

Barreiro, F.J.; Kobayashi, S.; Bronk, S.F.; Werneburg, N.W.; Malhi, H.; Gores, G.J. (2007). Transcriptional regulation of Bim by FoxO3A mediates hepatocyte lipoapoptosis. *J. Biol. Chem.*, 282, 27141–27154.

Basaranoglu, M., Basaranoglu, G., Sabuncu, T., and Sentürk, H. (2013). Fructose as a key player in the development of fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 19 (8), 1166–1172.

Bawden S., Stephenson M., Falcone Y., Lingaya M., Ciampi E., Hunter K., Bligh F., Schirra J., Taylor M., Morris P., et al. (2016). Increased liver fat and glycogen stores after consumption of high versus low glycaemic index food: A randomized crossover study. *Diabetesobesity Metab.*, 19:70–77.

Bb C, Han Y, Pan X, et al. (2019). Association between nut intake and non-alcoholic fatty liver disease risk: a retrospective case-control study in a sample of Chinese Han adults. *BMJ Open*, 9(9):e028961.

Bellentani, S. (2017). The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver International*, 37: s. 81-84. 3.

Berlanga, A.; Guiu-Jurado, E.; Porras, J.A.; Auguet, T. (2014). Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Exp. Gastroenterol*, 7, 221–239.

- Berná, G., & Romero-Gomez, M. (2020). The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver International*, 40(S1), 102–108.
- Bertolotti, M., Lonardo, A., Mussi, C., Baldelli, E., Pellegrini, E., Ballestri, S., Loria, P. (2014). Nonalcoholic fatty liver disease and aging: Epidemiology to management. *World Journal of Gastroenterology*. 20 (39), ss. 14185–14204.
- Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genescá J, Ardevol A, Augustín S, et al. (2017). Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: the SportDiet study. *Hepatology*, 65:1293–305.
- Biolato M, Manca F, Marrone G, Cefalo C, Racco S, Miggiano GA, et al. . (2019). Intestinal permeability after Mediterranean diet and low-fat diet in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 25(4):509–20.
- Birerdinc, A., Stepanova, M., Pawloski, L., & Younossi, Z. M. 2012. Caffeine is protective in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 35 (1), ss. 76–82.
- Bjermo H., Iggman D., Kullberg J., Dahlman I., Johansson L., Persson L., Berglund J., Pulkki K., Basu S., Uusitupa M., et al. (2012). Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 5:1003–1012.
- Bortolotti M., Maiolo E., Corazza M., Van Dijke E., Schneider P., Boss A., Carrel G., Giusti V., Lê K.A., Quo Chong D.G., et al. (2011). Effects of a whey protein supplementation on intrahepatocellular lipids in obese female patients. *Clin. Nutr.*, 30:494–498.
- Bozzeto L, Prinster A, Annuzzi G, et al. (2012). Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 35:1429-1435.

- Brasnyó P., Molnár G.A., Mohás M., Markó L., Laczy B., Cseh J., Mikolás E., Szijártó I.A., Mérei A., Halmai R., et al. (2011). Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br. J. Nutr.*, 106:383–389.
- Brockman D.A., Chen X., Gallaher D.D. (2014). High-viscosity dietary fibers reduce adiposity and decrease hepatic steatosis in rats fed a high-fat diet. *J. Nutr.*, 144:1415–1422.
- Byrne CD, Targher G. (2015). NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*, 62(1):S47–S64.
- Camps, J.; Joven, J. (2015). Chemokine ligand 2 and paraoxonase-1 in non-alcoholic fatty liver disease: The search for alternative causative factors. *World J. Gastroenterol*, 21, 2875–2882.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. (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):328–57.
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Sanyal, A. J. (2017). 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.
- Chen H.-T., Huang H.-L., Li Y.-Q., Xu H.-M., Zhou Y.-J. (2020). Therapeutic advances in non-alcoholic fatty liver disease: A microbiota-centered view. *World J. Gastroenterol*. 2020;26:1901–1911.
- Chen YP, Lu FB, Hu YB, Xu LM, Zheng MH, Hu ED. (2019). A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.*, 38:2552–7.
- Cheng R, Wang L, Le S, Yang Y, Zhao C, Zhang X, et al. . (2022). A randomized controlled trial for response of microbiome network to exercise and diet

- intervention in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*, 13(1):2555.
- Chiara, F.D., Checcllo, C.U., Azcón, J.R. (2019). High Protein Diet and Metabolic Plasticity in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Myths and Truths. *Nutrients* . 11, 2985.
- Chiu S, Mulligan K, Schwarz JM. (20189. Dietary carbohydrates and fatty liver disease: de novo lipogenesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 21:277-282.
- Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza JR, et al. (2014). Effects of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr.*, 68:416-423.
- Chung M., Ma J., Patel K., Berger S., Lau J., Lichtenstein A.H. (2014). Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 100:833–849.
- Chung, H. K., Kim, Y. K., Park, J.-H., Ryu, M. J., Chang, J. Y., Hwang, J. H., Shong, M. (2015). The indole derivative NecroX-7 improves nonalcoholic steatohepatitis in ob/ob mice through suppression of mitochondrial ROS/RNS and inflammation. *Liver International*, 35(4), 1341–1353.
- Corbin K.D., Zeisel S.H. (2012). Choline metabolism provides novel insights into nonalcoholic fatty liver disease and its progression. *Curr. Opin. Gastroenterol*, 28:159–165.
- Cortez-Pinto H., Jesus L., Barros H., Lopes C., Moura M.C., Camilo M.E. (2006). How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin. Nutr.*, 25:816–823.
- Crabtree CD, Kackley ML, Buga A, Fell B, LaFountain RA, Hyde PN, et al. . (2021). Comparison of ketogenic diets with and without ketone salts versus a low-fat diet: Liver fat responses in overweight adults. *Nutrients*, 13(3):966.

- Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, et al. (2003). International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 35: 1381-95.
- Daubioul C.A., Horsmans Y., Lambert P., Danse E., Delzenne N.M. (2005). Effects of oligofructose on glucose and lipid metabolism in patients with nonalcoholic steatohepatitis: Results of a pilot study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 59:723–726.
- De Carvalho CM, de Paula TP, Viana LV, Machado VM, de Almeida JC, Azevedo MJ. (2017). Plasma glucose and insulin responses after consumption of breakfasts with different sources of soluble fiber in type 2 diabetes patients: a randomized crossover clinical trial. *Am J Clin Nutr.*, 106:1238–45.
- De Castro G.S., Calder P.C. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease and its treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids. *Clin. Nutr.*, 37:37–55.
- Demirtas C.O., Y.Y. (2017). Metabolic associated fatty liver disease: Time to integrate groundbreaking. *Gastroenterol Hepatol*, 2(8): s. 547-548.
- Dhibi M., Brahmi F., Mnari A., Houas Z., Chargui I., Bchir L., Gazzah N., Alsaif M.A., Hammami M. (2019). The intake of high fat diet with different trans fatty acid levels differentially induces oxidative stress and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *Nutr. Metab.*, 8:65.
- Duarte, S.M.B., Stefano, J.T., Vanni, D.S., Carrilhol, F.J., Olivera, C.P.M.S. (2019). Impact of current diet at the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Arq Gastroenterol*, 56:4.
- Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. (2017). Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 65:1557–65.
- Duseja A., Chawla Y.K. (2014). Obesity and NAFLD: The role of bacteria and microbiota. *Clin. Liver Dis.*, 18:59–71.

- EASL. EASD. (2016). EASO EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*, 64:1388–1402.
- Ekstedt, M., Hagström, H., Nasr, P., Fredrikson, M., Stål, P., Kechagias, S., & Hultcrantz, R. (2015). Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*, 61(5), 1547–1554.
- El-Agroudy NN, Kurzbach A, Rodionov RN, O’Sullivan J, Roden M, Birkenfeld AL, et al. (2019). Are lifestyle therapies effective for NAFLD treatment?. *Trends Endocrinol Metab.*, 30(10):701-709.
- El-Kassas, M., Awad, A., & Méndez-Sánchez, N. (2023). Recent Updates in the Prevention of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gene Expression*, 22(1):19-27.
- Eslam, M., et al. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*, 73(1): s. 202-209.
- Eslamparast T., Poustchi H., Zamani F., Sharafkhah M., Malekzadeh R., Hekmatdoost A. (2014). Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am. J. Clin. Nutr*, 99:535–542.
- Eslamparast, T.; Tandon, P.; Raman, M. (2017). Dietary Composition Independent of Weight Loss in the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 9: 800.
- Esposito K, Giugliano D. (2013). Mediterranean Diet for primary prevention of cardiovascular disease. *New Engl J Med.*, 369(7):674–5.
- Fan J.-G., Cao H.-X. (2013). Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol*, 28:81–87.

- Fouad Y, Esmat G, Elwakil R, Zakaria S, Yosry A, Waked I, et al. (2022). The egyptian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Saudi J Gastroenterol*, 28(1):3-20.
- Franco I, Bianco A, Mirizzi A, Campanella A, Bonfiglio C, Sorino P, et al. (2020). Physical activity and low glycemic index Mediterranean diet: Main and modification effects on nafld score. Results from a randomized clinical trial. *Nutrients*, 13(1):66.
- Fukuzawa Y, Kapoor MP, Yamasaki K, Okubo T, Hotta Y, Juneja LR. (2014). Effects of green tea catechins on nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients. *J Funct Foods*, 9:48-59.
- Gao Y, Zhang W, Zeng LQ, Bai H, Li J, Zhou J, et al. (2020). Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced nafld and liver aging by inducing lipophagy. *Redox Biol.*, 36:101635.
- Gentile C.L., Nivala A.M., Gonzales J.C., Pfaffenbach K.T., Wang D., Wei Y., Jiang H., Orlicky D.J., Petersen D.R., Pagliassotti M.J., et al. (2011). Experimental evidence for therapeutic potential of taurine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 301:1710–1722.
- Glatz JFC, Luiken JJFP, Bonen A. (2010). Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease. *Physiol Rev.*, 90:367–417.
- Glen J, Floros L, Day C, Pryke R. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease (Nafld): Summary of nice guidance. *BMJ*, 354:i4428.
- Głuszyńska P, Lemancewicz D, Dziecioł JB, Razak Hady H. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and Bariatric/metabolic surgery as its treatment option: A review. *J Clin Med.*, 10(24):5721.
- Glivic, Z., Tomasevic, R., Bojovic, K., Obradovic, M., & Isenovic, E. R. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary clinical practice

- approach—the institutional adaptation to existing Clinical Practice Guidelines. *Emergency and Critical Care Medicine*, 2(1), 12–22.
- Gofton C, Uphendren Y, Zheng M-H, George J. (2022). MAFLD: What is Different from NAFLD? *Clinical and Molecular Hepatology*.
- Granato D., Barba F.J., Bursać Kovačević D., Lorenzo J.M., Cruz A.G., Putnik P. (2020). Functional Foods: Product Development, Technological Trends, Efficacy Testing, and Safety. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.*, 11:93–118.
- Green, C. J., & Hodson, L. 2014. The influence of dietary fat on liver fat accumulation. *Nutrients*. 6 (11), ss. 5018–5033.
- Hafeez S, Ahmed MH. (2013). Bariatric surgery as potential treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a future treatment by choice or by chance?. *J Obes.*, 2013:839275.
- Han J.M., Jo A.N., Lee S.M., Bae H.S., Jun D.W., Cho Y.K., Suk K.T., Yoon J.H., Ahn S.B., Cho Y.J., et al. (2014). Associations between intakes of individual nutrients or whole food groups and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J. Gastroenterol. Hepatol*, 29:1265–1272.
- Hao ZY, Zeng X, Lin Y. (2020). Role of the gut microbiota in the diagnosis and treatment of hepatobiliary diseases. *Chin J Dig.*, 40(1):69–70.
- Harjumäki, R., Pridgeon, C. S., & Ingelman-Sundberg, M. (2021). CYP2E1 in Alcoholic and Non-Alcoholic Liver Injury. Roles of ROS, Reactive Intermediates and Lipid Overload. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8221.
- Hassani Zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M. (2021). Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 36(6):1470–8.
- Haufe S., Engeli S., Kast P., Böhnke J., Utz W., Haas V., Hermsdorf M., Mähler A., Wiesner S., Birkenfeld A.L., et al. (2011). Randomized comparison of reduced

- fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology*, 53:1504–1514.
- He K., Li Y., Guo X., Zhong L., Tang S. (2020). Food groups and the likelihood of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Nutr.*, 124:1–13.
- Hills R.D., Pontefract B.A., Mishcon H.R., Black C.A., Sutton S.C., Theberge C.R. (2019). Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*, 11:1613.
- Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. (2015). National Sleep Foundation’s sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*, 1(1):40-43.
- Hrncir T, Hrncirova L, Kverka M, Hromadka R, Machova V, Trckova E, et al. (2021). Gut microbiota and NAFLD: Pathogenetic mechanisms, microbiota signatures, and therapeutic interventions. *Microorganisms*, 9(5):957.
- Hsieh SD, Muto T, Murase T, Tsuji H, Arase Y. (2011). Association of short sleep duration with obesity, diabetes, fatty liver and behavioral factors in Japanese men. *Intern Med.*, 50(21):2499-2502.
- Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. (2017). Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.*, 19:524–36.
- Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, et al. (2005). One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am. J. Gastroenterol.* 100:1072–81.
- Huh Y, Cho YJ, Nam GE. (2022). Recent epidemiology and risk factors of nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr.*, 31(1):17-27.

- Hussain SK, Dong TS, Agopian V, et al. (2020). Dietary protein, fiber and coffee are associated with small intestine microbiome composition and diversity in patients with liver cirrhosis. *Nutrients*, 12(5):1395.
- Hydes T.J., Ravi S., Loomba R., Gray M.E. (2020). Evidence-based clinical advice for nutrition and dietary weight loss strategies for the management of NAFLD and NASH. *Clin. Mol. Hepatol*, 26:383–400.
- Iacono A, Raso GM, Canani RB, Calignano A, Meli R. (2011). Probiotics as an emerging therapeutic strategy to treat nafld: Focus on molecular and biochemical mechanisms. *J Nutr Biochem.*, 22(8):699–711.
- Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, Furukawa R, Tsuruta S, Ueda Y, et al. Role of growth hormone, insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 in development of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int*. 2007;1:287–94.
- Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S., Nadeau K.J., Green M., Roncal C., Nakagawa T., Kuwabara M., Sato Y., Kang D.-H., et al. (2018). Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 68:1063–1075.
- Jirapinyo P, McCarty TR, Dolan RD, Shah R, Thompson CC. (2022).,Effect of endoscopic bariatric and metabolic therapies on nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 20:511–24.
- Johnson R.J., Sánchez-Lozada L.G., Andrews P., Lanaspa M.A. (2017). Perspective: A Historical and Scientific Perspective of Sugar and Its Relation with Obesity and Diabetes. *Adv. Nutr.*, 8:412–422.
- Johnson S., Renwei W.K. (2011). Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma: Findings from the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Causes Control*, 22:503–510.

- Kahn CR, Wang G, Lee KY. (2019). Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest.*,129:3990–4000.
- Kanerva N., Sandboge S., Kaartinen N.E., Männistö S., Eriksson J.G. (2014). Higher fructose intake is inversely associated with risk of nonalcoholic fatty liver disease in older Finnish adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 100:1133–1138.
- Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T, et al. . (2021). Effects of Mediterranean diet in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Semin liver Dis.*, 41(3):225–34.
- Kemas, A. M., Youhanna, S., & Lauschke, V. M. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease - opportunities for personalized treatment and drug development. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*, 7(1), 39–49.
- Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. (2016). Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.*, 43(5):562-574.
- Khan R.S., Bril F., Cusi K., Newsome P.N. (2019). Modulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 70(2):711–724.
- Khan, A., Ross, H. M., Parra, N. S., Chen, S. L., Chauhan, K., Wang, M., Halegoua-DeMarzio, D. (2022). Risk Prevention and Health Promotion for Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases (NAFLD). *Livers*, 2(4), 264–282.
- Kirk, E., Reeds, D. N., Finck, B. N., Mayurranjan, M. S., & Klein, S. 2010. Sensitivity during caloric restriction. *Geriatrics*. 136 (5), ss. 1552–1560.
- Kirpich, I.A., Marsano, L.S. ve McClain, C.J. (2015). Gut–liver axis, nutrition, and non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Biochemistry*. 48: 923-930.
- Kosmalski, M., Frankowski, R., Deska, K., Różycka-Kosmalska, M., & Pietras, T. (2023). Exploring the Impact of Nutrition on Non-Alcoholic Fatty Liver

Disease Management: Unveiling the Roles of Various Foods, Food Components, and Compounds. *Nutrients*, 15(13), 2838.

Krawczyk, M.; Maciejewska, D.; Ryterska, K.; Czerwińska-Rogowska, M.; Jamioł-Milc, D.; Skonieczna-Zydecka, K.; Milkiewicz, P.; Raszeja-Wyszomirska, J.; Stachowska, E. Gut Permeability Might be Improved by Dietary Fiber in Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Undergoing Weight Reduction. *Nutrients* 2018, 10, 1793.

Lambertz, J., Weiskirchen, S., Landert, S., and Weiskirchen, R. (2017). Fructose: A dietary sugar in crosstalk with microbiota contributing to the development and progression of non-alcoholic liver disease. *Front. Immunol.* 8, 1159.

Langin D, Arner P. (2006). Importance of TNF α and neutral lipases in human adipose tissue lipolysis. *Trends Endocrinol Metab.*, 17(8):314-320.

Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. (2015). Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*, 149:379–88.

Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. (2020). Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology*, 159:1290–301.

Lavín-Alconero L, Fernández-Lanas T, Iruzubieta-Coz P, Arias-Loste MT, Rodríguez-Duque JC, Rivas C, et al. (2021). Efficacy and safety of endoscopic sleeve gastropasty versus laparoscopic sleeve gastrectomy in obese subjects with non-alcoholic steatohepatitis (NASH): study protocol for a randomized controlled trial (TESLA-NASH study). *Trials*, 22:756.

Lee C.-H., Fu Y., Yang S.-J., Chi C.-C. (2020). Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12:2769.

Leveille, M.; Estall, J.L. (2019). Mitochondrial Dysfunction in the Transition from NASH to HCC. *Metabolites*, 9, 233.

- Liang Y., Liang S., Zhang Y., Deng Y., He Y., Chen Y., Liu C., Lin C., Yang Q. (2018). Oral Administration of Compound Probiotics Ameliorates HFD-Induced Gut Microbe Dysbiosis and Chronic Metabolic Inflammation via the G Protein-Coupled Receptor 43 in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Rats. *Probiotics Antimicrob. Proteins*, 11:175–185.
- Lim, J. S., Mietus-Snyder, M., Valente, A., Schwarz, J. M., and Lustig, R. H. (2010). The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7 (5), 251–264.
- Liu F, Wang X, Wu G, et al. (2015). Coffee consumption decreases risks for hepatic fibrosis and cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS ONE*, 10(11):e0142457.
- Liu, R., Choi, W., Jain, S., Dinakaran, D., Xu, X., Han, W. H., Godbout, R. (2020). The FABP12/PPAR γ pathway promotes metastatic transformation by inducing epithelial-to-mesenchymal transition and lipid-derived energy production in prostate cancer cells. *Molecular Oncology*, 14(12), 3100–3120.
- Liu, R., Liu, Q., He, Y., Shi, W., Xu, Q., Yuan, Q., Shao, Y. (2019). Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver. *Medicine*, 98(44), Article e17781.
- Loomba R., Seguritan V., Li W., Long T., Klitgord N., Bhatt A., Dulai P.S., Caussy C., Bettencourt R., Highlander S.K., et al. (2017). Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metabolism*, 25:1054–1062.e5.
- López-Miranda J., Pérez-Jiménez F., Ros E., De Caterina R., Badimón L., Covas M.I., Escrich E., Ordovás J.M., Soriguer F., Abiá R., et al. (2010). Olive oil and health: Summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 20:284–294.
- Loria P., Carulli L., Bertolotti M., Lonardo A. (2009). Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 6(4):236–247.

- Lujan, V. P., Esmel, V. E., & Meseguer, S. 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.
- Lustig R.H., Mulligan K., Noworolski S.M., Tai V.W., Wen M.J., Erkin-Cakmak A., Gugliucci A., Schwarz J.-M. (2016). Isocaloric fructose restriction and metabolic improvement in children with obesity and metabolic syndrome. *Obesity*, 24:453–460.
- Luukkonen PK, Dufour S, Lyu K, Zhang XM, Hakkarainen A, Lehtimäki TE, et al. (2020). Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci United States America*, 117(13):7347–54.
- Ma J., Fox C.S., Jacques P.F., Speliotes E.K., Hoffmann U., Smith C.E., Saltzman E., McKeown N.M. (2015). Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *J. Hepatol.*, 63:462–469.
- Ma Y.Y., Li L., Yu C., Shen Z., Chen L., Li Y. (2013). Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol*, 19:6911–6918.
- Mahawar KK, Parmar C, Graham Y, Abouleid A, Carr WRJ, Jennings N, et al. (2016). Routine liver biopsy during bariatric surgery: an analysis of evidence base. *Obes Surg.*, 26:177–81.
- Malaguarnera M., Vacante M., Antic T., Giordano M., Chisari G., Acquaviva R., Mastrojeni S., Malaguarnera G., Mistretta A., Li Volti G., et al. (2012). Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 57:545–553.
- Mansouri, A.; Gattolliat, C.-H.; Asselah, T. (2018). Mitochondrial Dysfunction and Signaling in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology*, 155, 629–647.

- Mantovani A., Scorletti E., Mosca A., Alisi A., Byrne C.D., Targher G. (2020). Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 111:154170.
- Markova M., Pivovarov O., Hornemann S., Sucher S., Frahn T., Wegner K., Machann J., Petzke K.J., Hierholzer J., Lichtinghagen R., et al. (2017). Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*, 152:571–585.e8.
- Marra F., Lotersztajn S.(2013). Pathophysiology of NASH: Perspectives for a Targeted Treatment. *Current Pharmaceutical Design*. 19: 5250-5269.
- Mazzini GS, Augustin T, Noria S, Romero-Marrero C, Li N, Hameed B, et al. (2022). ASMBS Position Statement on the impact of metabolic and bariatric surgery on nonalcoholic steatohepatitis. *Surg Obes Relat Dis.*, 18:314–25.
- Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Timothy Garvey W, Joffe AM, Kim J, et al. (2020). Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures—2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Obesity (Silver Spring)*, 28:O1–58.
- Meng G., Zhang B., Yu F., Li C., Zhang Q., Liu L., Wu H., Xia Y., Bao X., Shi H., et al. (2017). Soft drinks consumption is associated with nonalcoholic fatty liver disease independent of metabolic syndrome in Chinese population. *Eur. J. Nutr.*, 57:2113–2121.
- Metin Basaranoglu and Brent A. Neuschwander-Tetri (2006). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. *Gastroenterol Hepatol*, 2(4): 282–291.

- Mitra S., De A., Chowdhury A. (2020). Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl. Gastroenterol. Hepatol*, 5:16.
- Modi A.A., Feld J.J., Park Y., Kleiner D.E., Everhart J.E., Liang T.J., Hoofnagle J.H. (2010). Increased Caffeine Consumption Is Associated with Reduced Hepatic Fibrosis. *Hepatology*, 51:201–209.
- Molloy J.W., Calcagno C.J., Williams C.D., Jones F.J., Torres D.M., Harrison S.A. (2012). Association of Coffee and Caffeine Consumption with Fatty Liver Disease, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Degree of Hepatic Fibrosis. *Hepatology*, 55:429–436.
- Mosca A., Nobili V., De Vito R., Crudele A., Scorletti E., Villani A., Alisi A., Byrne C.D. (2017). Serum uric acid concentrations and fructose consumption are independently associated with nash in children and adolescents. *J. Hepatol*, 66:1031–1036.
- Mouzaki, M., Loomba, R. (2019). Insights into the evolving role of the gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: rationale and prospects for therapeutic intervention. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 12.
- Mozaffarian D., Micha R., Wallace S. (2010). Effects on Coronary Heart Disease of Increasing Polyunsaturated Fat in Place of Saturated Fat: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS Med.*, 7:e1000252.
- Musso G., Gambino R., de Michieli F., Cassader M., Rizzetto M., Durazzo M., Fagà E., Silli B., Pagano G. (2003). Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 37:909–916.
- Musso, G., Gambino, R., Michieli, F. De, Cassader, M., Rizzetto, M., Durazzo, M., Pagano, G. (2003). Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 37 (4), ss. 909–916.

- Muyyarikkandy MS, McLeod M, Maguire M, Mahar R, Kattapuram N, Zhang C, et al. (2020). Branched chain amino acids and carbohydrate restriction exacerbate ketogenesis and hepatic mitochondrial oxidative dysfunction during nafld. *FASEB J Off Publ Fed Am Societies Exp Biol.*, 34(11):14832–49.
- Neuschwander-Tetri B.A., Ford D.A., Acharya S., Gilkey G., Basaranoglu M., Tetri L.H., Brunt E.M. (2012). Dietary trans-Fatty Acid Induced NASH is Normalized Following Loss of trans-Fatty Acids from Hepatic Lipid Pools. *Lipids*, 47:941–950.
- Oliveira, C. P., de Lima Sanches, P., de Abreu-Silva, E. O., & Marcadenti, A. (2016). Nutrition and Physical Activity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1–12.
- Öztürk M: *Üniversitede Eğitim-Öğretim Gören Öğrencilerde Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketinin Geçerliliği ve Güvenirliği ve Fiziksel Aktivite Düzeylerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi.* Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2005.
- Pan, X., Wen, S. W., Kaminga, A. C., & Liu, A. (2020). Gut metabolites and inflammation factors in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 10(1).
- Paniagua J.A., de la Sacristana A.G., Romero I., Vidal-Puig A., Latre J.M., Sanchez E., Perez-Martinez P., Lopez-Miranda J., Perez-Jimenez F. (2007). Monounsaturated Fat-Rich Diet Prevents Central Body Fat Distribution and Decreases Postprandial Adiponectin Expression Induced by a Carbohydrate-Rich Diet in Insulin-Resistant Subjects. *Diabetes Care*, 30:1717–1723.
- Paradis V, Perlemuter G, Bonvoust F, et al. (2001). High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 34:738–744.

- Park JS, Seo JH, Youn HS. (2013). Gut microbiota and clinical disease: Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr gastroenterol Hepatol Nutr.*, 16(1):22–7.
- Parnell J.A., Raman M., Rioux K.P., Reimer R.A. (2012). The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int.*, 32:701–711.
- Parnell J.A., Reimer R.A. (2009). Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 89:1751–1759.
- Paschos P., Paletas K. (2009). Non alcoholic fatty liver disease two-hit process: multifactorial character of the second hit. *Hippokratia*, 13(2):128.
- Perdomo C. M. , Frühbeck G., Escalada J. (2019). Impact of Nutritional Changes on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 11, 677.
- Piazzolla V.A., Mangia A. (2020). Noninvasive diagnosis of NAFLD and NASH. *Cells*, 9:1005.
- Pintó X., Fanlo-Maresma M., Corbella E., Corbella X., Mitjavila M.T., Moreno J.J., Casas R., Estruch R., Corella D., Bulló M., et al. (2019). A Mediterranean Diet Rich in Extra-Virgin Olive Oil Is Associated with a Reduced Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Older Individuals at High Cardiovascular Risk. *J. Nutr.*, 149:1920–1929.
- Pouwels, S., Sakran, N., Graham, Y., Leal, A., Pintar, T., Yang, W., Kassir, R., Singhal, R., Mahawar, K., & Ramnarain, D. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocrine Disorders*, 22(1).
- Pugliese N, Plaz Torres MC, Petta S, Valenti L, Giannini EG, Aghemo A. (2022). Is there an “ideal” diet for patients with NAFLD? *Eur J Clin Invest.*, 52:e13659.

- Qiu, S., Cai, X., Sun, Z., Li, L., Zügel, M., Steinacker, J. M. & Schmann, U. (2017). Association between physical activity and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 10 (9), ss. 701-713.
- Remer T. Influence of diet on acid-base balance. *Semin Dial.* 2000;13(4):221-226.
- Rezaei S., Akhlaghi M., Sasani M.R., Barati Boldaji R. (2019). Olive oil lessened fatty liver severity independent of cardiometabolic correction in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial. *Nutrition*, 57:154–161.
- Rietman A., Sluik D., Feskens E.J.M., Kok F.J., Mensink M. (2018). Associations between dietary factors and markers of NAFLD in a general Dutch adult population. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 72:117–123.
- Rinella, M. E., & Sanyal, A. J. (2016). Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 13(4), 196–205.
- Rinella, M. E., Neuschwander-Tetri, B. A., Siddiqui, M. S., Abdelmalek, M. F., Caldwell, S., Barb, D., Kleiner, D. E., & Loomba, R. (2023). AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 1;77(5):1797-1835.
- Risi R, Tozzi R, Watanabe M. (2021). Beyond weight loss in nonalcoholic fatty liver disease: The role of carbohydrate restriction. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 24(4):349–53.
- Roh YS, Seki E. (2018). Chemokines and chemokine receptors in the development of NAFLD. Obesity, fatty liver and liver cancer. advances in experimental medicine and biology. Vol. 1061 Singapore: Springer.
- Romero-Gómez, M.; Zelber-Sagi, S.; Trenell, M. (2017). Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol*, 67, 829–846.

- Rong L., Zou J., Ran W., et al. (2022). Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13: 1087260.
- Ros E. Health benefits of nut consumption. *Nutrients*. 2010;2(7):652-682.
- Roskilly A, Hicks A, Taylor EJ, Jones R, Parker R, Rowe IA. (2021). Fibrosis progression rate in a systematic review of placebo-treated nonalcoholic steatohepatitis. *Liver International*, 41:982–95.
- Rosqvist F, Kullberg J, Ståhlman M, et al. (2019). Overeating saturated fat promotes fatty liver and ceramides compared to polyunsaturated fat: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.*, 104(12):6207-6219.
- Ryan MC, Abbasi F, Lamendola C, Carter S, McLaughlin TL. (2007). Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults. *Diabetes Care*, 30:1075–80.
- Ryan, M.C.; Itsiopoulos, C.; Thodis, T.; Ward, G.; Trost, N.; Hofferberth, S.; O'Dea, K.; Desmond, P.V.; Johnson, N.A.; Wilson, A.M. (2013). The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*, 59, 138–143.
- Ryu, S., Chang, Y., Jung, H. S., Yun, K. E., Kwon, M. J., Choi, Y., ... Kim, Y. S. (2015). Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 63(5), ss. 1229–1237.
- Saab, S., Mallam, D., Cox, G. A., & Tong, M. J. (2014). Impact of coffee on liver diseases: A systematic review. *Liver International*. 34 (4), ss. 495–504.
- Sachdeva V., Roy A., Bharadvaja N. (2020). Current Prospects of Nutraceuticals: A Review. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 21:884–896.
- Sáez-lara M.J., Robles-Sánchez C., Ruiz-ojeda F.J., Plaza-Diaz J., Gil A. (2016). Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome,

Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int. J. Mol. Sci.*, 17:928.

Safari Z, Gerard P. (2019). The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci.*, 76:1541-1558.

Salomone F, Li Volti G, Vitaglione P, et al. (2014). Coffee enhances the expression of chaperones and antioxidant proteins in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res.*, 163(6):593-602.

Sanyal AJ, Anstee QM, Trauner M, Lawitz EJ, Abdelmalek MF, Ding D, et al. (2022). Cirrhosis regression is associated with improved clinical outcomes in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 75:1235–46.

Saran AR, Dave S, Zarrinpar A. (2020). Circadian rhythms in the pathogenesis and treatment of fatty liver disease. *Gastroenterology*, 158(7):1948-1966.e1

Schnabl B., Brenner D.A. (2014). Interactions between the Intestinal Microbiome and Liver Diseases. *Gastroenterology*, 146:1513–1524.

Schwarz J.-M., Noworolski S.M., Erkin-Cakmak A., Korn N.J., Wen M.J., Tai V.W., Jones G.M., Palii S.P., Velasco-Alin M., Pan K., et al. (2017). Effects of Dietary Fructose Restriction on Liver Fat, De Novo Lipogenesis, and Insulin Kinetics in Children With Obesity. *Gastroenterology*, 153:743–752.

Schwarz J.-M., Noworolski S.M., Wen M.J., Dyachenko A., Prior J.L., Weinberg M.E., Herraiz L.A., Tai V.W., Bergeron N., Bersot T.P., et al. (2015). Effect of a High-Fructose Weight-Maintaining Diet on Lipogenesis and Liver Fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 100:2434–2442.

Schwingshackl L., Strasser B., Hoffmann G. (2011). Effects of Monounsaturated Fatty Acids on Glycaemic Control in Patients with Abnormal Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Nutr. Metab.*, 58:290–296.

- Scribner K. B. , Pawlak D. B. , Ludwig D. S. (2007). Hepatic steatosis and increased adiposity in mice consuming rapidly vs. slowly absorbed carbohydrate. *Obesity (Silver Spring)* 15(9):2190–99.
- Seidemann S. B. , Claggett B, Cheng S, et al. (2018). Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health.*, 3(9):e419-e428.
- Semmler G, Bachmayer S, Wernly S, et al. (2020). Nut consumption and the prevalence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE*, 15(12):e0244514.
- Semmler, G., Datz, C., Reiberger, T., & Trauner, M. (2021). Diet and exercise in NAFLD/NASH: Beyond the obvious. *Liver International*, 41:2249–2268.
- Sevastianova K., Santos A., Kotronen A., Hakkarainen A., Makkonen J., Silander K., Peltonen M., Romeo S., Lundbom J., Lundbom N., et al. (2012). Effect of short-term carbohydrate overfeeding and long-term weight loss on liver fat in overweight humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 96:727–734.
- Shi H, Dong L, Dang X, et al. (2013). Effect of chlorogenic acid on LPS-induced proinflammatory signaling in hepatic stellate cells. *Inflamm Res.*, 62(6):581-587.
- Shi JP, Xu JL. (2020). Non-drug therapy of non-alcoholic fatty liver disease. *Chin J Dig.*, 40(9):587–90.
- Shi L., Liu Z.W., Li Y., Gong C., Zhang H., Song L.J., Huang C.Y., Li M. (2012). The Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and its Association with Lifestyle/dietary Habits among University Faculty and Staff in Chengdu. *Biomed. Environ. Sci.*, 25:383–391.
- Simopoulos A.P. (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed. Pharmacother*, 56:365–379.

- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. (2007). Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.*, 357:741–52.
- Smajis S., Gajdošík M., Pfleger L., Traussnigg S., Kienbacher C., Halilbasic E., Ranzenberger-Haider T., Stangl A., Beiglböck H., Wolf P., et al. (2019). Metabolic effects of a prolonged, very-high-dose dietary fructose challenge in healthy subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 111:369–377.
- Soleimani,D., Ranjbar, G., Rezvani, R., Goshayeshi, L., Razmpour, F., Nematy, M. (2019). Dietary patterns in relation to hepatic fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*.12: 315–324.
- Song Y., Manson J.E., Buring J.E., Liu S. (2004). A prospective study of red meat consumption and type 2 diabetes in middle-aged and elderly women: The women's health study. *Diabetes Care*, 27:2108–2115.
- Spiers, J., Brindley, J. H., Li, W., & Alazawi, W. (2022). What's new in non-alcoholic fatty liver disease? *Frontline Gastroenterology*, 02122.
- Stefan, N., Häring, H.-U., & Cusi, K. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 7(4), 313–324.
- Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. (2013). SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 1:140–51.
- Tang Y., Huang J., Zhang W.Y., Qin S., Yang Y.X., Ren H., Yang Q., Hu H. (2019). Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Gastroenterol*, 12:175628481987804.
- Tarantino G, Finelli C. (2015). Systematic review on intervention with prebiotics/probiotics in patients with obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Future Microbiol*, 10(5):889-902.

- Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. (2007). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 30(5):1212–1218.
- Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. (2006). Associations between liver histology and cortisol secretion in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 64(3):337-341.
- Tekin, P. (2014). *Karaciğer yağlanması olan hastaların beslenme alışkanlıkları ile antropometrik ölçümlerinin belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Başkent Üniversitesi SBE.
- Tetri L.H., Basaranoglu M., Brunt E.M., Yerian L.M., Neuschwander-tetri B.A. (2008). Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 295:987–995.
- Thoma C., Day C.P., Trenell M.I. (2012). Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *J. Hepatol.*, 56:255–266.
- Tilg, H., Zmora, N., Adolph, T. E., & Elinav, E. (2019). The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 20(1), 40–54.
- Toshimitsu K., Matsuura B., Ohkubo I., Niiya T., Furukawa S., Hiasa Y., Kawamura M., Ebihara K., Onji M. (2007). Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition*, 23:46–52.
- Turner K.M., Keogh J.B., Clifton P.M. (2015). Red meat, dairy, and insulin sensitivity: A randomized crossover intervention study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 101:1173–1179.
- Velayudham A., Dolganiuc A., Ellis M., Petrasek J., Kodys K., Mandrekar P., Szabo G. (2009). VSL#3 Probiotic Treatment Attenuates Fibrosis Without Changes in

Steatohepatitis in a Diet-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis Model in Mice. *Hepatology*, 49:989–997.

Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. (2015). Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149:367–78.

Vilarinho, S., Ajmera, V., Zheng, M., & Loomba, R. (2021). Emerging role of genomic analysis in clinical evaluation of lean individuals with NAFLD. *Hepatology*, 74:2241–50.

Volynets V., Küper M.A., Strahl S., Maier I.B., Spruss A., Wagnerberger S., Königsrainer A., Bischoff S.C., Bergheim I. (2012). Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig. Dis. Sci.*, 57:1932–1941.

Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S, et al. (2020). Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev an Off J Int Assoc Study Obes.*, 21(8):e13024.

Wehmeyer M.H., Zyriax B.C., Jagemann B., Roth E., Windler E., Schulze Zur Wiesch J., Lohse A.W., Kluwe J. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease is associated with excessive calorie intake rather than a distinctive dietary pattern. *Medicine (Baltimore)*, 95:e3887.

Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. (2017). Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastro Hepatol.*, 29(2):e8-e12.

Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Edmonds P.J., Cheungpasitporn W. (2015). Associations of sugar- and artificially sweetened soda with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *QJM*, 109:461–466.

- Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. (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*, 140:124–31.
- Williams FR, Berzigotti A, Lord JM, Lai JC, Armstrong MJ. (2019). Review article: impact of exercise on physical frailty in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.*, 50:988–1000.
- Wit N.J.W., Afman L.A., Mensink M., Müller M. (2012). Clinical Application of Basic Science Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 57:1370–1373.
- Wong V.W., Won G.L., Chim A.M., Chu W.C., Yeung D.K., Li K.C., Chan H.L. (2013). Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann. Hepatol.*, 12:256–262.
- Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. (2015). Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.*, 8:3924–34.
- Yang H.Y., Tzeng Y.H., Chai C.Y., Hsieh A.T., Chen J.R., Chang L.S., Yang S.S. (2011). Soy protein retards the progression of non-alcoholic steatohepatitis via improvement of insulin resistance and steatosis. *Nutrition*, 27:943–948.
- Yasutake, K., Kohjima, M., Kotoh, K., Nakashima, M., Nakamuta, M., & Enjoji, M. (2014). Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 20 (7), ss. 1756–1767.
- Yilmaz, Y. & Younossi, Z. M. (2014). Obesity-associated nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in Liver Disease*. 18 (1), ss. 19–31.
- Yin X., Guo Z., Liu Z. (2023). Advances in the Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 2844.

- Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Chander Sharma B., Mostafa I., Bugianesi E., Wai-Sun Wong V., Yilmaz Y., George J., Fan J., et al. (2019). Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*, 69:2672–2682.
- Yu SY, Xu L. (2021). The interplay between host cellular and gut microbial metabolism in NAFLD development and prevention. *J Appl Microbiol.*, 131(2):564-582.
- Yurtdaş G, Akbulut G, Baran M, Yılmaz C. (2022). The effects of Mediterranean diet on hepatic steatosis, oxidative stress, and inflammation in adolescents with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Pediatr Obes.*, 17(4):e12872.
- Zarghamravanbakhsh, P., Frenkel, M., & Poretsky, L. (2021). Metabolic causes and consequences of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism Open*, 12, 100149.
- Zelber-Sagi S, Ivancovsky-Wajcman D, Fliss Isakov N, et al. (2018). High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Hepatol.*, 68(6):1239-1246.
- Zelber-Sagi S., Nitzan-Kaluski D., Goldsmith R., Webb M., Blendis L., Halpern Z., Oren R. (2007). Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A population based study. *J. Hepatol.*, 47:711–717.
- Zelber-Sagi S., Salomone F., Webb M., Lotan R., Yeshua H., Halpern Z., Santo E., Oren R., Shibolet O. (2015). Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: A prospective study in the general population. *Transl. Res.*, 165:428–436.
- Zelber-Sagi, S., Godos, J., & Salomone, F. (2016). Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 9 (3), ss. 392–407.

- Zhang D.-M., Jiao R.-Q., Kong L.-D. (2017). High Dietary Fructose: Direct or Indirect Dangerous Factors Disturbing Tissue and Organ Functions. *Nutrients*, 9:335.
- Zhang H., Xu Z., Zhao H., Wang X., Pang J., Li Q., Yang Y., Ling W. (2020). Anthocyanin Supplementation Improves Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Capacity in a Dose–Response Manner in Subjects with Dyslipidemia. *Redox Biol.*, 32:101474.
- Zhang S, Fu J, Zhang Q, et al. (2019). Association between nut consumption and non-alcoholic fatty liver disease in adults. *Liver Int.*, 39(9):1732-1741.
- Zhao H., Yang A., Mao L., Quan Y., Cui J., Sun Y. (2020). Association between Dietary Fiber Intake and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Front. Nutr.*, 7:269.
- Zhao, G.-N., Zhang, P., Gong, J., Zhang, X.-J., Wang, P.-X., Yin, M., Li, H. (2017). Tmbim1 is a multivesicular body regulator that protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice and monkeys by targeting the lysosomal degradation of Tlr4. *Nature Medicine*, 23(6), 742–752.
- Zhou, Y.-Y., Zhou, X.-D., Wu, S.-J., Hu, X.-Q., Tang, B., Poucke, S. v., Zheng, M.-H. (2018). Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 30(6), 631–636.