

**T.C.
BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ**

**ALKOLE BAĞLI OLMAYAN, YAĞLI KARACİĞER
HASTASI OBEZ BİREYLERDE AĞIRLIK
KONTROLÜNDE STANDART DİYETİN ETKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi

ŞERİFE BÜŞRA ERSOY

İSTANBUL, 2019

**T.C.
BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ**

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BESLENME VE DİYETETİK

YÜKSEK LİSANS

PROĞRAMI

**ALKOLE BAĞLI OLMAYAN, YAĞLI KARACİĞER
HASTASI OBEZ BİREYLERDE AĞIRLIK
KONTROLÜNDE STANDART DİYETİN ETKİSİ**

Yüksek Lisans Bitirme Tezi

ŞERİFE BÜŞRA ERSOY

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hakan GÜVELİ

İSTANBUL, 2019

T.C.
BAHÇEŞEHİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tezin Adı: Alkole Bağlı Olmayan, Yağlı Karaciğer Hastası Obez Bireylerde Ağırlık Kontrolünde Standart Diyetin Etkisi
Öğrencinin Adı Soyadı: Şerife Büşra ERSOY
Tez Savunma Tarihi: 13.09.2019

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları yerine getirmiş olduğu Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından onaylanmıştır.


Doç. Dr. Hasan Kerem ALPTEKİN
Enstitü Müdürü
İmza

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

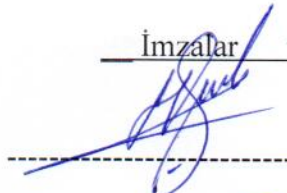

Jüri Üyeleri

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Hakan GÜVELİ

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Gökçen GARİPOĞLU

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Şule AKTAÇ

İmzalar


TEŐEKKÜR

Bu süreçte desteğini ve yardımını esirgemeyen her konuşmasından sonra ufku mu daha da açan değerli tez danışanım Doç. Dr Hakan Güveli'ye, Prof. Dr. Yusuf Yılmaz'a ve yüksek lisans sürecinde bilgilerini esirgemeyen değerli, saygıdeğer hocalarıma,

Eğitim sürecimde en başından bu zamana kadar her zaman yanımda olan, her zaman bana inanan, beni destekleyen, benimle birlikte yorulup benimle birlikte sevinen, dualarını hiçbir zaman esirgemeyen, ümitsizliğe düştüğümde bana ümit veren, yaşama sevinci veren, hayal kurmayı öğreten babam Seyit Ali Ersoy, annem Zehra Ersoy, eşim Sercan Taşar, abim Hilmi Ersoy ve kardeşim Salih Ersoy'a

Her zaman yanımda olan, sevgisini hep hissettiren, yardıma ihtiyacım olduğunda seve seve koşan canım arkadaşlarım Kübra ve Ayşe'ye

Sonsuz sevgi, saygı ve teőekkürlerimi sunuyorum.

Eylül,2019

DYT. Ő.BÜŞRA ERSOY

ÖZET

ALKOLE BAĞLI OLMAYAN, YAĞLI KARACİĞER HASTASI OBEZ BİREYLERDE AĞIRLIK KONTROLÜNDE STANDART DİYETİN ETKİSİ

Şerife Büşra Ersoy

Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hakan GÜVELİ

Eylül, 2019, 67 Sayfa

Araştırma, İstanbul'da Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü'ne başvuran 33-74 yaş arasındaki alkole bağlı olmayan, yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) bulunan obez bireylerde ağırlık kontrolünde standart diyetin etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Bireylere 22 sorudan oluşan anket formu uygulanmıştır. Hastalara, toplam kalorinin yüzde 50-60'ı karbonhidrat, yüzde 15'i protein ve yüzde 25-35'i yağ olacak şekilde 12 haftalık zayıflama diyeti uygulanmıştır. Vücut analizleri yapılmış, bel çevreleri ölçülmüştür. Üç günlük besin tüketim kaydı alınmıştır. Diyet öncesi ve sonrası hastaların karaciğerlerindeki yağlanma ve fibrozis şiddeti değerlendirilmiştir. Hastalardan diyet öncesi ve sonrasında biyokimyasal parametrelerindeki değişimler saptanmıştır. Katılımcıların 27'si kadın, 13'ü erkek olup, 40 kişidir. Araştırmamızda kadınlarda karaciğer yağlanma şiddeti ile vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ) ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir ($p<0,05$). Kadınlarda vücut ağırlığı azaldıkça karaciğer yağlanma şiddeti yüzde 27,1 oranında azalmıştır. Beden kütle indeksi azaldıkça karaciğer yağlanma şiddeti yüzde 28,4 oranında azalmakta ve bel çevresi azaldıkça karaciğer yağlanma şiddeti yüzde 28,4 oranında azalmıştır. Kadınlarda karaciğer fibrozis düzeyi ile insülin, HbA1c ve AST arasında istatistik anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir ($p<0,05$). Kadınlarda insülin azaldıkça karaciğer fibrozis düzeyi yüzde 26,8 oranında azalmıştır. HbA1c değeri azaldıkça karaciğer fibrozis düzeyi yüzde 37,0 oranında azalmıştır. AST azaldıkça karaciğer fibrozis düzeyi yüzde 31,8 oranında azalmıştır. Ağırlık kaybı ile NAFLD hastalarında iyileşme olmuştur. Karaciğer fibrozisinde iyileşme için daha uzun süreli ağırlık kaybı gerektiği düşünülmüştür. Amerikan Gastroenteroloji Birliği'ne (AGA) göre; temel kilo kaybı yüzde 3-5 oranında steatozu iyileştirmek için gereklidir, ancak nekroinflamasyon mevcut olduğunda daha büyük bir kayıp (>yüzde 10) gerekmektedir. Karaciğerdeki iltihaplanmayı hafifletmek için 6 ay boyunca yüzde 10'luk bir kayıp kademeli olarak sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Yağlı Karaciğer, Obezite, Diyet, Fibroscan, Fibrozis

ABSTRACT

EFFECT OF STANDARD DIET ON WEIGHT CONTROL IN OBESE INDIVIDUALS WITH ALCOHOL-FREE FATTY LIVER DISEASE

Şerife Büşra Ersoy

Nutrition and Dietetics Master Thesis

Thesis supervisor: Dr. Hakan GÜVELİ

September, 2019, 67 Page

The aim of this study was to evaluate the effect of standard diet on weight control in 33-74 year old non-alcoholic, obese individuals with fatty liver disease (NAFLD) who applied to Marmara University Gastroenterology Institute in Istanbul. A questionnaire consisting of 22 questions was applied to individuals. Patients were given a 12-week slimming diet with 50-60 percent of total calories being carbohydrate, 15 percent protein and 25-35 percent fat. Body analyzes were performed and waist circumference was measured. 3-day food consumption was recorded from the patients. Fatty and fibrosis severity in the liver of patients before and after diet were evaluated. Changes in biochemical parameters were determined before and after diet. 40 volunteers participated in the study. 27 of the participants were female and 13 were male. In our study, a statistically significant positive correlation was found between the severity of liver fat in women and body weight, BMI and waist circumference ($p < 0.05$). As the body weight decreased in women, the severity of liver fat decreased by 27.1 percent. As the BMI decreases, the severity of liver fat decreases by 28.4 percent. Finally, as the waist circumference decreases, the severity of liver fat decreases by 28.4 percent. A statistically significant positive correlation was found between liver fibrosis level and insulin, HbA1c and AST in women ($p < 0.05$). As the insulin decreased in women, the level of liver fibrosis decreased by 26.8 percent. As HbA1c decreases, liver fibrosis level decreases by 37.0 percent. As AST decreases, the level of liver fibrosis decreases by 31.8 percent. NAFLD decreased with weight loss. NAFLD decreased with weight loss. Longer weight loss was thought to be necessary for recovery of liver fibrosis. According to the American Association of Gastroenterology (AGA); basic weight loss is necessary to improve steatosis by 3-5 percent, but a greater loss (> 10 percent) is required when necroinflammation is present. To alleviate inflammation in the liver, a 10 percent loss should be progressively achieved for 6 months.

Keywords: Fatty Liver, Obesity, Diet, Fibroscan, Fibrosis

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TABLOLAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR TARAMASI.....	3
2.1 TANIM	3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3 PATOGENEZ	5
2.3.1 Çoklu vuruş hipotezi	6
2.4 TANI.....	10
2.5 NAFLD İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR	12
2.5.1 İnsülin Direnci ve Diyabet	12
2.5.2 Obezite	13
2.5.3 Metabolik Sendrom.....	13
2.5.4 Kardiovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon	15
2.5.5 Kanser.....	17
2.6 TEDAVİ.....	17
2.6.1 Ağırlık kaybı ve Yaşam Değişikliği Tedavisi.....	20
2.6.2 NAFLD’da Fiziksel Aktivitenin Rolü	20
2.6.3 İlaç Tedavisi	21
2.6.4 Beslenme Tedavisi	21
2.6.4.1.6 Probiyotik	29

3. VERİ VE YÖNTEM	35
3.1 Araştırmanın Amacı ve Tipi	35
3.2 Evren ve Örneklem Seçimi	35
3.3 Araştırma Verilerinin Toplanması	35
3.3.1 İstatistiksel Değerlendirme	36
3.3.2 Karaciğer Yağlanma Şiddeti ve Karaciğer Fibrozis Düzeyinin Belirlenmesi	36
3.3.3 Antropometrik Ölçümler	37
3.4 Araştırma Etiği.....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1 Örneklem Yönelik Güç Analizi (Power Analizi)	39
4.2 Diyet Öncesi Hastadan Alınan Üç Günlük Besin Tüketim Kayıt Sonuçları..	44
4.2.1 Makrobesin Tüketimi	44
4.3 Kadın ve Erkek Hastalarda Antropometrik Ölçümler, Karaciğer Yağlanma Şiddeti, Karaciğer Fibrozis Düzeyi ve Biyokimyasal Parametrelerin Diyet Öncesi ve Diyet Sonrası Sonuçları.....	46
4.4 Korelasyon sonuçları.....	49
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
6.1 Sonuçlar.....	65
6.2 Öneriler	66
KAYNAKÇA.....	68

TABLULAR

Tablo 2. 1: Hastalığın histopalojik olarak değerlendirilmesinde kullanılan sistem	8
Tablo 2.2: Metabolik sendrom tanı kriterleri.....	14
Tablo 2. 3: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında beslenme önerileri	21
Tablo 2. 4: Klavuzlara göre NAFLD’de beslenme önerileri.....	22
Tablo 3. 1: Yetişkinlerde BKİ kriterleri.....	33
Tablo 4. 1: Demografik veriler	40
Tablo 4. 2: Sosyo-demografik veriler	41
Tablo 4. 3: Beslenme eğitimi	42
Tablo 4. 4: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilgili genel sorular	42
Tablo 4. 5: Beslenme alışkanlıkları	43
Tablo 4. 6: Diyet öncesi makro besin ögesi alımı	44
Tablo 4. 7: Diyet öncesi mikro besin ögesi alımı	45
Tablo 4. 8: Kadın ve erkek hastaların diyet öncesi ve diyet sonrası antropometrik verileri, karaciğer yağlanma şiddeti ve karaciğer fibrozis düzeyi sonuçları	47
Tablo 4. 9: Diyet öncesi ve diyet sonrası biyokimyasal parametreler	49
Tablo 4.10: Cinsiyete göre karaciğer yağlanma şiddeti ile antropometrik veriler ve karaciğer fibrozis düzeyi arasındaki ilişki.....	50
Tablo 4. 11: Cinsiyete göre karaciğer yağlanma şiddeti ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki	50
Tablo 4. 12: Cinsiyete göre karaciğer fibrozis düzeyi ile antropometrik veriler ve karaciğer yağlanma şiddeti ilişkisi.....	51
Tablo 4.13: Cinsiyete göre karaciğer fibrozis düzeyi ile biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişki	52

Tablo 4.14: Cinsiyete göre AST ile antropometrik veriler, karaciğer yağlanma şiddeti ve karaciğer fibrozis düzeyi arasındaki ilişki.....	53
Tablo 4. 15: Cinsiyete göre AST ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki	54
Tablo 4. 16: Cinsiyete göre ALT ile antropometrik veriler, karaciğer yağlanma şiddeti ve karaciğer fibrozis düzeyi arasındaki ilişki.....	55
Tablo 4. 17: Cinsiyete göre ALT ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki	56
Tablo 4.18: Cinsiyete göre GGT ile antropometrik veriler, karaciğer yağlanma şiddeti ve karaciğer fibrozis düzeyi arasındaki ilişki	57
Tablo 4. 19: Cinsiyete göre GGT ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki	58

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: NAFLD tahmini prevalansı	5
Şekil 2. 2: Çoklu vuruş hipotezi	7
Şekil 2. 3: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezi.....	9
Şekil 2. 4: Obezite ve inflamasyon ilişkisi	10
Şekil 2. 5: NAFLD için risk faktörleri	12
Şekil 2. 6: Hipertansiyon ile NAFLD gelişimi.....	16
Şekil 2. 7: NAFLD'nın yaşam tarzı tedavisinde davranış terapisi için pratik bir rehber	19
Şekil 2. 8: Periferik insülin direnci ve yağlı karaciğerde	25
Şekil 2.9: Periferik insülin direnci ve yağlı karaciğerde yağ metabolizması	26
Şekil 2. 10: Diyet yağının IHTG seviyelerine ve IR'ye etkisi	27
Şekil 2. 11: Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının iyileşmesini sağlayan prebiyotik, probiyotik ve simbiyotik tedavilerin etkisinin özeti	30

KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
AGA	: Amerikan Gastroenteroloji Derneği
AKŞ	:Açlık Kan Şekeri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AP	: Alkalen Fosfataz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BKI	: Beden Kütle İndeksi
BM	: Birleşmiş Milletler
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAP	: Kontrollü attenüasyon parametresi
CE	: Kolesterol Esterleri
CRP	: C Reaktif Protein
DHA	: Deikosaheptaenoik Asit
DM	: Diabetes Mellitus
DNL	: De Novo Lipogenez
DÖ	: Diyet Öncesi
DS	: Diyet Sonrası
EASL	: Avrupa Karaciğer Araştırma Derneği
EGCG	: Epigallokateşin Gallat
EPA	: Eikosapentaenoik Asit
ER	: Endoplazmik Retikulum
FFA	: Serbest Yağ Asiti
FOS	: Fruktooligosakkarit
FoxO1	: Forkhead box protein O1
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HbA1C	: Hemoglobin A1C
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HepG2	: Hepatoblastoma
HSC	: Hepatik Stellat Hücreleri

HOMA-B	: Homestatik Model Değerlendirme Beta Hücresi
HOMA-IR	: Homeostatik Değerlendirme Modeli - İnsülin Direnci
IGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
IHTG	: İntrahepatik Trigliserit
IL-1B	: İnterlökin 1 Beta
IL-6	: İnterlökin 6
IS	: İnsülin Duyarlılığı
IR	: İnsülin Direnci
JNK	: Jun N-Terminal Kinaz
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LpL	: Lipoprotein Lipaz
LPS	: Lipopolisakkarit
MCP-1	: Monosit Kemotatik Protein-1
MR	: Manyetik Rezonans
MS	: Metabolik Sendrom
NAFLD	: Non-alcoholic fatty liver disease
NASH	: Nonalkolik Steatohepatit
NAFLD	: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NCEP ATP III	: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NF-Kβ	: Nükleer Faktör Kappa Beta
NHANES III	: Ulusal Sağlık Ve Beslenme İnceleme Anketi III
NK	: Doğal öldürücü
Nrf2	: Nükleer Faktör Eritroid İlişkili Faktör 2
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PD	: Prediyabet
PNPLA3	: Ptatin Benzeri Fosfolipaz Domaini 3
PPAR	: Peroksizom Proliferatör Aktive edilmiş Reseptör
PUFA	: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
RAR	: Retinoik Asit Reseptörü
RBP4	: Retinol Bağlayıcı Protein 4
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri

PI3K	: Fosfatidilinositol 3-kinaz
RXR	: Retinoid X Reseptörü
SCFA	: Kısa Zincirli Yağ Asitleri
SWE	: Makaslama Dalga Elastografisi
TE	: Geçici Elestografi
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TG	: Trigliserit
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TLR4	: Toll-Like Reseptörleri 4
TM6SF2	: Transmembran 6 Süperfamilya Üyesi 2
TNF- α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
UPR	: Katlanmamış Protein Yanıtı
USG	: Ultrasonografi
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	: World Health Organization

1. GİRİŞ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), aşırı alkol alımı olmaksızın hepatositlerde patolojik bir lipid birikimi (karaciğer ağırlığının yüzde 5'inden daha fazla lipid birikimi) olarak isimlendirilmektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünya genelinde kronik karaciğer hastalığının ana nedenidir (Elgebaly ve diğ. 2017, ss.59-67) (Zhou ve diğ. 2016) (Chachay ve diğ. 2014, ss.103-2092). Aşırı alkol tüketimine bağlı olmayan karaciğer yağlanması, NAFLD spektrumu karaciğer enzim yüksekliğinin eşlik ettiği veya etmediği basit steatozu, hafif inflamasyonlu steatozu, inflamasyon ve değişen derecelerde karaciğer fibrozis düzeyiile birlikte olan steatozu içermektedir. Bunların arasından, artan balonlaşmış hepatosit ve fibrozisin histopatolojik özellikleriyle birlikte olan NAFLD'nin daha ciddi formları alkole bağlı olmayan steatohepatit (non alkolik steatohepatitis (NASH)) olarak tanımlanmaktadır (Elgebaly ve diğ. 2017, ss. 59-67) (Ferraioli ve diğ. 2017, s.61) (Le ve diğ. 2017, ss.1-13) (Naderian ve diğ. 2017, s.211). Yüksek transaminaz seviyelerine sahip hastaların erken teşhis edilmesi, daha bilinçli bir yaklaşım ve sürmekte olan metabolik sendrom (MS) epidemisi nedeniyle NAFLD, hepatoloji kliniklerine sık başvuru nedenlerinden biri haline gelmiştir (Li ve diğ. 2017, ss.905-911).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yaklaşık yüzde 24'e ulaşan ve tüm dünyada obezitenin artmasıyla prevalansının yükselmesi beklenen NAFLD, hepatik bir bozukluktur (Ogawa ve Karacaer 2016, ss.355-360). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirilen çalışmalarda, NAFLD olan hastaların yüzde 40 kadarında ilerlemiş karaciğer fibrozis düzeyiye belli bir oranında karaciğer biyopsisinde siroz saptandığı ifade edilmektedir (Nam ve diğ. 2016, ss.239-247) (Zhou ve diğ. 2016). NAFLD MS'nin ana bileşenleri olan dislipidemi, obezite ve insülin rezistansı (IR) ile ilişkilidir (Okur ve diğ. 2016, ss.7-111).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve buna bağlı komorbiditeyi tedavi etmek için multidisipliner bir yaklaşım çok kritiktir (Cheung ve Sanyal 2010, ss.202-208).Halen NAFLD hastalarının tedavisinde kanıtlanmış güvenli ve etkili bir tedavi yoktur (Promrat ve diğ. 2010, ss.9-121). Amerikan Gastroenteroloji Birliği'ne (AGA) göre; temel kilo kaybı yüzde 3-5 oranında steatozu iyileştirmek için gereklidir ancak

nekroinflamasyon mevcut olduğunda daha büyük bir kayıp (>yüzde 10) gerekmektedir (Chalasanı ve diğ. 2012, ss.2005-2023). Yaşam tarzı değişiklikleri, enerji tktminin artması ve kalori alımının azaltılması hedefiyle, herhangi bir tedavi planının temelini oluşturmalıdır (Hsu ve diğ. 2017, ss.65-253). Ağırlık kaybı, en yaygın uygulanan tedavi stratejisi olmakla birlikte, çoğunluğun başarması ve / veya sürdürmesi zordur. Ayrıca, bu hastaların beslenme yönetimine rehberlik etmek için kanıta dayalı diyet nerileri bulunmamaktadır (Elena ve diğ. 2016, ss.1-7). Obezite, dislipidemi, IR ve glisemik kontrol de dahil olmak üzere hastaların metabolik profilini iyileştirmeyi amaçlayan müdahaleler önerilmektedir (Krawczyk ve diğ. 2010, ss.695-708). Diyet müdahalesinin, randomize kontrollü çalışmalarda NAFLD'yi iyileştirdiği gösterilmiştir (Promrat ve diğ. 2010, ss.9-121) (Harrison ve diğ. 2009, ss.6-80). Araştırmamız alkole bağlı olmayan, yağlı karaciğer hastalığı bulunan obez bireylerde ağırlık kontrolünde standart diyetin etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

2. LİTERATÜR TARAMASI

2.1 TANIM

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), aşırı alkol alımı olmaksızın hepatositlerde patolojik bir lipid birikimi (karaciğer ağırlığının yüzde 5'inden daha fazla lipid birikimi) olarak isimlendirilmektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünya genelinde kronik karaciğer hastalığının ana nedenidir (Elgebaly ve diğ. 2017, ss.59-67) (Zhou ve diğ. 2016) (Chachay ve diğ. 2014, ss.103-2092). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), hem yetişkinlerde hem de çocuklarda MS gibi önemli sağlık sorunlarına neden olan klinikopatolojik bir durumdur (Okur ve Karacaer 2016, ss.7-111). Klinik seyri inflamasyonla seyreden NAFLD, NASH'den progresyon göstererek siroza ve hepatoselüler karsinom (HCC) geniş bir spekturuma kadar seyredebilir (Le ve diğ. 2017, ss.1-13) (Choi ve diğ. 2014, ss.1169-1176) (Zhou ve diğ. 2016). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), HCC gelişiminin ikinci en sık görülen sebebi ve aynı zamanda karaciğer transplantasyonunda ikinci en sık endikasyonudur (Federico ve diğ. 2016, ss.4731-4741). Yakın bir gelecekte karaciğer transplantasyonu, NAFLD endikasyonunda 1. sırayı oluşturacağı düşünülmektedir (Federico ve diğ. 2016, ss.4731-4741). Obezite, IR, hipertansiyon ve dislipidemi de dahil olmak üzere birçok metabolik bozukluk NAFLD oluşumunda kilit patojenik faktörlerdir (Le ve diğ. 2017, ss.1-13) (Choi ve diğ. 2014, ss.1169-1176). Metabolik sendrom (MS) bileşenleri özellikle de visseral obezite ile NAFLD yakından ilişkilidir (Fazel ve diğ. 2016, ss.1017-1025).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

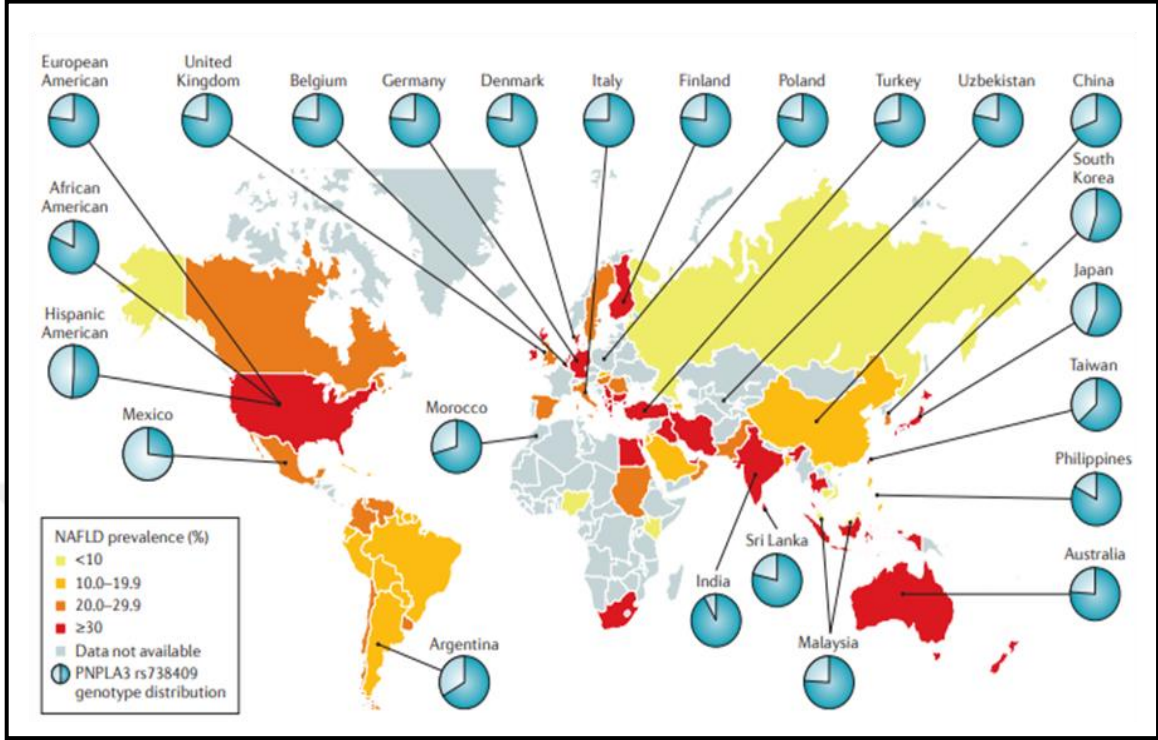
Obezite, Tip 2 Diyabet (Tip 2 DM) ve MS prevalansı ile paralel olarak NAFLD sıklığı artmaktadır (Le ve diğ. 2017, ss.1-13) (Naderian ve diğ. 2017, s.211). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), çoğu hastada asemptomatiktir (Elgebaly ve diğ. 2017, ss.59-67). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) insidans oranları hakkında kesin bir bilgi mevcut değildir (Fazel ve diğ. 2016, ss.1017-1025).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), insidansı ve / veya prevalansı büyük ölçüde önemsenmemiştir (Federico ve diğ. 2016). Bunun nedeni kısmen NAFLD 'ın tesadüfen keşfedilen sessiz bir hastalık olması gerçeğidir (Fazel ve diğ. 2016, ss.1017-

1025). Kuzey Amerika'da NAFLD sıklığı yüzde 27 ila yüzde 34 arasında iken, NASH prevalansı yüzde 3 ila yüzde 5 arasındadır (Federico ve diğ. 2016, ss.4731-4741). Bununla birlikte, yüksek riskli nüfus gruplarını göz önüne alırsak, bu alanlarda NAFLD sıklığı ciddi oranda artar, obez kişilerde yüzde 75-92, diyabetiklerde ise yüzde 60-70 artar (Federico ve diğ. 2016, ss.4731-4741). Türkiye'de NAFLD prevalansı erişkinlerde yüzde 19.8'den yüzde 42'ye, çocuklarda yüzde 6'dan yüzde 11.8'e kadar değişmektedir (Okur ve Karacaer 2016, ss.7-111). Bununla birlikte, MS'li hastalarda yaygınlığı belirgin şekilde daha yüksektir ve yüzde 69.94'e yükselmektedir (Okur ve Karacaer 2016, ss.7-111). Türkiye'de sağlıklı bireylerde NAFLD sıklığı üzerine yayınlanmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (Okur ve Karacaer 2016, ss.7-111). Anormal karaciğer testleri, sanayileşmiş ülkelerde NAFLD'nin en sık sebebi olmuştur (Argo ve Caldwell 2009, ss.1370-1373) (Browning ve diğ. 2004, ss.95-1387).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) şu anda özellikle batı ülkelerinde en çok görülen karaciğer hastalığıdır (Browning ve diğ. 2004, ss.95-1387). Hastaların çoğu obez ve diyabetiktir (Kang ve diğ. 2006, ss.53-2247) ve bazı durumlarda besin faktörleri, bazı ilaçların kullanımı, metabolik sebepler, enfeksiyonlar ve toksinlere maruz kalma gibi bazı durumlarda yüzde 88'e kadar değişebilir (Angulo 2007, ss.57-63). Şekil 2.1 'de NAFLD tahmini prevalansı gösterilmektedir. Türkiye'de, Almanya'da, Avrupalı Amerikalılarda, İspanyol Amerikalılarda, Afrikalı Amerikalılarda ve Avusturalya'da vs. prevalans oranı \geq yüzde 30'dur. Meksika'da İtalya'da vs prevalans oranı yüzde 20-29,9 arasındadır. Çin, Arjantin vs prevalans oranı yüzde 10,0-19,9 arasındadır.

Şekil 2.1: NAFLD tahmini prevalansı



Kaynak: Younoss, Z., Anstee, Q.M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., Bugianesi, E., 2018. Global burden of NAFLD and NASH : trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 15(1), pp. 11-20

2.3 PATOGENEZ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) yüksek prevalansına rağmen, etkilenen hastaların sadece küçük bir azınlığı inflamasyon ardından fibroz ve kronik karaciğer hastalığı geliştirirken, çoğu sadece basit steatoz sergilemektedir. Bu nedenle NAFLD ve NASH gelişiminin altında yatan mekanizmaların tam olarak anlaşılması son derece önemlidir; bu alandaki ilerlemelere rağmen, NAFLD'nin patogenezi hakkında bilgi hala eksiktir (Torres ve diğ. 2012, ss. 6-540).

“İki vuruşlu” (*two hit*) hipotezi, NAFLD’de meydana gelen çeşitli moleküler ve metabolik değişiklikleri açıklamak için yetersiz olduğundan artık modası geçmiş durumdadır. “Çoklu vuruş” (*multi hit*) hipotezi, NAFLD'yi indüklemek için genetik olarak önceden belirlenmiş konular üzerinde birlikte hareket eden çoklu mekanizmaları

dikkate almaktadır ve NAFLD patogenezinin daha doğru bir açıklamasını sağlamaktadır (Torres ve diğ. 2012, ss.6-540).

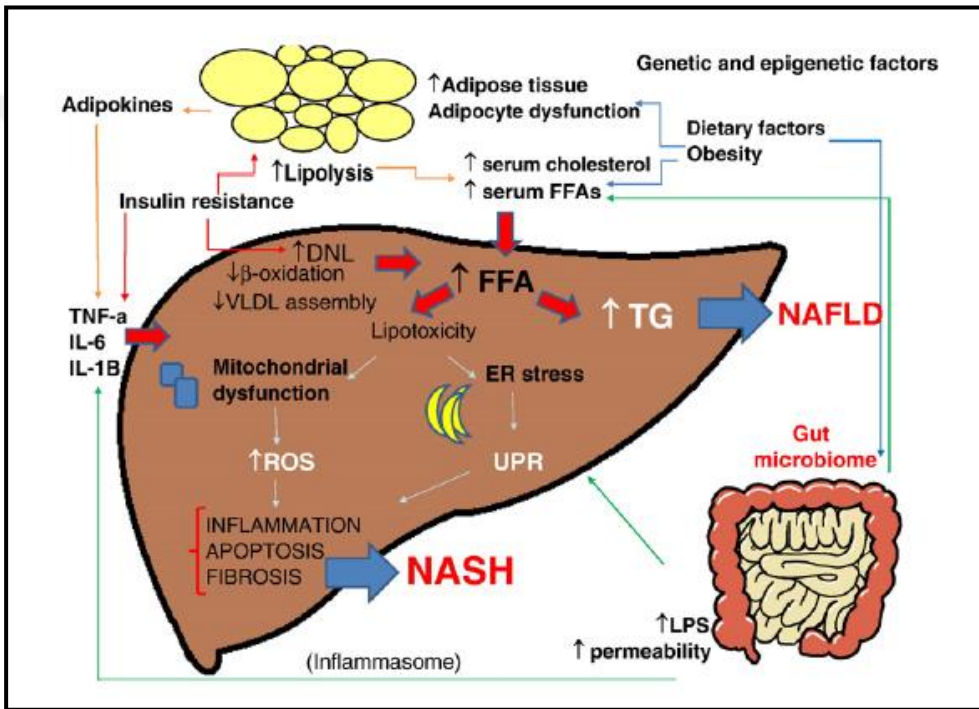
Bu tür vuruşlar; insülin direnci, yağ dokusundan salgılanan hormonlar, beslenme faktörleri, bağırsak mikrobiyotası ve genetik ve epigenetik faktörleri içerir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)'nin gelişimi ve ilerlemesi için temel mekanizma karmaşık ve çok faktörlüdür. Başlangıçta "iki vuruş hipotezi" ni başlatan farklı teoriler formüle edilmiştir. Buna göre, sedanter yaşam tarzı, yüksek yağ diyeti, obezite ve insülin direncine bağlı hepatik lipid birikimi, ilk vuruş görevi görür, karaciğeri “ikinci vuruş” gibi hareket eden mekanizmalara karşı duyarlı hale getirir (Torres ve diğ. 2012, ss.6-540).“İkinci vuruş” inflamatuvar kaskadları ve fibrojenezi aktive eder (Buzzetti ve diğ. 2016, ss.1038-1048). Bu, iltihaplanma ve fibrozu başlatmak için ikinci bir mekanizmanın gerekli olduğu artmış hepatik lipid birikimi ile karakterize edilen leptin eksikliği olan ob / ob fareler gibi obez hayvan modelleriyle desteklenmiştir (Peverill ve diğ. 2014, ss.638-8591). Bununla birlikte, bu görüşün genetik olarak önceden belirlenmiş bireylerde sinerjik olarak etki eden çoklu paralel faktörlerin hastalığın gelişimi ve ilerlemesine katıldığı, insan NAFLD'sinin karmaşıklığını tekrar özetlemek için çok basit olduğu açıkça ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak, çoklu vuruş hipotezi şimdi NAFLD'nin ilerlemesi için eski tarihli iki vuruş hipotezinin yerini almıştır. (Buzzetti ve diğ. 2016, ss.1038-1048).

2.3.1 Çoklu vuruş hipotezi

Diyet ve çevresel faktörler, obezite ile birlikte, serum yağ seviyelerinin (FFA'lar ve kolesterolün) yükselmesine, insülin direncinin, adiposit proliferasyonunun ve fonksiyon bozukluğunun gelişmesine ve bağırsakta mikrobiyomda değişikliklere yol açmaktadır. İnsülin direnci, adipoz dokusunu kötüleştiren adipoz doku üzerinde etki eder, lipolizi ve adipokinlerin ve TNF-a ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikler; Karaciğerde, insülin direnci DNL'yi yükseltir. Yukarıdaki işlemlerden ve bağırsak mikrobiyosunun değişmiş bir aktivitesinden türetilen artmış hepatik FFA akısı iki farklı duruma neden olur: trigliseritlerin (TG) sentezlenmesi ve birikmesi, yağ asitleri, serbest kolesterol ve diğer lipid metabolitlerinin 'toksik' seviyeleri oksidatif stres ile birlikte mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna ve ROS ve ER stresinin katlanmamış protein yanıtı (UPR) aktivasyonu ile üretilmesine neden olur, hepsi hepatik iltihaplanmaya

neden olur. Ayrıca, ince bağırsak geçirgenliği, lipopolisakkarit (LPS) gibi iltihaplanma ve ER stresinin aktivasyonuna ve pro-enflamatuar sitokinlerin salınmasına katkıda bulunan artmış dolaşımdaki molekül seviyeleri ile artırılabilir. Genetik faktörler veya epigenetik modifikasyonlar, hepatosit yağ içeriğini, enzimatik süreçleri ve karaciğer enflamatuar ortamını etkiler, böylece enflamasyona ve fibrozise (NASH) ilerleme veya stabil bir hastalık aşamasında (NAFLD) kalıcılık riskini etkiler. (Buzzetti ve diğ. 2016, ss.1038-1048). Çoklu vuruş hipotezi Şekil 2.2’de gösterilmektedir.

Şekil 2. 2: Çoklu vuruş hipotezi



Kaynak: Buzzetti, E., Pinzani, M. A., Tsochatzis, E., 2016. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism clinical and experimental* 65, pp. 1038-1048.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), hepatik TG üretimi ile tüketimi arasındaki dengesizliğin bir sonucudur (Hsu ve diğ. 2017, ss.65-253). Hepatik FFA birikimi lipotoksiste, hepatik inflamasyon, oksidatif stres, aktif apoptotik yollar ve hepatik fibrogenezise yol açar (Rinella 2015, ss.65-66). Yağ dokusu, FFA yükünü, IR’yi ve doku hasarını kötüleştiren önemli katkıda bulunan hormon kaynağı (leptin ve adiponektin gibi) veya sitokinler (TNF-α ve IL-6) şeklini alır (Choi ve Diehl 2005, ss.7-

705). Yağ türevi TNF- α 'nın artmış karaciğer maruziyeti adiponektini inhibe edebilir ve steatoz, oksidatif stres ve hepatik inflamasyon ve apoptozu teşvik edebilir (Garg ve diğ. 2003, ss.92-487). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), basit hepatik steatozdan, lipotoksisite, hepatosellüler balonlaşma ve inflamasyon ile karakterize olan ve NASH'ye kadar spektrumda değişiklik gösterebilir ve siroza kadar ilerleyebilir (Hsu ve diğ. 2017, ss.65-253). Tablo 2.1'de hastalığın histopatolojik olarak değerlendirilmesinde kullanılan sistemler verilmiştir.

Tablo 2. 1: Hastalığın histopatolojik olarak değerlendirilmesinde kullanılan sistem

A. Grade	Steatozis	Hepatositlerde balonlaşma	İnflamasyon derecesi
1	<33%	Minimal	Hafif
2	33%-66%	Mevcut	İlımlı (orta)
3	>66%	belirgin	Portal ılımlı, lobuler ılımlı
B. Stage	Fibrozis		
1	Perisinüzoidal		
2	Perisinüzoidal ve portal/periportal		
3	Köprüleşen septalar		
4	Yaygın köprüleşme fibrozisi, siroz		

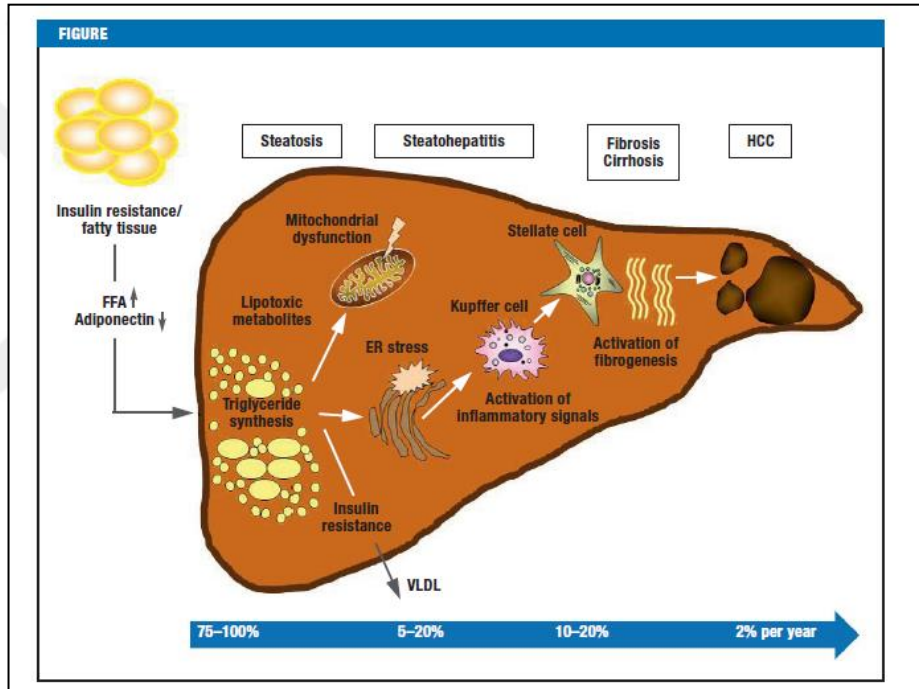
Kaynak: Brunt, E.M., Elizabeth, M., 2001. Nonalcoholic steatohepatit: Definition and pathology. *Seminars In Liver Disease*.21, pp.3-16

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)'nin patogeneğinde IR, oksidatif stres ve inflamatuvar kaskadı ve genetik önemli bir rol oynamaktadır (Cheung ve Sanyal 2010, ss.202-208) (Weib ve diğ. 2014, ss.52-447). Birçok teoriye göre steatohepatitinin ilk basamağı, IR bağlamında hiperinsülinemidir. Bu durum karaciğer tarafından absorbe edilen adipositlerden ve miyositlerden yağ asitlerinin serbest bırakılmasına yol açmaktadır ve yağ asitleri karaciğerde birikerek yağlanmaya neden olmaktadır. Bu ilk basamağın ardından hepatositler, Kupffer hücreleri, adipositler, inflamatuvar mediyatörler ve oksijen radikalleri arasında karmaşık bir dizi etkileşim gerçekleşmektedir. Sonuç steatohepatittir. FFA, mitokondri, peroksizomlar ve

mikrozomlar içerisinde okside olur. Kronik inflamasyon, hepatositik hasara ve uzun vadede fibroz ve siroza neden olur. İnflamasyonda enflamatuar mediatörler TNF- α ve interlökin 1 beta (IL-1 β) yanı sıra adiponektin (yağ asidi oksidasyonunu azaltan ve hepatik glikoneogenezi inhibe eden adipositlerden bir hormondur) önemlidir.

Hepatoselüler karsinom (HCC) yılda yaklaşık yüzde 2 oranında görülür ve kanser de sirozlu olmayan bir karaciğerde gelişebilir. NAFLD'nin patogenezi ve doğal klinik şekli şekil 2.3'de gösterilmektedir (Weib ve diğ. 2014, ss.52-447).

Şekil 2. 3: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezi ve doğal klinik şekli



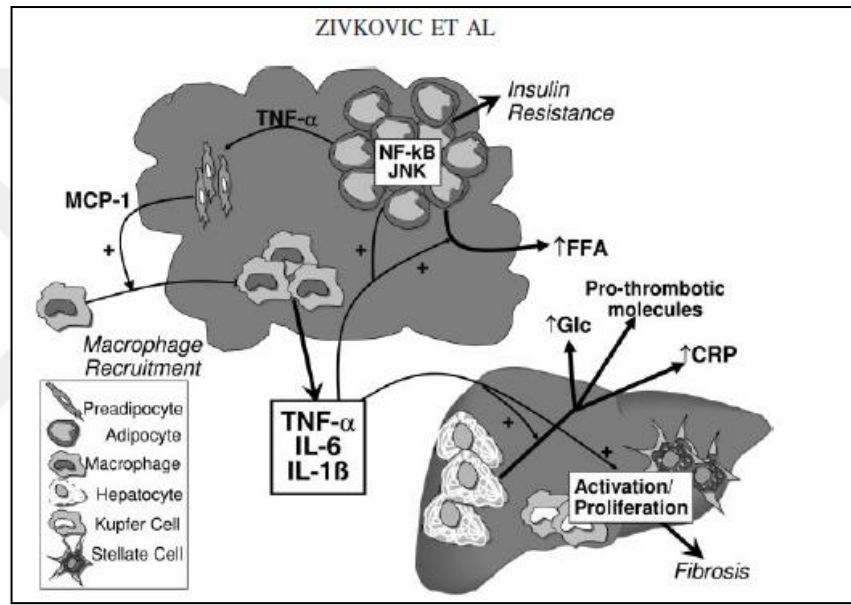
Kaynak: Weib, J., Rau, M., Geier, A., 2014. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Medicine*. Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int. 111, pp. 447–52.

Obez bireylerde adipositler ve preadipositler tarafından monosit kemotatik protein-1 (MCP-1) salınımını uyaran proinflamatuvar sitokin TNF- α salgılanır. TNF- α 'nın yanında IL-6 ve IL-1b'de salgılanmaya başlar. Bu sitokinler sırasıyla hem adipositleri hem de karaciğeri etkiler. Adipositlerdeki sitokinler, Nükleer faktör kappa beta (NF-K β) ve Jun N-terminal kinazın (JNK) salınmasını uyarır ve bu hücreler IR'na yol açar. Karaciğerde hepatositler, fibrinojen, C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar moleküller, glikozun kan dolaşımına aşırı miktarda salınımı ve stellat ve Kupffer hücrelerinin aktivasyonu ve

çoğalmasi gibi protrombotik moleküller artar. Bu fibrozise neden olur (Zivkovic ve diğ. 2007, ss.285-300). Yağlı karaciğerde, insülinin hem glikoz hem de çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterol üretimini sınırlama kabiliyeti zayıflar.

Bu durum, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi ile sonuçlanır ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol konsantrasyonunun düşmesine neden olur (Suano ve diğ. 2008, ss.27-32). Şekil 2.4'de Obezite ve inflamasyon ilişkisi gösterilmektedir (Zivkovic ve diğ. 2007, ss.285-300).

Şekil 2. 4: Obezite ve inflamasyon ilişkisi



Kaynak: Zivkovic, A.M., German, J.B., Sanyal, A.J., 2007. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease1–3. *Am J Clin Nutr.* 86, pp. 285–300. Printed in USA. © 2007 American Society for Nutrition.

2.4 TANI

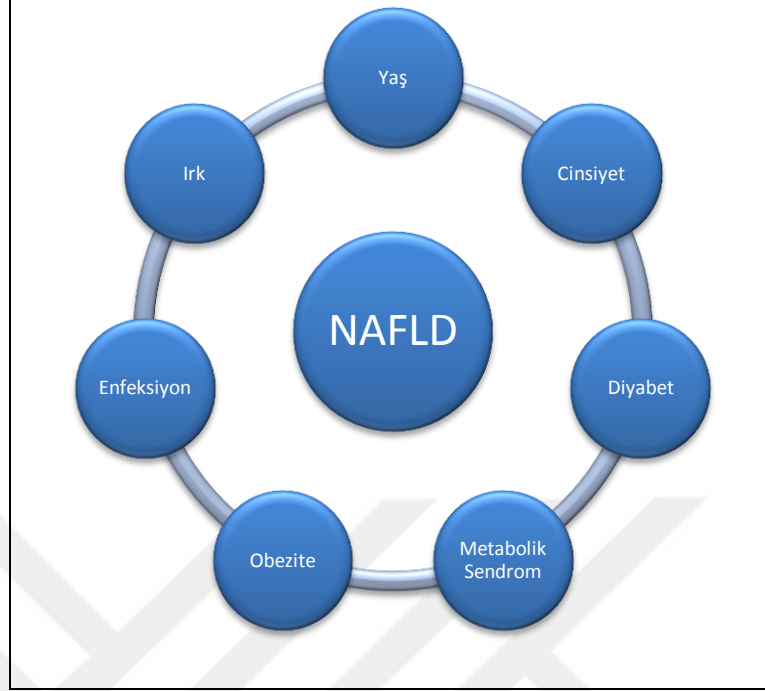
Karaciğer biyopsisi, karaciğer steatozunun değerlendirilmesi için referans standarttır, ancak prosedür invazivdir, örnek okumalarda intra gözlemciler arası değişkenlik de dahil olmak üzere çeşitli sınırlamaları vardır ve tarama amacı için veya hastaları takip etmek açısından objektif değildir (Ferraioli ve diğ. 2017, s.61). Ultrason (USG), karaciğer steatozunun noninvazif değerlendirilmesi için en yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir (Ferraioli ve diğ. 2017 s.61). Ultrason (USG), düşük maliyetli, kompakt ve portatif form faktörü sebebiyle bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik

rezonans görüntüleme (MR) ile karşılaştırıldığında gelişmiş karaciğer hastalıklarının noninvaziv karakterizasyonu için ideal bir teknolojidir (Ogawa ve diğ. 2016, ss.355-360). Kontrollü attenüasyon parametresi (CAP), karaciğer steatozunun invazif olmayan bir değerlendirmesi için bir yöntemdir (Ferraioli ve diğ. 2017, s.61). Yağ karaciğerde artan karaciğer dokusunu çaprazlayan USG ışınının zayıflatılmasını ölçer ve geçici elastografi cihazı tarafından alınan ultrason sinyalinin analiz ederek elde eder (Fibroscan 502 Touch, Echosens, Paris, France) (Garg R ve diğ. 2003, ss.92-487). Fibroscan, anlamlı fibrozlu hastaları belirlerken yüksek duyarlılığa sahiptir. Fibrozlu hastaları sınıflandırmaya ve daha yakından takip etmeye ve onları yönetmeye yardımcı olur (Younossi ve diğ. 2018, ss.11-20). Geçici elastografi (TE), karaciğer fibrozu tanısında önemli bir yöntem olan karaciğer sertliğini değerlendirmek için invazif olmayan bir yöntem olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Choi ve Diehl 2005, ss.7-702). Bu teknik, karaciğer parankimindeki mekanik itme ile oluşan elastik kesme dalgalarının hızını ölçer (Choi ve Diehl 2005, ss.7-702). Makaslama dalga elastografisi (SWE), karaciğer dokusu sertliğinin nicel bir tahmini sağlamak için bir kesme dalgasının hızını tahmin etmek için ABD sistemini kullanan umut verici bir tekniktir. Bazı çalışmalar, SWE'nin, NAFLD'li hastalarda ileri karaciğer fibrozis düzeyivarlığını veya yokluğunu değerlendirmek için umut verici bir yöntem olabileceğini göstermiştir (Promrat ve diğ. 2010, ss.9-121) (Harrison ve diğ. 2009, ss.6-80).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) hastalarında karaciğer enzimleri yükselebilir. NAFLD varlığı için ilk göstergeler karaciğer enzimlerinin hafif ve asemptomatik yükselmesini içerir. Bazı hastalar hafif derecede halsizlik, yorgunluk ve sağ üst kadranda rahatsızlığı ile başvurabilir (Ogawa ve diğ. 2016, ss.355-360).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve ilişkili karaciğer fibrozis düzeyiprevalansı yaşla birlikte artmaktadır (Sayiner ve diğ. 2016, ss.205-214). Özellikle orta yaş ve ileri yaş hastalığıdır, şu anda belirli bir cinsiyete yönelik herhangi bir öngörünün olup olmadığı konusunda genel bir görüş birliği bulunmamaktadır (Majumdar ve diğ. 2016, ss.26-33). Cinsiyetin, NAFLD'nin yaygınlığı ile ilişkisi hakkında çelişkili veriler vardır. Irk, bu risk faktöründe tartışmalıdır (Sayiner ve diğ. 2016 ss.205-214). Şekil 2.5'de NAFLD için risk faktörleri gösterilmektedir.

Şekil 2. 5: NAFLD için risk faktörleri



Kaynak: Sayiner, M., Koenig, A., Henry, L., Younossi, Z.M., 2016. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis.* 20, pp. 205–214. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.001>

2.5 NAFLD İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

2.5.1 İnsülin Direnci ve Diyabet

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), geleneksel olarak insülin direncinin ve metabolik sendromun hepatik tezahürü olarak kabul edilir (Oh ve diğ. 2008, ss.503-522) (Yılmaz 2012, ss. 815-823). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve Tip 2 DM arasındaki ilişki hala tam olarak bilinmemektedir. Tahmin edilen mekanizmalar oksidatif stres, IR ve karaciğer inflamasyonudur. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalarındaki hepatik lipit birikimi karaciğer metabolizmasında anormalliklere neden olarak, insülin sinyalizasyonunu bozmaktadır ve IR oluşturmaktadır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında karaciğerdeki yağ birikimi Tip 2 DM gelişme riskini 2 kat arttırmaktadır (Byrne ve Targher 2015, ss.47-64). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD); T2DM ile karmaşık ve çift yönlü, güçlü bir şekilde ilişkilidir (Anstee ve diğ.

2013, ss.330-344). Gerçekten de T2DM'nin NAFLD'nin başlangıcını ve ilerlemesini ilerletme potansiyeli vardır, aynı zamanda NAFLD'lı hastalar da T2DM vakası açısından artmış risk altındadır (Anstee ve diğ. 2013, ss.330-344).

2.5.2 Obezite

Karaciğer yağlanması çoğunlukla obezite ve IR ile ilişkilidir (Diamantopoulos ve diğ. 2006, ss.377-383). Yüksek beden kütle indeksi (BKI) veya visseral obezite ile tanımlanan obezite, NAFLD için kanıtlanmış bir risk faktörüdür. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalarının çoğu obez veya morbid obezdir ve hastalığa genellikle IR eşlik eder (Ferolla 2016, ss.159-179). Toplumlarda obezitenin sıklığı giderek arttığı için, obez çocuk ve adölesanların NAFLD olma riski artmaktadır. Obez olan hastaların yüzde 30'unda, yağlı karaciğer bulunur, morbid obez hastalarda ise bu oran yüzde 80'e kadar yükselmektedir (Saadeh 2007, ss.1-10). Obezite NAFLD ile korelasyon göstermesine rağmen, obezitesi olan tüm hastalarda NAFLD gelişmemektedir. Ulusal Sağlık Ve Beslenme İnceleme Anketi III'e (NHANES III) göre zayıf yetişkinlerin yüzde 7.4'ü ve aşırı kilolu/obez erişkinlerin yüzde 27.8'inde USG ile saptanabilen hepatik steatoz bulunmaktadır (Baidal ve Lavine 2016, s.323). Bazı obez bireyler metabolik olarak sağlıklı kalmakta ve NAFLD nonobezde gözlenmektedir (Yki ve Järvinen 2014, ss.901-910). Bu bireylerde, NAFLD, 3 veya transmembran 6 süperfamilya üyesi 2 içeren (TM6SF2) patatin benzeri fosfolipaz domaini (PNPLA3) gibi genlerdeki ortak genetik varyantlarla bağlantılıdır (Huang ve diğ. 2010, ss.7892-7897).

2.5.3 Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MS); viseral obezite, yüksek plazma glikozu, arteriyel hipertansiyon, yüksek TG ve düşük HDL düzeylerini içeren metabolik değişikliklerin oluşturduğu bir hastalıktır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), MS'li hastalarda sıklıkla görülmektedir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), MS riskini arttırabilir, bunun yanı sıra MS de NAFLD riskini ve şiddetini arttırabilir (Petta ve diğ. 2017, ss.1389-1396). Birbirine yakın patofizyolojik mekanizmaları ve risk faktörlerini gösterirler (Käräjämäki ve diğ. 2017, ss.55-63). Tablo 2.2 'de metabolik sendrom tanı kriterleri verilmiştir (Pokharel ve diğ. 2014, s.104).

Tablo 2.2: Metabolik sendrom tanı kriterleri

NCEP-ATP III (2001)	WHO (1998)
Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm)	Merkezi obezite (WHR: erkekler için > 0,90 ve kadınlar için > 0,85) ve / veya BKİ (> 30 kg / m ²)
Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl)	Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl)
Düşük HDL (erkeklerde <50 mg/dl, kadınlarda <40 mg/dl)	Düşük HDL-kolesterol, (erkekler için <35 mg / dl ve kadınlar için <39 mg / dl)
Hipertansiyon (≥130/85 mmHg)	Hipertansiyon (≥140/90 mmHg)
Açlık kan glukozu ≥100 mg/dl	Mikroalbuminüri Üriner albümin ≥20 µg / dak veya albumin-kreatinin oranı > 30 mg / g
Yukardakilerden 3 veya daha fazla komponent tanıyı koydurur	Yukardakilerden 2 veya daha fazla komponent tanıyı koydurur (Pokharel ve diğ. 2014).

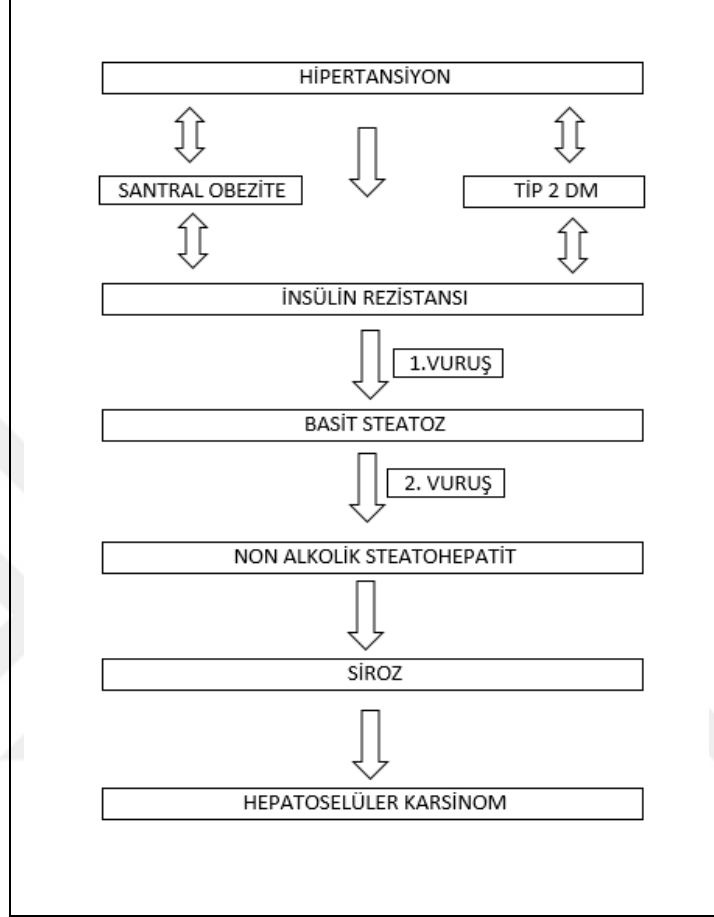
Metabolik sendrom (MS) kriterlerinin her birinin eklenmesi ile hepatik steatoz ile karşılaşma riski artmaktadır (Caceane 2012). Metabolik sendrom kriterlerinin NAFLD'li bireylerde olması; BKİ, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak NASH'ye ilerleme riskini yükseltir (Caceane 2012, ss.143-150). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) hastalarının yaklaşık yüzde 90'ında MS'nin birden fazla bileşeni bulunmaktadır ve bu oranın yüzde 33'ünde üç veya daha fazla bileşen bulunur (Almeda ve diğ. 2009, ss.18-24). Nonalkolik steatohepati (NASH)'nin gelişmesinde ve ilerlemesinde obezite, MS ve DM merkezi bir rol oynamaktadır (Hsu v diğ. 2017, ss.65-253).

2.5.4 Kardiovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)'ye sahip yetişkinler ve çocuklar, genellikle MS için tanısal kriterleri (örn Abdominal obezite, hipertansiyon, aterosklerotik dislipidemi) sağlarlar ve bu nedenle KVVH için birden fazla risk faktörüne sahiptirler (Targher ve diğ. 2010, ss.1341-1350).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında KVVH riski arttığı bununla birlikte HCC, siroz ve enfeksiyonlar dahil karaciğer spesifik mortalite riski arttığı da gösterilmiştir (Ekstedt ve diğ. 2015, ss.54-1547). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve KVVH'leri ilişkilendiren tahmini mekanizmalar, genişlemiş ve iltihaplı viseral yağ dokusundan kaynaklanabilir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), birkaç inflamatuvar, hemostatik ve oksidatif stres araçlarının sistemik salınımıyla veya NAFLD'nin IR ve aterosklerotik dislipidemiye katkısı yoluyla KVVH patogenezinde rol oynayabilir (Targher ve diğ. 2010, ss.1341-1350). Yağlı karaciğer kronik arter hastalığını önceden belirlemede önemli bir role sahiptir (Caceane 2012, ss.143-150). Esansiyel hipertansiyon, MS ve IR ile ilişkilidir, dolayısıyla yağlı karaciğer gelişiminde rol oynamaktadır (Brookes ve Cooper 2007, ss.264-270). Hipertansiyon ile NAFLD arasındaki karşılıklı ilişki Şekil 2.6'da gösterilmektedir.

Şekil 2. 6: Hipertansiyon ile NAFLD gelişimi arasındaki ilişki



Kaynak: Brookes, M.J., and Cooper, B.T., 2007. Hypertension and fatty liver: guilty by association?. *Journal of human hypertension*. 21(4), pp. 264-270.

Visseral obezite ve IR birbirini ile koreledir (Green ve Hodson 2014, ss.5018-5033). İnsülinin sempatik sinir sistemi aktivitesini santral etki ile stimüle ettiği ve bu şekilde vazodilatasyonu azalttığı ve hipertansiyona neden olduğu bilinmektedir (Byrne ve Targher 2015, ss.47-64). Ayrıca insülinin sodyum retansiyonuna ve anjiyotensin II aracılı aldosteron üretimine, vasküler yapı ve fonksiyon değişikliğine yol açıp, hipertansiyona predispozisyon oluşturabileceği gösterilmiştir (Hardy ve diğ. 2016 ss.451-496).

2.5.5 Kanser

Hepatoselüler karsinom (HCC), şu anda dünyadaki kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedeni olmasının yanı sıra en ölümcül kanser türlerinden biri olarak bilinmektedir (Torre ve diğ. 2015, ss.87-108). Kanseri ilerlemesinin önündeki en büyük engel olarak bağışıklık sistemi, kanserojen sırasında istila etmeden veya ilerlemeden önce tümör hücrelerini yok etme yeteneğine sahiptir (Su ve diğ. 2019, ss.22-29). Doğal bağışıklık tepkisinin temel bir bileşeni olan doğal öldürücü (NK) hücreler, karaciğerdeki bağışıklık fonksiyonunda önemli bir rol oynar ve viral enfeksiyonlara ve tümörlere karşı ilk bağışıklık savunması hattı olarak işlev görür (Waldhauer ve Steinle 2008, ss.43-5932). Doğal öldürücü (NK) hücrelerinin karaciğerde bol olduğu ve antihepatoma aktivitesi için gerekli olduğu belgelenmiştir (Ishiyama ve diğ. 2006, ss.72-362). Hepatoselüler karsinom (HCC)'e hücrelerine karşı NK sitotoksitesisi, anti-tümör immün tepkisinin başarısızlığına neden olabilecek HCC'de bozulmuştur (Su ve diğ. 2019, ss.22-29). Dahası, karaciğer NK hücrelerinin sayısı, HCC ilerlemesi sırasında da önemli ölçüde azalır ve HCC'li hastaların periferik kanındaki NK hücrelerinin azalması, HCC'nin kötü prognozu ile anlamlı şekilde ilişkilidir (Hoechst ve diğ. 2009, ss.799,807). Bu nedenle, NK hücrelerinin tümörlere karşı sitotoksitesinin artırılması umut verici bir immünoterapi yaklaşımı olabilir (Su ve diğ. 2019, ss.22-29). Nonalkolik steatohepatit (NASH) hastalarının karaciğer ile ilgili konulardaki mortalitesi artmıştır (Söderberg ve diğ. 2010, ss.595-602) (Rafiq ve diğ.2009, ss.8-234) (Dunn ve diğ. 2008, ss.71-2263) (Ekstedt ve diğ. 2006, ss. 73-865).

2.6 TEDAVİ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve buna bağlı komorbiditeyi tedavi etmek için multidisipliner bir yaklaşım çok kritiktir (Cheung ve Sanyal 2010, ss.202-208). Halen NAFLD hastalarının tedavisinde kanıtlanmış güvenli ve etkili bir tedavi yoktur (Promrat ve diğ. 2010, ss.9-121). Gelişmiş ölkelerde en sık görülen karaciğer hastalığı olan NAFLD, kanıtlanmış güvenli ve etkili farmakoterapi bulunmadığından yönetilmesinin zorluğunu sürdürmektedir (Elena ve diğ. 2016, ss.1-7) (Cheung ve Sanyal 2010, ss.202-208).

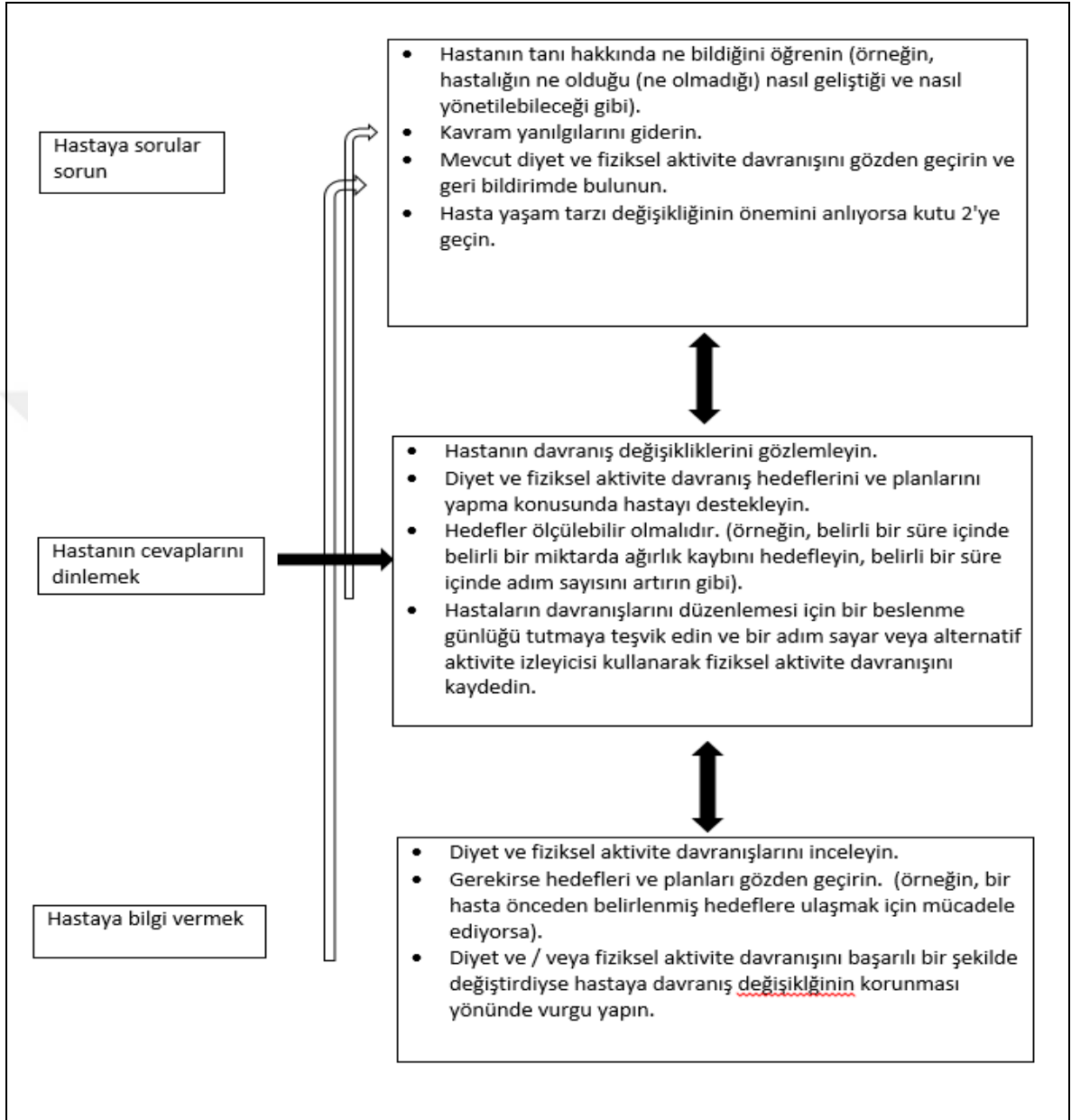
Amerikan Gastroenteroloji Birliği'ne (AGA) göre; temel kilo kaybı yüzde 3-5 oranında steatozu iyileştirmek için gereklidir ancak nekroinflamasyon mevcut olduğunda daha

büyük bir kayıp (>yüzde 10) gerekmektedir (Chalasanı ve diğ. 2012, ss.2005-2023). Ağırılık kaybı, en yaygın uygulanan tedavi stratejisi olmakla birlikte, çoğunluğun başarması ve / veya sürdürmesi zordur. Ayrıca, bu hastaların beslenme yönetimine rehberlik etmek için kanıta dayalı diyet önerileri bulunmamaktadır (Elena ve diğ. 2016, ss.1-7). Obezite, dislipidemi, IR ve glisemik kontrol de dahil olmak üzere hastaların metabolik profilini iyileştirmeyi amaçlayan müdahaleler önerilmektedir (Krawczyk ve diğ. 2010, ss.695-708).

Şekil 2.7’de NAFLD’nın yaşam tarzı tedavisinde davranış terapisi için pratik bir rehber verilmiştir.



Şekil 2. 7: NAFLD'nın yaşam tarzı tedavisinde davranış terapisi için pratik bir rehber



Kaynak: Gomez, M., Sagi, S.Z., and Trenell M., 2017, Treatment of NAFLD with, diet, physical activity and exercise. Journal of hepatology, 67(4) pp.829-84

2.6.1 Ağırılık kaybı ve Yaşam Değişikliği Tedavisi

Yaşam tarzı değişiklikleri, enerji tüketiminin artması ve kalori alımının azaltılması hedefiyle, herhangi bir tedavi planının temelini oluşturmalıdır (Hsu ve diğ. 2017, ss.65-253). Diyet müdahalesinin, randomize kontrollü çalışmalarda NAFLD'yi iyileştirdiği gösterilmiştir (Promrat ve diğ. 2010, ss.9-121) (Harrison ve diğ. 2009, ss.6-80). Ağırılık kaybı en fazla kabul görmüş yöntemdir (Jacques 2010, ss.18-22). Amerika klavuzlarına göre ağırlıkta yüzde 10'luk bir azalma ile yavaş yavaş kilo verme, serum transaminazlarını iyileştirmenin yanı sıra biyopside hepatik steatozu, inflamasyonu ve fibrozu azaltmaktadır (Cave ve diğ. 2007, ss.184-195). Karaciğerde biriken yağ miktarını azaltmak için, yüzde 3-5 kilo kaybı gereklidir ve karaciğerdeki iltihaplanmayı hafifletmek için 6 ay boyunca yüzde 10'luk bir kayıp kademeli olarak sağlanmalıdır (An ve diğ. 2015, ss.250-258).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği, Amerikan Gastroenteroloji Koleji ve Amerikan Gastroenteroloji Derneği tarafından kabul edilen son kılavuzlar, yetişkinler ve NASH'li çocuklar için kilo verme konusunda yaşam tarzı müdahalelerini önermektedir (Chalasanı ve diğ. 2012, ss.2005-2023). Avrupa yönergeleri de bu tavsiyeyi desteklemektedir (Ratzıu ve diğ. 2010, ss.84-372). Vücut ağırlığının yüzde 3-5 kadar azının azaltılması, hepatik steatozu azaltıyor, ancak hedefler NASH'ın iltihaplanması ve ilerlemesi olduğunda, yüzde 10'a kadar kilo kaybına ihtiyaç duyulabilir (Peng ve diğ. 2011, s.32).

2.6.2 NAFLD'da Fiziksel Aktivitenin Rolü

Egzersiz, hepatik steatozun azaltılmasına yardımcı, siroza ilerlemeyi önleyici, IS'na ve kardiyovasküler sağlığa faydalı olabilmektedir. Aksine, sedanter yaşam, IS'nın azalmasına, viseral ve periferik yağ birikiminde artışa ve karaciğer tarafından FFA alımında bir artışa neden olur (Whitsett ve VanWagner 2015, s.2041). Fiziksel aktivitenin çeşidi de NAFLD hastaları için önemlidir. Egzersiz, kalori harcamaya yönelik aerobik egzersizleri ve kas kütlelerini arttırmak için direnç egzersizini içermelidir, kas yoğunluğunun arttırmasıyla IS'nı arttırmaktadır (Cave ve diğ. 2007, ss.184-195). Direnç egzersizinin NAFLD popülasyonun aşırı kilolu veya arerobik egzersizi tolere edemeyen grubunda kullanılması daha efektif olabilmektedir (Whitsett ve diğ. 2015, s.2041).

2.6.3 İlaç Tedavisi

İnsülin direnci NAFLD patogeneziyle ilişkilidir. Biguanidler (metformin) ve tiazolidindionlar (rosiglitazon ve pioglitazon) gibi IR'ı iyileştiren ilaçların ve bazı lipid düşürücü maddelerin NAFLD'nin tedavisinde kullanımı araştırmalarda olumlu sonuçlar vermektedir (Jacques 2010, ss.18-22). Gelişmiş ülkelerde en sık görülen karaciğer hastalığı olan NAFLD, kanıtlanmış güvenli ve etkili farmakoterapi bulunmadığından yönetilmesinin zorluğunu sürdürmektedir (Elena ve diğ. 2016, ss.1-7) (Cheung ve Sanyal 2010, ss.202-208). Sirozun neden olduğu patolojik aşamaları geciktirmek ya da tersine çevirmek için hastalık modifiye edici ilaçların başarılı bir şekilde gelişmesi ve böylece hastalığın oluşumuna etki etmesi açısından hayati derecede önemli olacaktır (Yılmaz 2013, ss.1357-1366).

2.6.4 Beslenme Tedavisi

Diyette ağırlık kaybının MS'nin belirteçlerini iyileştirdiği bilinmekle birlikte, veriler ayrıca, ağırlık kaybının NAFLD'de karaciğeri olumlu yönde etkilediğini düşündürmektedir, en iyi diyet yaklaşımı henüz bilinmemektedir (Gill ve Wu 2006, ss.345-353). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) patogeneziinde sodyum ve fruktoz bakımından zengin diyetler sorumlu tutulmaktadır. Akdeniz diyeti hepatik steatozun iyileştirilmesinde umut vericidir (Hsu ve diğ. 2017, ss.65-253). Akdeniz diyeti, ağırlık kaybetmede hepatik steatozu azaltabilir ve NAFLD için en çok önerilen diyet şeklidir. (Gomez ve diğ. 2017, s.831).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında beslenme önerileri Tablo 2.3'de verilmiştir.

Tablo 2. 3: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında beslenme önerileri

Önerilenler	Yapılması gerekenler	Yapılmaması gerekenler
<ol style="list-style-type: none">1. Enerji kısıtlaması (500-1000 kcal/açlık): Düşük yağ (<%30)2. Eğer düşük yağlı diyetle karar verildiyse: Daha fazla düşük glisemik indeksli besinler ile kurubaklagil, yağlı tohum, balık ve kümes hayvanları gibi protein kaynakları kullanılmalı.3. Trans yağ (<%1), doymuş yağ (<%7) ve kolesterol (<200 mg/gün) tüketimi azaltılmalı.4. Tahıl kaynaklı çözünmez posa alımı artırılmalı (özellikle tam tahıl) (25 g/gün)	<ol style="list-style-type: none">1. Sebze (3-5 porsiyon/gün)2. Kurubaklagil (4 porsiyon /hafta)3. Meyve (2-4 porsiyon /gün)4. Tam tahıl ürünleri (günlük)5. Yağlı tohum (4 porsiyon /hafta)6. Zeytinyağı7. Yağlı balık (tuna, somon ,sardalye) (100g en az 2 porsiyon /hafta)8. Az yağlı süt ürünleri	<ol style="list-style-type: none">1. Fast food (mümkün olan en az)2. Boş enerji kaynakları (kek, kurabiye, dondurma, şekerlemeler)3. İşlenmemiş et (>300 g/hafta)4. İşlenmiş et (>2 /hafta)5. Patates cipsi (mümkün olan en az)6. Patates7. Şeker, şekerli içecekler (mümkün olan en az)8. Tuz

Kaynak: Freidoony, L., Kong, I.D., 2014. Practical approaches to the nutritional management of nonalcoholic fatty liver disease. *Integrative Medicine Research*. 3, pp. 192-7.

Klavuzlara göre beslenme önerileri Tablo 2.4'de verilmiştir.

Tablo 2. 4: Klavuzlara göre NAFLD’de beslenme önerileri

Klavuzlar	USHHS, USDA	ADA	AASLD,ACG,AGA	McCarthy ve Rinella
Belge türü	Kanıtla dayalı klavuz	Kanıtla dayalı klavuz	Kanıtla dayalı klavuz	Mesleki inceleme
Nüfus	Genel ABD nüfusu	Diyabet/prediyalet	NAFLD/NASH	NAFLD/NASH
Ağırlık kaybı	Harcanandan daha az kalori tüketin. Fiziksel olarak aktif olmak ve en önemlisi ikisinin kombinasyonu	Düşük karbonhidratlı ya da düşük kalorili sınırlı diyetler ya kısa süreli (bir yıla kadar) etkili olabilir.	Vücut ağırlığının yüzde 3-5'inin steatozu iyileştirdiği görülmekte; nekroinflamasyonun iyileştirilmesi için yüzde 10'a kadar ağırlık kaybı gerekebilir. Sadece hipokalorik diyet ile veya fiziksel aktivitenin artması ile sağlanabilir.	İlk hedef: 1 yıl içerisinde yüzde 5. yüzde 10 vücut ağırlık k. Uzun vadeli hedef: ideal vücut ağırlığı, kilo kaybının korunması.
Enerji (kalori)	Ağırlığı korumak için kalorileri dengeleyin	Bireysel ihtiyaçlara göre kilo kaybı için hipokalorik diyet.	Hipokalorik diyet, tek başına veya fiziksel aktivite ile birlikte.	1200-1500 cal / gün.
Karbonhidrat	Rafine tahıllar, özellikle katı yağlar, ilave şekerler ve sodyum içeren rafine tahıl yiyecekleri tüketimini sınırlayın. Eklenti şekerlerden kalori alımını azaltın.	Meyvelerden, sebzelerden, kepekli tahıllardan, baklagillerden ve az yağlı sütün karbonhidratını içeren bir diyet düzeni önerilir. Tam tahıllar, toplam tahıl alımının yarısı kadar olmalıdır. Lif alımı genel popülasyonla aynıdır (14 g fiber / 1000 kcal).	Belirtilmemiş	≥ yüzde 50 tam tahıl; yüksek fruktoz mısır şurubu kaçının
Protein	% 10 -% 35 toplam kalori	Normal protein alımının (enerjinin % 15-20'si) değiştirilmesi gerektiğini gösteren kanıtlar yetersizdir	Belirtilmemiş.	Yağsız hayvansal veya bitkisel bazlı protein
Toplam yağ	% 20 -% 35 toplam kalori.	Diyete göre değişir; kilo kaybı için az yağlı veya düşük karbonhidrat diyeti	Belirtilmemiş.	Toplam kalorisinin <% 35'i.
Doymuş yağ	Toplam kalorisinin <% 10'u	Toplam kalorisinin <% 7'si.	Belirtilmemiş.	Toplam kalorisinin <% 7'si
Trans yağ	Mümkün olduğunca az	Mümkün olduğunca az	Belirtilmemiş	Mümkün olduğunca az
Doymamış yağ asitleri	Doymuş yağları MUFA ve PUFA ile değiştirin.	Haftada iki veya daha fazla yağlı balık porsiyonu (ticari olarak kızartılmış balık filetosu hariç).	NAFLD hastalarında hipertrigliseridemi tedavisinde ilk basamak ajan olarak düşünülebilir.	Balık yağı 1 gram / gün (eikosapentaenoik + dokosaheksaenoik asitler). % 25'e kadar MUFA.
Kolesterol	<300 mg/gün	<200 mg/gün	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş
Mikrobesinler	Yeterli alım	Eksiklikleri olmayan, diyabetli kişilerde (genel popülasyona kıyasla) vitamin veya mineral takviyesinden fayda sağladığına dair net bir kanıt yoktur	E vitamini 800 IU / gün diyabetik olmayan erişkinlerde NASH'lı diyabetik hastalarda, NASH sirozu veya kriptojenik sirozda olumlu etkisi kanıtlanmıştır	E vitamini 800 IU / gün.
Sodyum	<2300 mg / gün genel popülasyon; <1500 mg / gün, ≥51 yaş, Afrikalı Amerikalı veya hipertansiyon, diyabet veya kronik böbrek hastalığı varsa	<2300 mg / gün normotansif ve hipertansif bireylerde; Diyabetiklerde ve semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda <2000 mg / gün.	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş
Alkol	Tüketilirse, ölçülü olarak tüketin	Tüketilirse, ölçülü olarak tüketin	NAFLDli hastalar ağır miktarda alkolden uzak durmalıdır (Belirtilmemiş

Kaynak: Conlon, B., Beasley, J.M., Abersold, K., Jhangiani, S.S., & Rosett, J.W., 2013. Nutritional Management of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*, 5(10), pp. 4093-4114

2.6.4.1 NAFLD’de Makro ve Mikro Besinlerin Rolü

2.6.4.1.1 Enerji Kısıtlamasının Rolü

Obeziteye ve buna bağlı komorbiditelere yol açan aşırı kalori tüketimi NAFLD için bir risk faktörüdür. Ayrıca, sadece 3-5 kg ağırlık artışı, BKİ’ye bakılmaksızın NAFLD'nin gelişimi riskini arttırmaktadır. Sadece aşırı kalori tüketimi değil, aynı zamanda yiyecek tüketiminin gün boyunca dağılma şekli karaciğerde yağ birikimini etkilemektedir (Gomez ve diğ. 2017, s.830)

6 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada; yüksek yağlı ve şeker veya yüksek şeker yüksek kalorili diyetler, ana yemekler ile birlikte veya aralarında atıştırmalıklar olarak tüketilmiştir. İkinci beslenme türü (yüksek şeker, yüksek kalori) karaciğer yağını arttırmıştır. (Zelber ve diğ. 2012, s.944). Batı diyetinin hepatik steatoza neden olduğu düşünölmektedir. Enerji kısıtlama ile elde edilen kademeli ağırlık azalmasının artmış fiziksel aktiviteye sahip olsun veya olmasın, karaciğer enzimlerinde, karaciğer yağında, hepatik iltihaplanma derecesinde ve fibroziste iyileşmeye yol açtığına dair fikir birliği bulunmaktadır (Gomez ve diğ. 2017, s.831).

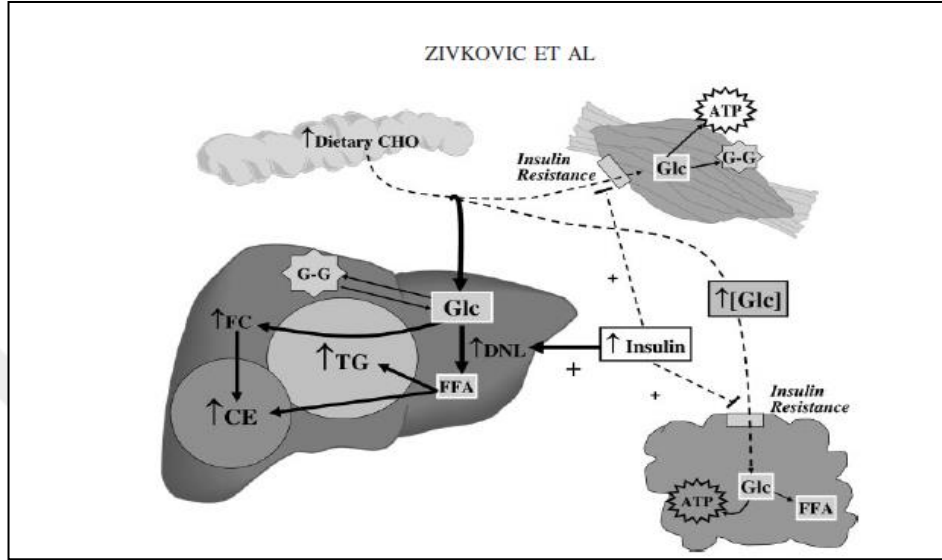
2.6.4.1.2 Karbonhidrat

Son yıllarda basit şekerlerin tüketimi birhayli artmıştır. İnsanlar basit şekerleri özellikle yüksek fruktozlu mısır şurubu eklenmiş içecekler, glikoz şurubu eklenmiş paketli ürünler gibi gıdalardan tüketmektedir. Basit şeker tüketimi özellikle fruktoz NAFLD insidansı ile ilişkilidir (An ve diğ. 2015, ss.250-258). Gelişmiş ölkelerdeki aşırı fruktoz tüketimiyle NAFLD, diyabet ve obezite ilişkilendirilmiştir. Fruktoz glikozdan farklı olarak, insölin ve leptin salınımını daha az uyarmaktadır (Valtiena ve diğ. 2006, ss.136-142). Fruktoz NAFLD’ye iki şekilde etki etmektedir. İlk olarak DNL yoluyla TG üretimini uyarır ve hiperlipidemiye sebep olur. İkinci olarak ta insölin direncini arttırarak hepatik inflamasyon ve fibrozu arttırır. alışmalar hiperkalorik bir ortamda fruktozun hipertrigliseridemiye, visceral adipoziteye indökleğini ve insölin duyarlılığını (IS) azalttığını göstermiştir (Valtiena ve diğ. 2006, ss.136-142).

Periferik insölin direnci ile birlikte aşırı karbon alımı glikozun karaciğere indirgenmesine neden olmaktadır ve burada glikojen veya triaçilgliserollerin, kolesterol esterlerinin (CE) aşırı birikimine serbest kolesterol üretiminin uyarılmasına neden olan

DNL yolu aktifleşir. (FFA) (Zivkovic ve diğ. 2007, ss.285-300). Periferik insülin direnci ve yağlı karaciğerde karbonhidrat metabolizması akışı şekil 2.8'de gösterilmektedir.

Şekil 2. 8: Periferik insülin direnci ve yağlı karaciğerde karbonhidrat metabolizması akışı



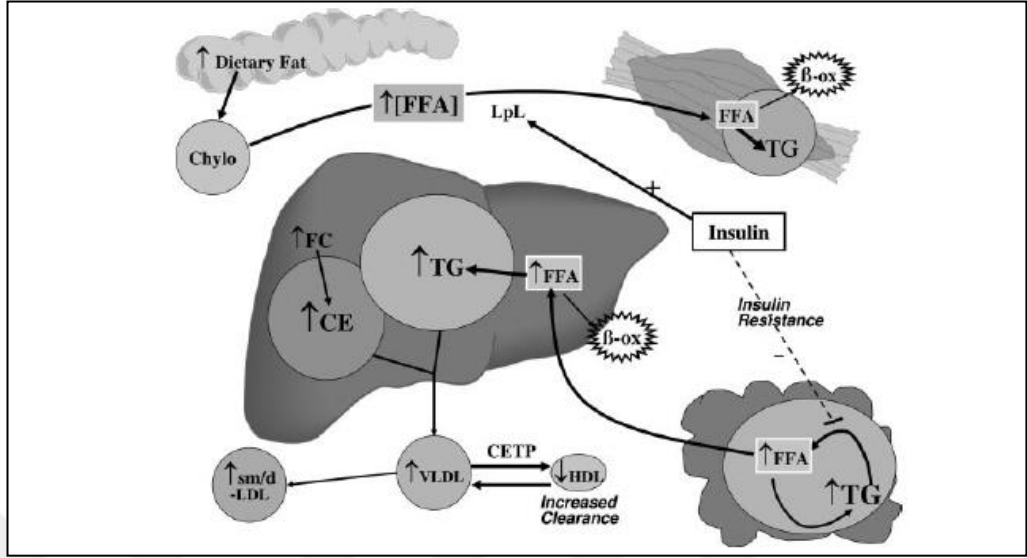
Kaynak: Zivkovic, A.M., German, J.B., Sanyal, A.J., 2007. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease1–3. *Am J Clin Nutr.* 86, pp. 285–300. Printed in USA. © 2007 American Society for Nutrition.

2.6.4.1.3 Yağ

Periferik insülin direnci ile birlikte aşırı uygun olmayan diyetle yağ alımı, lipoprotein lipaz (LpL) yolu ile TG hidrolizinde olumsuz metabolik değişikliklere neden olmaktadır. Bu yollar kan FFA konsantrasyonlarının artmasına neden olma eğilimindedir. Karaciğerde ve iskelet kasında aşırı yağ birikimine ve TG, CE'lerinin konsantrasyonlarının artmasına yol açmaktadır. VLDL ve Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) formundaki kan TG konsantrasyonları artmaktadır. HDL ise azalmaktadır (Zivkovic ve diğ. 2007, ss.285-300).

Periferik IR ve yağlı karaciğerde yağ metabolizması şekil 2.9'da gösterilmektedir (Zivkovic ve diğ. 2007, ss.285-300).

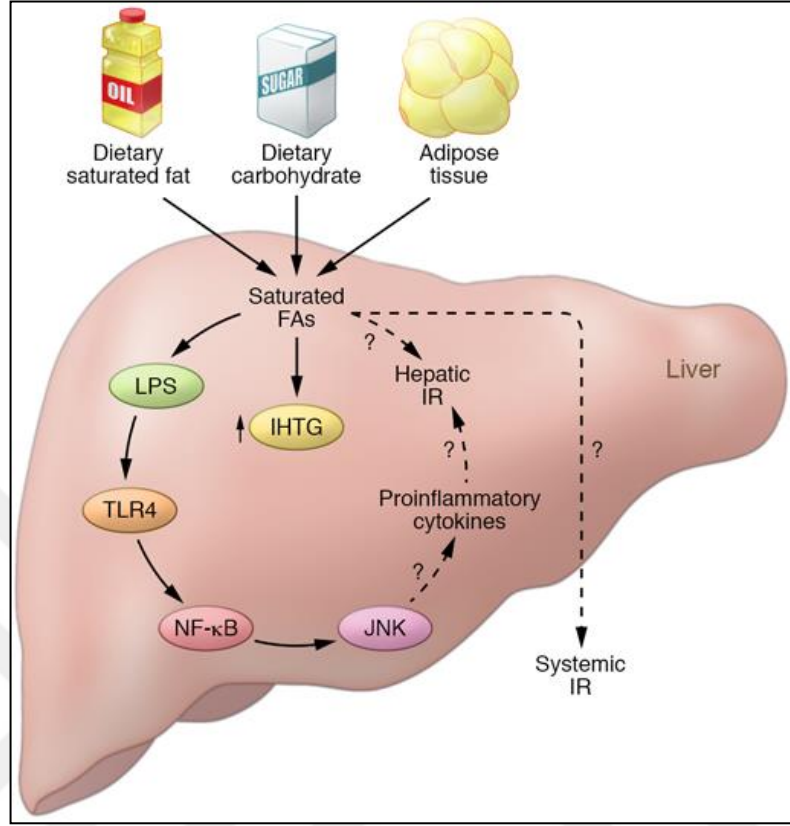
Şekil 2.9: Periferik insülin direnci ve yağlı karaciğerde yağ metabolizması



Kaynak: Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease 1–3. *Am J Clin Nutr* 2007;86:285–300. Printed in USA. © 2007 American Society for Nutrition.

Diyet yağı, hem IHTG seviyelerini hem de insülin direncini etkiler. Bu konuda, Diyetel yağ ve karbonhidrattan veya yağ dokusundan gelen doymuş yağ asitleri, doğrudan NAFLD ile ilişkili yolların yukarı doğru düzenlenmesini teşvik eder ve hem sistemik hem de hepatik IR'nı artırabilir ve IHTG'ye katkıda bulunabilir (Parks ve diğ. 2017, ss.454-456). Şekil 2.10'da diyet yağının IHTG seviyelerine ve IR'ye etkisi gösterilmektedir.

Şekil 2. 10: Diyet yağının IHTG seviyelerine ve IR'ye etkisi



Kaynak: Parks E, Jarvinen-Yki H, Hawkins M. Out of the frying pan: dietary saturated fat influences nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Investigation*. Downloaded from <http://www.jci.org> on February 17, 2017. <https://doi.org/10.1172/JCI92407>.

Diyete eklenen yağ çeşidi de önemlidir (Parks ve diğ. 2017, ss.454-456). Doymuş yağ asitleri açısından zengin olan diyetler, tekli doymamış veya çoklu doymamış yağ asitleri ile zenginleştirilmiş izokalorik diyetlere kıyasla, karaciğer yağı ve IR'da daha büyük bir artışa neden olur (Luukkonen ve diğ. 2016, ss.1167-1175). Doymuş yağın karaciğer metabolizmasını modüle ettiği mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır. (Parks ve diğ. 2017, ss.454-456). Lipopolisakkarit (LPS) de dahil olmak üzere inflamatuvar tetikleyiciler, hepatik Kupffer hücreleri tarafından Toll-like reseptörleri 4 (TLR4) ile indüklenen sitokin salınımını teşvik eder ve bu da JNK aracılı IR'ye neden olur (Hardy ve diğ. 2016, ss.451-496). Peroksizom Proliferatör Aktive edilmiş Reseptörler (PPAR), hepatik TG birikimini ve hepatik yağ oksidasyonunu modüle etmede de rol oynar

(Hardy ve diğ. 2016, ss.451-496). Yağ asitleri, enflamatuar ve metabolik olarak ilgili genlerin transkripsiyonunu düzenleyebildiğinden diyetel yağ, yukarıdaki yolların bazılarını veya tümünü etkileyebilir (Parks ve diğ. 2017, ss.454-456).

2.6.4.1.4 Protein

Protein alımı ile NAFLD arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda çalışma vardır (McCarthy ve Rinella 2012, ss.401-409). Sınırlı kanıtlar, yüksek proteinli bir diyetin, enerji tüketimindeki artış ve hepatik lipit oksidasyonu nedeniyle NAFLD tedavisi için etkili olabileceğini düşündürmektedir. (de Wit ve diğ. 2012, ss.3-1370). Protein enerji malnütrisyonu, steatoz oluşturabilmektedir (Rusu ve diğ. 2015, s.258), aşırı protein alımı da ilerde renal sorunlar oluşturabilir (McCarthy ve Rinella 2012, ss.401-409).

2.6.4.1.5 Lif

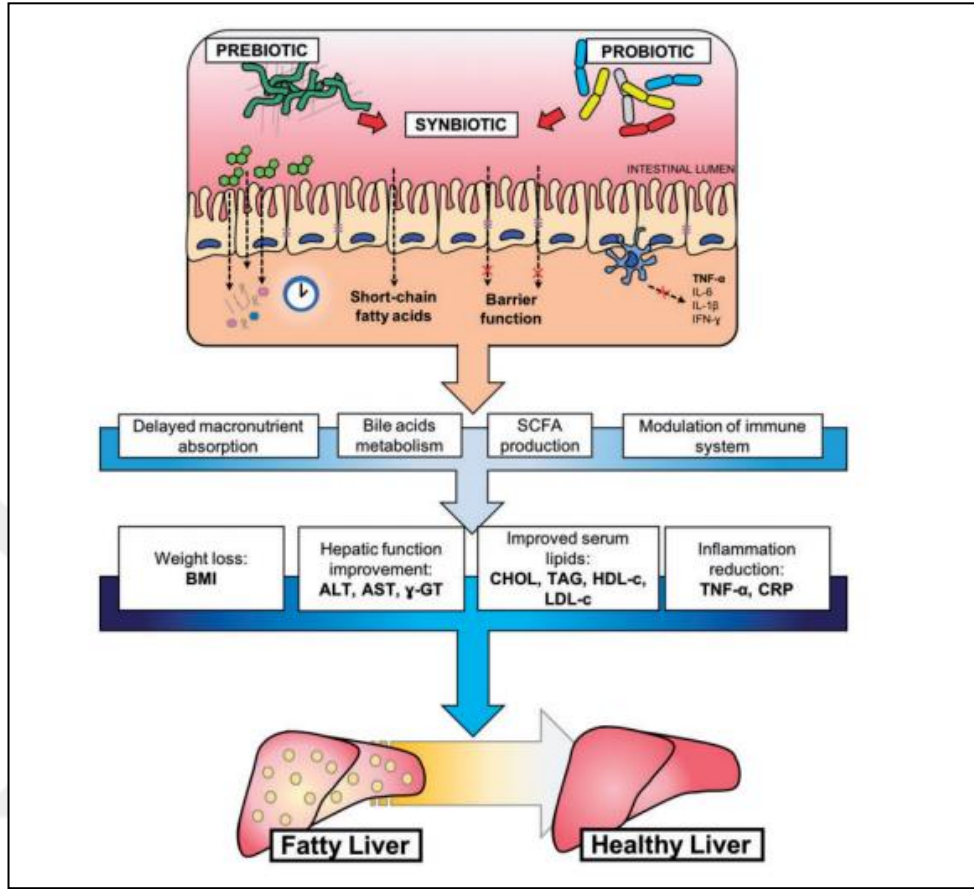
Kolay sindirilebilir karbonhidratlar, glukoz absorpsiyonunu hızlandırmakta ve kan şekerinin artmasına sebep olmaktadır (Wisten ve diğ. 2005, ss.71-76). Lifce zengin gıdalar, glukozun absorpsiyonunu azaltması nedeniyle karbonhidrat metabolizmasına etki etmekte, bu sayede kandaki şeker düzeyini dengede tutmaktadır (Wisten ve diğ. 2005, ss.71-76). Açlık mekanizmasını düzenlemede rol alan hipotalamik merkezi etkileyen insülin düzeyini azaltır, dışkı hacmini artırarak bağırsak hareketlerini ve geçiş hızını arttırmaktadır (Abdullah ve Gyles 2015, ss.1-8). Diyet lifinin özellikle çözünür lifin serum glukozunu düşürücü etkisi vardır (Stevens ve diğ. 2002, ss.1715-1721). Lifler prebiyotiklerdir. Prebiyotik lifler; sarımsak, kuşkonmaz, pırasa, hindiba kökü ve soğan gibi gıdalarda bulunur (Parnell ve diğ. 2012, ss.701-711). Prebiyotik liflerin NAFLD üzerindeki etkilerini değerlendirmek için iyi tasarlanmış çalışmalardan yoksundur (Eslamparast ve diğ. 2017, s.800). Bir review çalışmada, inulin veya fruktooligosakkarit (FOS) takviyesi (prebiyotik lif) alan T2DM ve hiperlipidemili hastalarda, TG (yüzde 6–20 azalma), kolesterol (yüzde 14-27 azalma) seviyelerinde veya her ikisinde de iyileşme olduğu bildirilmiştir (Beylot 2005, ss.163-168). Bir pilot çalışmada, prebiyotik liflerin NAFLD'deki etkisini değerlendirmiştir. Bu çalışmada, yedi NASH hastası randomize, çift kör, çapraz bir çalışmada 16 g / gün oligofruktoz almıştır. Sonuçlar serum ALT ve AST seviyelerinde önemli bir düşüş ve dört hafta sonra insülin seviyesinde bir iyileşme göstermiştir (Daubioul ve diğ. 2005, ss.723-726).

2.6.4.1.6 Probiyotik

Probiyotikler, Birleşmiş Milletler (BM) ile WHO Uzman Panelinde vücut için gerekli miktarlarda verildiğinde fayda sağlayan mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır (Sleator ve Hill 2008, ss.143-147). Probiyotik tüketimi antibiyotik kullanan bireylerde patojenlerin mukozaya yapışmasını engelleyip, patojenik olmayan türlerin immün sistemi uyarmasını sağlamaktadır. Antimikrobiyal maddelerin sentezini sağlamaktadır (Hempel ve diğ. 2012, ss.1959-1969). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) hastalarında hepatik fonksiyonun gelişimi, karaciğer fonksiyon bozukluğunun standart klinik tanısal belirteçleri (sistemik karaciğer enzimleri ALT, AST ve bazen GGT) ölçülerek klinik olarak değerlendirilir ve dolaşımdaki yüksek enzimlerin varlığı karaciğer hasarının güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilir (Loman ve diğ. 2018, ss.822-839). Probiyotik müdahalelerin, NAFLD ve hamile olanlar (Asemi ve Esmailzadeh 2013, 949-955), hepatit ve alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlar (Gratz ve diğ. 2010, ss.403-410) dahil olmak üzere diğer klinik popülasyonlarda serum hepatik enzimlerini azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (Kirpich ve diğ. 2008, ss.675-682). Aspartat aminotransferaz (AST), Alanin aminotransferaz (ALT), Gama glutamil transferaz (GGT) karaciğer sağlığının belirteçleridir, ancak spesifik karaciğer fonksiyonunun belirteçleri yerine, yalnızca genel karaciğer hasarı belirteçleri (yani hepatik hücre ölümü) olarak işlev görür. Bu nedenle, mikrobiyal tedavilere cevap olarak konsantrasyonlarının düşmesine katkıda bulunan mekanizmaların çok faktörlü olması muhtemeldir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) hastalarında bağırsak iltihabı olduğu düşünülmektedir ki karaciğerde yaşayan Kupffer hücrelerini ve stellat hücrelerini uyaran, karaciğer hücre ölümüne ve hepatik enzimlerin eşlik eden bir sızıntısına yol açan yüksek derecede enflamatuvar ve fibrotik bir durumu teşvik eden bakteri ve ürünlerinin translokasyonunu teşvik eder (Loman ve diğ. 2018, ss.822-839).

Şekil 2.11'de Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının iyileşmesini sağlayan prebiyotik, probiyotik ve simbiyotik tedavilerin etkisinin özeti verilmiştir.

Şekil 2. 11: Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının iyileşmesini sağlayan prebiyotik, probiyotik ve simbiyotik tedavilerin etkisinin özeti



Kaynak: Loman BR, Hernandez-Saavedra D, An R, Rector RS. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews* 2018 Nov 1;76(11):822-839. doi: 10.1093/nutrit/nuy031

Prebiyotiklerin, probiyotiklerin ve simbiyotiklerin bağırsak etkileri, gecikmiş makrobesin absorpsiyonu, safra asidi etkileşimleri, bakteriyel fermantasyon yan ürünü absorpsiyonu (kısa zincirli yağ asidi (SCFA)), toksik ürün filtrasyonunu azaltmak için gelişmiş bariyer fonksiyonu (trimetilamin, lipopolisakarit, vb.) ve bağırsak enflamasyonunu azaltmak için arttırılmış immün gözetimi gibi bir dizi mekanizmaya bağlanmıştır. Bu tür etkiler kilo kaybını arttırmak, karaciğer fonksiyonlarını iyileştirmek ve antiinflatuar ve hipolipidemik bir etki ortaya çıkarmak için uyum içinde hareket edecektir. Bu faktörler, kilo verme ile birlikte hepatik fonksiyonun ve hastalık prognozunun gelişmesine katkıda bulunacaktır (Loman ve diğ. 2018, ss.822-839).

Değişmiş bağırsak mikrobiyotası, NAFLD için bir risk faktörü olan obezite ile ilişkilidir (Eslamparast ve diğ. 2017, s.800).

2.6.4.1.7 Vitamin

Karaciğer, A vitamini metabolizmasında merkezi bir rol oynar: (i) A vitamini gibi yağda çözünen besin maddelerinin bağırsakta etkili bir şekilde emilimini sağlayan safra üretir; (ii) retinol olarak A vitamini periferik dokulara dağıtan retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4) üretir; ve (iii) hepatik stellat hücrelerde (HSC'ler), çoğunlukla retinil esterler olarak en büyük A vitamini vücut beslemesini sağlar. Yetersiz diyet alımında karaciğer, vücuda aylarca bu vitamini vermek için yeterli olan yaklaşık 2 µmol / L'lik stabil dolaşımdaki retinol seviyelerini korur. Özellikle fibroz ve siroza yol açan karaciğer hastalıkları, bozulmuş A vitamini homeostazı ile ilişkilidir ve A vitamini eksikliğine neden olabilir (Saeed ve diğ. 2018, s.29). Karaciğer hasarı, HSC'leri aşırı miktarda ekstraselüler matriks üreten miyofibroblastlara transderetasyona neden olarak fibrozise yol açar. Hepatik stellat hücreler (HSC) bu süreçte retinil ester depolarını kaybederek sonuçta A vitamini eksikliğine yol açar. Retinoik asitler, karaciğerde ve yağ dokusunda glikoz ve lipid metabolizmasının kilit düzenleyicileridir, ancak bozulmuş A vitamini homeostazının NAFLD gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir (Saeed ve diğ. 2018, s.29).Ptatin benzeri fosfolipaz alanı içeren 3'ü içeren bir genetik varyant (PNPLA3-I148M), NAFLD ile ilişkili en belirgin kalıtsal faktördür İlginç bir şekilde, PNPLA3, retinil ester hidrolaz aktivitesini barındırır ve PNPLA3-I148M, NAFLD hastalarının karaciğerinde düşük serum retinol seviyesi, ancak arttırılmış retinil esterleri ile ilişkilidir. Bu nedenle, NAFLD'de düşük dolaşımdaki retinol, gerçek "A vitamini eksikliğini" yansıtmaz, fakat daha çok A vitamini metabolizmasını bozar. MS'deki A vitamini durumu hakkında çok sayıda çalışma bildirilirken, NAFLD'ye odaklanan raporlar sınırlıdır.

Yeni kanıtlar düşük D vitamininin metabolik hastalıklar ve NAFLD'ye neden olabileceğini göstermiştir. Hipovitamin D, normal karaciğer enzimleri olan hastalarda NAFLD'nin şiddeti ve sıklığı ile ilişkilidir (Hariri ve Zohdi 2019, s.14). D vitamini D vitamini reseptörü (VDR) ile karaciğeri etkileyebilir. VDR hepatik hücrelerde bulunur ve ekspresyonu kronik hepatik hastalıklarda enflamasyonu azaltabilir (Hariri ve Zohdi 2019, s.14). D vitamini ayrıca karaciğer üzerinde antifibrotik, antiproliferatif ve

antiinflamatuvar etkilere sahiptir (Ben Tov ve diğ. 2011, ss.37-1728). Ayrıca, D Vitamini, hepatik hasarın bir belirteci olarak sitokeratin 18 apoptotik fragman M30 konsantrasyonunu azaltabilir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), KVH veya HCC ilerlemesini sağlayan, IR ve hiperlipidemi ile ilişkilidir. D vitamini alımının NAFLD hastalarında glikoz homeostazı parametreleri, lipid profilleri ve karaciğer enzimleri üzerindeki etkisine ilişkin ek prospektif çalışmalar gereklidir (Tabrizi ve diğ. 2017, ss.975-982).

E vitamini, yağda çözünen ve lipit peroksidasyonunu engelleyen önemli antioksidan vitaminlerden biridir (Jacques ve diğ. 2010, ss.18-22). Yani E vitamini NASH'te bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA), histolojik karaciğer örneklerini iyileştirmek ve hastalık ilerlemesini geciktirmek için NASH'li diyabetik olmayan hastalarda 800 IU / gün E vitamini kullanımını önermektedir (Rusu ve diğ. 2015, s.258).

Niasin; plazma TG düzeylerini düşürmektedir, ancak hepatik steatoz üzerine etkisi daha tam olarak belirlenmemiştir (Ganji ve diğ. 2014, ss.320-327).

Folat eksikliği karaciğerde gerçekleşecek metionin metabolizmasını bozarak homosisteiğinin aşırı birikimine sebep olabilir. Bu metabolizmanın bozulması sadece folat eksikliğiyle değil; genlerdeki bir polimorfizm ya da B6 ve B12 eksikliğiyle de meydana gelebilir (García ve diğ. 2001, ss.1217-1221).

Kolin karaciğerde metabolize edilip depolanan bir vitamindir. Kolin eksikliği, anormal fosfolipid sentezi, lipoprotein salgılanmasındaki sorunlar ve mitokondriyal disfonksiyona bağlı oksidatif hasar oluşturarak NAFLD patofizyolojisini etkileyebilir (de Wit ve diğ. 2012, ss.3-1370).

2.6.4.1.8 Flavanoid

Doğada her yerde bulunan polifenolik bileşikler olan flavonoidlerin birçok meyve, sebze ve içecekte 4000'den fazla çeşidi bulunmuştur. Flavonoidler, antiviral, anti-allerjik, antitrombotik, antiinflamatuvar, anti-tümör ve antioksidan etki sergileyerek insan sağlığına fayda sağlamaktadır. İzoflavonoidler sebze, meyve ve baklagillerde özellikle soyada bulunan biyolojik olarak aktif bileşiklerdir. Soyada bulunan izoflovanlardan

daidzein ve genistein en önemlileridir. Daidzein özellikle lipit profilinin, IS'nın ve kan basıncının iyileştirilmesiyle ilişkilidir (Shin ve Jung 2017, ss.17-24).

Yeşil çayın başlıca polifenolü olan epigallokateşin gallat (EGCG), yeşil çaydaki polifenoller arasında en güçlü antiinflamatuvar ve antioksidan etkilere sahiptir (Shin ve Jung 2017, ss.17-24). Epigallokateşin gallat (EGCG)'nin oral tüketilmesi transforme edici büyüme faktörü (TGF) / SMAD, Fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) / Akt / (Forkhead box protein O1) FoxO1 ve NF-kB yollarının aktivitelerini etkileyerek yüksek yağlı diyetle bağlı karaciğerdeki anormal lipit birikimini azaltmaktadır (Xiao ve diğ. 2014, ss.99-187)

Resveratrol, üzüm, kırmızı şarap, mor üzüm suyu, yer fıstığı ve bazı meyvelerde bulunan bir polifenolik bileşiktir. IR'nın ve glikoz toleransının, plazma lipidlerinin düzeylerinin iyileştirilmesi, inflamasyon ve oksidatif stresin azaltılması etkileri ile sağlığımıza faydalı bileşiklerdir (Frémont 2000, ss.663-673). Resveratrolün yağlı karaciğerdeki etkisi sitokinlerin salınımının azaltarak inflamasyonu engellemesiyle oluşmaktadır (Shin ve Jung 2017, ss.17-24). Resveratrolün kısaca antiinflamatuvar ve karaciğer koruyucu etkileri bulunmaktadır.

Antosiyaninler; renkli ve lezzetli meyvelerde bulunan antosiyanidin glikozitleridir. Antosiyaninlerin antiinflamatuvar, antioksidan, antitümör ve KVH riskini azaltıcı etkileri bulunmaktadır (Shih ve diğ. 2007, ss.2924-2933). Birçok sebze, meyve, tohum ve çiçeklerde kırmızı, mavi ve mor renklerini antosiyanin pigmentlerinden almaktadırlar.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) üzerindeki kesin etkileri bilinmemektedir fakat in vitro koşullarda potansiyel bir hepatoprotektif ajan olduğu gösterilmiştir (Shih ve diğ. 2017, ss.2924-2933). Nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (Nrf2) oksidatif stres aracılı hepatik disfonksiyonun düzenlenmesinde rol almaktadır (Shih ve diğ. 2012, ss.2924-2933). Siyanidin bir antosiyanindir ve antioksidan enzimlerin üretimini artırır. İnsan hepatoblastoma (HepG2) ve fare hepatositleri siyanidin ile etkileşimi sonucunda Nrf2 transdüksiyon yolları yoluyla oksidatif strese azalma görülmüştür (Kozlitina ve diğ. 2014, ss.352-356). Siyanidinler, antioksidan ve detoksifikasyon kapasitesini arttırarak ROS neden olduğu oksidatif hasarı bloke etmede etkilidirler (Shih ve diğ. 2012, ss.2924-2933).

2.6.4.1.8 Omega-3

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA), özellikle eikosapentaenoik asit (EPA) ve docosaxsaenoic asit'in (DHA) diyet kaynakları, deniz mahsullerinde en yüksek konsantrasyonda bulunur; çoğunlukla pilota, sardalye, uskumru, alabalık, somon, ringa balığı ve ton balığı gibi yağlı balıklarda bulunur. Deniz omega-3 PUFA ayrıca yağsız balıklarda (mezgıt balığı, morina ve kabuklular), kabuklu deniz hayvanlarında ve düşük konsantrasyonlu balık yağlarında bulunur. Omega-3 PUFA'lar, keten tohumu yağı gibi bazı bitkisel yağlarda da bulunur (Eslamparast ve diğ. 2017, s.800). Araştırmalar omega-3 yönünden zengin balık tüketiminin azalmış NAFLD riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Ouyang ve diğ. 2008, ss.993-999).

Bu, NAFLD hastalarında sağlıklı bireylerden anlamlı derecede daha düşük konsantrasyonda omega-3 PUFA, özellikle DHA olduğunu bildiren vaka kontrol çalışmaları ile desteklenmiştir (Zheng ve diğ. 2012, ss.549-556) (Kishino ve diğ. 2011, ss.159-162) (Araya ve diğ. 2004, ss.635-643). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)'li hastalarda hepatik yağ asidi kompozisyonu ile ilgili çok az veri vardır (Eslamparast ve diğ. 2017, s.800).

3. VERİ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Amacı ve Tipi

Araştırma 2017 yılında planlanmış ve 31/10/2017 tarihinde Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü etik kurulundan onay alınmıştır. Ekim 2017-Nisan 2018 tarihleri arasında toplanan veriler, araştırmacı tarafından değerlendirilerek hazırlanan araştırma raporu, yüksek lisans tez çalışması olarak sunulmuştur. Araştırma Ekim 2017-Nisan 2018 tarihleri arasında alkole bağlı olmayan, yağlı karaciğer hastalığı bulunan obez bireylerde ağırlık kontrolünde standart diyetin etkisini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

3.2 Evren ve Örneklem Seçimi

“Alkole bağlı olmayan, yağlı karaciğer hastalığı bulunan obez bireylerde ağırlık kontrolünde standart diyetin etkisi” isimli çalışma, Ekim 2017-Nisan 2018 tarihleri arasında İstanbul Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Enstitüsü’ne başvuran NAFLD tanısı almış ve araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, yaşları 33-74 arası 27 kadın, 13 erkek toplamda 40 hasta üzerinde yapılmıştır. Araştırmanın kısıtlılıkları; uygulama süresinin kısa olması, hasta sayısının az olması ve diyet sonrasında besin tüketim kaydı alınmamasıdır. Katılımcılardan gönüllü onam formu alınmıştır.

3.3 Araştırma Verilerinin Toplanması

Araştırma verileri literatür taraması yapılarak ve anket yöntemine dayalı yüz yüze görüşme ile toplanmıştır. Bireylere toplamda 22 sorudan oluşan anket uygulanmıştır. Anket formu bireylerin karaciğer yağlanması ile ilgili genel alışkanlıklarını (hekimlerinin onları bilgilendirme durumu, beslenme eğitimi alma durumu, kaç yılında tanı konulduğu, hastaneye ne gibi bir şikayetle başvurduğu, ailesinde başka karaciğer yağlanması tanısı almış birinin varlığı, tavsiye edilen fiziksel aktiviteler), genel sağlık özellikleri (sigara ve alkol kullanma durumu, başka bir hastalığı bulunması, besin alerjisi bulunma durumu) ve beslenme alışkanlıkları (günlük yeme sıklığı, atıştırma ihtiyacı durumu, gece yemek yeme durumu aç kalma durumu hissi, ağırlık değişimi durumu) içerir. Anket formunda ayrıca 4 sorudan oluşan demografik özellikler (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi) ile ilgili bir bölüm bulunmaktadır. Anket formu Ek 1’de yer almaktadır. Hastalara, toplam kalorinin yüzde 50-60’ı karbonhidrat, yüzde 15’i protein

ve yüzde 25-35'i yağ olacak şekilde 12 haftalık bir zayıflama diyeti uygulanmıştır. Hastaların tüketeceği kalori miktarı Harris Benedict formülü ile hesaplanmıştır. Hastalar 0-4-8-12. haftalarda diyetisyen tarafından kontrole çağrılmıştır. TANITA MC 780 MA cihazı ile vücut analizleri yapılmıştır. Bu çalışmada, hastalardan 3 günlük besin tüketim kaydı alınmıştır. Bebis programına bilgiler girilerek ortalama besin öğelerinin tüketim kaydı verileri elde edilmiştir. Ayrıca diyet öncesi ve sonrası fibroscan cihazı ile hastaların karaciğerlerindeki yağlanma ve hasar miktarlarına bakılmıştır. Fibroscan'deki capfibroscan değeri karaciğer yağlanma şiddeti değerini ve efibroscan değeri ise karaciğer fibrozis düzeyi değerini göstermektedir.

Bu araştırmada, hastalardan diyet öncesi ve sonrasında biyokimyasal parametreler (AKŞ, insülin, HbA1C, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, AST, ALT ve GGT) değerlendirilmiştir. Ayrıca diyet öncesi ve sonrasında bel çevreleri ölçülmüştür.

3.3.1 İstatiksel Değerlendirme

“Alkole bağlı olmayan, yağlı karaciğer hastalığı bulunan obez bireylerde ağırlık kontrolünde standart diyetin etkisi” isimli çalışmamızın örnek genişliğini hesaplamada, her değişken için Power (Testin Gücü) en az 0,80 ve 1. Tip Hata 0,05 alınarak belirlenmiştir. Primer değişkenin normallik dağılımı için Shapiro-Wilk ($n < 50$) testi kullanılmış ve değişkenlerin normal dağıldığından dolayı Parametrik testler uygulanmıştır. Kendall Tau-b testi de kullanılmıştır. Kendall Tau-b testi eş gözlemler arasında bir uyumluluk veya bağımlılık olup olmadığını analiz eder. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi (α) yüzde 5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.20) istatistik paket programı kullanılmıştır.

3.3.2 Karaciğer Yağlanma Şiddeti ve Karaciğer Fibrozis Düzeyinin Belirlenmesi

Araştırmada diyet öncesi ve sonrası hastaların karaciğerlerindeki yağlanma ve karaciğer fibrozis düzeyi şiddeti FibroScan® 502 touch cihazı ile değerlendirilmiştir. Fibroscan'deki karaciğer yağlanma şiddeti değeri karaciğer karaciğer yağlanma şiddetini ve Fibrozisroscan değeri ise karaciğer fibrozis düzeyi şiddetini göstermektedir. Fibroscan® bir prob, elektronik sistem ve kontrol ünitesinden oluşur. Probtaki ultrasonik dönüştürücü karaciğer dokusuna düşük frekanslı (50 MHz) ve amplitüdü titişimler gönderir. Bunun sonucunda oluşturulan elastik dalga (enine dalga; shear wave) doku içerisinde çoğalarak yayılır. Dalganın iletim hızı içinden geçtiği dokunun

esnekliği (elastisitesi) ile ilişkilidir. Sertlik (stiffness) arttıkça dalganın yayılım hızı artar, bu hız probdaki dedektör ile saptanır, kilopaskal (kPa) cinsinden ifade edilir ve karaciğerdeki karaciğer fibrozis düzeyimiktarını yansıtır. Fibroscan® ile sertliği ölçülen karaciğer hacmi 3 cm³ 'tür, bu da karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun en az 100 katı büyüklüktedir. Dolayısıyla bu yöntemin karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir. Fibroscan® uygulaması sadece birkaç dakika sürer, ağrısızdır, rahatsızlık vermez Fibroscan, anlamlı fibrozlu hastaları belirlerken yüksek duyarlılığa sahiptir. Fibrozlu hastaları sınıflandırmaya ve daha yakından takip etmeye ve onları yönetmeye yardımcı olur. Bireylerde Tıp 2 DM, MS, hipertansiyon ve IR varsa, uzun yıllardır aşırı kilolu ise NAFLD için ciddi risk oluşturmaktadır. Özellikle birey tehlikeli ve riskli grupta ise yağlanmanın yanı sıra fibrozisi ölçen özel bir USG değerlendirmesi yapan Fibroscan ultrason ile ölçüm yaptırmalıdır. Araştırmamızda FibroScan® 502 touch cihazı ile karaciğer yağlanma şiddeti ve karaciğer fibrozis düzeyideğerlendirilmiştir.

3.3.3 Antropometrik Ölçümler

3.3.3.1 BKİ Kriterleri

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yetişkin BKİ sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (Tablo 3.1). Araştırmaya obez (BKİ \geq 30,00 kg/m²) bireyler dahil edilmiştir.

Tablo 3. 1: Yetişkinlerde BKİ Kriterleri

Gruplar	Yetişkinler (BKİ, kg/m ²)
Zayıf	<18,50
Normal	18,5-24,99
Fazla kilolu	25,00-29,99
Obez	\geq 30,00
Hafif obez	30,00-34,99
Orta derecede obez	35,00-39,99
Morbid obez	40,00-49,99
Süper obez	\geq 50,00

3.3.3.2 Bel Çevresi Kriterleri

Araştırmada Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) bel çevresi kriterlerine göre erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm olarak değerlendirilmiştir.

3.3.3.3 Vücut Analizi

TANITA MC 780 MA cihazı ile vücut analizi yapılmıştır.

3.4 Araştırma Etiği

Uygulamaya başlamadan önce katılımcılardan onam formu (EK-2) ve 31/10/2017 tarihli 22481095-020-1-1735 sayılı Bahçeşehir Üniversitesi etik kurulu kararı ve onayı alınarak başlanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışma İstanbul ilinde Marmara Üniversitesi Hastanesine başvuran yağlı karaciğer tanısı almış 40 hastanın genel alışkanlıklarını ve beslenme durumlarını incelenmiştir ayrıca bu hastalara diyetisyen eşliğinde 12 haftalık standart diyet (yüzde 50-60 karbonhidrat, yüzde 15 protein ve yüzde 25-35 yağ) tedavisi uygulanarak diyet öncesi ve sonrasında kan değerlerine, kilo verme durumlarına, bel çevreleri ölçümlerine ve Fibroscan sonuçlarına bakılmıştır.

4.1 Örneklem Yönelik Güç Analizi (Power Analısı)

Anket araştırmalarında yeni yaklaşımlarda, “uygulanacak analiz için en az kaç örneklem gereklidir?” sorusuna cevap için Güç Analizi (Power Analysis) yapılmasını önermektedir. Bu çalışmada, grup farklılığı analizleri yapılacağı için güç analizi farklılık analizlerine yönelik uygulanmıştır. Ankete katılan çalışanlar sayısının, sağlam (robust) sonuçlar üretebilme yeteneğinin varlığı için *Güç Analizi G*POWER 3.1 sürümü* ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda, istatistiksel gücün $1-\beta=0.80$ olmasının yeterli olduğunu Cohen (1988) ve Parajapati vd. (2010) çalışmalarında belirtmiştir. İstatistik anlamlılık $\alpha=0.05$ alınmıştır. Çalışmada hem ilişki hem de grup farklılıkları analizleri yapıldığı için her iki duruma yönelik güç analizi ekran çıktıları verilmiştir. Güç analizi sonucunda ilişki analizlerinde en az 26 örneklem ile çalışılması durumunda çalışmanın geçerliliği belirlenmiştir. Bu çalışmada 40 örneklem kullanılmış, yapılacak analizlerin bu aşama için de güvenilir olacağı ortaya konulmuştur. Güç analizi sonucunda farklılık analizlerinde en az 27 örneklem ile çalışılması durumunda çalışmanın geçerliliği belirlenmiştir. Bu çalışmada 40 örneklem kullanılmış, yapılacak analizlerin bu aşama için de güvenilir olacağı ortaya konulmuştur.

Demografik veriler incelendiğinde; 27'si (% 67,5) kadın ve 13'ü (% 32,5) erkek yer almıştır. Çalışmada bireylerin 24'ü (% 60,0) ilkokul ve 6'sı (% 15,0) üniversite mezunu olduğu görülmüştür (Tablo 4.1)

Tablo 4. 1: Demografik veriler

Değişkenler		N	%
Cinsiyet	Kadın	27	67,5
	Erkek	13	32,5
	Toplam	40	100,0
Okul düzeyi	Eğitimsiz/eğitim yok	2	5,0
	İlkokul	24	60,0
	Ortaokul	2	5,0
	Lise	6	15,0
	Yüksekokul	0	0,0
	Üniversite	6	15,0
	Toplam	40	100,0
Sigara kullanımı	Kullanıyor	7	17,5
	Kullanmıyor	33	82,5
	Toplam	40	100,0
Alkol kullanımı	Kullanıyor	2	5,0
	Kullanmıyor	38	95,0
	Toplam	40	100,0

Karaciğer yağlanması tanısı almış bireylerin % 30,0'nun ailesinde de bu hastalığın tanısını almış birey bulunmaktayken; % 70'inde bulunmamaktadır. Araştırmaya katılan bireylerin % 50,0'sinde karaciğer yağlanması dışında başka bir hastalık bulunmamakta, % 50'sinde karaciğer yağlanmasının yanında başka hastalıklar da bulunmaktadır. Araştırmaya katılan bireylerde var olan hastalıklardan T2DM ve Hipertansiyon en çok

bulunan hastalıklardır (% 22,5, % 17,5 sırayla). Ayrıca bu bireylerin % 12,5'inde bir besine karşı alerjisi bulunmaktadır. Araştırmaya katılan bireylere yağlı karaciğer tanısı konulduğunda % 40,0'ına fiziksel aktivite önerilmemiştir. Tablo 4.2'de sosyo-demografik veriler gösterilmiştir.

Tablo 4. 2: Sosyo-demografik veriler

Değişkenler		n	%
Ailedeki bireylerde NAFLD varlığı	Var	12	30,0
	Yok	28	70,0
	Toplam	40	100,0
Eşlik eden komorbidite	Anemi	1	2,5
	GÖRH	1	2,5
	Hipotiroidi	1	2,5
	T2DM	9	22,5
	Hipertansiyon	7	17,5
	Kolesterol yüksekliği	1	2,5
	Yok	20	50,0
	Toplam	40	100,0
	Besin alerjisi	Var	5
Yok		35	87,5
Toplam		40	100,0
Tanı sonrası fiziksel aktivite önerisi	Evet önerildi	24	60,0
	Hayır önerilmedi	16	40,0
	Toplam	40	100,0

Çalışmaya katılan hastaların % 45'i beslenme eğitimi almışken; % 57,5'i almamıştır. Beslenme eğitimi alan hastalardan % 2,5'ine hekim, % 40'ına diyetisyen beslenme eğitimi vermiştir. Tablo 4.3'de bu değerler verilmiştir.

Tablo 4. 3: Beslenme eğitimi

Beslenme Eğitimi	n	%
Verildi	17	42,5
Verilmedi	23	57,5
Beslenme eğitimini veren sağlık personeli		
Hekim	1	2,5
Diyetisyen	16	40,0
Toplam	40	100,0

Bireylerin çoğunluğu (% 62,5'i) doktor tarafından 3 ayda bir kontrole çağrıldığını beyan etmiştir. Benzer şekilde diğer değişkenler, sayı ve % şeklinde tabloda yer almaktadır (Tablo 4.4).

Tablo 4. 4: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilgili genel sorular

Değişkenler	n	%	
Doktor muayene sıklığı	Ayda bir	10	25,0
	2 ayda bir	4	10,0
	3 ayda bir	25	62,5
	6 ayda bir	1	2,5
	Yılda bir	0	0,0
	Toplam	40	100,0
Hastalık hakkında bilgilendirilme durumu	Bilgilendirildim	31	77,5
	Bilgilendirildim ama yetersiz	5	12,5
	Bilgilendirme yapılmadı	4	10,0
	Toplam	40	100,0

Tablo 4.5'e göre çalışmaya katılan hastaların % 25'i düzensiz, arada atıştırma şeklinde, % 37,5'i düzenli sabah/akşam şeklinde ve % 37,5'i ise düzenli sabah/öğle/akşam şeklinde beslenmektedir. Hastaların % 62,5 'i aç kalınca kendilerini biraz kötü hissettiklerini ifade etmiştir.

Tablo 4. 5: Beslenme alışkanlıkları

		n	%
Öğün sıklığı	Düzenli sabah/öğle/akşam	15	37,5
	Düzensiz arada atıştırma şeklinde	10	25,0
	Sabah akşam düzenli	15	37,5
	Toplam	40	100,0
Gün içerisinde atıştırma ihtiyacı duyma	Çok hissediyorum	8	20,0
	Biraz hissediyorum	25	62,5
	Hiç hissetmiyorum	7	17,5
	Toplam	40	100,0
Aksam yemeğinden sonra yatana kadar yemek yeme alışkanlığı	Var	22	55,0
	Yok	18	45,0
	Toplam	40	100,0
Akşam yattıktan sonra sabah kalkana kadar tekrar yemek yeme alışkanlığı	Var	2	5,0
	Yok	38	95,0
	Toplam	40	100,0
Aç kalınca kendini kötü hissetme durumu	Çok kötü hissediyorum	5	12,5
	Biraz kötü hissediyorum	26	65,0
	Hiç kötü hissetmiyorum	9	22,5
	Toplam	40	100,0

4.2 Diyet Öncesi Hastanın Besin Tüketim Durumu

4.2.1 Makro besin ögesi alımı

Kadınlarda enerji alımı ortalama $1417,99 \pm 260,63$ kkal olarak bulunmuştur. Alınan enerjinin % $41,66 \pm 5,86$ 'sı karbonhidrat, % $16,14 \pm 3,24$ 'ü protein ve % $42 \pm 6,26$ 'sı yağ gelmiştir. Erkeklerde ortalama enerji alımı $1579,827 \pm 534,90$ kkal olarak bulunmuştur. Alınan enerjinin % $46,15 \pm 7,55$ 'i karbonhidrat, % $16,84 \pm 3,18$ 'ü protein ve % $37,07 \pm 5,80$ 'i yağ olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6: Diyet öncesi makro besin ögesi alımı

Cinsiyet	Değişken	Diyet öncesi	
		Ortalama	Standart Sapma
Kadın	Enerji (kkal)	1417,99	260,63
	Karbonhidrat (%)	41,66	5,86
	Protein (%)	16,14	3,24
	Yağ (%)	42	6,26
Erkek	Enerji (kkal)	1579,82	534,90
	Karbonhidrat (%)	46,15	7,55
	Protein (%)	16,84	3,18
	Yağ (%)	37,07	5,80

Kadın ve erkek hastaların diyet öncesi üç günlük mikro besin ögesi alım sonuçları Tablo 4.7'de verilmiştir. Kadınlar ortalama $1230,42 \pm 1170,97$ µg vitamin A; $16,40 \pm 4,94$ mg vitamin E; $0,69 \pm 0,18$ mg vitamin B1; $1,25 \pm 0,34$ mg vitamin B2; $1,14 \pm 0,36$ mg vitamin B6; $264,50 \pm 65,88$ µg folik asit; $110,88 \pm 36,48$ mg vitamin C almıştır. Kadınlar ortalama $3364,98 \pm 1123,78$ mg sodyum; $2117,12 \pm 496,35$ mg potasyum; $691,14 \pm 205,47$ mg kalsiyum; $236,51 \pm 59,14$ mg magnezyum; $964,31 \pm 204,09$ mg fosfor; $9,47 \pm 2,18$ mg demir; $7,68 \pm 1,84$ mg çinko almıştır. Erkekler ortalama $1506,74 \pm 2018,94$ µg vitamin A; $17,56 \pm 8,27$ mg vitamin E; $0,81 \pm 0,21$ mg vitamin B1; $1,28 \pm 0,38$ mg vitamin B2; $1,24 \pm 0,22$ mg vitamin B6; $273,29 \pm 86,70$ µg folik asit ve $111,29 \pm 58,53$ mg vitamin C almıştır.

Erkekler ortalama $3201,365 \pm 786,06$ mg sodyum; $2278,15 \pm 571,28$ mg potasyum; $616,64 \pm 260,45$ mg kalsiyum; $246,29 \pm 65,03$ mg magnezyum; $1006,93 \pm 280,69$ mg fosfor; $11,21 \pm 2,83$ mg demir; $10,02 \pm 3,55$ mg çinko almıştır.

Tablo 4. 7: Diyet öncesi mikro besin ögesi alımı

Cinsiyet	Değişken	Diyet öncesi	
		Ortalama	Standart Sapma
Kadın	Vitamin A (µg)	1230,42	1170,97
	Vitamin E (mg)	16,4	4,94
	Vitamin B1 (mg)	0,69	0,18
	Vitamin B2 (mg)	1,25	0,34
	Vitamin B6 (mg)	1,14	0,36
	Folik asit (µg)	264,50	65,88
	Vitamin C (mg)	110,88	36,48
	Sodyum (mg)	3364,98	1123,78
	Potasyum (mg)	2117,12	496,35
	Kalsiyum (mg)	691,14	205,47
	Magnezyum (mg)	236,51	59,14
	Fosfor (mg)	964,31	204,09
	Demir (mg)	9,47	2,18
	Çinko (mg)	7,68	1,84
Erkek	Vitamin A (µg)	1506,74	2018,94
	Vitamin E (mg)	17,56	8,27
	Vitamin B1 (mg)	0,81	0,21
	Vitamin B2 (mg)	1,28	0,38
	Vitamin B6 (mg)	1,24	0,22
	Folik asit (µg)	273,29	86,70
	Vitamin C (mg)	111,29	58,53
	Sodyum (mg)	3201,36	786,06
	Potasyum (mg)	2278,15	571,28
	Kalsiyum (mg)	616,64	260,45
	Magnezyum (mg)	246,29	65,03
	Fosfor (mg)	1006,93	280,69
	Demir (mg)	11,21	2,83
	Çinko (mg)	10,02	3,55

4.3 Antropometrik Ölçüm, Karaciğer Yağlanma Şiddeti, Karaciğer Fibrozis Düzeyi ve Biyokimyasal Parametrelerin Diyet Öncesi ve Diyet Sonrası Karşılaştırılması

Kadınlar ortalama $7,8 \pm 1,69$ kg vermiştir. Erkekler ortalama $9,3 \pm 2,94$ kg vermiştir. Kadınların diyet öncesi ortalama BKİ değeri $34,82 \pm 4,75$ kg/m² ve diyet sonrası ortalama BKİ değeri $31,57 \pm 4,04$ 'dir. Erkeklerin diyet öncesi ortalama BKİ değeri $32,93 \pm 2,57$ kg/m² ve diyet sonrası ortalama BKİ değeri $29,81 \pm 1,97$ kg/m²'dir. Kadınların diyet öncesi ortalama bel çevresi değeri $107,29 \pm 11,28$ cm ve diyet sonrası ortalama bel çevresi değeri $99,18 \pm 9,51$ 'cm dir. Erkeklerin diyet öncesi ortalama bel çevresi değeri $110,00 \pm 9,56$ cm ve diyet sonrası ortalama bel çevresi değeri $102,38 \pm 6,06$ cm dir. Kadınların diyet öncesi ortalama karaciğer yağlanma şiddeti değeri $323,00 \pm 42,47$ dB/m ve diyet sonrası ortalama karaciğer yağlanma şiddeti değeri ise $278,11 \pm 35,78$ dB/m dir. Erkeklerin diyet öncesi ortalama karaciğer yağlanma şiddeti değeri $315,61 \pm 49,86$ dB/m ve diyet sonrası ortalama karaciğer yağlanma şiddeti değeri $258,53 \pm$ dB/m'dir. Kadınların diyet öncesi ortalama karaciğer fibrozis düzeyi değeri $12,51 \pm 9,74$ kPa ve diyet sonrası ortalama karaciğer fibrozis düzeyi değeri ise $7,84 \pm 5,94$ kPa'dir. Erkeklerin diyet öncesi ortalama karaciğer fibrozis düzeyi değeri $8,43 \pm 2,04$ kPa ve diyet sonrası ortalama karaciğer fibrozis düzeyi değeri ise $4,96 \pm 1,24$ kPa'dir. Kadın ve erkek hastaların diyet öncesi ve diyet sonrası antropometrik verileri, karaciğer yağlanma şiddeti ve karaciğer fibrozis düzeyi sonuçları Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4. 8: Kadın ve erkek hastaların diyet öncesi ve diyet sonrası antropometrik verileri, karaciğer yağlanma şiddeti ve karaciğer fibrozis düzeyi sonuçları

Cinsiyet	Değişken	Diyet Öncesi		Diyet Sonrası	
		Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
Kadın	Vücut ağırlığı (kg)	83,84	12,77	76,04	11,08
	BKİ (kg/m ²)	34,82	4,75	31,57	4,04
	Bel çevresi (cm)	107,29	11,28	99,18	9,51
	Karaciğer yağlanma şiddeti (dB/m)	323,00	42,47	278,11	35,78
	Karaciğer fibrozis düzeyi (kPa)	12,51	9,74	7,84	5,94
Erkek	Vücut ağırlığı (kg)	94,52	13,22	85,22	10,28
	BKİ (kg/m ²)	32,93	2,57	29,81	1,97
	Bel çevresi (cm)	110,00	9,56	102,38	6,06
	Karaciğer yağlanma şiddeti (dB/m)	315,61	49,86	258,53	35,95
	Karaciğer fibrozis düzeyi (kPa)	8,43	2,04	4,96	1,24

Kadınların diyet öncesi ortalama serum AKŞ değeri $119,07 \pm 28,32$ mg/dl ve diyet sonrası ortalama serum AKŞ değeri $103,88 \pm 19,01$ mg/dl'dir. Erkeklerin diyet öncesi ortalama serum AKŞ değeri $110,30 \pm 18,11$ mg/dl ve diyet sonrası ortalama serum AKŞ değeri $96,76 \pm 15,67$ mg/dl'dir. Kadınların diyet öncesi ortalama serum insülin değeri $18,01 \pm 7,44$ μ IU/mL ve diyet sonrası ortalama serum insülin değeri $14,43 \pm 6,32$ μ IU/mL'dir. Erkeklerin diyet öncesi ortalama serum insülin değeri $18,51 \pm 10,46$ μ IU/mL ve diyet sonrası ortalama serum insülin değeri $13,04 \pm 4,60$ μ IU/mL'dir. Kadınların diyet öncesi ortalama serum HbA1c değeri $6,18 \pm 1,38$ mmol/mol ve diyet sonrası ortalama serum HbA1c değeri $5,29 \pm 0,79$ mmol/mol'dir. Erkeklerin diyet öncesi ortalama serum HbA1c değeri $5,93 \pm 0,62$ mmol/mol ve diyet sonrası ortalama serum HbA1c değeri $5,50 \pm 0,58$ mmol/mol'dir. Kadınların diyet öncesi ortalama serum total kolesterol değeri $208,40 \pm 48,36$ mg/dl ve diyet sonrası ortalama serum total kolesterol değeri $176,51 \pm 45,27$ mg/dl'dir. Erkeklerin diyet öncesi ortalama serum total kolesterol düzeyi $210,30 \pm 38,76$ mg/dl ve diyet sonrası ortalama serum total kolesterol

düzeyi $158,46 \pm 39,46$ mg/dl 'dir. Kadınların diyet öncesi ortalama serum trigliserit düzeyi $177,18 \pm 57,29$ mg/dl ve diyet sonrası ortalama serum trigliserit düzeyi $131,62 \pm 44,73$ mg/dl'dir. Erkeklerin diyet öncesi ortalama serum trigliserit düzeyi $194,46 \pm 78,47$ mg/dl ve diyet sonrası ortalama serum trigliserit düzeyi $140,76 \pm 67,14$ 'dir. Kadınların diyet öncesi ortalama serum LDL düzeyi $131,00 \pm 35,57$ mg/dl ve diyet sonrası ortalama serum LDL düzeyi $108,37 \pm 27,46$ mg/dl'dir. Erkeklerin diyet öncesi ortalama serum LDL düzeyi $127,69 \pm 37,91$ mg/dl ve diyet sonrası ortalama serum LDL düzeyi $98,61 \pm 32,62$ mg/dl'dir. Kadınların diyet öncesi ortalama serum HDL düzeyi $47,88 \pm 12,72$ mg/dl ve diyet sonrası ortalama serum HDL düzeyi $50,70 \pm 14,36$ mg/dl'dir. Erkeklerin diyet öncesi ortalama serum HDL düzeyi $42,00 \pm 8,36$ mg/dl ve diyet sonrası ortalama serum HDL düzeyi $42,30 \pm 7,19$ mg/dl'dir. Kadınların diyet öncesi ortalama serum AST düzeyi $37,40 \pm 17,44$ U/L ve diyet sonrası ortalama serum AST düzeyi $21,85 \pm 7,58$ U/L'dir. Erkeklerin diyet öncesi ortalama serum AST düzeyi $48,53 \pm 36,31$ U/L ve diyet sonrası ortalama serum AST düzeyi $24,53 \pm 9,98$ U/L'dir. Kadınların diyet öncesi ortalama serum ALT düzeyi $41,88 \pm 20,64$ U/L ve diyet sonrası ortalama serum ALT düzeyi $27,74 \pm 11,95$ U/L'dir. Erkeklerin diyet öncesi ortalama serum ALT düzeyi $76,61 \pm 50,66$ U/L ve diyet sonrası ortalama serum ALT düzeyi $36,69 \pm 13,21$ U/L'dir. Kadınların diyet öncesi ortalama serum GGT düzeyi $51,03 \pm 57,55$ U/L ve diyet sonrası ortalama serum GGT düzeyi ise $37,03 \pm 34,80$ U/L'dir. Erkeklerin diyet öncesi ortalama serum GGT düzeyi $51,69 \pm 35,11$ U/L ve diyet sonrası ortalama serum GGT düzeyi ise $30,46 \pm 21,65$ U/L'dir. Kadın ve erkek hastaların diyet öncesi ve diyet sonrası biyokimyasal parametre sonuçları Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4. 9: Diyet öncesi ve diyet sonrası biyokimyasal parametreler

Cinsiyet	Değişken	Diyet öncesi		Diyet sonrası	
		Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
Kadın	AKŞ (mg/dl)	119,07	28,32	103,88	19,01
	İnsülin (µIU/mL)	18,01	7,44	14,43	6,32
	HbA1c (mmol/mol)	6,18	1,38	5,29	0,79
	Total Kolesterol (mg/dl)	208,40	48,36	176,51	45,27
	Trigliserit (mg/dl)	177,18	57,29	131,62	44,73
	LDL (mg/dl)	131,00	35,57	108,37	27,46
	HDL (mg/dl)	47,88	12,72	50,70	14,36
	AST (U/L)	37,40	17,44	21,85	7,58
	ALT (U/L)	41,88	20,64	27,74	11,95
	GGT (U/L)	51,03	57,55	37,03	34,80
Erkek	AKŞ (mg/dl)	110,30	18,11	96,76	15,67
	İnsülin (µIU/mL)	18,51	10,46	13,04	4,60
	HbA1c (mmol/mol)	5,93	0,62	5,50	0,58
	Total Kolesterol (mg/dl)	210,30	38,76	158,46	39,46
	Trigliserit (mg/dl)	194,46	78,47	140,76	67,14
	LDL (mg/dl)	127,69	37,91	98,61	32,62
	HDL (mg/dl)	42,00	8,36	42,30	7,19
	AST (U/L)	48,53	36,31	24,53	9,98
	ALT (U/L)	76,61	50,66	36,69	13,21
	GGT (U/L)	51,69	35,11	30,46	21,65

4.4 Korelasyon sonuçları

Tablo 4.10'da kadınlarda karaciğer yağlanma şiddeti ile antropometrik veriler ve karaciğer fibrozis düzeyi arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında karaciğer yağlanma şiddeti ile vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir ($p<0,05$). Kadınlarda vücut ağırlığı azaldıkça karaciğer yağlanma şiddetinin % 27,1 oranında azaldığı belirlenmiştir. BKİ azaldıkça karaciğer yağlanma şiddeti % 28,4 oranında azaldığı, bel çevresi azaldıkça karaciğer yağlanma şiddetinin ise % 28,4 oranında azaldığı belirlenmiştir. Erkeklerde karaciğer yağlanma şiddeti ile antropometrik veriler arasındaki ilişkiler analiz edilmiş, anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$)

Tablo 4.10: Cinsiyete göre karaciğer yağlanma şiddeti ile antropometrik veriler ve karaciğer fibrozis düzeyi arasındaki ilişki

Cinsiyet	Değişkenler	Kendall's ilişki katsayısı	P Değeri
Diyet Öncesi ve Sonrası Fark			
Kadın	Vücut Ağırlığı (kg)	0,271	0,050*
	BKİ (kg/m ²)	0,284	0,039*
	Bel Çevresi (cm)	0,284	0,044*
	Karaciğer fibrozis düzeyi(kPa)	0,149	0,278
Erkek	Vücut Ağırlığı (kg)	-0,026	0,902
	BKİ (kg/m ²)	0,065	0,759
	Bel Çevresi (cm)	0,187	0,387
	Karaciğer fibrozis düzeyi(kPa)	0,172	0,423

*p<0,05

Tablo 4.11'de karaciğer yağlanma şiddeti ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki cinsiyete göre analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4. 11: Cinsiyete göre karaciğer yağlanma şiddeti ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

Cinsiyet	Değişkenler	Kendall's ilişki katsayısı	P Değeri
Diyet Öncesi ve Sonrası Fark			
Kadın	AKŞ (mg/dl)	0,003	0,983
	İnsülin (µIU/mL)	-0,009	0,950
	HbA1c (mmol/mol)	0,032	0,818
	T. Kolesterol (mg/dl)	0,188	0,174
	Trigliserit (mg/dl)	-0,161	0,242
	LDL (mg/dl)	0,121	0,381
	HDL (mg/dl)	-0,125	0,377
	AST (U/L)	0,189	0,174
	ALT (U/L)	0,116	0,403
	GGT (U/L)	-0,112	0,425
Erkek	AKŞ (mg/dl)	-0,039	0,854
	İnsülin (µIU/mL)	0,327	0,125
	HbA1c (mmol/mol)	-0,040	0,853
	T. Kolesterol (mg/dl)	-0,184	0,389
	Trigliserit (mg/dl)	-0,170	0,425
	LDL (mg/dl)	-0,301	0,158
	HDL (mg/dl)	-0,135	0,535
	AST (U/L)	-0,201	0,353
	ALT (U/L)	-0,275	0,197
	GGT (U/L)	-0,105	0,622

*p<0,05

Tablo 4.12’de cinsiyete göre karaciğer fibrozis düzeyi ile antropometrik veriler ve karaciğer yağlanma şiddeti arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4. 12: Cinsiyete göre karaciğer fibrozis düzeyi ile antropometrik veriler ve karaciğer yağlanma şiddeti ilişkisi

Cinsiyet	Değişkenler	Kendall’s ilişki katsayısı	P Değeri
Diyet Öncesi ve Sonrası Fark			
Kadın	Vücut Ağırlığı (kg)	0,135	0,327
	BKİ (kg/m^2)	0,131	0,337
	Bel Çevresi (cm)	0,021	0,883
	Karaciğer yağlanma şiddeti (dB/m)	0,149	0,278
Erkek	Vücut Ağırlığı (kg)	0,405	0,057
	BKİ (kg/m^2)	0,338	0,111
	Bel Çevresi (cm)	0,517	0,516
	Karaciğer yağlanma şiddeti (dB/m)	0,172	0,423

Tablo 4.13’de cinsiyete karaciğer fibrozis düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında kadınlarda karaciğer fibrozis düzeyi ile insülin, HbA1c ve AST arasında istatistik anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir ($p<0,05$). İstatistik anlamlı ilişkilerden elde edilen sonuçlara göre; kadınlarda insülin azaldıkça, karaciğer fibrozis düzeyi %26,8 oranında azalmıştır. HbA1c azaldıkça karaciğer fibrozis düzeyi %37,0 oranında azalmıştır. AST azaldıkça karaciğer fibrozis düzeyi % 31,8 oranında azalmıştır. Erkeklerde karaciğer fibrozis düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasındaki anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.13: Cinsiyete göre karaciğer fibrozis düzeyi ile biyokimyasal parametreleri arasındaki ilişki

Cinsiyet	Değişkenler	Kendall's ilişki katsayısı	P Değeri
Diyet Öncesi ve Sonrası Fark			
Kadın	AKŞ (mg/dl)	0,264	0,055
	İnsülin (μ IU/mL)	0,268	0,050*
	HbA1c (mmol/mol)	0,370	0,008*
	T. Kolesterol (mg/dl)	0,115	0,404
	Trigliserit (mg/dl)	-0,043	0,754
	LDL (mg/dl)	-0,009	0,950
	HDL (mg/dl)	-0,003	0,983
	AST (U/L)	0,318	0,021*
	ALT (U/L)	-0,029	0,835
	GGT (U/L)	0,062	0,659
Erkek	AKŞ (mg/dl)	0,364	0,086
	İnsülin (μ IU/mL)	0,234	0,270
	HbA1c (mmol/mol)	-0,132	0,539
	T. Kolesterol (mg/dl)	0,039	0,854
	Trigliserit (mg/dl)	-0,104	0,624
	LDL (mg/dl)	-0,156	0,462
	HDL (mg/dl)	0,148	0,496
	AST (U/L)	-0,240	0,266
	ALT (U/L)	-0,286	0,178
	GGT (U/L)	-0,144	0,500

*p<0,05

Tablo 4.14'de cinsiyete göre AST ile antropometrik veriler, karaciğer yağlanma şiddeti ve karaciğer fibrozis düzeyi arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında AST ile karaciğer fibrozis düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir (p<0,05). Kadınlarda karaciğer fibrozis düzeyi azaldıkça AST %31,8 oranında azalmıştır. Erkeklerde analiz sonuçlarında arasındaki anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.14: Cinsiyete göre AST ile antropometrik veriler, karaciğer yağlanma şiddeti ve karaciğer fibrozis düzeyi arasındaki ilişki

Cinsiyet	Değişkenler	Kendall's ilişki katsayısı	P Değeri
Diyet Öncesi ve Sonrası Fark			
Kadın	Vücut Ağırlığı (kg)	-0,075	0,587
	BKİ (kg/m ²)	-0,009	0,950
	Bel Çevresi (cm)	-0,089	0,528
	Karaciğer yağlanma şiddeti (dB/m)	0,189	0,174
	Karaciğer fibrozis düzeyi(kPa)	0,318	0,021*
Erkek	Vücut Ağırlığı (kg)	0,119	0,579
	BKİ (kg/m ²)	0,105	0,622
	Bel Çevresi (cm)	-0,067	0,757
	Karaciğer yağlanma şiddeti (dB/m)	-0,201	0,353
	Karaciğer fibrozis düzeyi(kPa)	-0,240	0,266

*p<0,05

Tablo 4.15'de cinsiyete göre AST ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında kadınlarda AST ile ALT ve GGT arasında istatistik anlamlı pozitif yönlü bir ilişki belirlenmiştir (p<0,05). ALT azaldıkça AST %57,0 oranında azalmıştır. GGT azaldıkça AST %29,4 oranında azalmıştır. Erkeklerde AST ile ALT arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir (p<0,05). ALT azaldıkça AST %57,9 oranında azalmıştır.

Tablo 4. 15: Cinsiyete göre AST ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

Cinsiyet	Değişkenler	Kendall's ilişki katsayısı	P Değeri
Diyet Öncesi ve Sonrası Fark			
Kadın	AKŞ (mg/dl)	0,230	0,098
	İnsülin (µIU/mL)	0,205	0,138
	HbA1c (mmol/mol)	0,263	0,062
	T. Kolesterol (mg/dl)	0,079	0,572
	Trigliserit (mg/dl)	0,058	0,676
	LDL (mg/dl)	-0,052	0,707
	HDL (mg/dl)	-0,084	0,555
	ALT (U/L)	0,570	0,000*
	GGT (U/L)	0,294	0,037*
Erkek	AKŞ (mg/dl)	0,053	0,806
	İnsülin (µIU/mL)	0,132	0,538
	HbA1c (mmol/mol)	0,187	0,387
	T. Kolesterol (mg/dl)	0,252	0,241
	Trigliserit (mg/dl)	0,079	0,712
	LDL (mg/dl)	0,421	0,749
	HDL (mg/dl)	-0,231	0,290
	ALT (U/L)	0,579	0,007*
	GGT (U/L)	0,305	0,156

*p<0,05

Tablo 4.16'da Cinsiyete göre ALT ile antropometrik veriler, karaciğer yağlanma şiddeti ve karaciğer fibrozis düzeyi arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4. 16: Cinsiyete göre ALT ile antropometrik veriler, karaciğer yağlanma şiddeti ve karaciğer fibrozis düzeyi arasındaki ilişki

Cinsiyet	Değişkenler	Kendall's ilişki katsayısı	P Değeri
Diyet Öncesi ve Sonrası Fark			
Kadın	Vücut Ağırlığı (kg)	-0,075	0,587
	BKİ (kg/m ²)	-0,026	0,851
	Bel Çevresi (cm)	-0,042	0,769
	Karaciğer yağlanma şiddeti (dB/m)	0,116	0,403
	Karaciğer fibrozis düzeyi(kPa)	0,029	0,835
Erkek	Vücut Ağırlığı (Kkg)	0,090	0,669
	BKİ (kg/m ²)	0,128	0,542
	Bel Çevresi (cm)	-0,092	0,667
	Karaciğer yağlanma şiddeti (dB/m)	-0,275	0,197
	Karaciğer fibrozis düzeyi(kPa)	-0,286	0,178

*p<0,05

Tablo 4.17'de Cinsiyete göre ALT ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında kadınlarda ALT ile AST arasında istatistik anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir (p<0.05). AST azaldıkça ALT %57,0 oranında azalmaktadır. Analiz sonuçlarında erkeklerde ALT ile AST ve GGT arasında istatistik anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir (p<0.05). AST azaldıkça ALT %57,9 oranında azalmıştır. GGT azaldıkça ALT %47,7 oranında azalmıştır.

Tablo 4. 17: Cinsiyete göre ALT ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

Cinsiyet	Değişkenler	Kendall's ilişki katsayısı	P Değeri
Diyet Öncesi ve Sonrası Fark			
Kadın	AKŞ (mg/dl)	0,264	0,057
	İnsülin (µIU/mL)	0,153	0,268
	HbA1c (mmol/mol)	0,124	0,378
	T. Kolesterol (mg/dl)	0,137	0,326
	Trigliserit (mg/dl)	0,101	0,464
	LDL (mg/dl)	0,000	1,000
	HDL (mg/dl)	0,045	0,752
	AST (U/L)	0,570	0,000**
	GGT (U/L)	0,222	0,115
Erkek	AKŞ (mg/dl)	0,026	0,903
	İnsülin (µIU/mL)	0,077	0,714
	HbA1c (mmol/mol)	0,312	0,142
	T. Kolesterol (mg/dl)	0,116	0,582
	Trigliserit (mg/dl)	0,103	0,625
	LDL (mg/dl)	0,462	0,728
	HDL (mg/dl)	-0,225	0,295
	AST (U/L)	0,579	0,007**
	GGT (U/L)	0,477	0,024*

*p<0,05

Tablo 4.18'de Cinsiyete göre GGT ile antropometrik veriler, karaciğer yağlanma şiddeti ve karaciğer fibrozis düzeyi arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.18: Cinsiyete göre GGT ile antropometrik veriler, karaciğer yağlanma şiddeti ve karaciğer fibrozis düzeyi arasındaki ilişki

Cinsiyet	Değişkenler	Kendall's ilişki katsayısı	P Değeri
Diyet Öncesi ve Sonrası Fark			
Kadın	Vücut Ağırlığı (kg)	-0,094	0,501
	BKİ (kg/m ²)	-0,111	0,425
	Bel Çevresi (cm)	-0,103	0,472
	Karaciğer yağlanma şiddeti (dB/m)	-0,112	0,425
	Karaciğer fibrozis düzeyi(kPa)	0,062	0,659
Erkek	Vücut Ağırlığı (kg)	0,000	1,000
	BKİ (kg/m ²)	-0,065	0,760
	Bel Çevresi (cm)	0,079	0,712
	Karaciğer yağlanma şiddeti (dB/m)	-0,105	0,622
	Karaciğer fibrozis düzeyi(kPa)	-0,144	0,500

*p<0,05

Tablo 4.19'da Cinsiyete göre GGT ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. Kadınlarda GGT ile AST arasında istatistik anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir (p<0.05). AST azaldıkça GGT %29,4 oranında azalmaktadır. Analiz sonuçlarında erkeklerde GGT ile AST arasında istatistik anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir (p<0.05). AST azaldıkça GGT %30,5 oranında azalmıştır.

Tablo 4. 19: Cinsiyete göre GGT ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

Cinsiyet	Değişkenler	Kendall's ilişki katsayısı	P Değeri
Diyet Öncesi ve Sonrası Fark			
Kadın	AKŞ (mg/dl)	0,050	0,721
	İnsülin (µIU/mL)	0,264	0,059
	HbA1c (mmol/mol)	-0,024	0,866
	T. Kolesterol (mg/dl)	-0,059	0,674
	Trigliserit (mg/dl)	0,076	0,585
	LDL (mg/dl)	0,033	0,430
	HDL (mg/dl)	0,201	0,163
	AST (U/L)	0,294	0,037*
	ALT (U/L)	0,222	0,115
Erkek	AKŞ (mg/dl)	0,194	0,359
	İnsülin (µIU/mL)	0,090	0,669
	HbA1c (mmol/mol)	0,248	0,244
	T. Kolesterol (mg/dl)	-0,130	0,540
	Trigliserit (mg/dl)	0,065	0,760
	LDL (mg/dl)	0,090	0,669
	HDL (mg/dl)	-0,267	0,217
	AST (U/L)	0,305	0,046*
	ALT (U/L)	0,477	0,124

*p<0,05

5. TARTIŞMA

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, uzun süre zararsız bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Ancak literatürde yayınlanan vakaların ve bu konuda yapılan çalışmaların artması ile gerçekte zararsız bir hastalık olmadığı ve hastaların bir kısmının da siroza ilerleyebildiği günümüzde kabul edilmektedir (Ferraioli ve diğ. 2017, s.61) (Naderian ve diğ. 2017, s.211). Karaciğer fibrozisi geçmişte geri dönüşümsüz bir süreç olarak düşünülmekte iken son on yılda bunun aksini gösteren kanıtlar nedeniyle günümüzde dinamik bir olay olduğu ve etken ortadan kaldırıldığında veya şiddeti azaldığında değişkenlik gösterebildiği bilinmektedir (Shin ve Jung 2017, ss.17-24). Randomize kontrollü bir çalışmada 12 ay boyunca 154 hastada diyetisyen liderliğindeki yaşam tarzı müdahalesi sonucunda diyet müdahalesinin NAFLD'ı iyileştirdiği gösterilmiştir. Daha fazla oranda kilo kaybı olan NAFLD hastalarında daha fazla NAFLD remisyonu olduğu gözlenmiştir (Wong ve diğ. 2013b, ss.42-536). Bizim çalışmamızda da vücut ağırlığındaki azalma ile kadın NAFLD hastalarında iyileşme olduğu belirlenmiştir. Kadınlar ortalama $7,8 \pm 1,69$ kg kaybı ile karaciğer yağlanma şiddetinde ortalama $44,89 \pm 6,69$ dB/m azalma meydana gelmiştir. Kadınlarda diyet öncesi ve diyet sonrası vücut ağırlığı farkı arttıkça diyet öncesi ve diyet sonrası karaciğer yağlanma şiddeti farkı yüzde 27,1 oranında artmıştır. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), hepatik TG üretimi ile tüketimi arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak oluşmaktadır (Hsu ve diğ. 2017, ss.65-253). Ağırlık kaybı en fazla kabul görmüş yöntemdir (Jacques 2010, ss.18-22). Amerika klavuzlarına göre ağırlıkta anlamlı bir azalma serum transaminazlarını iyileştirmenin yanı sıra biyopside hepatik steatozu, inflamasyonu ve fibrozu azaltmaktadır (Cave ve diğ. 2007, ss.184-195).

Jaskiewicz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada BKİ, karaciğer enzimleri (AST ve ALT) ve MS'nin biyolojik göstergeleri ile steatoz/steatohepatit dereceleri arasında yakın ilişki saptanmıştır (Jaskiewicz ve diğ. 2006, ss.21-26). Bizim çalışmamızda da kadınlarda BKİ'nin hepatik yağ ile ilişkili olduğu bulunmuştur, fakat karaciğer enzimleri ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Diyet öncesi ve diyet sonrası BKİ farkı arttıkça diyet öncesi ve diyet sonrası karaciğer yağlanma şiddeti farkı yüzde 28,4 oranında artmıştır. Yüksek beden kütle indeksi veya visseral obezite ile tanımlanan obezite, NAFLD için kanıtlanmış bir risk faktörüdür. NAFLD hastalarının çoğu obez

veya morbid obezdir. Obez olan hastaların yüzde 30'unda, yağlı karaciğer bulunmaktadır, morbid obez hastalarda ise bu oran yüzde 80'e kadar yükselmektedir (Saadeh 2007, ss.1-10).

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı olan otuz bir hasta, 6 ay boyunca yüzde 15 protein, yüzde 55 karbonhidrat ve yüzde 30 yağ içeren 500 ila 1000 kal / d azalma ile bir diyet almıştır. Takip sonunda hastalar, başlangıçtaki vücut ağırlığının yüzde 5'inden az veya daha fazla bir kilo kaybına göre sınıflandırılmıştır. 17 hasta, (grup 1) ve 14 hasta (grup 2) olarak sınıflandırmıştır. Grup 2 sadece vücut kitle indeksi ve bel çevresinde belirgin bir azalma göstermiştir. Buna karşılık, grup 1'de, tüm antropometrik parametrelerin önemli iyileşmesine ek olarak, karaciğer enzimlerinden ALT ve GGT'de azalma olmuştur. Özel bir tedavi olarak, başlangıç ağırlığının en az yüzde 5'i kaybıyla nutrisyonel müdahale, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının tedavisinde etkilidir (Elias ve diğ. 2010, ss.1094-1099). Araştırmamızda kadınlarda ve erkeklerde antropometrik verilerde anlamlı bir azalma olmuştur. Kadınlarda ortalama $7,8 \pm 1,69$ kg ağırlık kaybı ve erkeklerde ise $9,3 \pm 2,94$ kg ağırlık kaybı olmuştur. Fakat ağırlık kaybı ile karaciğer enzimlerinde anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Amerika klavuzlarına göre ağırlıkta yüzde 10'luk bir azalma ile yavaş yavaş kilo verme, serum transaminazlarını iyileştirmenin yanı sıra biyopside hepatik steatozu, inflamasyonu ve fibrozu azaltmaktadır (Cave ve diğ. 2007, ss.184-195). Karaciğerde biriken yağ miktarını azaltmak için, yüzde 3-5 kilo kaybı gerekli olduğu ve karaciğerdeki iltihaplanmayı hafifletmek için 6 ay boyunca yüzde 10'luk bir kayıp kademeli olarak sağlanması gerektiği belirtilmiştir (An ve diğ. 2015, ss.250-258).

Otuz bir hasta 15 aylık diyet ve egzersiz müdahalesi uygulamıştır. Müdahalenin tamamlanmasından sonra, 21 hasta kilo kaybına ulaşmış ve devam etmiştir. Serum ALT seviyelerindeki gelişmeler kilo kaybı miktarı ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kilo kaybını sürdüren hastalarda, ortalama 15 aydaki ALT seviyeleri, kayıt sırasındaki değerlerden ($p = 0,004$) anlamlı olarak düşük kalırken, yeniden kazananlar ($n = 10$), 15 aydaki ortalama ALT seviyeleri kayıttaki değerlerden farklı bulunmamıştır. Açlık serum insülin seviyelerindeki gelişmeler kilo kaybı ile de ilişkili bulunmuştur. Kilo kaybını takiben yaşam kalitesi önemli ölçüde iyileşme göstermiştir. Karaciğer hastalığı olan aşırı kilolu hastalarda kilo kaybı ve egzersizin sürdürülmesinin karaciğer enzimlerinde, serum insülin seviyelerinde ve yaşam kalitesinde sürekli bir iyileşme ile sonuçlandığını

göstermektedir. Fazla kilolu hastaların tedavisi kronik karaciğer hastalığı olanların yönetiminde önemli bir bileşen oluşturmaktadır (Hickman ve diğ. 2004, ss.413-419). Araştırmamızda takip süresi kısa olduğu için karaciğer enzimlerinde anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Biyopsi ile kanıtlanmış NAFLD'lı on iki diyabetikli olmayan obez hasta (6 Kadın / 6 Erkek), 6 haftalık diyet müdahale çalışması için randomize, kontrollü çalışmaya alınmıştır. Hastalara rasgele akdeniz diyeti ve düşük yağlı yüksek karbonhidrat diyeti uygulanmıştır. Bu hastalarda akdeniz diyeti ile düşük yağlı, yüksek karbonhidrat diyeti karşılaştırılmıştır. Akdeniz diyetini takip eden hastalar düşük yağ, yüksek karbonhidrat diyeti ile karşılaştırıldığında, akdeniz diyetini uygulayan hastalar hepatik steatozda anlamlı bir azalma ve IS'de iyileşme gözlenmiştir. (p=0,012) (Ryan ve diğ. 2013, ss.138-143). Çalışmamızda ise hastalara standart diyet (yüzde 50-60 karbonhidrat, yüzde 15 protein ve yüzde 25-35 yağ) uygulanmış ve kadınlarda hepatik steatozda anlamlı bir azalma bulunmuştur. Çalışmamızda kadınlar ortalama $7,8 \pm 1,69$ kg kaybı ile karaciğer yağlanma şiddeti'de ortalama $44,89 \pm 6,69$ dB/m azalma görülmüştür. Kadınlarda diyet öncesi ve diyet sonrası vücut ağırlığı farkı arttıkça diyet öncesi ve diyet sonrası karaciğer yağlanma şiddeti farkı yüzde 27,1 oranında artmaktadır.

Kontogianni ve ark, 73 fazla kilolu/obez bireyde akdeniz diyetinin NAFLD üzerindeki etkisini incelemiştir. Akdeniz diyetinin serum ALT ve insülin konsantrasyonları ile şiddetli steatozun histolojik özellikleri ile ters ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (Kontogianni ve diğ. 2014, ss.678-683). Trovato ve ark'nın 1199 kilolu/obez erişkin bireyi içeren ultrasonik tanımlı hepatik steatoz olan ve olmayan hastalarda yaptıkları çalışmada NAFLD hastalarının akdeniz diyetine daha az bağlı oldukları ortaya koyulmuştur (Trovato ve diğ. 2015, ss.86-88). Akdeniz diyeti hepatik steatozun iyileştirilmesinde umut vericidir (Hsu ve diğ. 2017, ss.65-253). Akdeniz diyeti, ağırlık kaybetmede hepatik steatozu azaltabilir ve NAFLD için en çok önerilen diyet şekli olduğu belirtilmiştir (Gomez ve diğ. 2017, s.831).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ile birlikte görülen hastalıklar genellikle hipertansiyon, diyabet, dislipidemiler, insülin direnci, obezite ve metabolik sendromdur. 5 yıllık bir kohort çalışmasında Tip 2 DM ve NAFLD arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, karaciğerinde düzelme olan hastalarda Tip 2 DM riskinde azalma, bu süre

içinde karaciğerde inflamasyonu artan hastalarda ise Tip 2 DM görülme sıklığında artma görülmüştür ve steatoz şiddeti ile Tip 2 DM insidansında pozitif ilişki bulunmuştur (Ryoo ve diğ. 2013, ss.398-403). Esansiyel hipertansiyon, metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkilidir, dolayısıyla yağlı karaciğer gelişiminde rol oynamaktadır (Brookes ve Cooper 2007, ss.264-270). Obez olmayan ve diyabetik olmayan bireylerle yapılan 2 yıllık bir araştırmanın sonucunda hipertansiyonlu bireylerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yağlı karaciğer görülme olasılığı yaklaşık iki kat (yüzde 30,9-12,7; sırasıyla) daha fazla bulunmuştur (Donati ve diğ. 2004, ss.1020-1023). Karaciğerde karaciğer fibrozis düzeyi gelişimi, DM ve obezitenin varlığı ile hızlanmakta, inflamasyon arttıkça karaciğer fibrozis düzeyi gelişmekte ve aminotransferaz seviyeleri ile ilişki göstermemektedir (Li ve diğ. 2017, ss.905-911). Araştırmamızda bulunan sonuçlar yukarıdaki çalışmalarla örtüşmektedir. Bizim çalışmamızda araştırmaya katılan bireylerde T2DM ve Hipertansiyon en çok gözlemlenen hastalıktır (yüzde 22,5, yüzde 17,5 sırayla).

Prediyabetli 50-65 yaş arası 115 birey üzerinde yapılan bir çalışmada, bireyler 4 gruba ayrılmıştır. Bir gruba sade egzersiz, bir gruba sadece diyet, bir gruba hem diyet hem de egzersiz müdahalesi yapılmıştır. Bir gruba ise herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Müdahale edilmeyen gruba kıyasla diğer üç grupta karaciğer yağlanmasının azaldığı tespit edilmiştir. Özellikle lifle zenginleştirilmiş diyet müdahalesinin ve egzersizin birlikte olduğu grupta HbA1c düzeylerinde önemli ölçüde düşüş gözlenmiştir (Ryoo ve diğ. 2013, ss.398-403). Lifce zengin gıdalar, glukozun absorpsiyonunu azaltması nedeniyle karbonhidrat metabolizmasına etki etmekte, bu sayede kandaki şeker düzeyini dengede tutmaktadır (Wisten ve diğ. 2005, ss.71-76). Egzersiz, hepatik steatozun azaltılmasına yardımcı, siroza ilerlemeyi önleyici, IS'ye ve kardiyovasküler sağlığa faydalı olabilmekteyken; sedenter yaşam, IS'nin azalmasına, visceral ve periferik yağ birikiminde artışa ve karaciğer tarafından serbest yağ asidi alımında artışa neden olmaktadır (Whitsett ve VanWagner 2015, s.2041). Fiziksel aktivitenin sürdürülmesi veya arttırılması, kilo değişiminden bağımsız olarak karaciğer hastalarına fayda sağladığı gözlemlenmiştir (Gutierrez ve diğ. 2009, ss.4-273). Fiziksel aktivitenin çeşidi de NAFLD hastaları için önemlidir. Egzersiz, kalori harcamaya yönelik aerobik egzersizleri ve kas kütlesini arttırmak için direnç egzersizini içermelidir, kas yoğunluğunun arttırılmasıyla IS artmaktadır (Cave ve diğ. 2007, ss.184-

195). Bizim çalışmamızda ise hastaların yüzde 40'ına fiziksel aktivite olarak hiçbir şey önerilmemiştir.

Kore'de USG ile teşhis edilmiş NAFLD hastalarının oturarak geçirdikleri sürenin etkileri incelenmiş, NAFLD prevalansı ile oturma süresinin pozitif ilişkide olduğu görülmüştür (Ryu ve diğ. 2015, ss.1229-1237). Fiziksel aktivitenin sürdürülmesi veya artırılması, kilo değişiminden bağımsız olarak karaciğer hastalarına fayda sağladığı gözlemlenmiştir (Gutierrez ve diğ. 2009, ss.4-273). Kanada'da yapılan bir çalışmada NAFLD popülasyonunda sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük fiziksel aktivite düzeyine sahip olduğu ve BKİ ve IR'nin daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (Da Silva ve diğ. 2014, ss.1181-1194).

Direnç egzersizinin diyet müdahalesinden bağımsız olarak NAFLD hastalarına olan etkisini incelen bir çalışmada, hastalara 8 hafta boyunca artan şiddetli bir güç egzersizi uygulamışlardır ve kilo veremeyen hastalarda bile steatozun azaldığı, glisemik kontrol ve lipit oksidasyonun iyileştiği gözlemlenmiştir (Hallsworth ve diğ. 2011, s.337).

Bir pilot çalışmada, prebiyotik liflerin NAFLD'deki etkisini değerlendirmiştir. Bu çalışmada, yedi NASH hastası randomize, çift kör, çapraz bir çalışmada 16 g / gün oligofruktoz almıştır. Sonuçlar serum ALT ve AST seviyelerinde önemli bir düşüş ve dört hafta sonra insülin seviyesinde bir iyileşme göstermiştir (Daubioul ve diğ. 2005, ss.723-726). Lifler, açlık mekanizmasını düzenlemede rol alan hipotalamik merkezi etkileyen insülin düzeyini azaltır, dışkı hacmini artırarak bağırsak hareketlerini ve geçiş hızını arttırmaktadır (Abdullah ve Gyles 2015, ss.1-8). Diyet lifinin özellikle çözünür lifin serum glukozunu düşürücü etkisi vardır (Stevens ve diğ. 2002, ss.1715-1721). Prebiyotik liflerin NAFLD üzerindeki etkilerini değerlendirmek için iyi tasarlanmış çalışmalardan yoksundur (Eslamparast ve diğ. 2017, s.800).

Randomize kontrollü bir çalışmada Toplam 56 katılımcı, 6 ay boyunca 4 yaşam tarzı modifikasyon alt grubundan birine rastgele atanmıştır: standart bakım, az yağlı diyet ve orta dereceli egzersiz, orta dereceli yağ / düşük işlenmiş karbonhidrat diyeti ve orta dereceli egzersiz veya sadece orta dereceli egzersiz. Çalışmayı tamamlayan 41 katılımcı arasında (NASH ile yüzde 88), grup içinde bir bütün olarak NAFLD sonrası aktivite skorunda anlamlı bir değişiklik bulunmuştur ($p < 0.001$), alt gruplar arasında fark saptanmamıştır. ($p = 0.31$). (Eckard ve diğ. 2013, ss.249-259). Araştırmamızda

hastalara standart diyet (yüzde 50-60 karbonhidrat, yüzde 15 protein ve yüzde 25-35 yağ) uygulanmış ve kadınlarda hepatik steatozda anlamlı bir azalma bulunmuştur. Çalışmamızda kadınlar ortalama 7,8 kg kaybı ile karaciğer yağlanma şiddeti'nde ortalama 48,85 dB/m azalma görülmüştür. Kadınlarda diyet öncesi ve diyet sonrası vücut ağırlığı farkı arttıkça diyet öncesi ve diyet sonrası karaciğer yağlanma şiddeti farkı yüzde 27,1 oranında artmaktadır. Yaşam tarzı değişiklikleri NAFLD ve NASH'ın gerilemesinde etkili olmaktadır.

Diyabetik olmayan 142 obez popülasyonu 3 ay boyunca hipokalorik bir diyetle (1520 kcal) tedavi edilmiştir. Hastalar serum ALT aktivitesi normal iken grup I kontrol, (n = 112) veya serum ALT aktivitesi normal referans laboratuvar üst sınırından büyük olduğunda grup II (NAFLD, n = 30) olarak sınıflandırılmıştır (43 UI / L). Her iki grupta BKİ, vücut ağırlığı, insülin ve homa-1r de azalma olmuştur. Her iki grupta da karaciğer fonksiyonund düzelme olmuştur. Bu çalışmada hipokalorik bir diyetle sekonder kilo azalmasının, ALT enziminde iyileşme ve NAFLD hastalarında insülin direnciyle ilişkili olduğunu görülmüştür (De Luis ve diğ. 2008, ss.74-78).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma İstanbul ilinde Marmara Üniversitesi Hastanesine başvuran yağlı karaciğer tanısı almış 40 hastanın genel alışkanlıklarını ve beslenme durumlarını incelenmiştir ayrıca bu hastalara diyetisyen eşliğinde 12 haftalık standart diyet (yüzde 50-60 karbonhidrat, yüzde 15 protein ve yüzde 25-35 yağ) tedavisi uygulanarak diyet öncesi ve sonrasında kan değerlerine, kilo verme durumlarına, bel çevreleri ölçümlerine ve Fibroscan sonuçlarına bakılmıştır. Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

6.1 Sonuçlar

1. Kadınlar ortalama $7,8 \pm 1,69$ kg, erkekler ortalama $9,3 \pm 2,94$ kg vermiştir.
2. Araştırmamızda kadınlarda karaciğer yağlanma şiddeti ile vücut ağırlığı, BKİ ve bel çevresi arasında istatistik anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir ($p < 0,05$). Vücut ağırlığı azaldıkça karaciğer yağlanma şiddeti yüzde 27,1 oranında azalmıştır. BKİ azaldıkça karaciğer yağlanma şiddeti yüzde 28,4 oranında azalmakta, son olarak bel çevresi azaldıkça karaciğer yağlanma şiddeti yüzde 28,4 oranında azalmıştır.
3. Kadınlarda karaciğer fibrozis düzeyi ile insülin, HbA1c ve AST arasında istatistik anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir ($p < 0,05$). Kadınlarda insülin azaldıkça karaciğer fibrozis düzeyi yüzde 26,8 oranında azalmaktadır. HbA1c azaldıkça karaciğer fibrozis düzeyi yüzde 37,0 oranında azalmaktadır. AST azaldıkça karaciğer fibrozis düzeyi yüzde 31,8 oranında azalmıştır.
4. Kadınlarda AST ile karaciğer fibrozis düzeyi arasında istatistik anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir ($p < 0,05$). Karaciğer fibrozis düzeyi azaldıkça AST yüzde 31,8 oranında azalmıştır.
5. Kadınlarda AST ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında AST ile ALT ve GGT arasında istatistik anlamlı pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir ($p < 0,05$). ALT azaldıkça AST yüzde 57,0 oranında azalmaktadır. GGT azaldıkça AST yüzde 29,4 oranında azalmıştır.
6. Erkeklerde AST ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında erkeklerde AST ile ALT arasında istatistik

anlamli pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir ($p<0.05$). ALT azaldıkça AST yüzde 57,9 oranında azalmıştır.

7. Kadınlarda ALT ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında ALT ile AST arasında istatistik anlamli pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir ($p<0.05$). AST azaldıkça ALT yüzde 57,0 oranında azalmıştır.
8. Erkeklerde ALT ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında ALT ile AST ve GGT arasında istatistik anlamli pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir ($p<0.05$). AST azaldıkça ALT yüzde 57,9 oranında azalmıştır. GGT azaldıkça ALT yüzde 47,7 oranında azalmıştır.
9. Kadınlarda GGT ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki analiz edilmiştir. GGT ile AST arasında istatistik anlamli pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir ($p<0.05$). AST azaldıkça GGT yüzde 29,4 oranında azalmıştır.
10. Erkeklerde GGT ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında GGT ile AST arasında istatistik anlamli pozitif yönlü ilişki belirlenmiştir ($p<0.05$). AST azaldıkça GGT yüzde 30,5 oranında azalmıştır.

6.2 Öneriler

Bireylerin bilgi düzeyine göre ve anlayacakları şekilde NAFLD detaylıca anlatılmamıştır. Hastalığı ve buna bağlı komorbiditeyi tedavi etmek için multidisipliner bir yaklaşım çok kritiktir. Hastaların takip süresi 3 aydan en az 6 aya çıkarılmalıdır. Ayrıca araştırmaya alınan hasta sayısı arttırılmalıdır. Hastalardan hem diyet öncesi hemde diyet sonrasında besin tüketim kaydı alınmalıdır. Diyetisyen eşliğinde sağlıklı kilo kaybı sağlanmalı ve korunmalıdır. Halen NAFLD hastalarının tedavisinde kanıtlanmış güvenli ve etkili bir tedavi yoktur. Ayrıca, bu hastaların beslenme yönetimine rehberlik etmek için kanıta dayalı diyet önerileri bulunmamaktadır. Obezite, dislipidemi, IR ve glisemik kontrol de dahil olmak üzere hastaların metabolik profilini iyileştirmeyi amaçlayan müdahaleler önerilmelidir. Kilo kaybı en fazla kabul görmüş yöntemdir. Karaciğer enzimleri yüksek olan bireyler, ultrasonda orta ve yüksek şiddetli karaciğer yağlanması olanlar ve hatta Karaciğer yağlanması düşük olan bireyler ayrıca Fibroscan 502 touch USG'de karaciğer fibrozisi tespit edilen bireyler tedavi edilmelidir. Bireylerde Tip 2 DM, MS, hipertansiyon ve IR varsa, uzun yıllardır aşırı kilolu ise NAFLD için ciddi risk

oluşturmaktadır. Özellikle birey tehlikeli ve riskli grupta ise yağlanmanın yanı sıra fibrozisi ölçen özel bir USG değerlendirmesi yapan Fibroscan 502 touch ultrason ile ölçüm yaptırmalıdır. Karaciğer fibrozun erken saptanması sonuçları iyileştirebilir ve sağlıkla ilişkili maliyetleri düşürebilir.



KAYNAKÇA

Sürelî Yayınlar

- Adams, L.A., and Angulo, P., 2003. Vitamins E and C for the treatment of NASH: duplication of results but lack of demonstration of efficacy. *The American journal of gastroenterology*. **98** (11), p.2348.
- Abdullah, M.M.H., Gyles, C.L., et al. 2015. Dietary fibre intakes and reduction in functional constipation rates among Canadian adults: a cost-of-illness analysis. **59**, pp. 1-8 - <http://dx.doi.org/10.3402/fnr.v59.28646>
- Allard, J.P., Aghdassi, E., Mohammed, S., Raman, M., Avand, G., Arendt, B.M., Jalali, P., Kandasamy, T., Prayitno, N., Sherman, M., et al. 2008. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A cross-sectional study. *J. Hepatol.* **48**, pp. 300–307.
- Almeda,-Valdés, P., Cuevas,-Ramos, D., and Aguilar,-Salinas, C.A., 2009. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* **8**(Suppl 1), pp.18-24.
- An, Y.M., Jun, D.W., and Lee, S.M., 2015. Development and Application of Low-Carbohydrates and Low-Simple Sugar Nutrition Education Materials for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients. *Clinical nutrition research*. **4**(4), pp.250-258.
- Angulo, P., 2007. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Rev.* **65**, pp. 57-63.
- Anstee, Q.M., Targher, G., & Day, C.P., 2013. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* **10**, pp. 330–344.
- Araya, J., Rodrigo, R., Videla, L.A., Thielemann, L., Orellana, M., Pettinelli, P., Poniachik, J., 2004. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Sci. (Lond.)*. **106**, pp. 635–643.
- Argo, C.K., Patrie, J.T., Lackner, C., Henry, T.D., de Lange, E.E., Weltman, A.L., Shah, N.L., Al-Osaimi, A.M., Pramoongjago, P., Jayakumar, S., et al. 2015. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Hepatol.* **62**, pp. 190–197.
- Argo, C.K., Caldwell, S.H., 2009. Epidemiology and natural history of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* **13**, pp. 511–31. doi:10.1016/j.cld.2009.07.005.
- de Wit, N.J., Afman, L.A., Mensink, M., and Müller, M., 2012. Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. **57**(6), pp.1370-1373.
- Asemi, Z., Esmailzadeh, A., 2013. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on serum levels of calcium, iron and liver enzymes in pregnant women. *Int J Prevent Med.* **4**, pp. 949–955.
- Barchetta, I., Del Ben, M., Angelico, F., Di Martino, M., Fraioli, A., La Torre, G., et al. 2016. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *BMC Med.* **14**, p. 92, doi:<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0638-y>.
- Baidal, J.A.W., and Lavine, J.E., 2016. The intersection of nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Science translational medicine.* **8**(323), pp.323rv1-323rv1.
- Bataller, R. & Brenner, D.A., 2005. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* **115**, pp. 209–218.

- Bedogni, G., Miglioli, L., Masutti, F., Tiribelli, C., Marchesini, G., and Bellentani, S., 2005. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. **42**(1), pp.44-52.
- Ben Tov, A., Brazowski, E., *et al.* 2011. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut*. **60**, pp. 1728-37.
- Bergheim, I., Weber, S., Vos, M., Kramer, S., Volynets, V., Kaserouni, S., McClain, C.J., Bischoff, S.C., 2008. Antibiotics protect against fructose-induced hepatic lipid accumulation in mice: role of endotoxin. *J Hepatol*. **48**, pp. 983–92.
- Beylot, M., 2005. Effects of inulin-type fructans on lipid metabolism in man and in animal models. *Br. J. Nutr.* **93** (Suppl. 1), pp.163–168.
- Bortolotti, M., Maiolo, E., Corazza, M., *et al.* 2011. Effects of a whey protein supplementation on intrahepatocellular lipids in obese female patients. *Clin Nutr.* **30**, 494-8.
- Brookes, M.J., and Cooper, B.T., 2007. Hypertension and fatty liver: guilty by association?. *Journal of human hypertension*. **21**(4), pp.264-270.
- Browning, J.D., Szczepaniak, L.S., Dobbins, R., Nuremberg, P., Horton, J.D., Cohen, J.C., Grundy, S.M., Hobbs, H.H., 2004. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. **40**, pp. 1387–95.
- Brun, P., Castagliuolo, I., Di Leo, V., Buda, A., Pinzani, M., Palù, G., Martines, D., 2007. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **292**, pp. 518–25.
- Brunt, E.M., Elizabeth, M., 2001. Nonalcoholic steatohepatit: Definition and pathology. *Seminars In Liver Disease*.**21**, pp.3-16
- Botella,-Carretero, J.I., Balsa, J.A., Vázquez, C., Peromingo, R., Díaz,-Enriquez, M., Escobar,-Morreale, H.F., 2010. Retinol and alpha-tocopherol in morbid obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Obes. Surg.* **20**, pp. 69–76.
- Bugianesi, E., Moscatiello, S., Ciaravella, M.F., *et al.* 2010. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des.* **16**, pp. 1941–51.
- Bugianesi, E., Gentilcore, E., Manini, R., Natale, S., Vanni, E., Villanova, N., David, E., Rizzetto, M., and Marchesini, G., 2005. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *The American journal of gastroenterology*. **100**(5), pp.1082-1090.
- Byrne, C.D., and Targher, G., NAFLD: a multisystem disease. 2015. *Journal of hepatology*. **62**(1), pp.S47-S64.
- Buzzetti, E., Pinzani, M. A., Tsochatzis, E., 2016. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism clinical alan dexoerimental*. **65**, pp. 1038-1048.
- Caceaune, E., 2012. The relationship between nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *In Proc. Rom. Acad.* Vol. **2**, pp. 143-150.
- Calder, PC., 2014. Very long chain omega-3 (n-3) fatty acids and human health. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **116**, pp. 1280–1300.

- Capanni, M., Calella, F., Biagini, M.R., Genise, S., Raimondi, L., Bedogni, G., Svegliati, Baroni, G., Sofi, F., Milani, S., Abbate, R., et al. 2006. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A pilot study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **23**, pp. 1143–1151.
- Cave, M., Deaciuc, I., Mendez, C., Song, Z., Joshi, Barve, S., Barve, S., and McClain, C., 2007. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *The Journal of nutritional biochemistry.* **18**(3), pp.184-195
- Chachay, V.S., Macdonald, G.A., Martin, J.H., Whitehead, J.P., O'Moore-Sullivan, T.M., Lee, P., et al. 2014. Resveratrol Does Not Benefit Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **12**, pp. 2092–103. doi:10.1016/j.cgh.2014.02.024.
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., Diehl, A.M., Brunt, E.M., Cusi, K., Charlton, M., Sanyal, A.J., 2012. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* vol. 55,no. 6, pp. 2005–2023.
- Chaves, G.V., Pereira, S.E., Saboya, C.J., Spitz, D., Rodrigues, C.S., Ramalho, A., 2014. Association between liver vitamin A reserves and severity of nonalcoholic fatty liver disease in the class III obese following bariatric surgery. *Obes. Surg.* **24**, pp. 219–224.
- Cheng, S., Ge, J., Zhao, C., Le, S., Yang, Y., Ke, D., Wu, N., Tan, X., Zhang, X., Du, X., Sun, J., Wang, R., Shi, Y., Borra, R.J.H., Parkkola, R., Wiklund, P., Lu, D., 2017. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Scientific Reports.* **7**, p. 15952 | DOI:10.1038/s41598-017-16159-x
- Cheung, O., Sanyal, A.J., 2010. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology* **26**, pp. 202–208.
- Choi, Y.-J., Suh, H.-R., Yoon, Y., Lee, K.-J., Kim, D.G., Kim, S., Lee, B.-H., 2014. Protective effect of resveratrol derivatives on high-fat diet induced fatty liver by activating AMP-activated protein kinase. *Arch. Pharm. Res.* **37**, pp. 1169–1176. DOI 10.1007/s12272-014-0347-z
- Conlon, B., Beasley, J.M., Aebersold, K., Jhangiani, S.S., & Rosett, J.W., 2013. Nutritional Management of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*, **5**(10), pp. 4093-4114
- Choi, S., Diehl, A.M., 2005. Role of inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* **21**, pp. 702–7.
- Csak, T., Velayudham, A., Hritz, I., Petrasek, J., Levin, I., Lippai, D., Catalano, D., Mandrekar, P., Dolganiuc, A., Kurt, Jones, E., et al. 2011. Deficiency in myeloid differentiation factor-2 and toll-like receptor 4 expression attenuates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* **300**, pp. 433–41.
- Cusi, K., 2009. Role of insulin resistance and lipotoxicity in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* **13**, pp. 545–63.

- Da Silva, H.E., Arendt, B.M., Noureldin, S.A., Therapondos, G., Guindi, M., and Allard, J.P., 2014. A cross-sectional study assessing dietary intake and physical activity in Canadian patients with nonalcoholic fatty liver disease vs healthy controls. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. **114**(8), pp.1181-1194.
- 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**, pp. 723–726.
- De Luis, D.A., Aller, R., Izaola, O., Sagrado, M.G., Conde, R., Gonzalez, J.M., 2008. Effect of a hypocaloric diet in transaminases in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients, relation with insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract.* **79**, pp.74–78.
- De Wit, N.J., Afman, L.A., Mensink, M., Müller, M., 2012. Phenotyping the effect of diet on non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* **57**, pp. 1370-3.
- Diamantopoulos, E.J., Andreadis, E.A., Tsourous, G.I., Ifanti, G.K., Katsanou, P.M., et al. 2006. Metabolic syndrome and prediabetes identify overlapping but not identical populations. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* **114**, pp. 377–383.
- Dixon, J.B., Bhathal, P.S., O'Brien, P.E., 2006. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg* **16**, pp. 1278-86.
- Donati, G., Stagni, B., Piscaglia, F., Venturoli, N., Morselli, Labate, A.M., Rasciti, L., and Bolondi, L., 2004. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut.* **53**(7), pp.1020-1023.
- Duarte, S.M.B., Faintuch, J., Stefano, J.T., Oliveira, M.B.S.D., Mazo, D.F.D.C., Rabelo, Fabiola, Vanni, D., Nogueira, M.A., Carrilho, F.J., Oliveira, C.P.M.S.D., 2014.
- Dunn, W., Xu, R., Wingard, D.L., Rogers, C., Angulo, P., Younossi, Z.M., Schwimmer, J.B., 2008. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* **103**, pp. 2263–71.
- Eckard, C., Cole, R., Lockwood, J., Torres, D.M., Williams, C.D., Shaw, J.C., et al. 2013. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol.* **6**, pp.249–259.
- Ekstedt, M., Hagstrom, H., Nasr, P., Fredrikson, M., Stal, P., Kechagias, S., Hultcrantz, R., 2015. Fibrosis stage is the strongest predictor for diseasespecific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* **61**, pp. 1547–54.
- Ekstedt, M., Franzen, L.E., Mathiesen, U.L., Thorelius, L., Holmqvist, M., Bodemar, G., Kechagias, S., 2006. Long term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology.* **44**, pp. 865–73.
- Elena, S.P., Stuart, K.R., Amanda, J.N., Marno, C.R., Catherine, I., Agus, S., Audrey, C.T., 2016. A randomised controlled trial of a mediterranean dietary intervention for adults with non alcoholic fatty liver disease (medina): study protocol. *BMC Gastroenterology*, pp.1-7.
- Elgebaly, A., Radwan, I.A.I., AboElnas, M.M., Ibrahim, H.H., Eltoomy, M.F.M., Atta, A.A., Mesalam, H.A., Sayed, A.A., Othman, A.A., 2017. Resveratrol Supplementation in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis*, March. Vol. **26** No 1: 1, pp. 59-67.

- Eliades, M., Spyrou, E., Agrawal, N., Lazo, M., Brancati, F.L., Potter, J.J., *et al.* 2013. Metaanalysis: Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* **38**, pp. 246-54.
- Eringa, E.C., Serne, E.H., Meijer, R.I., Schalkwijk, C.G., Houben, A.J., *et al.* 2013. Endothelial dysfunction in (pre)diabetes: Characteristics, causative mechanisms and pathogenic role in type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. **14**, pp. 39–48.
- Eslamparast, T., Tandon, P., Raman, M., 2017. Dietary Composition Independent of Weight Loss in the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. **9**, p. 800; doi:10.3390/nu9080800.
- Esposito, E., Iacono, A., Bianco, G., *et al.* 2009. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *J Nutr*. **139**, pp. 905–911.
- Fabbrini, E., Mohammed, B.S., Korenblat, K.M., Magkos, F., McCrea, J., Patterson, B.W., and Klein, S., 2010. Effect of fenofibrate and niacin on intrahepatic triglyceride content, very low-density lipoprotein kinetics, and insulin action in obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **95**(6), pp.2727-2735.
- Fazel, Y., Koenig, A.B., Sayiner, M., Goodman, Z.D., Younossi, Z.M., 2016. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Archives of Iranian Medicine*, Volume 20, Number 4, April 2017 211. *Metabolism Clinical And Experimental* **65**, pp. 1017 – 1025.
- Federico, A., Dallio, M., Masarone, M., Persico, M., Loguercio, C., 2016. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. **20**, pp. 4731-4741.
- Ferraioli, G., Calcaterra, V., Lissandrin, R., Guazzotti, M., Maiocchi, L., Tinelli, C., Silvestri, A.D., Regalbuto, C., Pelizzo, G., Larizza, D., Filice, C., 2017. Noninvasive assessment of liver steatosis in children: the clinical value of controlled attenuation parameter. *BMC Gastroenterology*. **17**, pp.61. DOI 10.1186/s12876-017-0617-6.
- Ferolla, S.M., 2016. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Obesity. *Springer International Publishing*. pp. 159-179. Springer International Publishing.
- Frémont, L., 2000. Biological effects of resveratrol. *Life sciences*. **66**(8), pp.663-673.
- Fong, Z.V., and Tanabe, K.K., 2014. The clinical management of hepatocellular carcinoma in the United States, Europe, and Asia: A comprehensive and evidence-based comparison and review. *Cancer*. **120**(18), pp.2824-2838.
- Foroughi M., Maghsoudi, Z., Askari, G., 2016. The effect of vitamin D supplementation on blood sugar and different indices of insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Iran J Nurs Midwifery Res*. **21**, pp. 100–1004.
- Foroughi, M., Maghsoudi, Z., Ghiasvand, R., Iraj, B., Askari, G., 2014. Effect of Vitamin D supplementation on C-reactive protein in patients with nonalcoholic fatty liver. *Int J Prev Med*. **5**, pp. 969–75.
- Ganji, S.H., Kukes, G.D., Lambrecht, N., Kashyap, M.L., and Kamanna, V.S., 2014. Therapeutic role of niacin in the prevention and regression of hepatic steatosis in rat model of nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. **306**(4), pp.320-327.

- Elias, M.C., Parise, E.R., de Carvalho, L., Szejnfeld, D., Netto, J.P., 2010. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition* **26**, pp.1094–1099.
- García,-Tevijano, E.R., Berasain, C., Rodríguez, J.A., Corrales, F.J., Arias, R., Martín,-Duce, A., Caballería, J., Mato, J.M., and Avila, M.A., 2001. Hyperhomocysteinemia in liver cirrhosis. *Hypertension*. **38**(5), pp.1217-1221.
- Garg, R., Tripathy, D., Dandona, P., 2003. Insulin resistance as a proinflammatory state: mechanisms, mediators, and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets*. **4**, pp. 487–92.
- Gill, H.K., Wu, G.Y., 2006. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: Effects of weight loss and a review of popular diets. Are low carbohydrate diets the answer? *World J Gastroenterol*. **12**(3), pp. 345-353
- Gratz, S.W., Mykkanen, H., El-Nezami, H.S., 2010. Probiotics and gut health: a special focus on liver diseases. *World J Gastroenterol*. **16**, pp. 403–410.
- Green, C.J., Hodson L. 2014. The influence of dietary fat on liver fat accumulation. *Nutrients*. **6**(11), pp. 5018–5033.
- Gutierrez,-Grobe, Y., Gavilanes,-Espinár, J.G., Méndez,-Sánchez, N., St George, A., Bauman, A., Johnston, A, and Farrell, G., 2009. Physical activity and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. **8**(3), pp.273-4.
- Hallsworth, K., Fattakhova, G., Hollingsworth, K., Thoma, C., Moore, S., Taylor, R., Day, C.P., and Trenell, M.I., 2011. 844 Resistance Exercise Improves Liver Lipid, Fat Oxidation And Glucose Control In Adults With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Independent Of Weight Loss. *Journal of Hepatology*. **54**, p.S337.
- Hardy, T., Oakley, F., Anstee, Q.M., Day, C.P., 2016. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and disease spectrum. *Annu Rev Pathol*. **11**, pp. 451–496.
- Hariri, M., Zohdi, S., 2019. Effect of Vitamin D on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Clinical Trials. © 2019 *International Journal of Preventive Medicine | Published by Wolters Kluwer – Medknow*. **10**, p.14.DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_499_17.
- Harrison, S.A., Fecht, W., Brunt, E.M., Neuschwander,-Tetri, B.A., 2009. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology*. **49**, pp. 80–6.
- Hasegawa, T., Yoneda, M., Nakamura, K., Makino, I., and Terano, A., 2001. Plasma transforming growth factor- β 1 level and efficacy of α -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A pilot study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, **15**(10), pp.1667-1672.
- Haukeland, J.W., Konopski, Z., Linnestad, P., Azimy, S., Marit Løberg, E., et al. 2005. Abnormal glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol*. **40**, pp. 1469–1477.
- Hempel, S., Newberry, S.J., Maher, A.R., Wang, Z., Miles, N.J., Shanman, R., Johnsen, B., Shekelle, P.G., 2012. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea. *Clinician's Corner*. **307** (18), pp. 1959-1969.
- Hickman, I.J., Jonsson, J.R., Prins, J.B., Ash, S., Purdie, D.M., Clouston, A.D., et al. 2004. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut*. **53**, pp.413–419.

- Hirsch, S., Poniachick, J., Avendaño, M., Csendes, A., Burdiles, P., Smok, G., Diaz, J.C., and ía de la Maza, M.P., 2005. Serum folate and homocysteine levels in obese females with non-alcoholic fatty liver. *Nutrition*. **21**(2), pp.137-141.
- Hoechst, B., Voigtlaender, T., Ormandy, L., Gamrekelashvili, J., Zhao, F., Wedemeyer, H., et al. 2009. Myeloid derived suppressor cells inhibit natural killer cells in patients with hepatocellular carcinoma via the NKp30 receptor. *Hepatology*. **50**, pp. 799-807.
- Hsu, C.C., Ness, E., Kowdleys, K.V., 2017. Nutritional Approaches to Achieve Weight Loss in Nonalcoholic Fatty Liver Disease1–3. *American Society for Nutrition*. **8**, pp. 253–65; doi:10.3945/an.116.013730.
- Huang, Y., et al. 2010. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **107**(17), pp. 7892–7897.
- Huang, R.F.S., Hsu, Y.C., Lin, H.L., and Yang, F.L., 2001. Folate depletion and elevated plasma homocysteine promote oxidative stress in rat livers. *The Journal of nutrition*. **131**(1), pp.33-38.
- Hwang, J.H., et al. 2007. Increased intrahepatic triglyceride is associated peripheral insulin resistance: in vivo MR imaging and spectroscopy studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **293**(6), pp. 1663–1669.
- Hypocaloric high-protein diet improves clinical and biochemical markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutr Hosp*. **29**(1), pp. 94-101. DOI:10.3305/nh.2014.29.1.7068
- Ishiyama, K., Ohdan, H., Ohira, M., Mitsuta, H., Arihiro, K., Asahara, T., 2006. Difference in cytotoxicity against hepatocellular carcinoma between liver and periphery natural killer cells in humans. *Hepatology*. **43**, pp. 362-72.
- Jacques, J., 2010. Nutrition in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver. *Bariatric Times*. **7**(1), pp. 18–22.
- Jamka, M., Wozniewicz, M., Jeszka, J., Mardas, M., Bogdanski, P., Stelmach, M., 2015. The effect of vitamin D supplementation on insulin and glucose metabolism in overweight and obese individuals: systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. **5**, pp.161-42, doi:http://dx.doi.org/10.1038/srep16142.
- Jaskiewicz, K., Raczynska, S., Rzepko, R., Sledzinski, Z., 2006. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Treated by Gastroplasty. *Digestive Diseases and Sciences*. Vol. **51**, No. 1, pp. 21–26. DOI: 10.1007/s10620-006-3077-3.
- Jin, R., Willment, A., Patel, S.S., Sun, X., Song, M., Mannery, Y.O., Kosters, A., McClain, C.J., Vos, M.B., 2014. Fructose induced endotoxemia in pediatric nonalcoholic Fatty liver disease. *Int J Hepatol*. pp. 560-620.
- Johnson, J.L., Duick, D.S., Chui, M.A., & Aldasouqi SA. 2010. Identifying prediabetes using fasting insulin levels. *Endocr Pract*. **16**, pp. 47–52.
- Kang, H., Greenson, J.K., Omo, J.T., et al. 2006. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol*. **101**, pp. 2247-53.
- Käräjämäki, A.J., Bloigu, R., Kauma, H., Kesäniemi, Y.A., Koivurova, O.P., Perkiömäki, J., Huikuri, H., and Ukkola, O., 2017. Non-alcoholic fatty liver disease with and without metabolic syndrome: Different long-term outcomes. *Metabolism*. **66**, pp.55-63.

- Kim, D., Chung, G.E., Kwak, M.-S., Seo, H.B., Kang, J.H., Kim, W., Kim, Y.J., Yoon, J.-H., Lee, H.-S., Kim, C.Y., 2016. Body fat distribution and risk of incident and regressed nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and hepatology*. **14**, pp. 132-138.
- Kirpich, I.A., Solovieva, N.V., Leikhter, S.N., et al. 2008. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study. *Alcohol*. **42**, pp. 675–682.
- Kishino, T., Ohnishi, H., Ohtsuka, K., Matsushima, S., Urata, T., Watanebe, K., Honda, Y., Mine, Y., Matsumoto, M., Nishikawa, K., et al. 2011. Low concentrations of serum n-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease patients with liver injury. *Clin. Chem. Lab. Med.* **49**, pp. 159–162.
- Kohli, R., Kirby, M., Xanthakos, S.A., Softic, S., Feldstein, A.E., Saxena, V., Tang, P.H., Miles, L., Miles, M.V., Balistreri, W.F., et al. 2010. High-fructose, medium chain trans fat diet induces liver fibrosis and elevates plasma coenzyme Q9 in a novel murine model of obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. **52**, pp. 934–44.
- Kontogianni, M.D., Tileli, N., Margariti, A., Georgoulis, M., Deutsch, M., Tiniakos, D., Fragopoulou, E., Zafiropoulou, R., Manios, Y., Papatheodoridis, G., 2014. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* **33**, pp.678-683. [PMID: 24064253 DOI: 10.1016/j.clnu.2013.08.014]
- Koplay, M., Gulcan E., and Ozkan, F., 2011. Association between serum vitamin B12 levels and the degree of steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Investigative Medicine*. **59**(7), pp.1137-1140.
- Kozlitina, J., et al. 2014. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic with fatty liver disease. *Nat Genet.* **46**(4), pp. 352–356.
- Kramer, D., Raji, A. & Plutzky, J., 2003. Prediabetes mellitus and its links to atherosclerosis. *Curr Diab Rep.* **3**, pp. 11–18.
- Krawczyk, M., Bonfrate, L., and Portincasa, P., 2010. Nonalcoholic fatty liver disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. **24**(5), pp.695-708
- Le, M.H., Devaki, P., Ha, N.B., Jun, D.W., Te, H.S., Cheung, R.C., Nguyen, M.H., 2017. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and risk factors for advanced fibrosis and mortality in the United States. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173499>. Pp.1-13
- Leamy, A.K., Egnatchik, R.A., Young, J.D., 2013. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Prog Lipid Res* **52**, pp. 165–74.
- Lee, H.Y., Park, J.H., Seok, S.H., et al. 2006. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in dietinduced obese mice. *Biochim Biophys Acta*. **1761**, pp. 736–744.
- Leontowicz, M., Gorinstein, S., Bartnikowska, E., Leontowicz, H., Kulasek, G., Trakhtenberg, S., 2001. Sugar beet pulp and apple pomace dietary fibers improve lipid metabolism in rats fed cholesterol. *Food Chemistry*. **72**, pp. 73-78
- Li, L., You, W., Wei, R., 2017. The ZJU index is a powerful index for identifying NAFLD in the general Chinese population. *Acta Diabetol.* **54**, pp. 905–911. DOI 10.1007/s00592-017-1024-8.

- Loman, B.R., Hernandez,-Saavedra, D., An, R., Rector, R.S., 2018. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews* **76**(11), pp. 822-839. doi: 10.1093/nutrit/nuy031.
- Lorvand Amiri, H., Agah, S., Mousavi, S.N., Hosseini, A.F., Shidfar, F., 2016. Regression of non-alcoholic fatty liver by Vitamin D supplement: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Arch Iran Med.* **19**, pp. 631–8.
- Lorvand, Amiri, H., Agah, S., Tolouei, Azar, J., Hosseini, S., Shidfar, F., Mousavi, S.N., 2016. Effect of daily calcitriol supplementation with and without calcium on disease regression in non-alcoholic fatty liver patients following an energy-restricted diet: randomized, controlled, double-blind trial. *Clin Nutr.* doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.020 Epub ahead of print.
- Luukkonen, P.K., et al. 2016. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* **64**(5), pp. 1167–1175.
- Maersk, M., Belza, A., Stødkilde,-Jørgensen, H., et al. 2012. Sucrosesweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr.* **95**, pp. 283-9.
- Mahdessian, H., et al. 2014. TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **111**(24), pp. 8913–8918.
- Majumdar, A., Misra, P., Sharma, S., Kant, S., Krishnan, A., Pandav, C.S., 2016. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in an Adult Population in a Rural Community of Haryana, India. *Indian Journal of Public Health*, Volume **60**, Issue 1. P.26-33
- Ma, X., Hua, J., Li, Z., 2008, Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol.* **49**, pp. 821–830.
- Malaguarnera, M., Gargante, M.P., Malaguarnera, G., et al. 2010. Bifidobacterium combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* **22**, pp. 199–206.
- McCarthy, E.M., and Rinella, M.E., 2012. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* **112**(3), pp.401-409.
- Miele, L., Valenza, V., La Torre, G., Montalto, M., Cammarota, G., Ricci, R., Mascianà, R., Forgione, A., Gabrieli, M.L., Perotti, G., et al. 2009. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* **49**, pp. 1877–87.
- Nabavi, S., Rafraf, M., Somi, M.H., Homayouni-Rad, A., Asghari-Jafarabadi, M., 2014. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Dairy Sci.* **97**, pp. 7386–7393.
- Naderian, M., Kolahdoozan, S., Sharifi, A.S., Garmaroudi, G., Yaseri, M., Poustchi, H., Sohrabpour, A.A., 2017. Assessment of Lean Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease in a Middle Income Country; Prevalence and Its Association with Metabolic Disorders: A Cross-sectional Study. *Archives of Iranian Medicine*, Volume **20**, Number 4, pp. 211.

- Nam, T.-H., Park, B.J., Sung, D.J., Kim, M.J., Han, N.Y., Sim, K.C., Lee, J.H., Cho, S.B., 2016. Non-invasive assessment of liver fibrosis using acoustic structure quantification: comparison with transient elastography in chronic viral hepatitis. *Abdom Radiol* **41**, pp. 239–247. DOI: 10.1007/s00261-015-0597-3.
- Nascimbeni, F., Pais, R., Bellentani, S., Day, C.P., Ratziu, V., Loria, P., and Lonardo, A., 2013. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *Journal of hepatology*. **59**(4), pp.859-871.
- Neuschwander, -Tetri, B.A., Brunt, E.M., Wehmeier, K.R., Oliver, D., and Bacon, B.R., 2003. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR- γ ligand rosiglitazone. *Hepatology*. **38**(4), pp.1008-1017.
- Ng, T.K.W., Jia, Y.T., Low, Y.O., Yeah, L.Z.W., Gan, C.L., 2016. Dietary fibre and total fluid intakes are inversely associated with risk of constipation in Malaysian adolescents, adults and the elderly, *JeJSME*. **10**(1), pp. 17-23.
- Ogawa, S., Moriyasu, F., Yoshida, K., Oshiro, H., Kojima, M., Sano, T., Furuichi, Y., Kobayashi, Y., Nakamura, I., Sugimoto, K., 2016. Relationship between liver tissue stiffness and histopathological findings analyzed by shear wave elastography and compression testing in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *J Med Ultrasonics*. **43**, pp. 355–360. DOI 10.1007/s10396-016-0698-9.
- Oh M, K., Winn, J., & Poordad, F., 2008. Review article: Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. **28**, pp. 503–522.
- Okur, G., Karacaer, Z., 2016. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in healthy young persons. *North Clin Istanbul* **3**(2), pp. 111–7. doi: 10.14744/nci.2016.28199.
- Oliveira, C.P., Sanches, P.D.L., Abreu-Silva, E.O.D., Marcadenti, A., 2016. Nutrition and physical activity in nonalcoholic fatty disease. *Journal of Diabetes Research*. Volume Article ID 4597246, pp. 12
- Oni, E.T., Agatston, A.S., Blaha, M.J., Fialkow, J., Cury, R., Sposito, A., Erbel, R., Blankstein, R., Feldman, T., Al-Mallah, M.H., and Santos, R.D., 2013. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care?. *Atherosclerosis*. **230**(2), pp.258-267.
- Ortiz,-Lopez, C., Lomonaco, R., Orsak, B., Finch, J., Chang., Z., et al. 2012. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care*. **35**, pp. 873–878.
- Ouyang, X., Cirillo, P., Sautin, Y., McCall, S, Bruchette, J.L., Diehl, A.M., Johnson, R.J., Abdelmalek, M.F., 2008. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. **48**, pp. 993–999.
- Pais, R., et al. 2016. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol*. **65**(6), pp. 1245–1257.
- 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**, pp. 701–711.
- Parks, E., Jarvinen,-Yki, H., Hawkins, M., 2017. Out of the frying pan: dietary saturated fat influences nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Investigation*. Pp.454-456. Downloaded from <http://www.jci.org>. <https://doi.org/10.1172/JCI92407>.

- Park, H.J., Lee, J.Y., Chung, M.Y., Park, Y.K., Bower, A.M., Koo, S.I., Giardina, C., and Bruno, R.S., 2012. Green tea extract suppresses NFκB activation and inflammatory responses in diet-induced obese rats with nonalcoholic steatohepatitis. *The Journal of nutrition*. **142**(1), pp.57-63.
- Patel, R., DuPont, H.L., 2015. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, new-generation probiotics, and synbiotics. *Clin Infect Dis*. **60**(suppl 2), pp. 108–121.
- Peverill, W., Powell, L.W., Skoien, R., 2014. Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: beyond steatosis and inflammation. *Int J Mol Sci*. **15**, pp. 8591–638.
- Peng, L., Wang, J., Li, F., 2011. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. CD003619. P.32
- Peery, A.F., Sandler, R.S., et al. 2013. Constipation and a Low-Fiber Diet Are Not Associated With Diverticulosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. **11**, pp. 1622–1627.
- Petta, S., Eslam, M., Valenti, L., Bugianesi, E., Barbara, M., Cammà, C., Porzio, M., Rosso, C., Fargion, S., George, J., and Craxì, A., 2017. Metabolic syndrome and severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: An age-dependent risk profiling study. *Liver International*. Pp. 1389-1396
- Pokharel, D.R., Khadka, D., Sigdel, M., Yadav, N.K., Acharya, S., Kafle, R.C., Shukla, P.S., 2014. Prevalence of metabolic syndrome in Nepalese type 2 diabetic patients according to WHO, NCEP ATP III, IDF and Harmonized criteria. *Pokharel et al. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. **13**, p. 104 <http://www.jdmdonline.com/content/13/1/104>.
- Promrat, K., Kleiner, D.E., Niemeier, H.M., Jackvony, E., Kearns, M., Wands, J.R., Fava, J.L., Wing, R.R., 2010. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. **51**, pp. 121–9.
- Promrat, K., Lutchman, G., Uwaifo, G.I., Freedman, R.J., Soza, A., Heller, T., Doo, E., Ghany, M., Premkumar, A., Park, Y., and Liang, T.J., 2004. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. **39**(1), pp.188-196.
- Rafiq, N., Bai, C., Fang, Y., Srishord, M., McCullough, A., Gramlich, T., Younossi, Z.M., 2009. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. **7**, pp. 234–8.
- Ratziu, V., Bellentani, S., Cortez,-Pinto, H., Day, C., Marchesini, G., 2010. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. **53**, pp. 372-84.
- Rinella, M.E., Sanyal A.J., 2015. Genetics, diagnostics and therapeutic advances in NAFLD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* volume**12**, pp.65–66
- Roberfroid, M., Gibson, G.R., Hoyles, L., McCartney, A.L., Rastall, R., Rowland, I., Wolvers, D., Watzl, B., Szajewska, H., Stahl, B., et al. 2010. Prebiotic effects: Metabolic and health benefits. *Br. J. Nutr.* **104** (Suppl. 2), pp. 1–63.
- Roh, Y.S., Seki, E., 2013. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, nonalcoholic steatohepatitis and carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. **1**, pp. 38–42.
- Rusu, E., Enache, G., Jinga, M., Dragut, R., Nan, R., Popescu, H., Parpala, C., Homentcovschi, C., Nitescu, M., Stoian, M., and Costache, A., 2015. Medical nutrition therapy in non-alcoholic fatty liver disease—a review of literature. *Journal of medicine and life*. **8**(3), p.258.

- Ryan, M.C., Itsiopoulos, C., Thodis, T., Ward, G., Trost, N., Hofferberth, S., Odea, K., Desmond, P.V., Johnson, N.A., Wilson, A.M., 2013. The mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. vol. **59**, pp. 138–143.
- Ryoo, J.H., Choi, J.M., Moon, S.Y., Suh, Y.J., Shin, J.Y., Shin, H.C., and Park, S.K., 2013. The clinical availability of non alcoholic fatty liver disease as an early predictor of the metabolic syndrome in Korean men: 5-year's prospective cohort study. *Atherosclerosis*, **227**(2), pp.398-403.
- Ryu, S., Chang, Y., Jung, H.S., Yun, K.E., Kwon, M.J., Choi, Y., Kim, C.W., Cho, J., Suh, B.S., Cho, Y.K., and Chung, E.C., 2015. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. **63**(5), pp.1229-1237.
- Saadeh, S., 2007. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Nutrition in Clinical Practice*, **22**(1), pp.1-10.
- Saeed 1 2, A., Dullaart 3, R.P.E., Schreuder 1, T.C.M.A., Blokzijl 1, H., and Faber 1 4, K.N., 2018. Disturbed Vitamin A Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*. **10**, p. 29. doi:10.3390/nu10010029.
- Sanyal, A.J., Abdelmalek, M.F., Suzuki, A., Cummings, O.W., Chojkier, M., 2014. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*. **147**, pp. 377-384.
- Sanyal, A.J., Campbell,-Sargent, C., Mirshahi, F., Rizzo, W.B., Contos, M.J., Sterling, R.K., Luketic, V.A., Shiffman, M.L., Clore, J.N., 2001. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. **120**, pp. 1183–92.
- Sayiner, M., Koenig, A., Henry, L., Younossi, Z.M., 2016. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis*. **20**, pp. 205–214. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.001>
- Scaglioni, F., Marino, M., Ciccia, S., et al. 2012. Short-term multidisciplinary non-pharmacological intervention is effective in reducing liver fat content assessed non-invasively in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*.
- Scorletti, E., Byrne, C.D., 2013. Omega-3 fatty acids, hepatic lipid metabolism, and nonalcoholic fatty liver disease. *Annu. Rev. Nutr.* **33**, pp. 231–248.
- Shin, J.H. and Jung, J.H., 2017. Non-alcoholic fatty liver disease and flavonoids: current perspectives. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. **41**(1), pp.17-24.
- Shih, P.H., Hwang, S.L., Yeh, C.T., and Yen, G.C., 2012. Synergistic effect of cyanidin and PPAR agonist against nonalcoholic steatohepatitis-mediated oxidative stress-induced cytotoxicity through MAPK and Nrf2 transduction pathways. *Journal of agricultural and food chemistry*. **60**(11), pp.2924-2933.
- Shih, P.H., Yeh, C.T., and Yen, G.C., 2007. Anthocyanins induce the activation of phase II enzymes through the antioxidant response element pathway against oxidative stress-induced apoptosis. *Journal of agricultural and food chemistry*. **55**(23), pp. 9427-9435
- Sleator, R.D., Hill, C., 2008. New frontiers in probiotic research. *Lett Appl Microbial*. **46**, pp. 143-147.

- Söderberg, C., Stal, P., Askling, J., Glaumann, H., Lindberg, G., Marmur, J., Hultcrantz, R., 2010. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. **51**, pp. 595–602.
- Spadaro, L., Magliocco, O., Spampinato, D., Piro, S., Oliveri, C., Alagona, C., Papa, G., Rabuazzo, A.M., Purrello, F., Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Liver Dis.* 2008; **40**, 194–199.
- Spruss, A., Kanuri, G., Wagnerberger, S., Haub, S., Bischoff, S.C., Bergheim, I., 2009. Toll-like receptor 4 is involved in the development of fructose-induced hepatic steatosis in mice. *Hepatology*. **50**, pp. 1094–104.
- Su, Z., Y.E.X., Shang, L., 2019. MiR-506 Promotes Natural Killer Cell Cytotoxicity against Human Hepatocellular Carcinoma Cells by Targeting STAT3. *Yonsei Med* **60**(1), pp. 22-29.
- Suano de Souza, F.I., Silverio, Amancio, O.M., Saccardo, Sarni, R.O., Sacchi, Pitta, T., Fernandes, A.P., Affonso, Fonseca, F.L., Hix, S., Ramalho, R.A., 2008. Non-alcoholic fatty liver disease in overweight children and its relationship with retinol serum levels. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* **78**, pp. 27–32.
- Stewart, M.L., and Schroeder, N.M., 2013. Dietary treatments for childhood constipation: efficacy of dietary fiber and whole grains, *Nutrition Reviews®*. Vol. **71**(2), pp. 98–109.
- Stevens, J., et al. 2002. Dietary fiber intake and glycemic index and incidence of diabetes in African American and white adults. *Diabetes Care*. **25**(10), pp. 1715–1721. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1715>
- Tabrizi, R., Moosazadeh, M., Lankarani, K.B., Akbari, M., Heydari, S.T., Kollahdoz, F., Samimi, M., Asemi, Z., 2017. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. **11**, pp. 975–982. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2017.07.025>.
- Targher, G., Day, C.P., and Bonora, E., 2010. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*. **363**(14), pp.1341-1350.
- Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet,-Tieulent, J., Jemal, A., 2015. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. **65**, pp. 87-108.
- Torres,-Villalobos, G., Hamdan,-Perez, N., Tovar, A.R., Ordaz,-Nava, G., Martinez,-Benitez, B., Torre,-Villalvazo, I., Morán,-Ramos, S., Díaz,- Villaseñor, A., Noriega, L.G., Hiriart, M., et al. 2015. Combined high-fat diet and sustained high sucrose consumption promotes NAFLD in a murine model. *Ann Hepatol*. **14**, pp. 540–6.
- Torres, D.M., Williams, C.D., Harrison, S.A., 2012. Features Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. **10**, pp. 837– 858
- Trovato, F.M., Catalano, D., Martines, G.F., Pace, P., Trovato, G.M., 2015. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr*. **34**, pp.86-88 [PMID: 24529325 DOI: 10.1016/j.clnu.2014.01.018]
- Utzschneider, K.M., Kahn, S.E., 2006. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab*. **91**, pp. 4753-61.

- Vajro, P., Mandato, C., Franzese, A., Ciccimarra, E., Lucariello, S., Savoia, M., Capuano, G., and Migliaro, F., 2004. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, **38**(1), pp.48-55.
- Valtuena, S., Pellegrini, N., Ardigo, D., Del Rio, D., Numeroso, F., Scazzina, F., Monti, L., Zavaroni, I., and Brighenti, F., 2006. Dietary glycemic index and liver steatosis. *The American journal of clinical nutrition*. **84**(1), pp.136-142.
- 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**, pp. 989–997.
- Villaça, Chaves, G., Pereira, S.E., Saboya, C.J., Ramalho, A., 2008. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with the nutritional status of vitamin A in individuals with class III obesity. *Obes. Surg.* **18**, pp. 378–385.
- Waldhauer, I., Steinle, A., 2008. NK cells and cancer immunosurveillance. *Oncogene* **27**, pp. 5932-43.
- Wang, X., Li, W., Zhang, Y., Yang, Y., Qin, G., 2015. Association between vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: results from a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* **8**, pp. 17221–34.
- Wanless, I.R., Lentz, J.S., 1990. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology*. **12**, pp. 1106-1110
- Weib, J., Rau, M., Geier, A., 2014. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Medicine*. Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int. **111**, pp. 447–52.
- Weiss, R., Dufour, S., Taksali, S.E., Tamborlane, W.V., Petersen, K.F., et al. 2003. Prediabetes in obese youth: A syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet*. **362**, pp. 951–957.
- Whalley, S., Puvanachandra, P., Desai, A., Kennedy, H., 2007. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs. *Clin Med (Lond)*. **7**, pp. 119–24.
- Whitsett, M., and VanWagner, L.B., 2015. Physical activity as a treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *World journal of hepatology*. **7**(16), p.2041.
- Wisten, A., and Messner, T., et al. 2005. Fruit and fibre (Pajala porridge) in the prevention of constipation, *Scand J Caring Sci.* **19**, pp. 71–76.
- Wong, V.W.S., Won, G.L.H., Chim, A.M.L., Chu, W.C.W., Yeung, D.K.W., Li, K.C.T., Chan, H.L.Y., 2013. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann. Hepatol.* **12**, pp. 256–262.
- Wong, V.W., Chan, R.S., Wong, G.L., Cheung, B.H., Chu, W.C., Yeung, D.K., Chim, A.M., Lai, J.W., Li, L.S., Sea, M.M., et al. 2013. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol* **59**, pp. 536–42.
- Wong, V.W.S., Wong, G.L.H., Yip, G.W.K., Lo, A.O.S., Limquiaco, J., Chu, W.C.W., Chim, A.M.L., Yu, C.M., Yu, J., Chan, F.K.L., and Sung, J.J.Y., 2011. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. **60**(12), pp.1721-1727.

- Wong, V.W., Hui, A.Y., Tsang, S.W., Chan, J.L., Wong, G.L., et al. 2006. Prevalence of undiagnosed diabetes and postchallenge hyperglycaemia in Chinese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* **24**, pp. 1215–1222.
- Xiao, J., Ho, C.T., Liong, E.C., Nanji, A.A., Leung, T.M., Lau, T.Y., et al. 2014. Epigallocatechin gallate attenuates fibrosis, oxidative stress, and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease rat model through TGF/SMAD, PI3K/Akt/FoxO1, and NF-kappa B pathways. *Eur J Nutr.* **53**, pp. 187–99.
- Xin, P., Han, H., Gao, D., Cui, W., Yang, X., Ying, C., Sun, X., and Hao, L., 2013. Alleviative effects of resveratrol on nonalcoholic fatty liver disease are associated with up regulation of hepatic low density lipoprotein receptor and scavenger receptor class B type I gene expressions in rats. *Food and chemical toxicology.* **52**, pp.12-18.
- Xu, R.Y., Wan, Y.P., Fang, Q.Y., et al. 2012. Supplementation with probiotics modifies gut flora and attenuates liver fat accumulation in rat nonalcoholic fatty liver disease model. *J Clin Biochem Nutr.* **50**, pp. 72–77.
- Yari, Z., Rahimlou, M., Eslamparast, T., Ebrahimi-Daryani, N., Poustchi, H., Hekmatdoost, A., 2016. Flaxseed supplementation in non-alcoholic fatty liver disease: A pilot randomized, open labeled, controlled study. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **67**, pp. 461–469.
- Yasutake, K., Kohjima, M., Nakashima, M., Kotoh, K., Nakamuta, M., Enjoji, M., 2012. Nutrition therapy for liver diseases based on the status of nutritional intake. *Gastroenterol Res Pract.* Pp. 859-697.
- Yılmaz, Y., Senates, E., Yeşil, A., Ergelen, R., Çolak, Y., 2014. Not only type 2 diabetes but also prediabetes is associated with portal inflammation and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Diabetes and Its Complications.* **28**, pp. 328–331.
- Yilmaz, Y., 2012. Review article: Is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Aliment Pharmacol Ther.* **36**, pp. 815–823.
- Yilmaz, Y., 2013. Biomarkers for early detection of non-alcoholic steatohepatitis: Implications for drug development and clinical trials. *Curr Drug Targets.* **14**, pp. 1357–1366.
- Yki-Järvinen, H., 2014. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2**(11), pp. 901–910.
- Younossi, Z., Anstee, Q.M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., Bugianesi, E., 2018. Global burden of NAFLD and NASH : trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* **15**(1), pp. 11-20
- Zelber,-Sagi, S., Lotan, R., Shibolet, O., Webb, M., Buch, A., et al. 2013. Non-alcoholic fatty liver disease independently predicts prediabetes during a 7-year prospective follow-up. *Liver Int.* **33**, pp. 1406–1412.
- Zelber-Sagi, S., Salomone, F. & Mlynarsky, L., 2017. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver International,* **37**(7), pp. 936–949.

- Zelber,-Sagi, S., Nitzan,-Kaluski, D., Goldsmith, R., Webb, M., Zvibel, I., Goldiner, I., Blendis, L., Halpern, Z., and Oren, R., 2008. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: A population-based study. *Hepatology*. **48**(6), pp.1791-1798.
- Zheng, J.S., Xu, A., Huang, T., Yu, X., Li, D., 2012. Low docosahexaenoic acid content in plasma phospholipids is associated with increased non-alcoholic fatty liver disease in China. *Lipids* **47**, pp. 549–556.
- Zhou, Z., Song, K., Qiu, J., Wang, Y., Liu, C., Zhou, H., Xu, Y., Guo, Z., Zhang, B., Dong, C., 2016. Associations between Serum Uric Acid and the Remission of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Chinese Males. *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0166072.
- Zhou, Y.J., Li, Y.Y., Nie, Y.Q., Huang, C.M., and Cao, C.Y., 2012. Natural course of nonalcoholic fatty liver disease in southern China: a prospective cohort study. *Journal of digestive diseases*. **13**(3), pp.153-160.
- Zhou, Q.G., Hou, F.F., Guo, Z.J., Liang, M., Wang, G.B., Zhang, X., *et al.* 2008. 1,25-dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes Metab Res Rev* **24**, pp. 459-64.
- Zhu, F.S., Liu, S., Chen, X.M., Huang, Z.G., Zhang, D.W., 2008. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids from seal oils on nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia. *World J. Gastroenterol*. **14**, pp. 6395–6400.
- Zivkovic, A.M., German, J.B., Sanyal, A.J., 2007. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*. **86**, pp. 285-300.