



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI MAKRO BESİN ÖGESİ İÇEREN AKDENİZ
DİYETİNİN NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİ**

VAHİBE ULUÇAY KESTANE
DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2023



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARKLI MAKRO BESİN ÖGESİ İÇEREN AKDENİZ
DİYETİNİN NON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI
ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİ**

VAHİBE ULUÇAY KESTANE
DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2023

Anabilim Dalı : Beslenme ve Diyetetik
Program : Beslenme ve Diyetetik Doktora
Tez Başlığı : Farklı Makro Besin Ögesi İçeren Akdeniz Diyetinin Non
Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Üzerindeki Etkinliği
Öğrencinin Adı-Soyadı : Vahibe Uluçay Kestane
Savunma Sınavı Tarihi : __/__/2023

Bu tez çalışması jürimiz tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Üye (Jüri Başkanı)	Ünvanı, Adı-Soyadı	İmza
	Kurumu	
Üye (Tez Danışmanı)	Ünvanı, Adı-Soyadı	İmza
	Kurumu	
Üye	Ünvanı, Adı-Soyadı	İmza
	Kurumu	
Üye	Ünvanı, Adı-Soyadı	İmza
	Kurumu	
Üye	Ünvanı, Adı-Soyadı	İmza
	Kurumu	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

12/12/2022

Vahibe Uluçay Kestane

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora eğitim sürecim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Murat BAŞ'a ve tüm saygı değer bölüm hocalarıma,

Katkılarını esirgemeyen Sayın Dr. Beşir ŞİMŞEK ve tüm Manavgat Devlet Hastanesi doktorlarına,

Hayatım boyunca beni her konuda destekleyen ve hep yanı başımda olan canım annem Yaşar ULUÇAY'a, ablam Derya TURAN'a ve abim Halil TURAN'a,

Bana her konuda cesaret veren ve her şeyin üstesinden gelebileceğime inandıran yol arkadaşım Yunus Emre KESTANE'ye,

Varlıklarını her zaman kalbimde hissettiğim kahramanım babaannem Yaşar ULUÇAY'a babam Nadir ULUÇAY'a ve halam Neriman KANABAKAN'a tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
TABLolar LİSTESİ.....	xii
ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2 GENEL BİLGİLER	6
2.1 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı	6
2.2 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi	8
2.3 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Etiyolojisi	9
2.4 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Risk Faktörleri	10
2.5 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Belirtileri.....	12
2.6 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezi	12
2.6.1 Obezite ve insülin direnci	13
2.6.2 Lipotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon ve endoplazmik retikulum stresi	16
2.6.3 Genetik faktörler	19
2.6.4 Bağırsak mikrobiyotası faktörü.....	20
2.6.5 Diyet faktörleri	21
2.7 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tanı	22
2.7.1 Biyokimyasal parametreler	23
2.7.2 Görüntüleme yöntemleri.....	28
2.7.3 Karaciğer biyopsisi.....	29
2.8 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tedavi Yöntemleri.....	30
2.8.1 Yaşam tarzı değişiklikleri	30
2.8.2 İlaç tedavisi	32
2.9 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı İçin Ön Görülen Akdeniz Diyeti .	35
2.9.1 Akdeniz diyetinin tanımı ve özellikleri.....	36
2.9.2 Akdeniz beslenme piramidi ve diyet içeriği	36
2.9.2.1 Günlük tüketilmesi gereken besinler.....	38
2.9.2.2 Haftalık tüketilmesi gereken besinler	39
2.9.2.3 Ara sıra.....	39

2.9.3 Akdeniz diyetinin non alkolik yağlı karaciğer hastalığı üzerindeki etkinliği.....	40
2.10 Farklı Makro Besin Ögelerinin Hepatik Metabolizma İle İlişkisi	48
2.10.1 Hepatik yağ asidi metabolizması	48
2.10.2 Hepatik karbonhidrat metabolizması	54
2.10.3 Hepatik protein metabolizması	56
2.11 Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (Mediterranean Diet Adherence Scale, MEDAS).....	58
3 GEREÇ VE YÖNTEM	60
3.1 Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	60
3.2 Araştırmanın Genel Planı	61
3.3 Verilerin Toplanması	63
3.3.1 Bireylerin genel özelliklerinin belirlenmesi	63
3.3.2 Bireylerin genel beslenme alışkanlıklarının belirlenmesi.....	63
3.3.3 Antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyon analizi.....	64
3.3.3.1 Vücut ağırlığı ve vücut kompozisyon analizi.....	64
3.3.3.2 Boy uzunluğu	65
3.3.3.3 Beden kütle indeksi	65
3.3.3.4 Bel ve kalça çevresi ölçümleri ve bel/kalça çevresi oranı	65
3.3.4 Biyokimyasal bulgular	66
3.3.5 Ultrasonografi.....	68
3.4 Fiziksel Aktivite	68
3.5 Besin Tüketim Sıklığı ve Üç Günlük Besin Tüketim Kaydı	68
3.6 Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (MEDAS)’nin Değerlendirilmesi	69
3.7 Tıbbi Beslenme Müdahalesinin Planlanması	70
3.8 Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi	73
3.9 Araştırmanın Güçlü Yanları ve Sınırlılıkları	74
4 BULGULAR	75
4.1 Bireylerin Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	75
4.2 Bireylerin Sağlık Durumuna İlişkin Bazı Özelliklerinin Değerlendirilmesi	76
4.3 Bireylerin Fiziksel Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	80
4.4 Bireylerin Genel Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi	81
4.5 Bireylerin Akdeniz Diyetine Uyumunun Değerlendirilmesi.....	86
4.6 Bireylerin Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Vücut Bileşimlerinin ve Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	87
4.7 Bireylerin Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Besin Tüketimine Yönelik Bulgularının Değerlendirilmesi	92
4.8 Bireylerin Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	111
4.9 Bireylerin Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Biyokimyasal Parametreleri, Yağlı Karaciğer İndeksi ve Bazı Besin Ögeleri Arasındaki İlişkiler	123
5 TARTIŞMA	135

5.1	Bireylerin Genel Özelliklerine İlişkin Bulguların Tartışılması.....	135
5.2	Bireylerin Sağlık Durumuna İlişkin Bazı Özelliklerinin Tartışılması.....	138
5.3	Bireylerin Fiziksel Aktivitelerine İlişkin Özelliklerinin Tartışılması.....	142
5.4	Bireylerin Genel Beslenme Alışkanlıklarının Tartışılması.....	143
5.5	Bireylerin Akdeniz Diyetine Uyumunun Tartışılması	147
5.6	Bireylerin Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Vücut Bileşimlerine ve Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulguların Tartışılması	149
5.6.1	Bireylerin araştırmanın başlangıcındaki vücut bileşimlerine ve antropometrik ölçümlerine ilişkin bulguların tartışılması.....	149
5.6.2	Araştırmanın sonunda diyet müdahalelerinin vücut bileşimleri ve antropometrik ölçümler üzerine etkisinin tartışılması.....	152
5.7	Bireylerin Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Besin Tüketimine Yönelik Bulguların Tartışılması.....	153
5.8	Bireylerin Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Biyokimyasal Parametrelerinin Tartışılması	165
5.8.1	Diyet müdahalelerinin glisemik yanıtı etkisinin tartışılması.....	165
5.8.2	Diyet müdahalelerinin karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkisinin tartışılması	167
5.8.3	Diyet müdahalelerinin serum lipit profili üzerine etkisinin tartışılması	170
5.8.4	Diyet müdahalelerinin serum CRP ve trombosit üzerine etkisinin tartışılması	171
5.8.5	Diyet müdahalelerinin FLI ve FIB-4 indeksleri üzerine etkisinin tartışılması	173
5.9	Biyokimyasal Parametreler, Yağlı Karaciğer İndeksi ve Bazı Besin Öğeleri Arasındaki İlişkilerin Tartışılması	175
6	SONUÇ.....	181
7	KAYNAKLAR.....	192
8	EKLER.....	213
EK 1.	Etik Kurul İzni	213
EK 2.	Gönüllü Olur Formu	215
EK 3.	Anket Formu.....	222
EK 4.	Besin Tüketim Sıklığı Formu	229
EK 5.	Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (MEDAS)	232
EK 6.	Besin Tüketim Kaydı Formu.....	233
EK 7.	Fiziksel Aktivite Kaydı Formu.....	236
9	ÖZGEÇMİŞ.....	237

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases (Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği)
ADA	American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneği)
AIDS	Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
AISF	Italian Association for the Study of the Liver (İtalyan Karaciğer Araştırmaları Derneği)
ALT	Alanin Aminotransferaz
ApoB	Apolipoprotein B
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATF6α	Aktive Edici Transkripsiyon Faktörü-6 α
BCAA	Dallı Zincirli Amino Asitler
BEBİS	Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemi
BİA	Biyoelektrik Empedans Analizi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
ChREBP	Karbonhidrat Yanıt Elemanı Bağlayıcı Protein
CIDE	Hücre Ölümünü İndükleyen DFFA Benzeri Efektör
CK-18	Sitokeratin-18
CPT1	Karnitin Palmitoiltransferaz 1
DFFA	DNA Fragmentasyon Faktörü Alt Birim Alfa
DGAT2	Diaçilgliserol Açıltransferaz 2
DHA	Dokosa Heksaenoik Asit
DNL	De Novo Lipogenez
DYA	Doymuş Yağ Asitleri
EASL	European Association for the Study of The Liver (Avrupa Karaciğer Araştırma Derneği)
EPA	Eikosa Pentaenoik Asit
ER	Endoplazmik Retikulum
EVOO	Ekstra Sızma Zeytin Yağı
FATP	Yağ Asidi Taşıma Proteinleri

FFA	Serbest Yağ Asitleri
FIB-4	Fibrozis-4 Skor
FLI	Fatty Liver Index (Yağlı Karaciğer İndeksi)
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
GRP78	Glukozla Düzenlenen Protein 78
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
IFG	Bozulmuş Açlık Glukozu
IL	İnterlökin
IRE1α	İnositol Gerektiren Kinaz 1 α
JNK	Jun N-Terminal Kinaz
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LPS	Lipopolisakkarit
MAM	Mitokondriyal İlişkili Zar
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mTORC-1	Rapamisin Memeli Hedefi Kompleks 1
MTTP	Mikrozomal Triaçilgliserol Taşıma Proteinini
NASH	Non Alkolik Steatohepatit
NAYK	Non Alkolik Yağlı Karaciğer
NAYKH	Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NFκB	Nükleer faktör kappa B
NFS	Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Fibrozis Skoru
NK	Doğal Öldürücü Hücreler
PERK	Protein Kinaz Benzeri Endoplazmik Retikulum Kinaz
PLIN	Perilin
PNPLA3	Patatin Benzeri Fosfolipid Alanı İçeren Protein 3
RBP4	Retinol Bağlayıcı Protein 4
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SREBP1c	Sterol Düzenleyici Eleman Bağlayıcı Protein 1c
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TAG	Triaçilgliserol

TDYA	Tekli Doymamış Yağ Asidi
TLR	Toll Benzeri Reseptör
TMAO	Trimetilamin Oksit
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
UNESCO	Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü
UPR	Katlanmamış Protein Yanıtı
US	Ultrasonografi
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
17β-HSD13	17 β -Hidroksisteroid dehidrojenaz 13



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının ilerleyen aşamaları.....	7
Şekil 2. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezi, “çoklu vuruş” hipotezi	13
Şekil 3. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı patofizyolojisinde insülin direncinin rolü	16
Şekil 4. Steatozdan fibrozise NAYKH tanı yöntemleri	27
Şekil 5. Çevresel, sürdürülebilir Akdeniz diyeti piramidi.....	40
Şekil 6. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında hepatik lipid metabolizması.....	51
Şekil 7. İntrahepatik trigliseritlerin birikmesine yol açan aşırı yağ veya karbonhidrat alımının etkisi.....	56

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının etiyolojisi.....	9
Tablo 2. Yağlı karaciğer indeksi tablosu.....	25
Tablo 3. NAYKH'de adipokinlerin ve sitokinlerin rolü.....	26
Tablo 4. Hepatik steatozda aktive olan moleküller ve sinyal yolları	52
Tablo 5. Araştırmanın genel plan çizelgesi.....	62
Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre BKİ sınıflandırması	65
Tablo 7. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre metabolik komplikasyon risk oluşumunun kesim noktaları.....	66
Tablo 8. Manavgat Devlet Hastanesi'nin biyokimyasal bulgularının referans değerleri.....	67
Tablo 9. 2000 kalorilik tipik Akdeniz diyet örneği.....	71
Tablo 10. 2000 kalorilik düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti örneği.....	72
Tablo 11. 2000 kalorilik düşük yağlı Akdeniz diyeti örneği	73
Tablo 12. Bireylerin gruplara göre genel özelliklerinin dağılımı	75
Tablo 13. Bireylerin gruplara göre NAYKH durumuna ilişkin özelliklerinin dağılımı	76
Tablo 14. Bireylerin gruplara göre sağlık durumuna ilişkin özelliklerinin dağılımı .	77
Tablo 15. Bireylerin gruplara göre haftalık fiziksel aktivite durumlarının dağılımı..	80
Tablo 16. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcındaki fiziksel aktivite düzeyleri.....	81
Tablo 17. Araştırmanın başlangıcında bireylerin gruplara göre öğün tüketim durumlarının dağılımı.....	81
Tablo 18. Araştırmanın başlangıcında bireylerin gruplara göre dışarıda yemek yeme, paketli ürün ve şekerli/asitli içecek tüketme, kullanılan yağ türü ve su tüketim durumlarının dağılımı.....	83
Tablo 19. Araştırmanın başlangıcında bireylerin gruplara göre en çok tükettikleri besinlerin dağılımı.....	85

Tablo 20. Araştırmanın başlangıcında gruplara göre Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (MEDAS)'nin puan ortalamaları ve dağılımları	86
Tablo 21. Bireylerin araştırma başlangıcı ve sonundaki vücut bileşimlerinin ve antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	88
Tablo 22. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi	93
Tablo 23. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları mikro besin öğelerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi.....	105
Tablo 24. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları besinlerin orac değeri ve glisemik indekslerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi.....	110
Tablo 25. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonundaki biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi	112
Tablo 26. Gruplara göre araştırmanın başlangıcı ve sonundaki biyokimyasal parametrelerin farklarının ortalama ve standart sapma değerleri.....	117
Tablo 27. Bireylerin araştırma başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametrelerinin tetkik yapılan hastane referans aralıklarına göre dağılımı.....	119
Tablo 28. Bireylerin araştırma başlangıcındaki karaciğer yağlanma dereceleri, bazı biyokimyasal parametreleri, FLI değerleri ile makro besin öğeleri arasındaki ilişki	123
Tablo 29. Bireylerin araştırma sonu bazı biyokimyasal parametreleri, FLI değeri ile makro besin öğeleri arasındaki ilişki.....	125
Tablo 30. Bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin öğelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki	127
Tablo 31. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin öğelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki.....	129
Tablo 32. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin öğelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki.....	131
Tablo 33. Düşük yağlı Akdeniz grubundaki bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin öğelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki.....	132

ÖZET

Farklı Makro Besin Ögesi İçeren Akdeniz Diyetinin Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Üzerindeki Etkinliği

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)'nın önlenmesi ve tedavisi için kılavuzlar, Akdeniz diyet modellerini önermektedir. Bu araştırma, ultrason ile NAYKH tanısı almış, insülin direnci olan obez bireylerde tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyetinin biyokimyasal bulgular, yağlı karaciğer indeksi (FLI), antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonu üzerinde etkilerini araştırmak amacıyla 63 birey ile tamamlanmıştır. Bireyler üç gruba randomize edilerek 8 hafta boyunca ait olduğu grubun diyet protokolüne uygun olarak beslenmiş ve vücut analizleri yapılmıştır. Biyokimyasal parametrelere başlangıçta ve 8 haftalık müdahale sonunda bakılmıştır. Besin tüketim kayıtları araştırmanın başlangıcında, 4. hafta ve araştırma sonunda alınırken; fiziksel aktivite kaydı, besin tüketim sıklığı anketi ve Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği araştırmanın başlangıcında uygulanmıştır. Araştırmanın sonunda, her üç diyet grubunun vücut bileşiminde, antropometrik ölçümünde, biyokimyasal parametrelerinde ve FLI değerinde iyileşmeler olmuştur ($p<0,05$). Tipik Akdeniz diyeti grubunun ortalama AST ve GGT değerlerinin diğer iki gruba göre düşük olduğu saptanırken ($p<0,05$); düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubuna göre daha düşük FLI ortalamasına ($p<0,05$) sahip olduğu belirlenmiştir. Araştırmanın sonunda tipik Akdeniz diyeti grubunda tüketilen sükroz ve toplam yağ miktarı farkı; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda sükroz ve tekli doymamış yağ asidinden alınan enerji farkı; düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda posa, sükroz, doymuş, tekli ve çoklu doymamış yağ asitlerinden alınan enerji ve kolesterol farkı, karaciğer enzimleri ve FLI ile anlamlı korelasyonlar göstermiştir ($p<0,05$). Sonuç olarak, farklı makro besin ögesi kompozisyonuna sahip olsa da Akdeniz diyetinin NAYKH olan bireylerde biyokimyasal parametreler ve FLI üzerinde olumlu etkileri olabileceği saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, steatohepatit, Akdeniz diyeti, karaciğer enzimleri, yağlı karaciğer indeksi.

ABSTRACT

The Effectiveness of Mediterranean Diet With Different Macro Nutrients on Non Alcoholic Fatty Liver Disease

Guidelines for the prevention and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) recommend Mediterranean dietary patterns. This study was conducted with 63 individuals to investigate the effects of typical Mediterranean diet, low-carbohydrate Mediterranean diet and low-fat Mediterranean diet on biochemical findings, fatty liver index (FLI), anthropometric measurements in insulin resistant, obese individuals diagnosed with NAFLD by ultrasound. Individuals were randomized into three groups and fed for 8 weeks with the diet protocol of the group they belonged to, and body analyzes were performed. Biochemical parameters were measured at baseline and at the end of the 8-week intervention. While food consumption records were taken at baseline, the end of 4th and 8th week; physical activity record, food consumption frequency questionnaire and Mediterranean diet adherence scale were applied at baseline. At the end of the study, there were improvements in anthropometric measurement, biochemical parameters and FLI of all three diet groups ($p < 0.05$). At the end of the study, while the mean AST and GGT values of the typical Mediterranean diet group were found to be lower than the other two groups ($p < 0.05$) and its mean FLI ($p < 0.05$) was lower than the low-carbohydrate Mediterranean diet group. The difference in the amount of sucrose and total fat consumed in the typical Mediterranean diet group; the difference in energy intake from monounsaturated fatty acid and sucrose in the low-carbohydrate Mediterranean diet group; the difference in energy intake from saturated, monounsaturated, polyunsaturated fatty acids and cholesterol, fiber, sucrose in the typical low-fat Mediterranean diet group showed significant correlations with liver enzymes and FLI ($p < 0.05$). In conclusion, although it has different macronutrient composition, Mediterranean diet has been found to have positive effects on biochemical parameters and FLI in individuals with NAFLD.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, Mediterranean diet, liver enzymes, fatty liver index.

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), karaciğerde aşırı yağ birikiminden kaynaklanan steatozu, hepatositlerde balonlaşma ve inflamasyonun da bulunduğu steatohepatiti, steatohepatit ile gelişen sirozu ve hepatoselüler karsinomu (HCC) kapsayan geniş spektrumlu bir hastalıktır (1). Hastalığın küresel prevalansının %24 olduğu tahmin edilmektedir ve genellikle obezite prevalansı ile paralellik göstermektedir. Türkiye’de NAYKH prevalansının %30’dan daha fazla olduğu bildirilmiştir (2). Hastalığın etiolojisine bakıldığında oksidatif stres, obezite, insülin direnci, diyabet gibi metabolik nedenlerin yanı sıra genetik, cerrahi ve diğer hastalıklara bağlı olarak da geliştiği görülmektedir (3). NAYKH patogenezinde; insülin direnci, lipotoksisite, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve/veya endoplazmik retikulum (ER) stresi, genetik yatkınlık, çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları ve mikrobiyotadaki değişiklikler dâhil olmak üzere birden fazla birbirine kenetlenme sürecini içeren "çoklu vuruş hipotezi" yatmaktadır (4, 5). Hastaların semptomları spesifik değildir, obezite varlığı ve metabolik sendromun belirtileri ile ilgilidir. Hastalığın tanısı, anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulgular, görüntüleme teknikleri ve karaciğer biyopsisini içeren çok yönlü klinik değerlendirme yaklaşımı ile konulabilir (6).

Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) veya Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından steatoz veya steatohepatit tedavisi için onaylanmış bir ilaç yoktur (7). Bu nedenle hastalığın en önemli tedavi yöntemi yaşam tarzı değişikliğidir. Yeterli uyku, fiziksel aktivitenin artırılması, alkol kullanımının sınırlandırılması, porsiyon kontrolü, yüksek kalorili, basit karbonhidrat ve yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren besinlerden ve trans yağ oranı yüksek hazır gıdalardan kaçınılması, sebze, meyve, tam tahıl, kuru yemiş, balık ve zeytinyağı gibi besinlerin tercih edilmesi önemli yaşam tarzı değişiklikleridir (8).

“Avrupa Karaciğer Araştırma Derneği (EASL), İtalyan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AISF), Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD) ve Asya Pasifik Çalışma Grubu” kılavuzlarında, hastaların günlük aldığı enerji miktarını 500-1000 kalori kadar kısıtlamaları gerektiğini vurgulamaktadır. EASL, NAYKH

tedavisi için “düşük ila orta derecede yağ ve orta ila yüksek karbonhidrat alımı”; “düşük karbonhidratlı ketojenik diyetler”; “yüksek proteinli Akdeniz diyetini” altın standart olarak belirtirken, AISF makro besin ögesi belirtmeden direkt Akdeniz diyetini altın standart kabul etmektedir. AASLD, diyet ile ilgili belirli bir öneride bulunmazken, Asya Pasifik çalışma grubu hastalara sadece çok düşük kalorili diyetler uygulanmaması gerektiğini belirtmektedir (9).

Akdeniz diyeti; yüksek miktarlarda zeytinyağı, bakliyat, rafine edilmemiş tahıllar, sebze, meyve; ılımlı miktarlarda peynir ve yoğurt gibi süt ürünleri, balık, şarap ve son olarak az miktarda et ve et ürünleri tüketimini içeren bir beslenme modelidir (10). Tekli doymamış yağ asitleri, omega-3 yağ asidi, bitkisel protein, lif, vitamin, mineral, antioksidan özellikler sergileyen çeşitli fenolik asitler, flavonoidler ve polifenollerden zengin olan Akdeniz diyeti, steatoz, inflamasyon ve fibrozis üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (11). Akdeniz diyeti ile NAYKH arasındaki ilişkinin incelendiği bir araştırmada, Akdeniz diyetine bağlılığı düşük, orta ve yüksek olan bireylerde NAYKH prevalansı sırasıyla %33, %13.1 ve %4.6 olarak bildirilmiştir (12).

Alınan yağ miktarı ve yağ asidi çeşitleri, hepatik lipid seviyeleri, lipidlerin karaciğerde emilimi, sentezi, oksidasyonu ve transportu üzerinde rol oynamaktadır (13, 14). Örneğin, de novo lipogenez sağlıklı bireylerde, trigliserit sentezine %5 katkıda bulunurken; NAYKH olan bireylerde bu oran %26'dır (13). Aynı şekilde intrahepatik trigliserit birikimi için karbonhidratın tipi, glisemik indeksi, posa içeriği ve karbonhidrat ile alınan fazla enerji de önemlidir (15). Yağlar ve karbonhidratların çeşitleri ve miktarları; metabolik yollar, organel disfonksiyonları, transkripsiyon faktörleri, genler ve bağırsak mikrobiyotası dâhil olmak üzere pek çok faktör ile NAYKH üzerinde etkilidir (15, 16). Proteinin rolü ise NAYKH üzerinde belirsizdir. Bunun nedeni, çalışmalarda kullanılan metodolojinin ve kullanılan protein kaynağının (bitkisel veya hayvansal) farklı olmasından kaynaklanmaktadır (17). Ancak yüksek lif ve bitkisel besin içeriği nedeniyle bitkisel kaynaklı proteinlerin, hastalık üzerinde olumlu etkileri dikkat çekmektedir (18).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı üzerine izokalorik olarak Akdeniz diyeti ve düşük yağlı diyetin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, karaciğer enzimleri anlamlı olarak her iki grupta da düzelirken; toplam kolesterol, serum trigliserit düzeylerinin Akdeniz diyeti uygulayan bireylerde anlamlı olarak iyileştiği görülmüştür (19). Benzer metodların uygulandığı başka bir çalışmada ise her iki diyet grubunda da karaciğer enzimleri, kan lipidleri, insülin direnci ve karaciğer yağlılık indeksi (FLI) anlamlı olarak azalmıştır; ancak Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin daha düşük trigliserit (TG), TG/HDL kolesterol oranı ve FLI seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır (20). NAYKH'yi tedavi etmek için karbonhidrat kısıtlı ve yağlı kısıtlı diyetlerin uygulandığı çalışmada gruplar arasında visceral adipoz doku, karaciğer enzimleri ve diğer biyokimyasal bulgular arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (21).

Literatürde, farklı makro besin ögesi içeren Akdeniz diyetinin non alkolik yağlı karaciğer hastalığı üzerindeki etkinliğini 3 farklı makro besin ögesi örüntüsü ile araştıran bir müdahale çalışmasına rastlanmamıştır. Bu nedenle bu araştırma ilk olma özelliği taşımaktadır.

Bu araştırmanın amacı; non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve insülin direnci olan obez bireylerde tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyetinin biyokimyasal bulgular, yağlı karaciğer indeksi, antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonu üzerinde etkilerini araştırmaktır.

Araştırmanın hipotezleri aşağıda özetlenmiştir;

- Tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyetinin, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerin biyokimyasal bulguları, yağlı karaciğer indeksi, antropometrik ölçümleri ve vücut kompozisyonu üzerinde olumlu etkisi vardır.
- Tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyetinin, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerin biyokimyasal bulguları ve yağlı karaciğer indeksi üzerinde olumlu etkisi arasında fark vardır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımı

“İsimsiz hastalık” olarak bilinen “non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH)” (22), ilk olarak 1958 yılında Westwater ve Fainer tarafından obez küçük bir hasta grubunda; 1975 yılında ise Peters ve arkadaşları tarafından obezite nedeniyle gastrik bypass ameliyatı geçiren bir grup hastada tanımlanmaya çalışılmıştır (23). 1980 yılında ise Mayo Klinik’ten Ludwig ve arkadaşları, alkol kullanmamasına rağmen karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan ve histopatolojik olarak alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığında görülen bulguları içeren 25 hastadan oluşan bir çalışma sunmuş ve bu “isimsiz hastalığı” non alkolik steatohepatit (NASH) olarak tanımlamışlardır (23, 24). Daha sonra, NAYKH'nin basit hepatik steatozdan steatohepatite ve son olarak siroza kadar uzanan bir hastalık spektrumunu içerdiği anlaşılmıştır (Şekil 2.1) (23, 25).

Günümüzde, NAYKH ve kendi içerisindeki alt grupları için, 2018 yılında yayınlanan “Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (American Association for the Study of Liver Diseases)” rehberindeki tanımlamaları kullanılmaktadır.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH): Önemli alkol tüketimi olmayan bireylerde, yağlı karaciğerden, steatohepatite ve siroza kadar uzanan yağlı karaciğer hastalığının tüm spektrumunu kapsar.

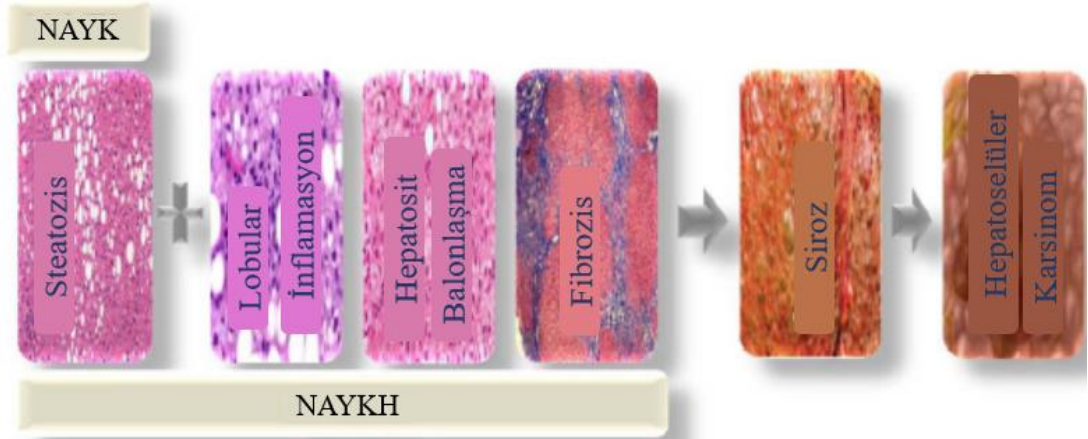
Non alkolik yağlı karaciğer (NAYK): Karaciğerde en az %5 steatoz görülürken hepatositlerde balonlaşma şeklinde hepatosellüler hasar veya fibrozis bulgusu yoktur. NAYK’nin siroz ve karaciğer yetmezliğine ilerleme riski minimum olarak kabul edilir.

Non alkolik steatohepatit (NASH): Karaciğerde en az %5 steatoz ve beraberinde hepatositlerde balonlaşma şeklinde hepatosellüler hasar ve inflamasyon gözlenir. Siroza, karaciğer yetmezliğine, nadiren de karaciğer kanserine ilerleyebilir.

NASH sirozu: Mevcut steatoz veya steatohepatit ile gelişen sirozdur.

Kriptojenik siroz: Etiyolojisi belli olmayan sirozdur. Kriptojenik sirozlu hastalarda, obezite ve metabolik sendrom gibi metabolik risk faktörleri belirgindir (22, 26).

Avrupa Karaciğer Araştırma Derneği (EASL); NAYK için başka steatoz nedeni olmaksızın görüntüleme veya histoloji ile hepatositlerin en az %5'inde steatoz olması ve insülin direncini gerekli kriterler olarak bildirirken; alkol tüketiminin erkek ve kadınlarda sırası ile en fazla 30 gr/gün ve 20 gr/gün olabileceğini bildirir (1, 9). AASL Uygulama Rehberi ise gerekli kriterleri; “başka steatoz nedeni olmaksızın görüntüleme veya histoloji yoluyla hepatik steatoz kanıtlanmalı, eşlik eden kronik karaciğer hastalığı olmamalı ve alkol tüketimi erkek ve kadınlarda sırası ile en fazla 294 gr/hafta ve 196 gr/hafta olmalı” şeklinde vurgular (9, 26).



NAYK: Non alkolik steatoz, NAYKH: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı.

Şekil 1. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının ilerleyen aşamaları (25)

Avrupa Karaciğer Araştırma Derneği rehberinde ve 2018 yılında yayınlanan bir derlemede, non alkolik yağlı karaciğer hastalığında, alkol kullanımı dışında; viral hepatit, çeşitli ilaçların kullanımı (amiodaron, metotreksat, lomitapid, tamoksifen, kortikosteroidler, antiretroviraller, valproat), Wilson hastalığı, hemokromatoz ve çölyak hastalığı gibi tıbbi durumlar, metabolik anormallikler (doğuştan metabolizma defektleri, kolesterol ester depo hastalığı, glikojen depo hastalıkları,

abetalipoproteinemi, lizozomal asit lipaz eksikliği ve Reye sendromu) ve beslenme durumu (beslenme yetersizlikleri ve parenteral beslenme) gibi çeşitli dışlama kriterleri de yayınlanmıştır (1, 27).

2.2 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Epidemiyolojisi

Steatohepatit, karaciğer hastalıklarının en önemli nedenlerinden biridir ve muhtemelen önümüzdeki yıllarda hem yetişkinleri hem de çocukları etkileyen son dönem karaciğer hastalığının önde gelen nedeni olarak ortaya çıkacaktır. NAYKH'nin epidemiyolojisi ve demografik özellikleri dünya çapında farklılık gösterse de genellikle obezite prevalansı ile paraleldir; ancak hastaların önemli bir kısmı da zayıftır. Hastalığın küresel prevalansının %24 olduğu tahmin edilmektedir (2).

Coğrafi bölgeler arasında ve toplum araştırmalarında NAYKH prevalansı için ultrasonografi veya proton nükleer manyetik rezonans spektroskopisi kullanılırken sadece yüksek karaciğer enzimlerine dayalı veriler göz ardı edilmektedir. NAYKH tüm kıtalarda oldukça yaygındır, ancak en yüksek oranlar Güney Amerika (%31) ve Orta Doğu'da (%32), ardından Asya (%27), Amerika Birleşik Devletleri (%24) ve Avrupa'dadır (%23); Afrika'da daha az yaygındır (%14) (2). 2018 yılında yayınlanan bir derlemede küresel NASH prevalansının %3-5 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (28).

Çin'de, NAYKH'nin yaygınlığı son 20 yılda ikiye katlanmıştır ve obezite ile metabolik sendromun NAYKH için en önemli risk faktörleri olduğuna inanılmaktadır. Hastalığın prevalansı çocuklarda %2,1 iken obez çocuklarda %68,2'dir (28).

Japonya'da erkeklerdeki NAYKH prevalansı (%41), kadınların prevalansının (%17,7) 3 katıdır. Hastalığın insidansı, obezite olmasa bile BKİ, trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoprotein seviyeleri ile doğrusal olarak artmaktadır, bu nedenle zayıf bireylerde de yaygın görülmektedir (28).

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, Türkiye’de NAYKH prevalansının %30’dan daha fazla, sıklığının ise %48-60 arasında olduğunu bildirmektedir (29).

Genel popülasyonlarda NAYKH insidansı ile ilgili daha az veri bulunmaktadır. Asya ülkelerinde NAYKH insidansını bildiren birkaç çalışmaya bakıldığında (26), Chang ve arkadaşlarının 77.425 katılımcının 4.5 yıl izlendiği kohort araştırmasında, yılda her 1000 kişiden 29,7’sinin NAYKH olduğu ultrason ile belgelenmiştir (30). Hong Kong’da insidansın araştırıldığı, 565 kişinin manyetik rezonans görüntüleme ve transient elastografi ile incelendiği başka bir çalışmada (3-5 yıl), NAYKH insidansının %13,5 olduğu tahmin edilmiştir (31). Bedogni ve arkadaşlarının İtalya’da 8.5 yıl takip ettiği çalışmada, ultrasonografi ile saptanan NAYKH insidansının, İtalyan popülasyonunda 1000 kişi/yıl başına 18,5 olduğu görülmüştür (32).

Küresel gerçek insidansı belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekliliği bildirilmektedir (22).

2.3 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Etiyolojisi

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının etiyolojisinde metabolik, genetik, cerrahi nedenler ve çeşitli diğer hastalıklar yatmaktadır (Tablo 1) (3).

Tablo 1. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının etiyolojisi (3)

Metabolik / Genetik	Cerrahi	Diğer
Oksidatif stres	Obezite tedavisinde gastropleksi	İnce bağırsak divertikülozu ve bakteriyel aşırı gelişim
Bozulmuş sitokin metabolizması	Jeuno-ileal bypass	Çevresel toksinler
Mitokondri disfonksiyonu	Geniş ince bağırsak rezeksiyonu	Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (AIDS)
İnsülin direnci		
Obezite	Biliopankreatik diversiyon	Kronik hepatit C
Diyabet		İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
Hiperlipidemi		Ciddi anemi
Disbetalipoproteinemi		Gebelikte akut karaciğer yağlanması

Tablo 1. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının etiyolojisi (3) (devam)

Metabolik / Genetik	Cerrahi	Diğer
Ailevi hepatosteatoz		Total parenteral beslenme
Parsiyel lipodistrofi		Hızlı ağırlık kaybı
Homosisteinüri		Akut açlık / malnütrisyon
Wilson hastalığı		
Weber-Christian hastalığı		
Galaktozemi		
Glikojen depo hastalıkları		

2.4 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Risk Faktörleri

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında; metabolik sendrom, obezite, insülin direnci, beslenme faktörleri, genetik, epigenetik faktörler ve bozulmuş bağırsak mikrobiyotası risk faktörleri arasındadır (33).

Metabolik sendromun varlığı, steatozis ve steatohepatit için en güçlü risk faktörüdür. Artan bel çevresi, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyonu içeren metabolik sendrom NAYKH riskini artırırken, aynı zamanda NAYKH’de metabolik sendromun çeşitli komorbiditelerini arttırabilir. Metabolik sendrom faktörlerinden biri olan tip 2 diyabet ile NAYKH arasında anlamlı bir ilişki vardır ve tip 2 diyabetli bireylerin yaklaşık %75’i NAYKH tanısı almaktadır. İnsülin direnci, uzun yıllardır hastalığın patogenezinin ayrılmaz bir bileşeni olarak kabul edilmekte ve prognozu olumsuz etkilemektedir (34). Hipertansif hastaların yaklaşık %50’sinde NAYKH görülmektedir ve hastalıklar arasında iki yönlü (nedensel) bir ilişki bulunmaktadır. NAYKH'deki sistemik insülin direnci ve kronik inflamasyon, nükleer faktör kappa B’nin (NFκB) indüklenmesi ve sempatik sinir sisteminin aktivasyonu yoluyla hipertansiyon gelişimine yol açabilmektedir. Ayrıca insüline duyarlı durumlarda insülin, fosfatidilinositol 3-kinaz/Akt yoluyla endotelial nitrik oksit üretimini artırarak vazodilatasyona neden olurken; insülin direnci varlığında insülin, vazokonstriksiyonu indükleyen mitojenle aktive olan protein kinaz yolunu aktive etmektedir. Bununla birlikte NAYKH’nin insülin direnci ve inflamasyondan bağımsız olarak da hipertansiyonu tetikleyebildiği öne sürülmektedir (35). Benzer şekilde NAYKH,

sistemik/hepatik insülin direncini şiddetlendirir, aterojenik dislipidemiye neden olur ve kardiyak ve aritmik komplikasyonların patofizyolojisinde önemli roller oynayabilecek çeşitli proinflamatuvar, prokoagülan ve profibrojenik mediatörleri serbest bırakır (36). Framingham Kalp Çalışması araştırmacıları, yaklaşık altı yıl takip ettikleri hastalarda, adipozite ölçümlerinden bağımsız olarak hipertansiyon ve diğer metabolik sendrom bileşenlerinin artan NAYKH riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (37). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nden (NHANES) 1999-2018 verilerinin kullanıldığı araştırmada, diyabet ve hipertansiyonun NAYKH riskini anlamlı olarak arttırdığı gözlenmiştir (38).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, benzer yaşam tarzı, çevresel etki ve metabolik anormallikleri olan kişiler arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilmektedir ve bu da genetik faktörlerin hastalık riski üzerinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. TM6SF2, PNPLA3, NCAN ve PPP1R3B genleri hastalığın kalıtsallığını aileler içinde %27'ye kadar arttırabilmektedir. Hastalık ile ilişkili en dikkat çeken genetik varyant, patatin benzeri fosfolipaz alanı içeren 3 genindeki (PNPLA3) bir mutasyondur (22).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı için cinsiyet farklılığı risk faktörü olabilmektedir. Erkeklerde steatohepatit ve steatoz prevalansı daha yüksektir. Kadınlar üreme dönemlerinde erkeklere kıyasla daha düşük risk altındayken menopoz döneminde erkeklerle karşılaştırılabilir bir prevalansa sahiptir. Hastalık prevalansı her iki cinsiyette de yaş ile birlikte artmaktadır (39). NHANES 1999-2018 verilerinin kullanıldığı araştırma, bu risk faktörlerini onaylamaktadır (38).

İrk/etnik köken, hastalığın riskini etkileyen faktörler arasındadır. En yüksek prevalans Hispanikler arasındadır bunu Hispanik olmayan beyazlar ırk takip eder ve Afrika kökenli Amerikalılar en düşük prevalansa sahiptir. Yukarıda sıralanan risk faktörlerine ek olarak, hipotiroidizm, hipopituitarizm, polikistik over hastalığı, obstrüktif uyku apnesi, hızlı kilo verme ve aşırı fruktoz tüketimi gibi diğer risk faktörleri de bulunmaktadır (22).

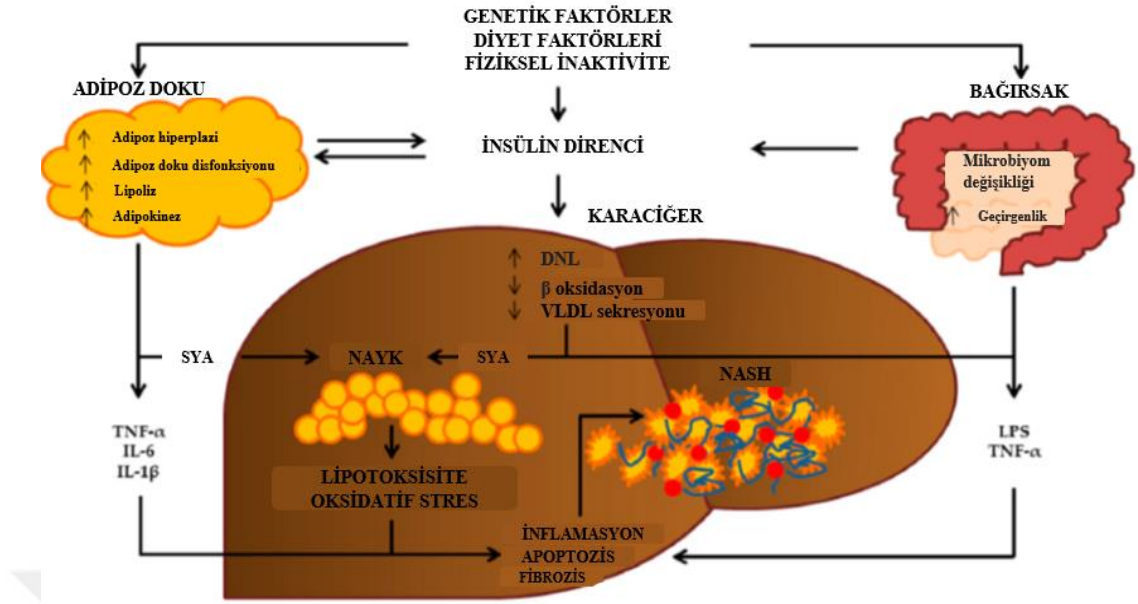
2.5 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Belirtileri

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireyler genellikle asemptomatiktir. Çoğu yetişkin, hastalığın erken evrelerinde herhangi bir semptom fark etmez ve yıllık kontrol gibi başka nedenle veya tip 2 diyabet, safra taşı gibi diğer durumlar için yapılan testler sırasında farkındalık oluşur. Karaciğer enzimleri her zaman olmasa da genellikle yüksektir. Semptomlar spesifik değildir ve hastalığın ciddiyeti ile iyi bir korelasyon göstermeyebilir. Klinik belirti olarak sıklıkla, yorgunluk, halsizlik, sağ üst kadranda ağrısı ve dolgunluk hissi rapor edilir. Diğer bulgular, fazla kilo veya obezite varlığı ve metabolik sendromun belirtileri ile ilgilidir (40). Hastalık ilerledikçe karaciğer dekompanseasyonunun belirtileri (sarılık, deride kaşıntı, asit, ödem, gastrointestinal kanama ve ensefalopati) gözlemlenebilir (40, 41).

2.6 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Patogenezi

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezinin dâhil olan mekanizmalar net olmasa da kabul gören hipotezler bulunmaktadır. Day ve arkadaşları tarafından ilk kez 1998 yılında önerilen "çift vuruş hipotezi" hastalığın patogenezinin anlamada önemli bir adımdır. İnsülin direnci, "ilk vuruşta" ve karaciğerde trigliserit birikiminde temel bir rol oynarken; karaciğer trigliserit içeriğindeki artış, lipid peroksidasyonu, oksidatif stres, inflamatuvar sitokinler ve mitokondriyal disfonksiyon "ikinci vuruş" için oldukça önemlidir. Tüm bu faktörler steatozu ve ardından steatohepatiti indükleyerek siroza dönüşebilen fibrozise yol açabilmektedir (42).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığına dair büyük gelişmeler hastalığın patogenezinin daha da karmaşık olduğunu ortaya çıkarmıştır. "Çift vuruş" hipotezinin yerini, genetik yatkınlık, çevresel faktörler, beslenme alışkanlıkları, insülin direnci, lipotoksosite, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve/veya endoplazmik retikulum (ER) stresi ve mikrobiyotadaki değişiklikler dâhil olmak üzere birden fazla birbirine kenetlenme sürecini içeren "çoklu vuruş" hipotezi almıştır (Şekil 2.2) (4, 5). Tüm bu faktörler aşağıdaki bölümde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.



DNL: De novo lipogenez, IL: İnterlökin, LPS: Lipopolisakkarit, NASH: Steatohepatit, SYA: Serbest yağ asitleri, TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein.

Şekil 2. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezi, “çoklu vuruş” hipotezi (42)

2.6.1 Obezite ve insülin direnci

Lipit homeostazının merkezi düzenleyicisi olan karaciğer, yağ asitlerinin sentezi, dolaşıma salınımı, diğer dokulara yeniden dağıtılması ve enerji substratı olarak kullanılmasından sorumludur. Bu süreçler, hepatik lipit homeostazını kontrol altında tutan hormonlar, nükleer reseptörler ve transkripsiyon faktörleri arasındaki karmaşık etkileşimler tarafından düzenlenir. Bu yollardan bir veya daha fazlasının bozulması, yağın karaciğerde tutulmasına neden olarak NAYKH gelişimini hızlandırabilir.

Hepatik steatoz, aşağıda belirtilen dört ana yoldan herhangi birindeki dengesizlikten kaynaklanır:

- Yağ dokusundan serbest yağ asidi salınımindaki ve beraberinde karaciğer yağ asidi alımındaki artış,
- Karaciğerde de novo lipogenez artışı,
- Karaciğerde serbest yağ asidi oksidasyonunda azalma,

- Karaciğerden çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) salınımında ve/veya sentezinde azalma (43).

Yağ dokusu artışı olarak bilinen obezite ve buna neden olan aşırı enerji alımı ve insülin direnci yukarıda anlatılan tüm yolları olumsuz etkilemektedir (5). AASL raporuna göre obez bireylerin (BKİ >30 kg/m²) %51'inde NAYKH görülmektedir (44). Poorten ve arkadaşlarının yürüttüğü araştırmada, viseral yağın, insülin direnci ve hepatik steatozdan bağımsız olarak karaciğer inflamasyonu ve fibrozisi ile doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır (45). Subkutan beyaz yağ doku ile karşılaştırıldığında, viseral yağ; adiponektin gibi koruyucu adipokinlerin azalması ve leptinin fazla artışı, lipoliz ve insülin direncinin artması ile daha fazla ilişkilidir (46).

Besin alımının ve enerji homeostazının düzenleyicisi olarak görev yapan leptin, obez bireylerde genellikle yüksek plazma konsantrasyonlarına sahiptir ve bu hiperleptinemi leptin direncine yol açmaktadır. Normal koşullar altında leptin, hepatik glukoz üretimini ve hepatik lipogenezi baskılar, adipositlerde trigliserit birikimini azaltır ve aynı zamanda karaciğer de dâhil olmak üzere adipoz olmayan dokularda trigliseritin depolanmasını sınırlandırarak lipotoksisite gelişimini önler. Leptin eksikliği hepatik steatoza yol açabilirken hiperleptinemi steatoza, fibrozise ve hepatite neden olabilmektedir (47). 2016 yılında yayınlanan bir meta analizde, dolaşımdaki leptin düzeylerinin NAYKH olan bireylerde, kontrollere göre daha yüksek olduğu ve bu leptin seviyelerinin hastalığın şiddeti ile orantılı olarak anlamlı şekilde arttığı görülmüştür (48).

Adipositler tarafından salgılanan adiponektin, bir antiinflamatuvar ve antihiperglisemik adipokin olarak kabul edilir. NFκB aktivasyonunu, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) sentezi ve/veya salınımını azaltır ve reaktif oksijen türlerinin birikimini inhibe ederek karaciğer hasarını önler. Hepatik ve periferik insülin duyarlılığını artırır, lipojenik transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu azaltarak vücut yağını azaltır; beden kütle indeksi ve insülin direnci ile ters ilişkilidir. NAYKH olan bireylerde adiponektin seviyeleri düşüktür (5, 49). Ratlar üzerinde yapılan bir araştırmada, obezite ile adiponektin reseptör 1'in ve adipokin seviyelerinin azaldığı

ayrıca buna bağılı olarak mitokondriyal disfonksiyonun arttığı görülmüş ve adiponektin azalmasının steatoz yanında inflamasyon ve fibrojeniz aktivasyonu ile de ilişkili olduğu belirtilmiştir (50).

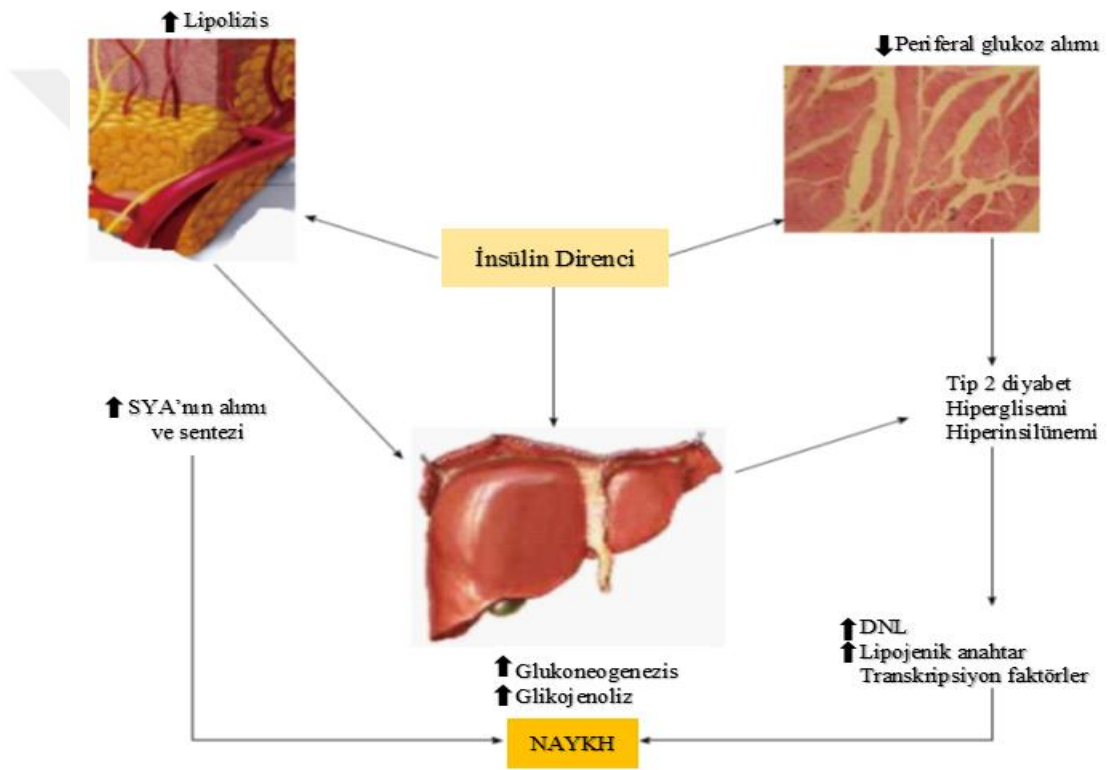
Obezite tüm bunlarla birlikte çoklu vuruş hipotezi altında yatan insülin direncinden, lipotoksisite ve mitokondriyal disfonksiyona kadar birçok faktör ile de bağlantılıdır (46).

İnsülin direnci, NAYKH patogenezinin temel basamağıdır. Normal koşullar altında, pankreas beta hücreleri, dolaşımdaki glikoz seviyelerine yanıt olarak insülin salgılar. İnsülin, lipoliz sürecini inhibe ederken, yağ asitlerinin esterleşmesini ve lipit damlacıkları halinde depolanmasını teşvik etmek için yağ dokusu dâhil olmak üzere birçok metabolik doku üzerine etki eder. İnsülinin hepatositler üzerinde üç ana etkisi vardır, bunlar: glikojen depolamayı teşvik etmek, glukoneogenezi inhibe etmek ve de novo lipogenezin anahtar regülatörlerini etkinleştirmektir. Ancak insülin direnci NAYKH olan bireylerde; 1) artmış adiposit lipolizine ve sonraki hepatik alım için dolaşımdaki yüksek serbest yağ asitlerine, 2) azalmış hepatik glikojen depolamaya ve 3) artmış glukoneogeneze neden olur. Tüm bu nedenler, adipositlerin lipit depolama yeteneğinin azalmasına ve karaciğerde steatoz gelişimine zemin hazırlar. Gelişen lipotoksisite de ayrıca insülin sinyalinin bozar, oksidatif hasara neden olur ve bir dizi mekanizma yoluyla inflamasyon ve fibrozisi teşvik eder (51).

Sterol düzenleyici eleman bağlayıcı protein 1c (SREBP1c) ve karbonhidrat yanıt elemanı bağlayıcı protein (ChREBP) hepatik de novo lipogenezi teşvik eden anahtar lipojenik transkripsiyon faktörleridir. İnsülin direnci veya diyetle fazla karbonhidrat alımı bu transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu arttırarak, serbest yağ asidi oksidasyonunu inhibe eder ve de novo lipogenezi arttırır. Böylece hepatositlerde yağ asitleri trigliserit (TAG) şeklinde depolanır (52). Ek olarak, insülin direnci, mikrozomal TAG taşıma proteini (MTTP) ve apolipoprotein B'yi (ApoB) bloke ederek VLDL'ye TAG katılımının inhibisyonuna ve karaciğerde TAG birikimine neden olur (5).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde yapılan araştırmalar, hepatik yağın büyük çoğunluğunun serbest yağ asitlerinden (%59), %26'sının de novo lipogeneze ve %15'inin diyetten kaynaklandığını göstermiştir (52).

Kottronen ve arkadaşlarının yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında, tip 2 diyabetli hastaların, yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı ile uyumlu diyabetik olmayan kontrollere göre manyetik rezonans görüntülemeye yaklaşık %80 daha fazla karaciğer yağlanması olduğu saptanmıştır (53).



DNL: De novo lipogeneze, SYA: Serbest yağ asitleri.

Şekil 3. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı patofizyolojisinde insülin direncinin rolü (52)

2.6.2 Lipotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon ve endoplazmik retikulum stresi

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kronik inflamasyona neden olan lipotoksisite ile ilişkilidir. Lipotoksisite, hücre içi lipid bileşiminin düzensizliği olarak

tanımlanır ve bu durum, organel disfonksiyonu ve hücre hasarına yol açar (54). Lipotoksisite ile karaciğerde inflamasyon yolları aktive olur ve kupffer hücreleri, nötrofiller, doğal öldürücü hücreler (NK) ve proinflamatuvar sitokinlerin (interlökin-6 (IL-6), IL-1, TNF- α vb.) üretimi artar (41).

Toksik lipitler, 3 ana mekanizma ile hücre hasara neden olabilir, bunlar: 1) endoplazmik retikulum ve mitokondri gibi hücre içi organellerin disfonksiyonu; 2) hücre içi sinyal yollarını doğrudan değiştirmek ve 3) hücre yüzeyinde veya sitoplazmada bulunan spesifik proinflamatuvar hücre kinazlarla etkileşime girmektir (54).

Memeli hücrelerinde yağ asidi oksidasyonuna mitokondri, peroksizomlar ve sitokromlar aracılık eder. Serbest yağ asitlerinin asıl oksidasyona uğrama yeri mitokondriler olsa da serbest yağ asitlerinin aşırı artması veya çok uzun zincirli yağ asitlerinin varlığı nedeniyle peroksizomal beta oksidasyon gerçekleşebilir. NAYKH durumunda sitokromlarda ω -oksidasyonu da katkıda bulunur. Bununla birlikte, yağ asidi oksidasyonu, potansiyel olarak inflamasyonu ve hastalığın ilerlemesini teşvik eden, oksidatif strese neden olan reaktif oksijen türlerini (ROS) (23, 43), NF κ B'yi ve toll benzeri reseptör (TLR) sinyallemesini artırır (52). Tüm bu oksidatif hasar mitokondriyal disfonksiyona neden olur (43).

Endoplazmik retikulum, transmembran proteinlerinin salgılanması ve katlanmasından, lipid sentezine ve kalsiyum homeostazına kadar sorumlu hücre içi organeldir (13). Lipotoksisite sadece oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyona değil, aynı zamanda NASH'da görülen ER stresine aracılık eder. Örneğin, doymuş yağ asidi olan palmitik asitin fazla alımı, ER üzerinde toksik etkiler gösterir ve ROS üretimini uyarabileceği gibi apoptoza neden olabilir. ER stresi, katlanmamış protein yanıtı (UPR) adı verilen belirli bir yanıt türü ile ortaya çıkar. UPR, ER içinde katlanmamış proteinlerin birikimi ile tetiklenen, hücre tarafından uyarlanabilen bir yanıttır ve katlanmamış proteinlerin artan proteolitik bozunması ve protein sentezinin dönüşümsel durması ile karakterize edilir. Bir hücre ER stresıyla baş edemediğinde,

jun N-terminal kinaz (JNK) aracılı apoptoz yolunu tetikler. Lipotoksik bileşiklerin birikimi, ER stresi ve NASH'ı birbirine bağlayan olası bir bağlantıdır (55).

Daha ayrıntılı ele alınacak olursa; memeli hücrelerinde UPR, üç ER transmembran proteininden oluşan bir hücresel sinyal tepkisidir. Bu proteinler; inositol gerektiren kinaz 1 α (IRE1 α), çift sarmallı RNA'ya bağımlı protein kinaz benzeri ER kinaz (PERK) ve aktive edici transkripsiyon faktörü-6 α 'dır (ATF6 α). Normal koşullar altında, bu üç sensör, ER'de glukozla düzenlenen protein 78'e (GRP78) bağlanarak aktif olmayan bir durumda tutulur. ER stresi durumunda, GRP78 salınır ve PERK, IRE1 α , ATF6'nın aktivasyonuna ve bunların sinyal yollarına akışına izin verir. Lipotoksik koşullar altında, PERK/ATF4 ve ATF6 transkripsiyonel faktörleri etkilenir ve hepatik steatozda rol oynar. Ayrıca, obez bireylerde, sitozolik Ca²⁺'u ER lümenine pompalayan sarko/endoplazmik retikulum Ca²⁺-ATPaz 2 aktivitesinde azalma olur. Obezite ve Ca²⁺ gradyanındaki değişiklik, ER stresinin oluşumunda rol oynayan başka bir faktördür (56).

Mitokondri ve ER birlikte ele alındığında; mitokondriyal ilişkili zarların (MAM'ler) bütünlüğünün, mitokondri ve ER arasındaki Ca²⁺, ROS ve lipidler ile ilgili olduğu görülmektedir. Ca²⁺ homeostazı bozulduğunda, ER'de UPR meydana gelir, bu da ROS'un üretimi ve mitokondriye girmesiyle sonuçlanır. ROS ve oksidatif stres indüksiyonu, hepatik insülin direnci, inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon ve apoptozu tetikleyerek hepatik steatoz ve NASH'a neden olmaktadır. Bu bağlamda MAM, sadece ER ile mitokondriyal yapı arasındaki bağlantı olarak görülmekle kalmaz, aynı zamanda bütünlüğünün bozulması ile NAYKH için bir risk faktörü olabilir (13).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı patogeneğinde; perilinler (PLIN), hücre ölümünü indükleyen DNA fragmentasyon faktörü alfa (DFFA) benzeri efektör (CIDE) proteinleri, patatin benzeri fosfolipid alanı içeren protein 3 (PNPLA3), 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz 13 (17 β -HSD13) vb. gibi birçok metabolik yolda yer alan proteinler de dikkat çekmektedir. Lipid damlacıkları ile ilişkili bu proteinler ve NAYKH arasındaki bağlantıları, yakın zamanda genom çapında ilişkilendirme

alışmaları (GWAS) ve ayrıca genomik ve proteomik çalışmalar yoluyla tanımlanmıştır. Perilinler, lipid oluşumu için gerekli olmasa da, lipid metabolizmasının düzenlenmesi için önemlidir. PLIN1 normal karaciğerde saptanamaz ancak NAYKH olan bireylerin karaciğerinde eksprese edilir. Lipid damlacıkları ve ER'de bulunan, hücre ölümünü indükleyen DFFA benzeri efektör (CIDE) proteinleri, steatozun ilerlemesinde rol oynayabilmektedir. Cidea ve Cidec, küçük ve büyük lipid damlacıklarının füzyonuna aracılık ederek açlık, obezite durumlarında ve yüksek doymuş yağ asiti alımında karaciğer yağlanması sorumludur, Cideb ise normal diyet alımında lipid depolamayı düzenler. PNPLA3, ER ve lipid damlacıkları ile ilişkili başka bir proteindir. Kalıtsal NAYKH patogeneğinde önemli yeri olan PNPLA3'ün hepatik lipid metabolizmasını düzenlediği ancak NASH ve fibrozis ile ilişkili mekanizmalarının henüz kesin olarak bilinmediği için daha ileri çalışmalarının gerekli olduğu bildirilmektedir. 17β-HSD13, son proteomik çalışmalarda tanımlanan NAYK ile ilişkili bir hepatik lipid damlacık proteindir (5, 57). Crunk ve arkadaşlarının 2013 yılında ratlar üzerinde yaptığı bir araştırmada, 17β-HSD13 ekspresyonunun, yüksek yağlı diyet grubundaki ratların hepatik lipid damlalarında, düşük yağlı gruptaki ratlara göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (58). Su ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir başka rat çalışmasında, hepatositlerde 17β-HSD13'ün aşırı ekspresyonunun, karaciğer steatozu ve lipid birikimini indüklediği aynı zamanda SREBP-1 ve yağ asit sentaz gibi lipid sentezinde yer alan proteinlerin ekspresyonunun artışına yol açtığı, sonuç olarak 17β-HSD13'ün lipogenezi teşvik ederek NAYKH gelişiminde rol oynadığı saptanmıştır (59).

2.6.3 Genetik faktörler

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının ortaya çıkmasında genetik faktörler de rol oynamaktadır. Genetik faktörlerin önemi için belki de en ikna edici kanıt, Makkonen ve arkadaşlarının monozygotik ve dizigotik Fin ikizleri arasında yaptığı araştırmadır. Bu araştırmada, genetik faktörlerin karaciğer yağı ve serum alanin aminotransferaz üzerinde, obezite ve alkol kullanımından bağımsız olarak değişiklik yaratabileceği bildirilmiştir (60).

Genetik faktörler ile ilgili bilinen en eski ve yaygın ilişki, hem triaçilgliserol lipaz hem de açilgliserol transasilaz aktivitesine sahip PNPLA3 genidir. PNPLA3'ün tek nükleotid polimorfizmi I148M, yetişkinlerde ve çocuklarda hem hastalık riski hem de ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir. Bu "G" aleli en yaygın olarak Hispanikler arasında görülürken, Afrika kökenli Amerikalılar arasında en az oranda bulunmaktadır (51).

2.6.4 Bağırsak mikrobiyotası faktörü

Bağırsak karaciğer aksı ile bağırsak mikrobiyotasının, NAYKH gelişimi üzerinde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Karaciğer, portal sistemden gelen kanın önemli bir bölümünü filtrelemektedir. Bu nedenle bağırsak kaynaklı toksinler için ilk savunma hattıdır ve birçok patojenle ilişkili moleküler paternlere (PAMP) maruz kalır (55, 61). Bağırsak geçirgenliğinin artması, bakteriyel toksik ürün olan lipopolisakkaritlerin (LPS) emilimini artırır, bu durum TLR sinyalinin uyarılması ve NFκB'nin aktivasyonu ile inflamasyona ve insülin direncine yol açabilir (52). Ayrıca serbest yağ asitlerinin, proinflamatuvar sitokinlerin artan emilimi ve bakteriyel translokasyonlar da aynı mekanizma üzerinden hepatoselüler toksisiteye neden olabilmektedir. Disbiyozis nedeniyle kısa zincirli yağ asit üretiminin azalması ve bakteriyel DNA çeşitliliğinin olumsuz etkilenmesi de steatoz progresyonu ile ilişkilidir (61).

Kolin eksikliği, VLDL üretiminin azalmasına yol açarak karaciğerde TAG birikmesine neden olur. Kolinin, bağırsak mikrobiyotası tarafından trimetilamine (TMA) dönüştürülüp vücutta kullanılabilirliği azalabilir. TMA, karaciğerde trimetilamin N-oksit (TMAO) üretmek için hepatik monooksijenazlar tarafından oksitlenip sistemik dolaşıma salınabilir. Bu durum hem kolin eksikliğinden dolayı steatozise hem de TMAO'nun artması ile köpük hücre oluşumu ve aterosklerozise neden olabilmektedir (61).

Yüksek doymuş yağ ve fruktoz alımı, düşük lifli diyetlerin tümü NAYKH riski ile ilişkilendirilmiştir; ancak insanlar üzerinde yapılan araştırmalarda çok az doğrudan kanıt vardır. Araştırmalar, sükroz ve fruktoz içeriği yüksek diyetlerin, belki de

bağırsak disbiyozunu teşvik etmeleri yoluyla steatojenik olduğuna değinmektedir (51). Turnbaugh ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı araştırmada, yüksek lif içeren diyetin hepatik inflamasyona karşı koruyucu olduğu ve bunun *Akkermansia muciniphila*'nın artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (62).

Boursier ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan araştırmalarında, NASH hastalarının mikrobiyomları analiz edilmiş ve *Bacteroides*'in bağımsız olarak NASH ile; *Ruminococcus* cinsinin ise fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (63). 16S rRNA dizilimi kullanılan başka bir araştırmada, NAYK ve NASH hastalarının çoğunda *Bacteroidetes* sayılarının arttığı bildirilirken genel anlamda *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının azaldığı saptanmıştır (61).

Probiyotik takviyelerinin NAYKH üzerine etkisini inceleyen araştırmalara bakıldığında *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Streptococcus* cinslerini içeren VSL#3 göze çarpmaktadır. VSL#3'ün JNK ve NFκB gibi inflamatuvar yolları inhibe ederek ve vücuttaki doğal öldürücü T hücrelerinin sayısını azaltarak NAYKH'ye karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu görülmüştür (64).

Genel olarak ele alınırsa probiyotiklerin; bağırsak sıkı bağlantılarını koruyarak mikrobiyotayı iyileştirdiği, mukozal bariyeri restore ettiği, serum LPS seviyeleri ve karaciğer TLR-4 konsantrasyonlarındaki azalmaya paralel olarak, serum sitokin düzeylerinin yanı sıra karaciğer inflamatuvar belirteçlerini azalttığı bilinmektedir (61).

2.6.5 Diyet faktörleri

Diyet, NAYKH gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Yüksek kalorili diyetler, kısmen adipoz doku hipertrofisine, özellikle de visceral yağ dokusunun birikmesine bağlı olarak hepatik steatoz ile ilişkilidir. Yüksek kalorili diyetler insülin direncinin gelişimini tetikler ve dolaşımdaki serbest yağ asitlerini daha da artırır (55).

Batı tarzı beslenme tipinde yaygın olarak tüketilen fruktoz, hepatik insülin direncini arttırmaktadır (55). Fruktoz, glikoliz metabolizmasına girmeden fruktokinaz

ile fosforillenir ve glikokinazın aksine fruktokinaz insülininden etkilenmez. Fruktozun glikoz gibi hız kısıtlayıcı basamağı (fosfofruktokinaz) bulunmaz ve doğrudan glikolitik yola geçer. Bu nedenle fruktoz, glikoliz ürünlerinin aşırı miktarda üretilmesine ve yağ asitleri sentezinin artmasına yol açmaktadır. Yağ asitlerinin sentezinin artması dolaşımdaki ve periferik dokulardaki yağ asitlerini artırır. Bu durum, insülin direncine neden olan lipotoksositeye yol açabilir (65). Ek olarak, fruktozun adiponektin üretimini ve salınımını inhibe ettiği bilinmektedir (55).

Doymuş yağ asitlerinin (DYA) hepatik steatozu uyardığı, çoklu doymamış yağ asitlerinin (ÇDYA) ise insülin duyarlılığını artırdığı ve hepatik steatozu iyileştirdiği bilinmektedir. DYA'lerinin hepatik steatoz üzerindeki etkisi, bozulmuş insülin sinyali ve lipotoksosite kaynaklıdır (55).

Kırmızı et, rafine tahıllar, hamur işleri ve şekerli içecekler gibi yiyeceklerin fazla tüketimi, metabolik sendrom ve NAYKH gelişimi ile ilişkilidir (39).

2.7 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Tanı

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının tanısı, dikkatli bir anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi, görüntüleme teknikleri ve karaciğer biyopsisini içeren çok yönlü klinik değerlendirme ile konulabilir. Daha spesifik olarak, rutin biyokimyasal parametreler veya antropometrik bulgular steatoz ile ilişkili anormallikler gösterdiğinde, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi invaziv olmayan tanı yöntemlerine başvurulur (6).

Tanı konulmadan önce, bireyin alkol kullanımı, kronik hepatit B ve C, başka herhangi bir karaciğer hastalığı, parenteral beslenme, Wilson hastalığı, safra kesesi hastalıkları ve malnütrisyon gibi durumlarının olmadığından emin olunmalıdır ve varsa kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır (39).

2.7.1 Biyokimyasal parametreler

Biyokimyasal parametreleri analiz etmenin pratiklik, uygulanabilirlik, laboratuvarlar arası tekrarlanabilirlik, yaygın bulunabilirlik gibi avantajları olsa da parametrelerin hiçbiri non alkolik yağlı karaciğer hastalığına özgü değildir, komorbid durumlardan etkilenebilir ve sonuçlar farklı yorumlanabilir (66).

Biyokimyasal parametreler; karaciğer fonksiyon testleri, viral hepatit serolojisi, koagülasyon durumu, tam kan sayımı, serüloplazmin, α -1 antitripsin, demir ve bazı otoimmün değerleri içermelidir. Trigliserit seviyesi, karaciğer fonksiyonunun bir parametresi olmasa da, çoğu zaman yüksek olduğu ve muhtemelen steatohepatit hastalarında metabolik sendromun prevalansını yansıttığı akılda tutulmalıdır (67).

Steatozis ve steatohepatitte yaygın olarak, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferazın (ALT) rutin kan tetkiklerinde yükselmesi ilk değerlendirmeyi içerir. AST ve ALT yükselmeleri normalden 1-4 kat arasında değişir. ALT seviyeleri AST'den daha yüksektir ve AST/ALT oranı <1 'dir ancak siroz varlığında AST seviyeleri daha yüksek olabilir. AST/ALT değerinin >2 olması ise alkole bağlı olan karaciğer yağlanması tanı kriteridir. Gama glutamil transferaz (GGT) seviyeleri NASH'de yükselebilir; ancak yükselme sıklığı ve derecesi hakkındaki mevcut veriler sınırlıdır. Alkalen fosfataz seviyeleri bazen hafifçe yükselir fakat bilirubin ve albümin değerleri çoğunlukla normaldir (67, 68).

Dolaşımdaki sitokeratin 18 (CK18) seviyesi, hastalarda steatohepatit varlığı için iyi bir biyolojik belirteçtir. Wieckowska ve arkadaşlarının yürüttüğü araştırmada, plazmada bulunan CK18 fragmanlarının, steatohepatitli hastalarda sadece steatoz bulunan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (69). 2011 yılında yayınlanan bir meta analiz, CK18 fragman seviyelerinin steatohepatit için %78 duyarlılığa ve %87 özgüllüğe (70); EASL ise %66 duyarlılığa ve %82 özgüllüğe sahip olduğunu bildirmektedir (1).

Steatohepatiti olan hastalarda, antinükleer antikor ve anti-düz kas antikoru hafif yükselmiş olsa da anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Seruloplazmin ve α -1 antitripsin dâhil, karaciğer hastalığının etiyojisinin değerlendirilmesinde kullanılan diğer rutin testler NAYKH’de normal sınırlar içindedir (67).

Steatohepatitli hastalarda serum ve hepatik ferritin genellikle yüksektir. Bunun nedeni demirin, ferritin olarak karaciğerde depolanması ve hepatositlerin inflamasyonu ve yıkımı ile de dolaşıma salınmasıdır. Bu, etiyojiiye bakılmaksızın herhangi bir hepatitte de görülebilir. Ek olarak, ferritin bir akut faz reaktanıdır; yani hepatik veya başka herhangi bir inflamasyon durumunda da yükselebilir (67).

Mevcut serum parametreleri kullanılarak steatozun (Yağlı karaciğer indeksi-Fatty liver index (FLI), SteatoTest) ve fibrozisin (NAYKH fibrozis skoru (NFS), Fibrozis-4 skor (FIB-4), Artmış karaciğer fibrozis-Enhanced liver fibrosis (ELF), AST/platelet indeks-AST to platelet ratio index (APRI) ve Fibrotest) ayırt edilmesinde kullanılan birçok indeks bulunmaktadır (Şekil 2.4) (26, 27, 66, 68). İnvaziv olmayan testler ve indeksler NASH tanısı için onaylanmamıştır (1).

Avrupa Karaciğer Araştırma Derneği’ne göre en iyi doğrulanmış steatoz skorları yağlı karaciğer indeksi ve SteatoTest’e aittir. Bu indeksler insülin direnci ile ilişkilidir ve steatozun ciddiyetini değil varlığını güvenilir bir şekilde tahmin etmektedir (1).

Bedogni ve arkadaşları tarafından 2006 yılında geliştirilen “yağlı karaciğer indeksi”; bel çevresi, BKİ, trigliserit ve GGT değerlerinin kullanıldığı bir indekstir. FLI aynı zamanda kan basıncı, hemoglobin A1c ve insülin direnci ile de pozitif ilişkilidir (71, 72). FLI, steatozis varlığını tanımlamak için %61 duyarlılığa ve %86 özgüllüğe sahipken (27); kesme noktası <30 skorunda steatozisi dışlamak için %79.8 duyarlılığa ve %71.8 özgüllüğe sahiptir (41).

Yağlı Karaciğer İndeksi (FLI):
$$\frac{e^{(0.953 \times \ln(TG) + 0.139 \times BKİ + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times \text{Bel çevresi} - 15.745)}}{(1 + e^{(0.953 \times \ln(TG) + 0.139 \times BKİ + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times \text{Bel çevresi} - 15.745)})} \times 100 \quad (72).$$

Tablo 2. Yağlı karaciğer indeksi tablosu (71, 72)

FLI	Risk	Teşhis
<30	Düşük	Yağlı karaciğer dışlanır
30 - <60	Belirsiz	Yağlı karaciğer ne göz ardı edilir ne de dışlanabilir
≥60	Yüksek	Yağlı karaciğer

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde fibrozis en sık NFS ve FIB-4 skoru ile değerlendirilmektedir. NFS ve FIB-4 indeksi, fibrozis (evre 3) veya siroz (evre 4) olma olasılığı daha yüksek olan hastaları belirlemek için kullanılan klinik olarak yararlı ve basit indekslerdir. İleri fibrozisi tahmin etmede, manyetik rezonans görüntüleme kadar iyi sonuç verdikleri kanıtlanmıştır (26).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı fibrozis skoru; yaş, BKİ, hiperglisemi, (diyabet/ bozulmuş açlık glukozu (IFG)) trombosit sayısı, albumin, AST ve ALT parametrelerine dayanan bir indekstir (26).

NAYKH fibrozis skoru (NFS): $-1,675 + 0,037 \times \text{yaş (yıl)} + 0,094 \times \text{BKİ (kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times \text{IFG/diyabet (evet = 1, hayır = 0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT oranı} - 0,013 \times \text{platelet (} \times 10^9/\text{l)} - 0,66 \times \text{albumin (g/dl)}$ (40).

- NFS < -1,455 ise ileri fibrozis olası değildir.
- NFS: -1,455 – 0.675 arasında ise belirsizdir.
- NFS > 0,675 ise hastalarda muhtemelen ileri fibrozis vardır (40).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı fibrozis skoru <-1,455 kesim noktası, ileri fibrozisi dışlamak için %90 duyarlılık ve %60 özgüllüğe sahipken; >0,676 kesim noktası, ileri fibrozis varlığını tanımlamak için %67 duyarlılığa ve %97 özgüllüğe sahiptir (26, 73).

Fibrozis-4 skor; trombosit sayısı, yaş, AST ve ALT parametrelerine dayanan bir indekstir (40, 26).

FIB-4 Skoru: (Yaş x AST)/trombosit değeri x (ALT)^{1/2}

- FIB-4 skor $\leq 1,3$ ise ileri fibrozis olası değildir.
- FIB-4 skor $>1,3 - <2,67$ arasında ise belirsizdir.
- FIB-4 skor $\geq 2,67$ ise hastalarda muhtemelen ileri fibrozis vardır (26, 40, 74).

Fibrozis-4 skorunda, 2.67 kesim noktası, ileri fibrozis varlığını tanımlamak için %26 duyarlılığa ve %98 özgüllüğe sahipken; 1,3 kesim noktası, ileri fibrozisi dışlamak için %85 duyarlılığa ve %65 özgüllüğe sahiptir (41).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, subklinik sistemik inflamasyon ile de ilişkilidir ve CRP, çeşitli sitokinler ve adipokinlerle korelasyon gösterebilir. Obez bireylerin yağ dokusunun yanı sıra hepatositler, kupper hücreleri ve diğer hücreler tarafından salgılanan TNF- α uzun zamandır karaciğer yağlanmasında arttığı bilinen bir proinflamatuvar sitokindir. NASH'de yüksek oranda eksprese edilir, fibrozis ve apoptozda artar. Özellikle NASH'li bireylerde TNF- α , IL-6, IL-1, IL-8 ve IL-18'in yükseldiği görülmektedir (41).

Antiinflamatuvar bir sitokin olan adiponektin seviyeleri NAYKH olan bireylerde düşüktür ve yetişkinlerde NASH'in negatif bir prediktörüdür. Diğer kayda değer adipositokinler visfatin, resistin ve retinol bağlayıcı protein 4'tür (Tablo 3). Resistin ve visfatin obezite ve insülin direncinde rol oynar ve obez kişilerde plazma seviyeleri daha yüksektir; ancak bunların NAYKH patogenezindeki önemi hala net değildir. NAYKH'de karaciğer hasarı ile ilişkili sitokinlerin çoğu hassas olmayıp hastalığın spektrumu için de yeterince spesifik bulunmamıştır (41). Ancak IL-1, IL-8 ve resistinin NASH'de önemli bir belirteç olduğunu gösteren araştırmalar da bulunmaktadır (68). Bu nedenle, bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (41).

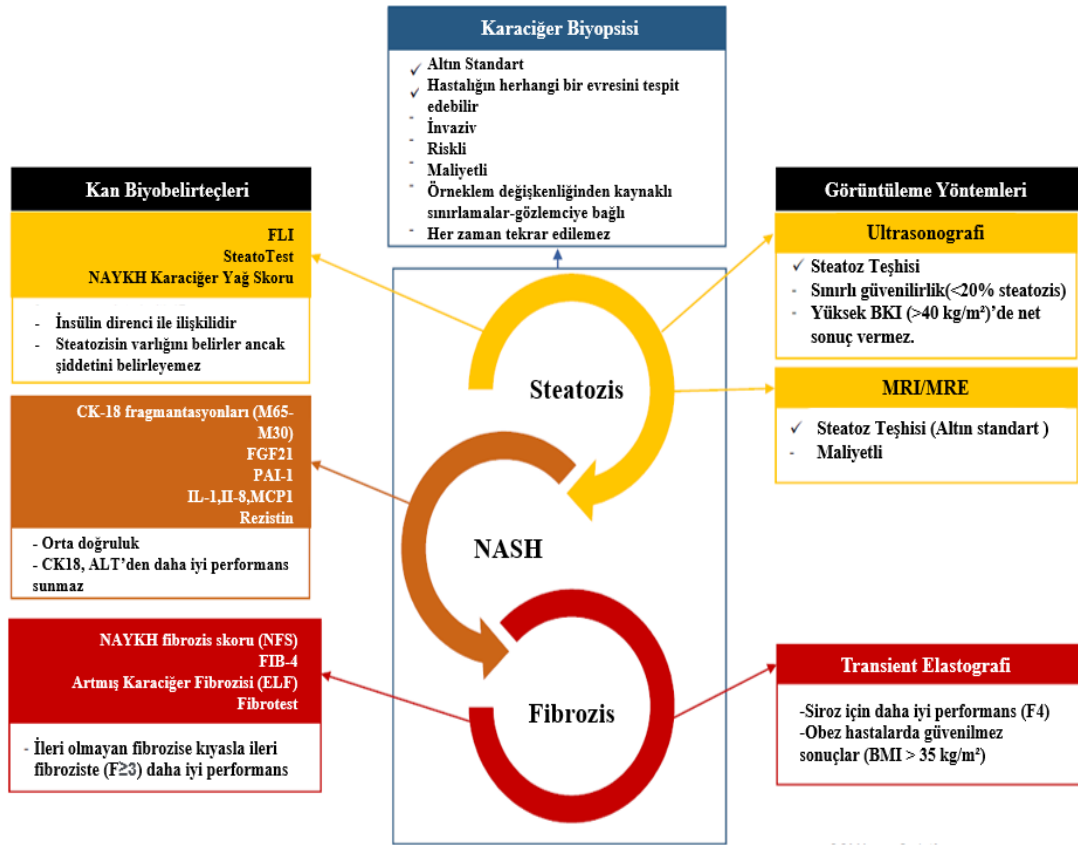
Tablo 3. NAYKH'de adipokinlerin ve sitokinlerin rolü (49)

Adipokinler	Deneyisel Modeller	Klinik Araştırmalar
Adiponektin	Antiinflamatuvar Hepatoprotektif	NAYKH'de kontrollere göre daha düşüktür. Fibrozis ile ters ilişkilidir.

Tablo 3. NAYKH'de adipokinlerin ve sitokinlerin rolü (49) (devam)

Adipokinler	Deneyisel Modeller	Klinik Araştırmalar
Rezistin	Proinflamatuvar	Fibrozis ile olası bir ilişki. NASH'de artış.
RBP-4	Proinflamatuvar	Yeterli kanıt yok.
TNF- α	Proinflamatuvar Lipojenik	Steatoz/steatohepatitte artış. Fibrozis ile ilişkili.
IL-6	Belirsiz	Yeterli kanıt yok.
Visfatin	Belirsiz	Yeterli kanıt yok.

RBP-4: Retinol bağlayıcı protein 4, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa.



ALT: Alanin aminotransferaz, BKİ: Beden kütle indeksi, CK18: Sitokeratin 18, FIB-4: Fibrozis-4 Skor, FLI: Yağlı karaciğer indeksi, FGF21: Fibroblast büyüme faktörü 21, IL: İnterlökin, MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1.

Şekil 4. Steatozdan fibroze NAYKH tanı yöntemleri (68)

2.7.2 Görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi (US), NAYKH tanısında en yaygın kullanılan, maliyeti en uygun görüntüleme aracıdır. Bununla birlikte, karaciğerdeki yağ içeriği %30'un altına düştüğünde US steatozun saptanması için daha az doğru yanıt verir ve fibrozisin saptanmasında etkili olduğu kanıtlanmamıştır (75).

Yağlı infiltrasyon US görünümü derecesine göre üçe ayrılır:

- 1) Hafif yağlanma (grade 1): Minimal diffüz eko artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları görünümü normaldir.
- 2) Orta derecede yağlanma (grade 2): Orta derecede ekojenite artışı vardır. İntrahepatik damar duvarlarının ve diyaframın görüntüsünde hafif silinme vardır.
- 3) Şiddetli yağlanma (grade 3): İleri derecede ekojenite artışı vardır. İntrahepatik damar duvarlarında, diyaframda ve karaciğer sağ lob posteriorunun görüntüsünde silinme vardır (76).

Transient elastografi (fibroscan), karaciğer dokusuna düşük frekanslı titreşimler göndererek karaciğerin sertliğini (stiffness) ölçen görüntüleme yöntemidir. Uygulama birkaç dakika sürer, ağrısızdır, ucuz ve tekrarlanabilir. Ancak beden kütle indeksi >40 kg/m² olan hastalarda cilt altı yağ dokusu ses dalgalarını yavaşlattığı için ölçüm kalitesi bozulmaktadır (77).

Bilgisayarlı tomografi (BT), karaciğer steatozunu teşhis etmek için kullanılan bir diğer görüntüleme aracıdır (40). Ultrasonda olduğu gibi, karaciğer inflamasyonunu veya fibrozis varlığını teşhis edemez. Karaciğer yağ infiltrasyonunu değerlendirmede duyarlı ve özgüldür (67).

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRI), steatozu güvenilir bir şekilde tespit ettiği gösterilmiştir. MRI, hepatik steatozun değerlendirilmesinde %97.4 duyarlılığa ve %95.7 özgüllüğe sahiptir (67).

2.7.3 Karaciğer biyopsisi

Herhangi bir biyokimyasal parametre veya görüntüleme yöntemi NASH'i steatozdan doğru bir şekilde ayırt edemez. Karaciğer biyopsisi, örneklem değişkenliğinden kaynaklanan kısıtlamalara rağmen steatohepatiti steatozdan güvenilir şekilde ayıran, NASH tanısını koyduran altın standart olarak bilinen tek yöntemdir. Ancak biyopsinin maliyet ve prosedürle ilgili sınırlamaları bulunmaktadır (1, 26, 66).

Avrupa Karaciğer Çalışması Derneği rehberi, NAYKH'nin klinik değerlendirmesinde kanıta dayalı olarak aşağıda belirtilen önerileri tavsiye etmektedir.

- Steatohepatit; steatoz, hepatosit balonlaşması ve lobüler inflamasyonu gösteren bir karaciğer biyopsisi ile teşhis edilmelidir (Kanıt - A1).
- Ultrasonografi, ek tanısal bilgiler sağladığı için NAYKH'nin görüntülenmesinde tercih edilen birinci basamak tanı prosedürüdür (Kanıt - A1).
- Görüntüleme araçları mevcut veya uygulanabilir olmadığında (örneğin büyük epidemiyolojik çalışmalar), serum biyobelirteçleri ve skorlar steatoz tanısı için kabul edilebilir bir alternatiftir (Kanıt - B2).
- Karaciğer yağının nicel tahmini yalnızca proton manyetik rezonans spektroskopisi (^1H -MRS) ile elde edilebilir. Bu teknik klinik ve deneysel çalışmalarda değerlidir ancak pahalıdır ve klinik ortamda önerilmez (Kanıt - A1).
- Biyobelirteçler, fibrozis skorları ve transient elastografi, ileri fibroz/siroz riski taşıyan vakaların tanımlanması için kabul edilebilir non invaziv prosedürlerdir (Kanıt - A2). Biyobelirteçler/skorlar ve transient elastografi kombinasyonu ek tanısal doğruluk ile bir dizi tanısal karaciğer biyopsisinden tasarruf sağlayabilir (Kanıt - B2).
- Serum biyobelirteçleri/skorları ve/veya elastografi ile ileri fibrozis veya sirozun tanımlanması daha az doğrudur ve klinik bağlama göre karaciğer biyopsisi ile doğrulanması gerekir (Kanıt - B2) (1).

2.8 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tedavi Yöntemleri

2.8.1 Yaşam tarzı değişiklikleri

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerin tedavisinde sağlıklı beslenme, egzersiz ve kilo kaybından oluşan yaşam tarzı değişikliği “Avrupa Karaciğer Çalışması Derneği (EASL), İtalyan Karaciğer Araştırmaları Derneği (AISF), İspanyol Karaciğer Araştırmaları Derneği (Spanish Association for the Study of the Liver - AEEH) ve Asya Pasifik Çalışma Grubu” rehberlerinde en iyi yaklaşım olarak bildirilmektedir ve kanıta dayalı olarak aşağıda belirtilen öneriler tavsiye edilmektedir (1, 9, 26, 78, 79).

- Hastalara sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteye yönelik yaşam tarzı değişikliklerini hedefleyen yapılandırılmış programlar tavsiye edilmelidir (EASL, Kanıt - C2).
- Steatohepatit veya fibrozisi olmayan hastalar NAYKH için ilaç tedavisi almamalı, sadece sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite için danışmanlık almalıdır (EASL, Kanıt - B2).
- Fazla kilolu/obez hastalarda, yaşam tarzı müdahalesinin hedefi %7-10'luk bir vücut ağırlığı kaybı olmalıdır ve bu durum çoğu hastada karaciğer enzimlerinde ve histolojide iyileşme sağlar (EASL, AISF, AEEH; Kanıt - B1).
- Diyet tavsiyelerinde, NAYKH'yi olumsuz etkileyen yiyeceklerin (işlenmiş gıdalar ve ilave fruktoz oranı yüksek yiyecek ve içecekler) hariç tutulması dikkate alınmalıdır. Makro besin ögesi bileşimi Akdeniz diyetine göre ayarlanmalıdır (EASL, AISF; Kanıt - B1).
- Hem aerobik egzersiz hem de direnç antrenmanları, karaciğer yağını etkili bir şekilde azaltır. Eğitim seçimi, uzun vadede sürdürülecek şekilde hastaların tercihlerine göre şekillendirilmelidir (EASL, Kanıt - B2).
- Maksimum fayda elde etmek için haftada 150-200 dakika yürüme veya koşu yapılması tavsiye edilir (AEEH, Kanıt - B2).
- Siroz olmayan bireylere düşük düzeyde de olsa alkol alımı teşvik edilmemeli (AISF, Kanıt - C2), NAYKH sirozunda alkolden tamamen uzak durulmalıdır (AISF, AEEH; Kanıt - B1) (1, 9, 26, 78, 79).

Rehberler, kanıt düzeyi olmaksızın aşağıdaki önerileri tavsiye etmektedir.

- Haftada 500-1000 gr vücut ağırlığı kaybı sağlamak için günlük toplam alınan enerjiden 500-1000 kalori enerji kısıtlanmalıdır. Düşük-orta yağ ve orta-yüksek karbonhidrat alımı, düşük karbonhidratlı ketojenik diyetler veya yüksek proteinli Akdeniz diyeti uygulanmalıdır (EASL) (1, 9).
- Düşük kalorili (yaklaşık 1200-1600 kalori/gün), düşük yağlı ve düşük karbonhidratlı diyetler uygulanmalıdır. NAYKH'de diyetle yağdan alınan enerjinin $< \%30$ (özellikle $< \%10$ doymuş yağ asidi), karbonhidrattan alınan enerjinin ise $< \%50$ olması tavsiye edilirken, altın standardın lif açısından zengin Akdeniz diyet modeli olduğu bildirilmektedir (AISF) (9, 80).
- Günde 500-1000 kalori enerji kısıtlaması yaparak 1 kg/hafta vücut ağırlığı kaybı sağlanmalı ve düşük karbonhidratlı, düşük yağlı Akdeniz diyeti önerilmelidir (Asya Pasifik Çalışma Grubu) (81).
- Düşük kalorili diyetler uygulanmalıdır. Diyetle yağdan alınan enerjinin $\%20-25$ ve karbonhidrattan alınan enerjinin $\%50-60$ olduğu Akdeniz diyeti tavsiye edilmelidir (AEEH) (79).

2019 yılında yayınlanan ESPEN Karaciğer Hastalığında Klinik Beslenmeye İlişkin Kılavuz'unda, NAYKH tedavisinde steatoz ve insülin duyarlılığını iyileştirmek için makro besin ögesinden bağımsız olarak Akdeniz diyetinin uygulanması gerektiği bildirilmiştir (82).

Gastroenteroloji & Hepatoloji dergisinde 2016 yılında yayınlanan bir derleme ise; düşük karbonhidratlı ($< \%40-45$) diyeti, günde 3-5 porsiyon sebze, 2-4 porsiyon meyve tüketimini, basit karbonhidrat ve yüksek fruktozlu mısır şurubu tüketiminden kaçınmayı, çoklu doymamış yağ asitleri yerine daha fazla tekli doymamış yağ asitleri tüketmeyi, zeytinyağı, kuruyemiş, avokado ve balık tüketimini arttırmayı, trans yağ asidinden kaçınmayı, doymuş yağdan alınan enerjinin $\%10$ 'un altında tutmayı, yeterli uyumayı ve sedanter yaşam tarzından uzak durmayı önermektedir (8). 2022 Mart ayında yayınlanan başka bir derlemede diyet tiplerinin hastaların kişisel ve kültürel tercihlerine göre düzenlenmesinin yanında; her ikisinin de doymuş yağ ve şeker oranı düşük olması kaydıyla, az yağlı diyet ile Akdeniz diyetinin benzer şekilde karaciğer

steatozunu azalttığı, düşük karbonhidratlı diyetin kanıt düzeyi ile de düşük yağlı diyetin kanıt düzeyinin benzer olduğu vurgulanmıştır (83).

Egzersizin intrahepatik trigliseritler, insülin duyarlılığı, glukoz homeostazi, serbest yağ asidinin taşınması ve oksidasyonu, radikal oksijen üretimi ve inflamasyon üzerine olumlu etkileri vardır (84). 2020 yılında yayınlanan bir araştırmada, NAYKH olan obez ve diyabetik hastalar yüksek yoğunluklu interval egzersiz, orta yoğunluklu sürekli egzersiz ve kontrol grubu olarak rastgele 3 gruba ayrılmış; 8 hafta süren araştırma sonucunda egzersiz yapan her iki grupta da hepatik ve viseral yağlanma, karaciğer enzimleri, insülin direnci ve LDL kolesterol anlamlı olarak azalırken kontrol grubunda anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Egzersiz grupları arasındaki farklar ise anlamlı bulunmamıştır (85). Düzenli egzersizin diyet tedavisinden bağımsız olarak steatohepatite etkisinin incelendiği araştırmada biyopsi ile kanıtlanmış NASH'e ve hareketsiz yaşam tarzına (<60 dk/hafta orta-şiddetli aktivite) sahip 24 obez hasta rastgele 2 gruba ayrılmıştır. Gruplardan biri 12 hafta boyunca haftanın 3 günü düzenli egzersiz yaparken diğer gruptaki hastalar standart bakımlarına devam etmiştir. Araştırmanın sonunda düzenli egzersiz yapan grupta karaciğer ve plazma trigliserit ile viseral yağ anlamlı olarak azalırken diğer grupta anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (86). NAYKH olan obez bireylerde vücut ağırlığı kaybının karaciğer enzimlerine ve insülin direncine olan etkisinin araştırıldığı çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış ve 2 ay boyunca 1. gruba düşük kalorili beslenme programı (yaklaşık 1200 kalori, %50-55 karbonhidrat, %15 protein ve %30-35 yağ) ve aerobik egzersiz uygulaması yapılırken; 2. gruba herhangi bir diyet ve egzersiz müdahalesinde bulunulmamıştır. Araştırmanın sonunda 1. grupta BKİ, karaciğer enzimleri ve insülin direncinde anlamlı bir azalma görülürken, 2. grupta bu bulgular üzerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (87).

2.8.2 İlaç tedavisi

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının prevalansının yüksekliği ve komplikasyonları, güvenli, etkili ve geniş çapta uygulanabilir tedaviye olan kritik ihtiyacın altını çizmektedir. Ancak günümüzde, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) veya Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından NAYK veya NASH tedavisi için onaylanmış bir

ilaç yoktur. Klinik araştırmalarda birçok ajan üzerinde çalışılmaktadır. Mevcut klinik uygulamada, E vitamini en yaygın kullanılan ilaçtır, ancak diyabet ve sirozu olan hastalarda etkinlik kanıtı sınırlıdır ve mevcut AASLD ve EASL kılavuzları, E vitamini kullanımının diyabet ve siroz varlığı olmadan sadece NASH hastaları ile sınırlandırılmasını önermektedir (7). Sanyal ve arkadaşları, 96 hafta boyunca yürüttükleri araştırmada, non alkolik steatohepatiti olan ve diyabeti olmayan 247 yetişkini, 30 mg/gün dozunda pioglitazon (80 kişi), 800 IU/gün dozunda E vitamini (84 kişi) ve plasebo (83 kişi) almaları için rastgele 3 gruba ayırmışlardır. E vitamini alan bireylerin steatozda ($p=0,005$), lobüler inflamasyonda ($p=0,02$) ve balonlaşmada ($p=0,01$) iyileşmeler gsterdişi ancak fibroziste iyileşme olmadışi ($p=0,24$) bildirilmiştir (88).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile tip 2 diyabet birbiri ile ilişkili olmasına rağmen insülin duyarlılaştırıcıların tedavideki etkinliği tartışmalıdır. Steatohepatitte metforminin histolojik etkinliğine dair çok az kanıt vardır. Metforminin karaciğer yağı üzerindeki etkisi, kısa vadede serum adiponektin düzeylerini dzeltememesi nedeniyle zayıftır. Bazı prelinik veriler, metforminin karaciğer kanseri üzerindeki antitmrijenik aktivitesini desteklerken (89), insanlarda düşük hepatoselüler karsinoma (HCC) oranlarının gösterilmesi retrospektif çalışmalarla sınırlıdır ve kanıta dayalı öneriler için yetersizdir (90).

Tiyazolidindionlar, insülin duyarlılaştırıcı etkilere sahip peroksizom proliferatrle etkinleştirilen reseptör gamma ($PPAR\gamma$) agonistleridir (1). Tiyazolidindionların kullanıldışi 7 randomize çalışmanın meta analizi, hepatik steatozda, lobüler inflamasyonda ve hepatoselüler balonlaşmada anlamlı bir azalma olduğunu bildirirken, fibrozis üzerinde anlamlı etki yaratmadışi veya orta düzeyde bir azalma olduğunu bildirmektedir (91).

Glitazonların, kadınlarda kemik kırıkları ve nadiren konjestif kalp yetmezliği gibi yan etkileri olsa da, glikoz-insülin etkileşimi üzerine etki eden inkretin-mimetiklerin, karaciğer enzimleri üzerine olumlu sonuçlar gsterdişi çalışmalar mevcuttur (1).

Kolesterol seviyelerini düşürmenin yanı sıra statinlerin pleiotropik etkilerinin, özellikle bazı kronik inflamatuvar durumlarda faydalı olabilecek antiinflamatuvar, antianjiyojenik ve antifibrotik özellikleri vardır. Hayvan modellerinde yapılan deneysel araştırmalar, statinlerin hepatik inflamasyonu, fibrojenezi ve portal basıncı azalttığını göstermiştir (92, 93). Siroz hastası ve siroz öncesi belirtileri olan büyük hasta popülasyonlarında yapılan retrospektif kohort çalışmaları, yüksek kolesterol seviyelerini düşürmek amacıyla uygulanan statin tedavisinin, hastalığın ilerlemesi, hepatik dekompanseasyon, hepatosellüler karsinom gelişimi ve ölüm riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu umut verici faydalı etkilere rağmen, klinik uygulamada statinlerin kullanılması önerilmeden önce, geniş hasta serilerinde daha fazla randomize kontrollü çalışma yapılmalıdır (92).

İnsanlarda omega-3 çoklu doymamış yağ asidi (ÇDYA) takviyesinin NAYKH üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir meta analiz, takviyenin karaciğer yağını azaltabileceğini göstermektedir ancak optimal doz şu anda bilinmemektedir. Omega-3 ÇDYA'nin kontrol grubu karşısında bir yararı da AST için gözlenmiştir ($p=0,02$) ancak ALT üzerinde anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,06$). Omega-3 takviyesinin karaciğer yağı üzerindeki etki büyüklüğünü ölçen iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (94).

Avrupa Karaciğer Çalışması Derneği rehberi, NAYKH'nin ilaç tedavisi için kanıta dayalı olarak aşağıda belirtilen maddeleri tavsiye etmektedir (1).

- Farmakoterapi, özellikle belirgin fibrozisi olan (evre 2 ve üzeri) NASH hastalarına uygulanmalıdır. Daha az şiddetli hastalığı olan, ancak hastalık ilerleme riski yüksek olan hastalara (diyabet, metabolik sendrom, sürekli artan ALT, yüksek nekroinflamasyon) da hastalığın ilerlemesini önleme amaçlı uygulama yapılabilir (Kanıt - B1).
- Kesin tavsiyeler olmasa da, pioglitazon veya E vitamini (kısa vadede daha iyi güvenlik ve tolere edilebilirlik) veya bunların kombinasyonu NASH için kullanılabilir (Kanıt - B2).
- Farmakoterapide optimum tedavi süresi bilinmemektedir. Başlangıçta ALT artışı olan hastalarda, 6 aylık tedaviden sonra aminotransferazlarda azalma

olmazsa tedavi durdurulmalıdır. Başlangıçta ALT'si normal olan hastalara ise herhangi bir öneri yapılamaz (Kanıt - C2).

- Statinler, hastalığa hiçbir yarar veya zarar vermeden LDL kolesterolü düşürmek ve kardiyovasküler riski önlemek için güvenle kullanılabilir. Benzer şekilde omega-3 hem plazma hem de karaciğer lipidlerini azaltır, ancak bunların özellikle NASH için kullanımlarını destekleyecek hiçbir veri yoktur (Kanıt - B1) (1).

2.9 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı İçin Ön Görülen Akdeniz Diyeti

Yetişkinlerde NAYKH tanısı ve yönetimi konusuna odaklanan; 2016 yılında İngiltere Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) tarafından yayınlanan “Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH): Değerlendirme ve Yönetim Rehberi” (95) ve EASL tarafından yayınlanan “EASL-EASD-EASO (EASL-Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği-Avrupa Obezite Çalışmaları Derneği) Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığının Yönetimi için Klinik Uygulama Rehberi” (1), 2017 yılında İtalyan Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından yayınlanan "Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH): Güncellemeler ve Gelecekteki Yönelimler" başlıklı AISF raporu (80), Asya Pasifik Çalışma Grubu tarafından yayınlanan “Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı Uygulama Kılavuzu” (81); 2018 yılında Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği tarafından yayınlanan “Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalıklarının Tanısı ve Yönetimi: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırması Derneği Uygulama Rehberi” (26) ve İspanyol Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından yayınlanan “İspanyol Karaciğer Araştırmaları Derneği Klinik Uygulama Kılavuzu” (79) bulunmaktadır (9). Rehberler, “yaşam tarzı değişiklikleri” bölümünde anlatıldığı gibi NAYKH için makro besin ögesi içeriği farklı olmasına rağmen çoğunlukla Akdeniz diyet modelini önermektedir.

2.9.1 Akdeniz diyetinin tanımı ve özellikleri

Amerikan fizyolog Ancel Keys, 1950’li yılların başında Akdeniz diyetinin kardiyovasküler hastalıkların insidansını ve mortalitesini azalttığını ileri sürmüş ve İtalya, ABD, Finlandiya, Yugoslavya, Yunanistan, Japonya ve Hollanda’dan toplam 12.000’den fazla bireyin katıldığı 50 yıl süren bir araştırmayı yürütmüştür. Yedi ülkede yapılan araştırmanın anketleri, Güney İtalya, Dalmaçya ve Yunanistan’ın geleneksel Akdeniz diyetlerinin özelliklerini belirlemiştir. Geleneksel Akdeniz diyeti Fidanza tarafından, “kıyıları bu denizle yıkanmış ülkelerdeki insanlar için olağan olan, tahıl ürünleri, balık, baklagiller, zeytinyağı, meyve ve sebzelerin, az miktarda et ve şarap ile kombinasyonunu içeren diyet” olarak tanımlanmıştır (96).

Akdeniz Diyeti, 2010 yılında Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü (UNESCO) tarafından “İnsanlığın Maddi Olmayan Kültürel Mirasının Temsilcisi” listesine dâhil edilmiştir (97, 98, 99). Nesilden nesile aktarılan Akdeniz diyeti, Akdeniz havzasında yaşayanlar için ait olma ve paylaşma duygusu sağlayarak bir kimlik oluşturur. UNESCO, “Akdeniz diyetinin, kültürlerarası diyalogu desteklerken, kültürel, çevresel ve biyolojik çeşitliliğe saygıyı teşvik etmenin yanı sıra, dünyanın diğer bölgelerinde sağlıklı ve sürdürülebilir gıda ile ilgili uygulamaların önemi konusunda farkındalığın artırılmasına katkıda bulunabileceğini” belirtmiştir (99, 100). Mevsimsellik, biyoçeşitlilik, geleneksel mutfak faaliyetleri ve gıda çeşitliliği (özellikle meyve ve sebzeler) açısından taze ve yerel ürünlerin tüketimi, Akdeniz beslenme düzeninin temel taşı oluşturmaktadır. Kültürel ve beslenme yönlerine düzenli fiziksel aktivite de dâhil edilince gerçek bir yaşam tarzı olarak kabul edilen Akdeniz modeli ortaya çıkmaktadır (101).

2.9.2 Akdeniz beslenme piramidi ve diyet içeriği

Akdeniz diyet modeli, 1993 yılında Akdeniz Diyetleri Uluslararası Konferansı’nda; yüksek miktarlarda zeytinyağı, bakliyat, rafine edilmemiş tahıllar, sebze, meyve; ılımlı miktarlarda peynir ve yoğurt gibi süt ürünleri, balık, şarap ve son olarak az miktarda et ve et ürünleri tüketimi olarak bildirilmiştir. Bu sağlıklı,

geleneksel Akdeniz diyet modeli için, 1995'te günlük, haftalık veya daha az tüketilecek yiyecek gruplarını grafiksel olarak vurgulayan dünyaca ünlü piramit gösterimi tasarlanmıştır (10).

2009 yılında İtalya'da yapılan “Sürdürülebilir Bir Diyet Olarak Akdeniz Diyeti” adlı uluslararası konferansta, Akdeniz diyeti besinsel, ekonomik, çevresel ve sosyo-kültürel unsurları nedeni ile sürdürülebilir bir diyet modeli olarak tanımlanmıştır (102).

Akdeniz diyetinin, UNESCO tarafından, “İnsanlığın Maddi Olmayan Kültürel Mirası” olarak tanınmasından sonra, farklı nesillerin yeni yaşam tarzlarını göz önünde bulundurarak mevcut önerileri güncelleme ihtiyacı doğmuştur ve Akdeniz Diyet Vakfı öncülüğünde “Güncel Akdeniz Piramidi” yayınlanmıştır. Bu yeni piramid, besinlerin niceliksel ve niteliksel olarak seçilmesini ve başlıca besin gruplarının porsiyonlarının tüketim sıklığını göstermekle birlikte Akdeniz ülkelerinin çeşitli coğrafi, sosyo-ekonomik ve kültürel etmenlerini de içermektedir (101).

Piramidin tabanında bitkisel kökenli yiyecekler bulunmaktadır. Doygunluk sağlaması, birçok kronik hastalığı önlemesi ve genel sağlık için önemlidir. Bu nedenle yüksek porsiyonlarda ve sıklıkta tüketilmelidir. Piramidin yukarı kısımlarında ise daha az düzeyde tüketilmesi gereken hayvansal kaynaklı, şekerden ve yağdan zengin besinler yer almaktadır. Piramid besinlerin seçilmesi, pişirilmesi ve tüketilmesi hakkında da yol göstermekte ve her öğündeki porsiyon miktarlarını ve kompozisyonunu da yansıtmaktadır. Piramide göre dengeli bir ana öğün meyve, sebze, tahılları içermelidir ve günlük enerji alımına daha düşük katkı sağlayacak şekilde süt ürünleri ve protein kaynakları ile tamamlanmalıdır (101).

Piramitte, sağlıklı ve dengeli bir diyet oluşturmak amacıyla günlük, haftalık ve nadiren tüketilmesi gereken besinler, basamaklar şeklinde porsiyonları ile birlikte verilmiştir (103).

2.9.2.1 Günlük tüketilmesi gereken besinler

Ekmek, makarna, pirinç vb. tahılların öğün başına bir veya iki porsiyon kadar tam tahıllı şekliyle tercih edilmesi gerekmektedir.

Sebzeler; her öğün için en az 2 porsiyon tercih edilmelidir, günlük vitamin ve mineral alımını sağlamak için en az biri çiğ olmalıdır.

Meyveler; ğn başına bir veya iki porsiyon kadar tüketilmelidir. Meyve ve sebzeler, çok çeşitli antioksidanlar ve koruyucu bileşikler sağladığı için “renk ve doku çeşitliliği” kavramı da vurgulanmıştır.

Günlük su ihtiyaı; yaş, fiziksel aktivite, kişisel koşullar ve hava koşulları nedeniyle değişse de 1.5-2.0 litre kadardır. Suya ek olarak, şekersiz bitki çayları, az yağlı ve az tuzlu et suları da ihtiyaı karşılayabilmektedir.

Süt ve süt ürünlerinden; az yağlı yoğurt, peynir ve diğer fermente süt ürünleri günde 2 porsiyon tüketilmelidir.

Zeytinyağı piramidin merkezinde yer alır ve besin kalitesinin yüksek olması (zellikle ekstra sızma zeytinyağı) nedeniyle diyet yağının ana kaynağıdır.

Baharatlar, bitkiler, sarımsak ve soğan yemeklere çeşitli lezzetler kattığı ve tuz ilavesinin azalmasına katkıda bulunduğu için önerilmektedir.

Zeytin, kuruyemiş ve tohumlar; sağlıklı yağlar, proteinler, vitaminler, mineraller ve lif için iyi kaynaklardır, makul miktarlarda tüketilmelidir.

Dini ve sosyal inançlara göre değişiklik göstermekle birlikte ılımlı miktarda şarap veya diğer fermente içeceklerin (kadınlar için günde bir kadeh, erkekler için günde iki kadeh) kullanılması önerilmektedir (10, 101).

2.9.2.2 Haftalık tüketilmesi gereken besinler

Protein kaynaklarından balık haftada iki veya daha fazla porsiyon, beyaz et iki porsiyon, yumurta iki ila dört porsiyon ve kırmızı et iki porsiyondan az (tercihen yağsız) tüketilmelidir.

Kuru baklagiller ise haftada iki porsiyondan fazla olacak şekilde diyetlere eklenmelidir. Tahıllarla kombinasyonu sağlıklı bir protein kaynağı oluşturur. Patates de et ve balıkla yapılan birçok geleneksel tarifi bir parçası olduğu için (haftada üç veya daha az porsiyon) bu gruba dâhil edilmektedir.

2.9.2.3 Ara sıra

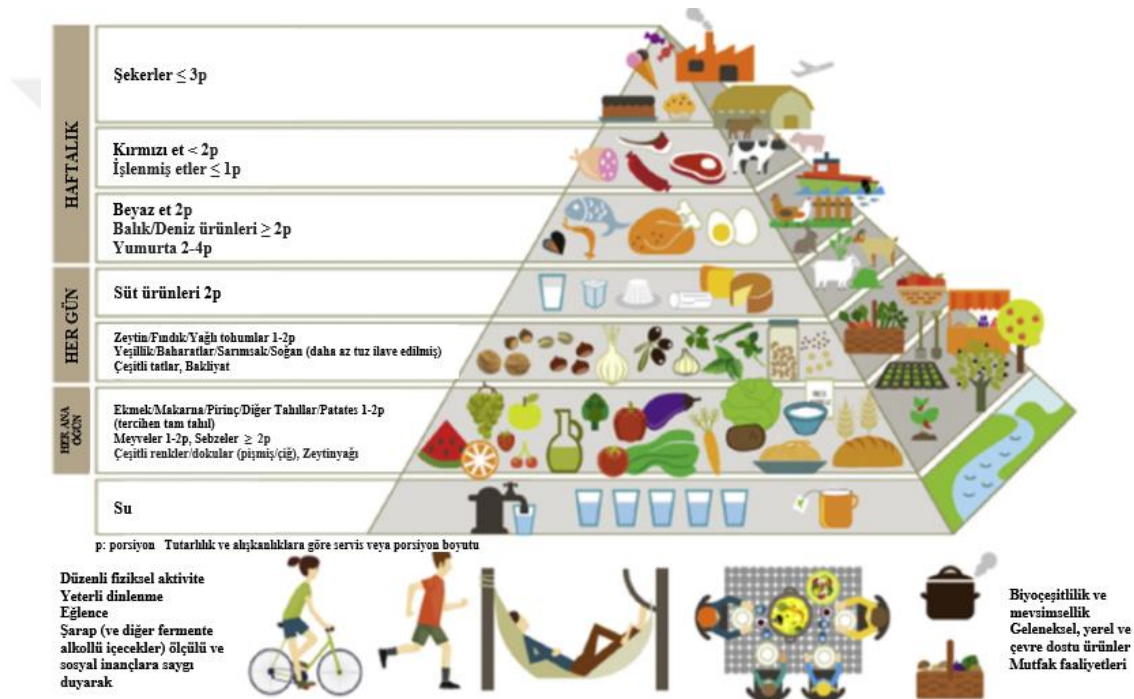
Piramidin tepe noktasında yer alan şekerli ve sağlıksız yağ bakımından zengin besinler, şekerli meyve suları, alkolsüz içecekler ve hamur işleri özel durumlarda veya nadiren tüketilmelidir (10, 101).

Tüm bunlarla birlikte piramidin tabanında, mevsimsellik, biyolojik çeşitlilik, doğa dostu, geleneksel ve yerel besin üretimi; düzenli fiziksel aktivitenin (gün boyunca en az 30 dakika) önemi; aile, arkadaşlar ve sevdiklerimiz ile yemek yemenin önemli bir sosyalleşme faaliyeti olduğu ve dinlenmenin sağlıklı yaşamın bir parçası olduğu vurgulanmıştır (101). Tavsiyeler sağlıklı yetişkin nüfusu (18-65 yaş arası) hedeflemektedir ve çocukların, hamile kadınların ve diğer sağlık koşullarının özel ihtiyaçlarına göre uyarlanmalıdır (10).

8 Temmuz 2016 yılında Milano’da düzenlenen 1. Akdeniz Diyeti Dünya Konferansı’nda Uluslararası Akdeniz Diyeti Vakfı (IFMed) (10, 103) çevresel kaygılardaki artış nedeniyle, dünya çıkarlarını Akdeniz Diyeti yönünde dengelemek amacıyla Akdeniz diyet piramidinin güncellenmiş bir versiyonunu önermiştir (Şekil 2.5). Ana amaç, bu modelin fayda anlayışını insan merkezli olmaktan, gezegen ve nüfusa olan faydalara daha fazla odaklanan bir modele taşımaktır. Bu öneri, bilim adamları, beslenme uzmanları, halk sağlığı, gıda bilimi, sosyal antropoloji, sosyoloji,

ev ekonomisi, tarım, çevre ve miras konularında disiplinler arası bir diyalogu da desteklemiştir. Sürdürülebilir bu model tüm Akdeniz bölgesini temsil etmektedir ve her ülke kendi geleneksel mutfağına uyarlayabilmektedir (103).

Bir önceki versiyonuna göre farkı üçüncü boyutunda yatmaktadır ve gıda üretiminin sürdürülebilirliğinin yanı sıra çevresel etkisini temsil etmektedir. Yerel olarak yetiştirilen çevre dostu bitkisel gıdaların daha fazla tüketilmesini daha güçlü bir şekilde vurgulamaktadır (104).



Şekil 5. Çevresel, sürdürülebilir Akdeniz diyeti piramidi (103)

2.9.3 Akdeniz diyetinin non alkolik yağlı karaciğer hastalığı üzerindeki etkinliği

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının tıbbi beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişikliği için rehberler -yaşam tarzı değişikliği bölümünde anlatılmıştır- Akdeniz diyetinin tercih edilmesini önermektedir (105). Akdeniz diyeti, vücut ağırlığında azalma olmadan dahi karaciğer steatozunu azaltabilmektedir (106). Steatoz, inflamasyon ve fibrozis üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu gösteren araştırmaların yanında NAYKH ile görülen diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ile

ilgili çalışmalar da mevcuttur. Zeytinyağı, balık, kuruyemişler, tam tahıllar, meyveler ve sebzeler gibi Akdeniz diyetinin önemli bileşenlerinin hastalık ile negatif olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aksine şekerli içecekler, fruktoz, kırmızı et ve doymuş yağ asitleri gibi Batı diyet modelini karakterize eden bileşenlerin tüketimi ise NAYKH ile pozitif ilişkilidir (11).

Akdeniz diyetinde günlük enerjinin %35-40'ı karbonhidratlardan, %15-20'si proteinden ve %35-45'i yağlardan gelmektedir. Yağdan gelen enerjinin de en az yarısını tekli doymamış yağ asitleri (TDYA) oluşturmaktadır (105).

Akdeniz diyetinin en karakteristik ögesi olan zeytinyağı, ağırlıklı olarak oleik asit gibi (C18:1, n-9) (%70-80) tekli doymamış yağ asitlerinden ve daha düşük miktarlarda α -linolenik asit (ALA) ve palmitik asitten oluşur. Ekstra sızma zeytinyağında (EVOO), tümü antioksidan özellikler sergileyen fenolik asitler, hidroksitirozol ve tirozol gibi fenolik alkoller, oleuropein gibi sekoiridoidler, lignanlar ve flavonoidler bulunmaktadır (11).

Tekli doymamış yağ asitlerinin, sağlıklı kan lipid profilleri, kan basıncını düşürme ve insülin duyarlılığını iyileştirme dâhil olmak üzere sayısız yararlı etkileri vardır (107). PPAR aktivitesi yoluyla yağ asidi oksidasyonunu arttırmakta ve azalmış SREBP aktivitesi yoluyla lipogenezi azaltmaktadır. Ayrıca, HDL kolesterolde azalma olmadan okside LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserit seviyelerini düşürmektedir (108). TNF- α ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 serum seviyeleri ile önemli bir ters ilişki gösteren zeytinyağı, GLP-1 sekresyonunu arttırarak glisemik toleransı iyileştirebilmektedir. Omega-9 yağ asitleri, periferik insülin duyarlılığını; adipoz ve kas dokusunda uncoupling protein (UCP) mRNA'nın ve karaciğer dokusunda glikoz taşıyıcı-2'nin yukarı regülasyonu ile ilgili genlerin ekspresyonu aracılığıyla düzenler. Daha ayrıntılı ele alınırsa; hastalarda artan TNF- α seviyeleri, çekirdeğe NF- κ B translokasyonunu indükleyen JNK gibi stresle ilişkili protein kinazların aktivasyonuna yol açar, bu da inflamatuvar sitokinlerin üretiminin artmasına ve insülin duyarlılığının azalmasına neden olur. İnsülin duyarlılığı, IRS-1'in JNK aracılı fosforilasyonu ile daha da bozulur. Postprandiyal ortamda veya Batı tarzı diyet alımından sonra, serbest yağ

asitleri karaciğere iletilir ve hepatositlerde biriktirilir. Bu, bax proteininin lizozomlara hücre içi translokasyonuna ve artmış katepsin B'ye yol açar. Katepsin B ayrıca hepatosit apoptozuna ve NASH'e ilerlemeye yol açan mitokondriyal işlev bozukluğuna neden olur. Zeytinyağı bu aşamalarda, NF-κB aktivasyonunun ve LDL oksidasyonunun azalmasında etkin rol aynar ve böylece insülin direncini iyileştirebilir (109).

Akdeniz diyetinde sadece natural sızma zeytinyağının etkisini araştıran az sayıda araştırma bulunmaktadır. Akdeniz tipi beslenmeye eklenen natural sızma zeytinyağının tokluk kan şekeri ve lipid profili üzerindeki etkisinin test edildiği araştırmada, 10 gr natural sızma zeytinyağı eklenen sağlıklı gönüllülerin, yağ eklenmeyen veya 10 gr mısır yağı eklenen gruba göre, tokluk kan şekeri, insülin ve LDL seviyesinin, dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) protein seviyesinin ve aktivitesinin azaldığı, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve gastrik inhibitör polipeptitin (GIP) anlamlı olarak arttığı görülmüştür (110).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde zeytinyağı tüketiminin karaciğer yağlanması şiddeti ve kardiyometabolik belirteçler üzerine etkisini değerlendiren randomize kontrollü, çift kör, klinik araştırmada, 66 hasta her biri 20 g/gün olmak üzere 12 hafta boyunca ya zeytinyağı ya da ayçiçek yağı alacak şekilde 2 gruba ayrılmıştır. Tüm katılımcılara hipokalorik diyet (-500 kalori/gün) önerilmiş ve müdahale öncesi ve sonrası yağlı karaciğer derecesi ve biyokimyasal parametreleri değerlendirilmiştir. Karaciğer yağlanma derecesi (ayçiçek yağında $-0,29 \pm 0,46$, zeytinyağında $-0,75 \pm 0,45$; $p < 0,001$) gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (111).

Farklı tipte diyet yağlarının, hepatik lipid içeriği ve oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir araştırmada, 32 Sprague-Dawley rat; kontrol grubu, metiyonin kolin eksikliği olan diyet (MCDD) grubu, zeytinyağı ile zenginleştirilmiş MCDD grubu, balık yağı ile zenginleştirilmiş MCDD grubu ve tereyağı ile zenginleştirilmiş MCDD grubu olmak üzere rastgele beş gruba ayrılmış ve 2 ay sonra, lipid kompozisyonu, oksidatif stres parametreleri için kan ve

karaciğer kesitleri incelenmiştir. Zeytinyağının, NAYKH olan ratların karaciğerinde trigliserit birikimini azalttığı görülmüştür (112). Başka bir rat çalışmasında ise natural sızma zeytinyağı takviyesi hepatik oksidatif stresi önlemiştir (113).

Akdeniz diyetinin önemli protein kaynaklarından biri olan balık, uzun zincirli omega-3 ÇDYA'den zengindir. Uzun zincirli omega-3 yağ asitleri olan, eikosa pentaenoik asit (EPA) ve dokosa heksaenoik asitin (DHA) karaciğer steatozu üzerindeki etki mekanizmaları şu şekildedir: PPAR sistemini etkileyerek (özellikle PPAR α) karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu teşvik ederler; hiperinsülinemik durumlarda karbonhidratların de novo lipogenezinde rol oynayan iki lipojenik transkripsiyon faktörü SREBP-1c ve ChREBP'nin ekspresyonunu baskırlar; safra asitlerinin salınımını teşvik ederler ve böylece karaciğerden yağ ve kolesterol salınımına katkıda bulunurlar; adipoz dokusuna artan katılımları, adiponektin üretimine aracılık eder ve adipositlerin yüksek inflamasyona duyarlılığını azaltırlar (114); apolipoprotein B 100 aracılığı ile hepatik trigliserit içeriğini düşürürler ve steatohepatitte yer alan inflamatuvar hücreleri inhibe ederler (115). Önerilen omega-3/omega-6 oranı 1/1 ila 1/4'tür (108).

Omega-3 ÇDYA takviyesinin, yetişkinlerde hepatik yağ içeriğini ve serum aminotransferazlarını olumlu yönde etkinliğini öne süren randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesinde incelenen araştırmaların beşinde, kilo kaybı olmadan da steatozda anlamlı azalma saptanmıştır. Omega-3 ÇDYA takviyesinin insanlarda karaciğer yağlanmasını azaltabileceğini öne süren ilk sistematik derleme olan bu araştırmada, mevcut verilere göre karaciğer testleri üzerinde anlamlı bir kanıt bulunamamıştır ve daha büyük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (94).

Omega-3 yağ asidi takviyesinin NAYK ve NASH hastalarında, karaciğer yağını, enzimlerini ve kan lipitlerini düşürmedeki etkisini araştıran 10 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde, takviyenin GGT, TG ve HDL'yi anlamlı olarak iyileştirdiği ancak diğer kan lipitleri, ALT ve AST üzerinde anlamlı etki yaratmadığı saptanmıştır (116).

Daha çok hayvansal ürünlerde bulunan doymuş yağ asitlerinin aşırı alımı, insülin sinyalini bozmakta, oksidatif stresi, mitokondriyal disfonksiyonu, hepatik ER stresini, inflamasyonu arttırmakta ve karaciğer yağlanması neden olmaktadır. Doymuş yağ asidinin bu olumsuz etkisi daha çok JNK yolunu aktive etmesiyle gerçekleşmektedir (15). Yüksek doymuş yağ tüketiminin, NAYKH'nin komorbiditesi olan yüksek LDL kolesterol konsantrasyonları ile arasında doğrudan bir ilişki vardır. İzotop izleme çalışmaları, diyetle alınan doymuş yağların, dolaşımında hem VLDL ve apolipoprotein B-100'ün hem de apolipoprotein A-I'in konsantrasyonunu arttırdığını bildirmektedir. Dolaşımdaki lipidler üzerindeki etkisi ile birlikte, doymuş yağın hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda proinflamatuvar etkilere sahip olduğu ve hücresel düzeyde inflamasyon ile doğrudan ilişki gösterdiği saptanmıştır (117). Diyetle alınan fazla kolesterol, hepatik LDL reseptör ekspresyonunu baskılamakta ve böylece serum LDL kolesterol seviyelerini yükseltmektedir. Bu mekanizma yüksek kolesterolü diyetler ile beslenen insanlarda serum LDL kolesterol seviyesindeki artışın büyük bir bölümünü oluşturmaktadır (118). Apo C-III, VLDL ve LDL kolesterolünün başlıca proteindir ve lipoprotein lipaz enzimini ve lipoproteinlerin reseptörlere bağlanmasını inhibe ederek kan trigliserit düzeyinin yükselmesine neden olur ve inflamasyon öncülerini aktive etmektedir (119).

Et tüketiminin NAYKH ile ilişkisinin araştırıldığı kohort çalışmasında, toplam kırmızı et (>18 gr/gün) ve sakatat tüketiminin (>7 gr/gün) hastalık riski ile pozitif ilişkili olduğu ancak kümes hayvanları veya balığın hastalık riski ile ilişkili olmadığı görülmüştür (120).

Kuruyemişler; tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri, bitkisel protein, lif, mineraller, vitaminler, tokoferoller, fitosteroller ve polifenoller dâhil olmak üzere insan sağlığı için faydalı olduğu kabul edilen çeşitli biyoaktif bileşikler içerir (121). Kuruyemişler de dâhil olmak üzere Akdeniz diyeti ile alınan çoklu doymamış yağ asitleri GLP-1 hormonunun salgılanmasını sağlar. GLP-1, pankreas beta hücrelerini uyarak insülin salınımını ve aynı zamanda iskelet kasının glikoz kullanımını artırarak hiperglisemiye sınırlandırabilir. Ayrıca GLP-1, adipositlerde inflamasyonu ve sitokin üretimini azaltarak insülin hassasiyetini artırabilir (122). Çinli

yetişkinlerde, kuruyemiş tüketimi ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı riski arasındaki ilişkinin incelendiği retrospektif vaka kontrol çalışmasında negatif ilişkinin yalnızca $\geq 8,43$ g/gün kuruyemiş tüketen erkeklerde anlamlı olduğu saptanmıştır (123).

Meyve ve sebze tüketimi, NAYKH ve tip 2 diyabet dâhil olmak üzere çeşitli hastalıklardan koruyucudur ve kardiyovasküler hastalık riskinin azalmasıyla ilişkilidir. Sebzeler, diyetin genel enerji yoğunluğunu azaltır, doyurucu porsiyonların tüketilmesini sağlar ve kilo yönetiminde önemli bir rol oynar (11). Meyve ve sebzelere rengini veren ve lezzetinin büyük bir bölümünü sağlayan polifenoller, antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri ile obezite ve metabolik sendromun düşük prevalansı ile ilişkilidir. İnflamasyon ve oksidatif stres, NAYKH patogeneğinde rol oynayan ana risk faktörleri olduğundan, son çalışmalar polifenolden zengin diyetlerin hastalığın önlenmesi ve tedavisinde rol oynadığını göstermektedir (124, 125). Örneğin resveratrol, karaciğer hastalıkları patolojilerini iyileştirmede etkili olduğu bilinen bir polifenolik bileşiktir. NAYKH olan bir rat modelinde, resveratrolün; transaminazlar, toplam bilirubin, toplam kolesterol, LDL kolesterol, nesfatin-1'in kan seviyelerini, glisemi, insülinemi ve glikolipid metabolizması ile ilişkili karaciğer fonksiyon bozukluğunu regüle ettiği görülmüş ve steatozun histolojik derecesini, hastalığın neden olduğu davranışsal ve bilişsel bozuklukları iyileştirdiği not edilmiştir (126).

Kırmızı soğan, elma, çilek, narenciye ve kırmızı şarap gibi birçok sebze ve meyvede bulunan quercetinin NF κ B aktivasyonunu inhibe ederek ve nükleer faktör eritroid 2'yi (Nrf2) uyararak karaciğer yağlanmasını ve inflamasyonu önleyebildiği gösterilmiştir (127).

Antosiyaninler; yaban mersini, çilek, kiraz, erik, üzüm, kırmızı portakal ve kırmızı soğan gibi meyve ve sebzelerin mavi, mor ve kırmızı renklerinden sorumlu olan flavonoidlerdir (11). Karaciğer morfolojisi, lipid transkripsiyon faktörlerinin gen ekspresyonu ve metabolik enzimlerin değerlendirildiği rat çalışmasında, antosiyanin açısından zengin kan portakalı suyunun insülin duyarlılığını arttırdığı, serum trigliserit ve toplam kolesterolü azalttığı, PPR α ve lipid oksidasyonunun önemli bir enzimi olan açılCoA-oksidazın ekspresyonunu indükleyerek karaciğer steatozunun belirgin şekilde

iyileştirdiği, gliserol-3-fosfat asiltransferaz 1 aktivitesini regüle ettiği, karaciğer X reseptörü- α ve onun hedef gen yağ asidi sentazının ekspresyonunu baskılayarak karaciğer yağlanmasını azalttığı saptanmıştır (128).

Akdeniz diyeti ile yeterli miktarlarda alınabilen vitaminlerin antioksidan görevleri bulunmaktadır. Vitaminler hücrel stresi azaltarak, hastalığın ilerlemesini önleyebilmektedir (125). E vitamininin, steohepatitin histolojik özelliklerini iyileştirdiği (129); D vitamininin, immünomodülatör, antiinflamatuvar ve antifibrotik özellikleri olduğu ve takviye olarak alındığında NAYKH histopatolojisini iyileştirdiği gösterilmiştir (130, 131). Rat çalışmasında, C vitamininin mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin oluşum seviyelerini azaltırken, antioksidan enzimlerinin seviyelerini ve elektron taşıma zincirinin aktivitesini arttırdığı belirtilmiştir (132). Likopen takviyesi verilen ratlarda, likopenin steatozu, inflamasyon ve oksidatif stresi azaltıp; karaciğer glutasyon düzeyini anlamlı şekilde arttırarak deneysel NASH üzerinde önleyici bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır (133).

Akdeniz diyetinde yer alan tam tahıl tüketiminin NAYKH'yi olumlu etkileyebilecek farklı mekanizmaları bulunmaktadır. (i) Enerji alımının azaltılması, (ii) kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin artmasına yol açan bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve (iii) fitokimyasalların spesifik etkileri en önemli faktörler arasındadır. Ayrıca tam tahıl içeriğindeki E vitamini, magnezyum, selenyum, çinko, folat ve betainin de karaciğer yağlanması üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır (134). Tam tahıl tüketiminin, NAYKH olan yetişkinlerde hepatik steatoz ve karaciğer enzimleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan randomize kontrollü bir klinik araştırmada 112 hasta 12 hafta boyunca rastgele 2 ayrı gruba ayrılmış ve gruplardan birine toplam tahıl tüketiminin en az yarısı kadar tam tahıl verilirken diğer gruba böyle bir uygulama yapılmamıştır. Araştırmanın sonunda NAYKH dereceleri, ALT, AST, GGT, sistolik ve diyastolik kan basıncı müdahale grubunda önemli bir düşüş göstermiştir (135).

Tam tahıl tüketiminin Bifidobacteria ve Lactobacilli suşları üzerinde prebiyotik bir etkiye sahip olduğuna (136) ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asidi üreten bakteri düzeylerini arttırdığına dair kanıtlar vardır (137).

2022 yılında yayınlanan araştırmada, tam tahılın (özellikle buğday ve çavdar) biyolojik bir belirteci olan plazma 3-(3,5-dihidroksifenil)-1-propanoik asidin (DHPPA) non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilişkili olup olmadığını incelemek amacıyla 940 hasta ve yaş-cinsiyet ile uyumlu 940 kontrol grubu ele alınmış ve DHPPA'nın plazma konsantrasyonu, kontrollerle karşılaştırıldığında NAYKH olan bireylerde önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (138).

Buğday, arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllarda çeşitli betain türleri bulunmaktadır. Metionin-homosistein döngüsü için gerekli olan endojen ve diyetel bir metil donörü olan betainin, metionin-kolin eksikliği olan diyet (MCD) kaynaklı NAYKH'de oksidatif stres, inflamasyon, apoptoz ve otofaji üzerindeki etkilerinin incelendiği araştırmada, diyetlerine ek olarak betain verilen ratların 6 hafta sonra karaciğer transaminazlarında, inflamatuvar infiltrasyonlarında ve LDL seviyelerinde azalma; HDL seviyelerinde artma görülmüştür. Antiinflamatuvar sitokin IL-10 ve antiapoptotik beclin-2 gen seviyeleri artarken, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF ve IL-6) yanı sıra proapoptotik aracı Bax geninin karaciğer ekspresyonu azalmıştır. Ek olarak betain, farelerin karaciğerinde otofaji aktivatörleri beclin-1, Atg4 ve Atg5 ekspresyonunu ve otofajik veziküllerin varlığını arttırmıştır (139).

Kontogianni ve arkadaşları, Akdeniz diyetine bağlılığın, NAYKH'ye etkisini 73 hasta üzerinde araştırmış ve diyetle bağlılığı MedDietScore ile tahmin etmişlerdir. Hastaların 58'inde elastografi ile karaciğer sertlik verilerine bakılırken, 34'üne karaciğer biyopsisi uygulanmış; yaş, cinsiyet ve beden kütle indeksi açısından sağlıklı kontroller ile eşleştirilmiştir. MedDietScore, hastaların serum alanin aminotransferaz, insülin seviyeleri, insülin dirençleri ve steatoz şiddeti ile negatif; serum adiponektin seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir (140).

Diyabeti olan 259 obez bireyde farklı diyet müdahalelerinin alanin aminotransferaz üzerindeki etkisini karşılaştırmak amacıyla yapılan yarı randomize kontrollü araştırmada, 58 kişiye 2003 yılında önerilen Amerikan Diyabet Derneği (ADA) diyeti (%50-55 karbonhidrat, %30 yağ ve %20 protein); 89 kişiye düşük glisemik indeks (LGI) diyeti (%50-55 LGI karbonhidrat, %30 yağ, %15-20 protein) ve 85 kişiye modifiye bir Akdeniz diyeti (MMD) (%35 LGI karbonhidrat, %45 yağ (tekli doymamış yağ oranı yüksek), %15-20 protein) uygulanmış; 6. ve 12. aylarda ALT seviyelerine bakılmıştır. ALT seviyeleri tüm diyet modellerinde azalmıştır ancak en fazla azalma MMD'de görülmüştür. 12 ayın sonunda ortalama ALT seviyeleri ADA diyetinde $19,8 \pm 1,4$ U/l (n=54), LGI diyetinde $18,0 \pm 1,5$ U/l (n=64) ve MMD'de $14,4 \pm 1,7$ (n=61, $p < 0,001$) olarak tespit edilmiştir (141).

Akdeniz diyetinin NAYKH ve metabolik sendrom üzerine etkisinin incelendiği PREDIMED-Plus çalışmasına katılan 55-75 yaş arasındaki 328 bireyin bulunduğu kesitsel çalışmada, Akdeniz diyetine uyumun ve baklagil tüketiminin hepatik steatoz indeksi ile önemli ölçüde ters ilişkili olduğu gözlenmiştir (142).

2.10 Farklı Makro Besin Ögelerinin Hepatik Metabolizma İle İlişkisi

2.10.1 Hepatik yağ asidi metabolizması

Hepatik lipit seviyeleri, lipitlerin karaciğerde Emilimi, sentezi, oksidasyonu ve transportu arasındaki etkileşim ile ilgilidir. Yağ asitleri, dolaşımda ve enerji depolamada lipitlerin en yaygın halde bulunan formudur. Hepatik yağ asitleri; diyet yağ asitleri, plazma esterlenmemiş yağ asitleri ve de novo lipogenez ile artabilirken; yağ asidi oksidasyonu veya çok düşük yoğunluklu lipoproteinler ile taşınması sonucu azalabilir (Şekil 2.6) (13).

Lipid alımı: Diyet ile alınan lipidler bağırsakta trigliseritlere dönüştürülür ve çevre dokulara (esas olarak kas ve yağ dokusu) şilomikronlar aracılığı ile taşınır. Hedef dokulara ulaşan şilomikronlardan lipoprotein lipazın etkisi ile yağ asitleri salınır. Yağ dokusunda depolanan yağ asitleri belirli miktarın üzerine çıkarsa dolaşım sistemine

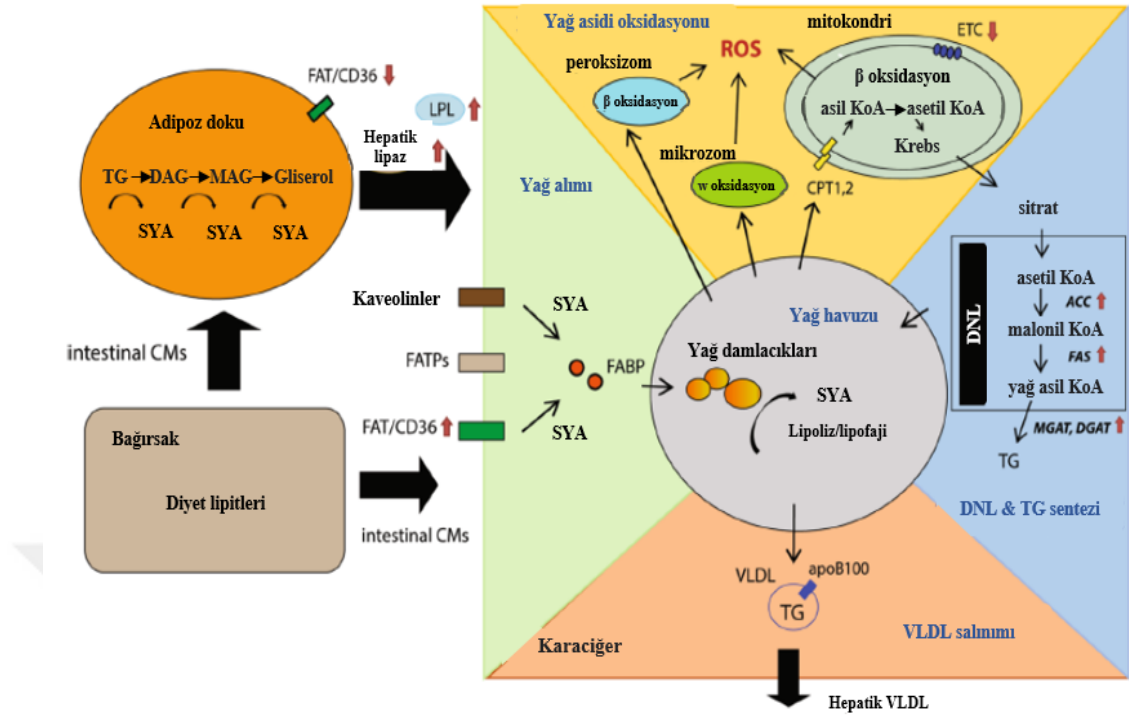
geçer ve karaciğere gelir. Bu durum steatozis oluşumunun ana etkenlerindendir. Dolaşımdaki serbest yağ asitleri, esas olarak adipositlerin ve diyet yağının lipolizi kaynaklı artış gösterir (13). NAYKH olan bireylerde, dolaşımdaki lipidlerin, özellikle serbest yağ asitlerinin ve lipoproteinlerin karaciğer tarafından alımı artar. Bu artan alım, plazma membranındaki artmış lipid taşıma proteinleri seviyesinin yanı sıra insülin direncine yanıt olarak artan hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz seviyeleri ile de ilgilidir. Yağ asidi taşıma proteinlerinden (FATP'ler), kaveolinler ve yağ asidi translokazı (FAT/CD36) (Tablo 4), hepatik lipid havuzuna katkıda bulunan ana hepatik plazma membran proteinleridir (Şekil 2.6) (56). Yağ asidi taşıyıcılarının regülasyonu insülin ve karaciğer X reseptörü (LXR), PPAR- α , PPAR- γ gibi nükleer reseptörler ile ilişkilidir ve artmış FAT/CD36 aktivasyonunun hepatositlerin yağ asidi alımı ve trigliserit sentez düzeylerinin artışına ve sonuç olarak steatoza neden olabileceği saptanmıştır (143). NAYKH'si olan bireylerde, karaciğerde artmış FAT/CD36 ekspresyonunun hepatik apoptoz ile korelasyon gösterdiği ve ayrıca FAT/CD36'nın delesiyonu ile karaciğerde yağ birikiminin önlendiği ve inflamasyonun bastırıldığı bildirilmiştir. FAT/CD36, karaciğerde, hepatositlere kıyasla parankimal olmayan hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir, bu nedenle FAT/CD36'nın, lipid alımından çok hepatik inflamasyon ve fibrojenizde daha önemli roller oynayabildiği de belirtilmektedir (56).

De novo lipogenez (DNL): De novo lipogenez, karaciğerde asetil-CoA'nın yağ asitlerine dönüştüğü hücresel bir süreçtir. İnsülin direnci, fazla karbonhidrat ve yağ alımı ile yakından ilişkilidir (56). Yüksek glikoz alımı ve insülin seviyeleri, SREBP-1c ve ChREBP gibi bazı transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu uyarır ve DNL artar (13). SREBP-1c, yağ asidi ve TAG sentezi ile ilişkili genlerin (yağ asit sentetaz (FAS) ve asetil CoA karboksilaz (ACC) gibi) aktivasyonunda yer alırken; ChREBP, glukoz düzeyine yanıt olarak çeşitli lipojenik genlerin ekspresyonunu artırır (143). Ayrıca ChREBP, karaciğer piruvat kinaz seviyesini iyileştirir ve nihai glikoliz sürecini katalize eder, böylece glikolitik akışı artırır, serbest yağ asitlerinin ve trigliseritlerin sentezlenmesi için daha fazla substrat sağlar. DNL, sağlıklı bireylerde, trigliseritlere %5 katkıda bulunurken NAYKH olan bireylerde katkısı %26'dır ve bu 5 kat fark DNL yolu ile NAYKH arasındaki bağlantıyı göstermektedir (13). Lin ve arkadaşlarının

yapmış olduğu araştırmada, doymuş yağ asitlerinin SREBP-1c'yi daha fazla stimüle ederek hepatik de novo lipogenezi arttırdığı belirtilmiştir (144). Doymuş yağların aksine tekli doymamış yağ asitleri ile omega-3 yağ asitlerinin ise ChREBP ve SREBP ekspresyonunu baskılayarak de novo lipogenezi azalttığı bilinmektedir (108, 114).

Yağ asidi oksidasyonu: Plazma serbest yağ asitlerinin konsantrasyonu ile orantılı olan yağ asidi oksidasyonu, mitokondri, peroksizom veya mikrozomlarda gerçekleşmektedir. Kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin oksidayonundan mitokondri, çok uzun zincirli, dallı zincirli ve doymamış yağ asitlerinin oksidasyonundan ise peroksizom veya mikrozomlar sorumludur. NAYKH'de, aşırı lipid alımı sitokromlardaki ω -oksidasyonu arttırır, bu durum reaktif oksijen türleri, oksidatif stres ve toksik dikarboksilik asit üreterek inflamasyonu ve hastalığın ilerlemesini uyarır (13).

Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sentezi ve salgılanması: Hepatik lipid düzeyinin azalmasında yağ asidi oksidasyonunun yanı sıra, trigliseritlerin VLDL ile sekrete olması da başka bir yoldur. Yağ asitleri karaciğerden sekrete edilmeden önce kolesterol, fosfolipidler ve apolipoproteinler ile birlikte suda çözünür çok düşük yoğunluklu lipoproteinleri oluşturur. VLDL yapısında apoB100 bulunmaktadır. Yağ asitlerine orta derecede maruz kalma, apoB100 üretimini arttırırsa da, uzun süreli etkiler ER stresine ve apoB100'n translasyon sonrası bozulmasına neden olarak apoB100 üretimi ve VLDL salınımını azaltır. Meydana gelen büyük çaplı VLDL partikülleri sinüzoidal vasküler endotelin gözeneklerini aşarsa, lipid salgılanamadığı için steatoza yol açar (13) ve LDL retimi artar (56). Omega-3 yağ asitleri, alınan yağ asit miktarından bağımsız olarak apoB100' olumlu etkileyerek hepatik trigliserit içeriğini düşürmektedir (115).



ACC: Asetil-CoA karboksilaz, ApoB-100: Apolipoprotein B100, CMs: Şilomikronlar, CPT1/2: Karnitin palmitoiltransferaz 1/2, DAG: Diasilgliserol, DGAT: Diasilgliserol açiltransferaz, DNL: De novo lipogenez, ETC: Elektron taşıma zinciri, FABP: Hücre içi yağ asit taşıyıcıları, FAS: Yağ sit sentaz, FATP: Yağ asidi taşıma proteini, FAT/CD36: Yağ asit translokaz, LPL: Lipoprotein lipaz, MAG: Monoaçilgliserol, MGAT: Monoasilgliserol açiltransferaz, ROS: Reaktif oksijen türleri, SYA: Serbest yağ asitleri, TG: Trigliserit, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein.

Şekil 6. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında hepatic lipid metabolizması (56)

Yağ alımı ile indüklenen NAYKH'de artan endoplazmik retikulum stresi ve mitokondriyal disfonksiyon: Endoplazmik retikulum, hepatositlerde lipid oluşumunu sağlayan ana organel. Yağ asitleri ve gliserol, ER'deki açil transferaz enzimleri ile trigliserit biçiminde depolanır. Hepatositlerden salgılanan VLDL, golgi aygıtına taşınmadan önce ER'de toplanır. Aşırı yüksek serbest yağ asitleri seviyeleri, organel membranlarının lipid bileşenlerinin bozulmasına neden olarak ER homeostazını ve stres yanıtını olumsuz etkiler bu da birçok transkripsiyon faktörünün ve kinazın aktivasyonu ile sonuçlanır. ER stres yanıtının önemli bir kısmı NAYKH sürecinde ortaya çıkmaktadır (13).

Yüksek yağlı (TDYA olmayan) diyet ile beslenen farelerde aşırı hepatic lipid birikiminin, kontrol farelerine kıyasla membran akışkanlığını etkileyen artmış

fosfatidilkolin-fosfatidiletanolamin oranı gibi ER membran lipid bileşenlerinin düzensizliğine yol açtığı görülmüştür. Fosfatidilkolinin aşırı birikimi sarkoplazmik retikulum Ca^{2+} ATPaz aktivitesinin baskılanmasına ve ER stresinin artmasına neden olmuş; bu faktörlerin düzeltilmesinin, obez hayvanlarda ER stresini ve steatozu azalttığı bildirilmiştir (14). Bunların aksine tekli doymamış yağ asitleri, mitokondride yağ asitlerinin beta oksidasyonunu artırır, mitokondriyal disfonksiyonu, ER stresini azaltır ve Nod benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3) aktivasyonunu önler (145). Periago ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, ratlar beş hafta boyunca yüksek oranda zeytinyağı ve mısır yağı ile beslenmiştir. Mısır yağı ile beslenen ratların mikrozomlarındaki fosfatidilkolin, fosfatidiletanolamin ve fosfatidilinositolünde doymuş yağ asitleri ve kolesterol içeriği artarken, zeytinyağı ile beslenen ratların mikrozomlarında bir değişiklik olmamıştır (146).

Karnitin palmitoil transferaz-I (CPT-1), yağ asitlerinin oksidasyonunu teşvik etmektedir. Yüksek yağlı diyetlerin, CPT-I'in mRNA seviyesini azalttığı ve bunun da yağ asitlerinin birikmesine ve steatoza yol açtığı gösterilmiştir. Palmitik asidin yüksek hücre içi içeriği mitokondriyal oksidasyonu aşabilmekte, diaçilgliserol (DAG) ve seramid gibi zararlı lipidlerin artmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle, sitozolde yüksek yağlı diyet ile ilişkili lipid birikiminin artması ciddi mitokondriyal hasarı tetikleyerek NAYKH ile sonuçlanabilmektedir (13). Doymuş yağ asitlerinin aksine tekli doymamış yağ asitlerinin fazlası diaçilgliserol ve seramid gibi metabolitlere çevrilmeyip trigliserit olarak depolanmaktadır ve ayrıca palmitik asidin de trigliseritlere çevrilmesini destekleyerek koruyucu etkide bulunmaktadır (145).

Tablo 4. Hepatik steatozda aktive olan moleküller ve sinyal yolları (143)

Molekül/Yolaklar	Görevler	NAYKH'de durum
Serbest yağ asitlerinin karaciğere girişi		
FAT/CD36	Hücreye yağ asitlerinin alımı	Artar
FATP-2,5	Hücreye uzun zincirli yağ asitlerinin alımı	Artar
FABP-1,4,5	Hücre içi yağ asit taşıyıcıları	Artar

Tablo 4. Hepatik steatozda aktive olan moleküller ve sinyal yolları (143) (devam)

Molekül/Yolaklar	Görevler	NAYKH'de durum
Hepatik yağ asidi ve TAG sentezi		
ACC-1	Asetil KoA'dan malonil KoA oluşumu	Artar
FAS	Yağ asit sentezi	Artar
SCD-1	Tekli doymamış uzun zincirli yağ asidi sentezi	Artar
Hepatik yağ asit oksidasyonu		
CPT-1	Yağ asitlerinin mitokondriye transferi	Azalı
Hepatik TAG sekresyonu		
ApoB100	VLDL sentezi	Artar
MTP	ApoB100 ve lipid birleşimi	Artar
Regülatörler		
PPAR- α	CD36, FABP-1 ve CTP-1 stimülasyonu	Azalı
PPAR- γ	CD36, SREBP-1c, ChREBP, ACC, FAS ve SCD-1 stimülasyonu	Artar
ChREBP	ACC-1 ve FAS stimülasyonu	Artar
SREBP-1c	ACC-1, ACC-2, FAS ve SCD-1 stimülasyonu	Artar

FAT/CD36: Yağ asit translokaz, FATP: Yağ asit transfer proteini, FABP: Yağ asidi bağlayan protein, ACC: Asetil KoA karboksilaz, FAS: Yağ asit sentaz, SCD: Steroil KoA desaturaz, CPT: karnitin palmitoil transferaz-1, ApoB-100: Apolipoprotein B100, MTP: Mikrozomal transfer proteini, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, PPAR: Peroksizom proliferatör aktive reseptör, SREBP: Sterol düzenleyici eleman bağlayan protein, ChREBP: Karbonhidrata yanıt veren eleman bağlayan protein.

Doymuş yağ asitlerinin fazla tüketiminin, bozulmuş glutatyon metabolizması ile ilişkili olduğu ve prooksidan etki gösterdiği için NAYKH'de ROS seviyesinin artışına yol açtığı saptanmıştır (13). Doymuş yağ asitlerinin yanı sıra, serbest kolesterol, gliserofosfolipidler ve sfingolipidler gibi lipidlerin de hücre hasara neden olduğu ve hücre ölümünü teşvik edebildiği bilinmektedir. Doymuş yağ alımının azaltılması gerektiği konusunda genel bir fikir birliği olmasına rağmen, diyetteki yağ asidi bileşimi konusu tartışmalıdır (56). Araştırmalar, steatohepatitli hastalarda, steatozisli hastalar veya kontrol grubuna kıyasla daha yüksek miktarlarda doymuş yağ asitlerini içeren TAG ve daha düşük miktarlarda çoklu doymamış yağ asitlerini içeren TAG varlığını göstermektedir (147, 148, 149).

Yağ asitleri, doku yağ asitlerinin bileşimlerini değiştiren, lipid sentezi ve oksidasyonunda rol oynayan genleri düzenlemek için hücre sinyal yollarını indükleyen PPAR'lar gibi kanonik besin-duyarlı transkripsiyon faktörleri için endojen ligandlardır. PPAR'lar için doymamış yağ asitleri güçlü, doymuş yağ asitleri zayıf ligandlardır. Bu da PPAR aktivitesini ve dolayısıyla hepatik lipid metabolizmasını modüle edenin yağ miktarı veya kalori değeri değil, yağ tipi olduğunun altını çizmektedir (15).

2.10.2 Hepatik karbonhidrat metabolizması

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında, intrahepatik trigliserit (IHTG) birikimi için karbonhidratın miktarı kadar türü, glisemik indeksi ve posa içeriği de önemlidir. Örneğin, fruktoz, izokalorik koşullar altında dahi, özellikle sıvı formda, IHTG'yi daha fazla arttırmaktadır (15). NAYKH olan bireyler, olmayanlara göre iki kattan daha fazla tip 2 diyabet riskine sahiptir. Artmış glikoz tüketimi, postprandiyal glukoz klirensinin artmasına ve de novo lipogenezin farklı moleküler mekanizma ile teşvik edilmesine neden olur. Karaciğere taşınan glikozdan, glukokinaz (GCK) aracılığı ile glukoz 6-fosfat üretir ve ChREBP aktivasyonu artır. ChREBP, asetil KoA karboksilaz (ACC), yağ asidi sentaz, steaoril-KoA desatüras gibi lipojenik enzimleri aktivite eder. Öte yandan, bozulmuş karaciğer insülin yanıtı, glukoneogenezi, DNL süreçlerini ve “seçici hepatik insülin direncini” tetikler (Şekil 2.7). Bu bağlamda, insülin reseptör substratı (Irs) 1 hepatik periportal bölgede daha az miktarda eksprese edilir ve SREBP1'in ekspresyonu artar. Ek olarak, yağ dokusundaki insülin direnci, lipolizin ve plazma yağ asit düzeylerinin artmasına ve hastalığın ilerlemesine neden olur. Kronik ve aşırı diyet karbonhidrat tüketimi, miyositlerde, adipositlerde ve hepatositlerde sn-1,2-diasilgliserolün plazma zarında birikmesine neden olarak protein kinaz C'nin (PKC) izoformlarının kas, yağ ve karaciğer dokularında aktivasyonunu teşvik eder. Aktive olan PKC izoformları sırasıyla insülin reseptörleri Thr¹¹⁶⁰ ve Ser¹¹⁰¹/Ser³⁰⁷'i etkileyerek insülin akış sinyallerini bozar ve insülin direncini tetikler (16).

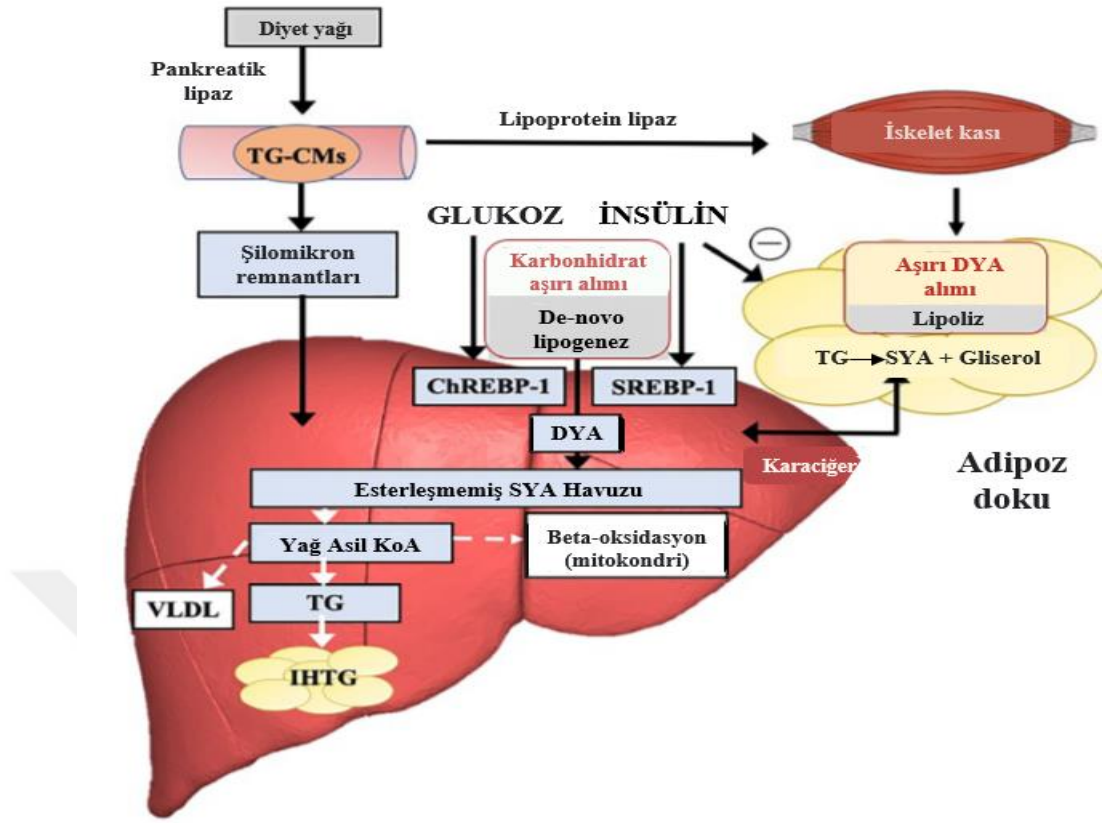
Fruktoz tüketimindeki artış ile NAYKH insidansı arasında güçlü bir ilişki vardır. Fruktozdan alınan enerji, toplam alınan enerjinin %25'ini aştığında insülin duyarlılığı

ve IHTG üzerinde olumsuz etkiler görülmektedir. Fruktöz, de novo lipogenezi uyarır, PPAR α aktivitesini bloke ederek hepatik lipid oksidasyonunu inhibe eder ve ChREBP bağımlı fibroblast büyüme faktörü 21'i (FGF21) arttırır. Fruktöz ayrıca c-Jun N-terminal kinazı ve nitrooksidatif stres belirteci sitokrom P450-2E1'i (CYP2E1) aktive eder. Fruktöze bağımlı bu biyokimyasal değişiklikler insülin direnci, obezite, steatoz, inflamasyon, hepatik fibroz ve sızdıran bağırsak gibi istenmeyen durumlara yol açar. Bununla birlikte, meyvelerden alınan fruktoz, de novo lipogenez, insülin direnci veya hipertrigliseridemiye anlamlı bir katkıda bulunmaz (15). Fruktözün glikolitik yolda glikoz gibi hız kısıtlayıcı basamağı (fosfofruktokinaz) bulunmaması nedeniyle insülin direncine olan olumsuz etkisi “diyet faktörleri” başlığı altında anlatılmıştır (65).

Şekerli içecek tüketiminin metabolik sendromdan bağımsız olarak NAYKH ile ilişkili olduğunu gösteren ilk araştırma, Çin’de yaşayan 26.790 yetişkinin dâhil olduğu kesitsel bir araştırmadır. Şekerli içecek tüketiminin (>1 fincan/hafta) NAYKH prevalansında %16’lık bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (150).

Sindirime kısmen veya tamamen dirençli olan karbonhidratlar, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinin azalmasıyla ilişkilidir. İnülin veya pektin gibi fermente olabilen polisakkaritler, kısa zincirli yağ asitleri üretmek için bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilir. İnsülin direncini olumlu etkilemenin yanı sıra histon deasetilazları inhibe eder ve metabolik hastalık durumunu modüle etmek amacıyla sırasıyla epigenetik ve antiinflamatuvar etkileri indüklemek için G protein-bağılı reseptörleri (GPR41/43) aktive eder (15).

Özetlemek gerekirse, basit şekerler ile aşırı beslenmenin artan karaciğer yağı ve serum TG seviyelerine yol açtığı konusunda çalışmalar arasındaki fikir birliği nettir. Bu etkinin toplam kalori ve kilo alımından bağımsız olduğuna dair kanıtlar olsa da, bunu doğrulamak için daha yüksek kalitede çalışmalara ihtiyaç vardır. Veriler, fruktoz ve glikozun eşit derecede steatojenik olduğunu göstermektedir. NAYKH ve aşırı karbonhidrat tüketimi arasında birden fazla mekanizma söz konusu olsa da de novo lipogenezin en baskın yol olduğu görülmektedir (151).



ChREBP-1: Karbonhidrat düzenleyici elementi bağlayıcı protein-1, CMs: Şilomikronlar, DYA: Doymuş yağ asidi, IHTG: İntrahepatik trigliserit, SREBP-1: sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1c, SYA: Serbest yağ asitleri, TG: Trigliserit.

Şekil 7. İntrahepatik trigliseritlerin birikmesine yol açan aşırı yağ veya karbonhidrat alımının etkisi (151)

2.10.3 Hepatik protein metabolizması

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişiminde proteinin rolü belirsizdir. Mevcut çalışmalar total protein alımı ile ilgili olumlu veya olumsuz kanıt sağlamamaktadır. Bunun nedeni, çalışmalarda kullanılan metodolojinin ve protein kaynağının (bitkisel veya hayvansal) farklı olmasıdır (17). Yüksek lif ve bitkisel besin içeriği nedeniyle bitkisel kaynaklı proteinlerin, NAYKH üzerinde yararlı etkileri bulunmaktadır (18).

Kırmızı ve işlenmiş etler; yüksek doymuş yağ asitleri, kolesterol, nitrat, nitrit ve katkı maddeleri içermesi nedeniyle NAYKH'ye yol açar. Ayrıca bağırsak mikrobiyotası tarafından trimetilamine (TMA) metabolize edilen L-karnitin içerir.

TMA karaciğerde okside edilerek TMAO oluşturulur ve dolaşıma salınır. TMAO safra asitlerinin sentezini ve taşınmasını değiştirerek kolesterol taşınmasını, enerji homeostazını ve NAYKH'yi olumsuz etkileyebilmektedir (115). Akdeniz diyetinin NAYKH, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisinin incelendiği on yıl süren prospektif kohort araştırmasında, karaciğer yağlanması Akdeniz diyetine bağlılık düzeyi ile birlikte makro besin öğeleri ile de ilişkisini değerlendirmek için yapılan iç içe lojistik regresyon analizlerinde; yüksek hayvansal kaynaklı protein alımının karaciğer steatozu olma olasılığını önemli ölçüde arttırdığı, Akdeniz diyetine orta veya yüksek bağlılık durumunda yalnızca bitkisel protein ile karaciğer steatozu arasında anlamlı ters ilişki olduğu görülmüştür (152).

Spesifik diyet amino asitlerinin; glukoz homeostazı, inflamasyon ve bağırsak epitel bariyer bütünlüğü dahil, NAYKH patogenezinin çeşitli yönlerini modüle ettiği gösterilmiştir. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında glutatyon sentezini, inflamasyonu ve oksidatif stres yollarını etkileyen glutamin, serin ve glisin seviyeleri değişebilmektedir. Glutamat-serin-glisin indeksi (glutamat/[serin+glisin]), BKİ'den bağımsız olarak hepatik insülin direnci ve GGT ile koreledir. Glutamin, hem hücre içi hem de hücre dışında en fazla bulunan aminoasittir ve epitelyal sıkı bağlantı proteinlerini düzenleyerek bağırsak mukozal bütünlüğünü korumada önemli rol oynar. Makrofaj aktivasyonu, NASH ilerlemesi için kritik bir olaydır ve makrofajlarda antiinflamatuvar alternatif aktivasyon yolunu sürdürmek için glutamin gereklidir (15).

Steatohepatiti olan hastalarda gözlenen serin eksikliğinin, mitokondriyal disfonksiyon sonucu oluşan hücresel asilkarnitin seviyelerini ve yağ asidi oksidasyonunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (153).

Preklinik modellerde glisin takviyesinin, protein kinaz ve yağ asit sentetaz ligand ekspresyonunu azalttığı, antiinflamatuvar, immünomodülatör, sitoprotektif, trombosit stabilize edici ve antianjiyogenik etkilerinin olduğu bulunmuştur (154, 155). Glisin, tokluğa yanıt olarak bağırsak L hücrelerinden salınan GLP-1 ve glukagon reseptörlerini aktive eden doğal hormon oxyntomodulini taklit ederek glukagon salgılanmasını uyarır. Ayrıca hepatik mitokondrinin termojenik potansiyelini

arttırmaktadır (15). 2018 yılında yayınlanan, Çin’de 427 birey ile yapılan kesitsel bir araştırmada, düşük glisin seviyelerinin, artan metabolik sendrom bileşenleriyle önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (156).

Diyet ile alınan arginin ve sitrülünün, bağırsak epitelyal bariyer bütünlüğünü olumlu etkilediği bilinmektedir. Araştırmalarda, batı tarzı diyetle beslenen farelere, arginin ve sitrülün takviyeleri ayrı ayrı verilmiş ve her iki aminoasitin de duodenumda sıkı bağlantı protein seviyelerini koruduğu, portal plazma ve hepatik TLR4 haberci RNA'sında bakteriyel endotoksini azaltarak, bağırsak immünohomeostazını dengelediği vurgulanmıştır (157, 158). Farelere sitrülün desteği verilen başka bir çalışmada, plazma IL-6 ve TNF- α seviyelerinde azalma ve plazma trigliserit ve insülin seviyelerinde iyileşme olurken, kolonda TNF- α ve TLR4 gen ekspresyonu azalmış, sıkı bağlantı protein (claudin-1) seviyeleri ve Bacteroides/Prevotella'nın oranı artmıştır (159).

2.11 Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (Mediterranean Diet Adherence Scale, MEDAS)

Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği, 2012 yılında Martínez-González ve arkadaşları tarafından kardiyovasküler hastalıklardan korunmada Akdeniz tipi beslenme alışkanlıklarının araştırıldığı, 6874 bireyin katıldığı PREDIMED (Prevention with Mediterranean Diet, Akdeniz Diyeti ile Önleme) araştırmasında kullanılmıştır (160). Ölçeğin geçerliliği, İspanya’da Schröder ve arkadaşları tarafından yürütülen 7146 bireyin katıldığı araştırma ile kanıtlanmıştır (161). Ölçeğin Türkçe’ye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirliğine ilişkin araştırma Pehlivanoglu ve arkadaşları tarafından (2019) yapılmıştır (162).

Ölçekte bireylerin zeytinyağı kullanımı ve miktarı, günlük tükettikleri sebze ve meyve porsiyonları, tereyağı ve/veya margarin, şekerli ya da tatlandırılmış içecek ve kırmızı et miktarı, kırmızı etin beyaz ete göre tercih edilip edilmeme durumu, haftada tüketilen şarap, bakliyat, balık/deniz ürünü, işlenmiş tatlı ya da hamur işi (ev yapımı olmayan), kuru yemiş ve zeytinyağlı sosların kullanımı sorgulanmaktadır. Toplam 14

sorudan oluşan ölçekte her bir sorudan 1 veya 0 puan alınmakta ve toplam puan hesaplanmaktadır. Toplam puanın ≥ 7 olması Akdeniz diyetine kabul edilebilir derece uyumun olduğunu, ≥ 9 olması ise Akdeniz diyetine sıkı uyumun olduğunu göstermektedir (162).



3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma, Haziran 2021-Eylül 2022 tarihleri arasında Manavgat Devlet Hastanesi Dâhiliye ve Genel Cerrahi Bölümü'ne başvuran ve ultrasonografi ile NAYKH tanısı almış, insülin direnci olan, obez ($BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$), yaşları 18-65 yıl arasında değişen 63 birey üzerinde yürütülmüştür.

Araştırmada, 2 zaman değişkeni ve 3 grup, tip I hata olasılığı $\alpha = 0,05$, etki büyüklüğü orta etki (0,35), testin hedeflenen gücü $1 - \beta = 0,80$ iken istatistiksel analizler için gerekli olan örneklem büyüklüğü her grup için 21 kişi olmak üzere 3 grup için toplam 63 kişi olarak belirlenmiştir.

Deneyssel olan bu araştırma için Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu (ATADEK) tarafından 2021-09/63 karar numarasıyla 26.05.2021 tarihinde etik kurul izni alınmıştır (EK 1).

Araştırmaya dâhil edilme ve dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir.

Dâhil edilme kriterleri:

- Hekim tarafından ultrason ile NAYKH tanısı almış olmak,
- İnsülin direncine sahip olmak (insülin direnci testi (HOMA IR) > 2.5),
- Beden kütle indeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olmak,
- 18-65 yaş arasında olmak.

Dışlama kriterleri:

- Alkol kullanmak,
- Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı için belirtilen dışlama kriterlerine (Hepatit B, C, siroz, otoimmün hastalıklar, metabolik karaciğer hastalıkları gibi eşlik eden başka bir karaciğer hastalığının varlığı, Wilson hastalığı,

hemokromatozis, çölyak hastalığı, metabolik anormallikler (kolesterol ester depolama hastalığı, glikojen depo hastalıkları, abetalipoproteinemi, lizozomal asit lipaz eksikliği ve Reye sendromu) amiodaron, kortikosteroidler, metotreksat, tamoksifen, sentetik östrojenler, valproik asit, intravenöz tetrasiklin ve yüksek düzeyde aktif antiretroviral ilaçların kullanımı, beslenme yetersizliği ve parenteral beslenme) sahip olmak,

- Tip 1 veya tip 2 diyabet olmak,
- Böbrek hastalığı olmak,
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı olmak,
- Kanser hastası olmak,
- Tiroid fonksiyon bozukluğu olmak,
- Gebe veya emzirme döneminde olmak,
- Son 3 ay içinde herhangi bir ameliyat geçirmiş olmak,
- Son 3 ay içinde omega-3, probiyotik, D ve E vitamini takviyesi almış olmak,
- Son 3 ay içinde insülin ve antibiyotik kullanmak.

Araştırmaya 15 ay boyunca toplam 74 hasta gönüllü olarak katılmayı kabul etmiştir. Ancak 4 hasta Covid-19 pandemisi, 6 hasta ilçede çıkan yangın ve 1 hasta da şehir dışına çıkma nedeniyle araştırmaya devam edememiş olsa da hedeflenen hasta sayısına ulaşılmıştır.

3.2 Araştırmanın Genel Planı

Beslenme ve diyet danışmanlık merkezine yönlendirilen hastalara "Gönüllü Olur Formu" (EK 2) okunmuş ve gönüllü olarak katılmayı isteyen bireyler araştırmaya dâhil edilmiştir. Hastalar danışmanlık merkezine başvurma sırası ile yanlılık gözetmeden, rastgele basit tesadüfi örneklem seçimi ile gruplara dâhil edilmiş ve 8 hafta boyunca 1. gruba “tipik Akdeniz diyeti”, 2. gruba “düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti” ve 3. gruba “düşük yağlı Akdeniz diyeti” uygulanmıştır. Araştırma, her hasta için ön görüşme ile toplam 9 hafta boyunca yüz yüze görüşme yöntemi ile sürdürülmüştür.

Ön görüşmede NAYKH ve Akdeniz diyeti anlatılmış; hastaların genel bilgileri, genel beslenme alışkanlıkları biyokimyasal bulgularına ilişkin bilgileri içeren anket formu (EK 3) doldurulmuştur. Besin grupları, besinlerin porsiyon, değişim ve gramaj bilgileri görsel ve yazılı olarak anlatıldıktan sonra besin tüketim sıklığı sorgulanmış (EK 4) (163) ve MEDAS formu (162) uygulanmıştır (EK 5). Diğer görüşme için 2 gün hafta içi (peş peşe günler olmamak kaydıyla) ve 1 gün hafta sonu olmak üzere 3 günlük besin tüketim kayıtlarını besin tüketim kayıt formuna (163) (EK 6) miktarları ile birlikte yazmaları, 24 saat içerisinde yaptıkları fiziksel aktiviteleri, dakika cinsinden kaydetmeleri (EK 7) (163) ve beslenme tedavisine başlanacak hafta getirmeleri istenmiştir. Böylece fiziksel aktivite katsayısı hesaplanarak bireylerin toplam enerji gereksinimleri belirlenmiştir. Besin tüketim kaydı formu diyet müdahalesinin 4. ve 8. haftalarında da bireyler tarafından doldurulmuştur. Antropometrik ölçümler 1. haftada ve araştırma sonunda toplam 2 defa alınırken, vücut kompozisyon analizi her hafta yapılmıştır.

Hastaların 8 hafta boyunca, her hafta olacak şekilde beslenme ve diyet danışmanlık merkezinde düzenli takipleri sağlanmış ve 8 haftalık müdahale sürecinin sonunda dâhiliye ve/veya genel cerrahi polikliniğinde 2. kez biyokimyasal bulguları değerlendirilmiştir. Hastalara her hafta telefon ile randevu günü ve saatleri bildirilmiştir.

Tablo 5. Araştırmanın genel plan çizelgesi

Kontrol edilen durum	Ön görüşme	1. hafta	2. ve 3. haftalar	4. hafta	5., 6., 7. haftalar	8. hafta	9. hafta
Bireylerin çalışma hakkında bilgilendirilmesi ve onam formlarının imzalatılması	✓						
Bireylerin demografik özellikleri, tıbbi öyküleri ve beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi.	✓						
Besin tüketim sıklığı ve MEDAS formunun uygulanması							

Tablo 5. Araştırmanın genel plan çizelgesi (devam)

Kontrol edilen durum	Ön görüşme	1. hafta	2. ve 3. haftalar	4. hafta	5., 6., 7. haftalar	8. hafta	9. hafta
Besin tüketim kaydı ile ilgili bilgi verilmesi ve 3 günlük BTK istenmesi	✓			✓		✓	
Beslenme ve hastalık ile ilgili eğitimin verilmesi	✓						
Bireylerin fiziksel aktivite durumlarının saptanması		✓					
Vücut kompozisyon analizi		✓	✓	✓	✓	✓	✓
Antropometrik ölçümlerin saptanması		✓					✓
Biyokimyasal analizler	✓						✓
Tıbbi beslenme müdahalesi		✓	✓	✓	✓	✓	

BTK: Besin tüketim kaydı; MEDAS: Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği.

3.3 Verilerin Toplanması

3.3.1 Bireylerin genel özelliklerinin belirlenmesi

Bireylerin genel özelliklerini saptamak için 23 sorudan oluşan anket formu (EK 3) uygulanmıştır. Bireylerin demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, medeni durum, eğitim düzeyi ve mesleği), sağlık bilgileri (eşlik eden hastalık ve reçete edilen ilaç varlığı), probiyotik kullanımı, vitamin-mineral takviyesi, alkol ve sigara kullanımı ile miktarları, düzenli egzersiz durumu, egzersizin türü, sıklığı ve süresi, daha önce yapılan zayıflama veya tıbbi amaçlı diyet tedavisi, diyet tedavisinin sıklığı ve diyet programının kaynağı sorgulanmış; NAYKH'nin semptomları ve ultrason ile alınan derecesi kaydedilmiştir.

3.3.2 Bireylerin genel beslenme alışkanlıklarının belirlenmesi

Bireylerin genel beslenme alışkanlıklarını saptamak için 14 sorudan oluşan anket formunda (EK 3): öğün sayısı, öğün atlama durumu, atlanılan öğün ve nedeni, ana

öğünlerin tüketim yerleri, en çok tüketilen yemekler, yemek yeme hızı, dışarıda yemek yeme, paketlenmiş gıda, şekerli/asitli içecek tüketim sıklığı, su tüketimi, yapay tatlandırıcı kullanımı ve yemeklerde sıklıkla kullanılan yağ türü sorgulanmıştır.

3.3.3 Antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyon analizi

3.3.3.1 Vücut ağırlığı ve vücut kompozisyon analizi

Araştırmanın her haftasında bireylerin vücut ağırlığı (kg), vücut yağ kütlesi (kg) ve yüzdesi (%), abdominal yağ kütlesi (kg), iç organ yağ derecesi ve BKİ Inbody 270 marka cihazı ile biyoelektrik impedans analizi (BIA) kullanılarak analiz edilmiştir.

Biyoelektrik impedans analizi, elektriksel iletkenlik özelliklerine dayalı olarak vücut kompozisyonunu tahmin etmek için kullanılır ve impedansın düşük bir elektrik akımı (800 μ A) ile sabit bir frekansta (50 kHz) ölçülmesini içerir. Analizin prensibi, su ve elektrolitlerden oluşan yağsız dokunun iyi bir elektrik iletkeni iken yağ dokunun zayıf iletkenlikte olması ile ilgilidir (164).

Vücut analizleri yapılırken bireylerden ceket, hırka gibi kıyafetlerin, ayakkabılarının, mücevher, anahtar gibi metallerin çıkarılması ve mümkünse hafif ve aynı kıyafetleri giymeleri istenmiştir. Benzer veya aynı kıyafet giyildiği sürece, tartım sırasında giyilen giysilerin ağırlığı dikkate alınmamıştır (165).

Normal hidrasyon, sonuçların geçerli olması açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle aşağıda belirtilen maddelere araştırma boyunca dikkat edilmiştir.

- Su tüketimi (testten önce 4 saat boyunca 480-720 ml).
- Testten önceki 12 saat içinde alkol alınmamalıdır.
- Testten önceki 4 saat içinde yiyecek ve kafeinli içecek tüketilmemelidir.
- Testten önceki 12 saat içinde orta veya yoğun egzersiz yapılmamalıdır (166).

3.3.3.2 Boy uzunluğu

Araştırmanın 1. haftasında ve 8. haftanın sonunda boy uzunluğu (cm) ölçümü alınmıştır. Boy uzunluğu; yetersiz beslenme, obezite riskini değerlendirmek ve bazal metabolik hızı tahmin etmek için kullanılmaktadır. Araştırmada bireylerin boy uzunlukları, ayakkabı olmadan, kolları yanlarda gevşek, sırtı ve dizi düz, baş Frankfort düzleminde olacak şekilde dik dururken stadiometre ile ölçölmüştür (165).

3.3.3.3 Beden kütle indeksi

Bireylerin, beden kütle indeksi (BKİ), vücut ağırlığının kilogram (kg) cinsinden, boy uzunluğunun metre (m) cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanmış ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına (165) (Tablo 6) göre değerlendirme yapılmıştır. BKİ'si $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan bireyler araştırmaya dâhil edilmiştir.

$$\text{BKİ} = [\text{Vücut ağırlığı (kg)} / (\text{boy uzunluğu (m)}^2)] \text{ (165).}$$

Tablo 6. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre BKİ sınıflandırması (165)

Sınıflandırma	BKİ (kg/m ²)
≤ 18.5	Zayıf
18.5-24.9	Normal
25-29.9	Kilolu
≥ 30	Obez

3.3.3.4 Bel ve kalça çevresi ölçümleri ve bel/kalça çevresi oranı

Araştırmanın 1. haftasında ve 8. haftanın sonunda bel, kalça çevresi (cm) ölçümü alınmış ve bel/kalça çevresi oranı hesaplanmıştır.

Bel çevresi: Esnemeyen mezur ile bireyler dik bir şekilde ayakta, kolları yanda gevşek durumda iken en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arasındaki orta noktadan ölçüm alınmıştır. Bireylerden ölçüm sırasında ileriye bakması ve nefes vermesi

istenmiş, ekspirasyon sonunda ölçüm alınmıştır (165). Bel çevresinin metabolik komplikasyon riski açısından değerlendirilmesi Tablo 7’de görülmektedir (167).

Kalça çevresi: Esnemeyen mezur ile kalçanın en yüksek yerinin çevresi ölçülmüştür (165).

Bel/kalça çevresi oranı: Bel çevresinin (cm), kalça çevresine (cm) bölünmesi ile hesaplanmıştır. Önemli ölçüde artmış metabolik komplikasyon riski ile ilişkilidir (165).

Tablo 7. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre metabolik komplikasyon risk oluşumunun kesim noktaları (167)

Gösterge	Kesişim noktası	Metabolik komplikasyon riski
Bel çevresi	>94 cm (E); >80 cm (K)	Artmış risk.
Bel çevresi	>102 cm (E); >88 cm (K)	Büyük ölçüde artmış risk.
Bel/kalça çevresi oranı	≥0.90 (E); ≥0.85 (K)	Büyük ölçüde artmış risk.

E: Erkek; K: Kadın.

3.3.4 Biyokimyasal bulgular

Araştırmanın başında ve 8. haftanın sonunda olmak üzere hastalardan 2 kez toplanmış olan kan örnekleri Manavgat Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı’nda incelenmiş ve bu laboratuvardaki standartlar ve referans değerler (Tablo 8) esas alınmıştır.

Katılımcıların akşam yemeğini takiben bir gecelik (10-12 saatlik) açlık sonrası sabah kan örneklerinde “karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT), kreatin kinaz (CK), total bilirubin, direkt bilirubin, hepatit serolojisi (hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), Anti-HBs ve Anti HCV), glikolize hemoglobin (HbA1c), açlık kan şekeri, açlık insülin, insülin direnci (HOMA-IR), trigliserit, toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, triiyodotironin (T3), tiroksin (T4), tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve C reaktif protein (CRP)” değerleri incelenmiş ve toplam kolesterol/HDL kolesterol oranları hesaplanmıştır (EK 3) (1). Mevcut serum

parametreleri ile steatozun ve ileri fibrozisin ayırt edilmesinde kullanılan yağlı karaciğer indeksi ve fibrozis-4 skoru hesaplanmıştır (66).

Yağlı karaciğer indeksi; bel çevresi, BKİ, trigliserit ve GGT değerleri kullanılarak hepatik steatoz varlığını değerlendirmek için hesaplanmıştır (71, 72).

Yağlı Karaciğer İndeksi (FLI): $(e^{(0.953 \times \ln(TG) + 0.139 \times BKİ + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times \text{Bel çevresi} - 15.745)}) / (1 + e^{(0.953 \times \ln(TG) + 0.139 \times BKİ + 0.718 \times \ln(GGT) + 0.053 \times \text{Bel çevresi} - 15.745)}) \times 100$ (71, 168).

Fibrozis-4 skor; trombosit sayısı, yaş, AST ve ALT'ye dayalı bir indekstir ve NAYKH olan hastalarda ileri fibrozisi tahmin etmek için hesaplanmıştır.

Fibrozis-4 skor (FIB-4): $(\text{Yaş} \times \text{AST}) / (\text{trombosit değeri} \times (\text{ALT})^{1/2})$ (26, 74).

Tablo 8. Manavgat Devlet Hastanesi'nin biyokimyasal bulgularının referans değerleri

Biyokimyasal Bulgular	Referans Değerleri
Açlık kan glukozu	70-99 mg/dL
Açlık insülin	3-25 µU/mL
İnsülin direnci (HOMA-IR)	<2,5
Alanin aminotransferaz (ALT)	0-55 U/L
Aspartat aminotransferaz (AST)	5-34 U/L
Gama glutamil transferaz (GGT)	9-64 U/L
Trigliserit	<150 mg/dL
Toplam kolesterol	<200 mg/dL
LDL kolesterol	<130 mg/dL
HDL kolesterol	>50 mg/dL
Toplam kolesterol/HDL kolesterol (169)	<5
CRP (C reaktif protein)	0-5 mg/L
Trombosit	173-390 10 ³ /mm ³
Yağlı karaciğer indeksi (FLI) (71, 72)	<30 ise steatoz riski düşük. 30 ila <60 ise steatoz ne göz ardı edilir ne de dışlanabilir. ≥60 ise steatoz riski yüksektir.
Fibrozis-4 skor (FIB-4) (26, 40, 74)	≤1,3 ise fibrozis olası değildir. >1,3 ila <2,67 ise belirsizdir. ≥2,67 ise muhtemelen ileri fibrozis vardır.

3.3.5 Ultrasonografi

Araştırmanın başında hastalar, Dâhiliye ve Genel Cerrahi Bölümü'nde bulunan doktorlar tarafından ultrasonografi için Manavgat Devlet Hastanesi Radyoloji Kliniği'ne yönlendirilmiştir. Aynı doktorlar tarafından hastaların, yağlı infiltrasyonun ultrasonografik görünümü derecesine göre; hafif yağlanma (grade 1), orta derecede yağlanma (grade 2) ve şiddetli yağlanma (grade 3) (76) dereceleri belirlenmiştir.

3.4 Fiziksel Aktivite

Araştırmaya katılacak olan bireylere ön görüşmede 24 saat içerisinde yaptıkları fiziksel aktiviteleri (EK 7) (162), dakika cinsinden kaydetmeleri ve beslenme tedavisine başlanılacak olan 1. haftada getirmeleri istenmiştir. Belirli aktivite türlerine göre “dinlenme”, “çok hafif aktivite”, “hafif aktivite”, “orta aktivite” ve “ağır aktivite” olarak gruplandırılan formda aktiviteler için harcanan sürelerin toplamının 24 saate (1440 dakika) eşdeğer olmasına dikkat edilmiştir. Böylece fiziksel aktivite katsayısı hesaplanarak bireylerin toplam enerji gereksinimleri hesaplanmıştır. Hastaların fiziksel aktivite düzeyleri (PAL); “sedanter veya çok hafif aktif yaşam biçimi (PAL = <1.4), hafif aktif yaşam biçimi (PAL=1.40-1.69), aktif veya orta düzeyde aktif yaşam biçimi (PAL=1.70-1.99) ve şiddetli veya ağır düzeyde aktif yaşam biçimi (PPAL=2.00-2.40)” olarak sınıflandırılmıştır (169). Araştırmaya katılan bireylerden araştırma dâhilindeki 8 hafta boyunca fiziksel aktiviteleri konusunda değişiklik yapmamaları istenmiştir.

3.5 Besin Tüketim Sıklığı ve Üç Günlük Besin Tüketim Kaydı

Hastalara ön görüşmede beslenme eğitimi verildikten sonra, hastaların besin tüketim durumunu saptamak amacıyla besin tüketim sıklığı formu (163) (EK 4) doldurulmuştur. Temel besin grupları (süt ve süt ürünleri, et, yumurta, kurubaklagiller ve yağlı tohumlar, ekmek ve tahıllar, sebze ve meyveler), şekerler, fast food yiyecekler ve içeceklerin sorgulandığı formda son bir ayda tüketilen bu yiyeceklerin “her öğün”, “her gün”, “haftada 1-2 gün”, “haftada 3-4 gün”, “haftada 5-6 gün”, “15 günde bir”,

“ayda bir” ve “tüketmez” seçenekleri ile ne sıklıkla ve ne miktarda tüketildikleri sorgulanmıştır.

Tüketilen besin miktarları “her öğün” için “3”, “her gün” için “1”, “haftada 1-2 kez” için “0,2145”, “haftada 3-4 kez” için “0,498”, “haftada 5-6 kez” için “0,7855”, “15 günde bir” için “0,067” ve “ayda bir” için “0,033” ile çarpılarak bireylerin günlük tükettikleri ortalama miktarlar hesaplanmıştır (170).

Araştırmaya katılan bireylerden ön görüşmede beslenme eğitimi verildikten sonra ve diyet müdahalesinin 4. ve 8. haftalarında 2 gün hafta içi ve 1 gün hafta sonu olmak üzere 3 günlük besin tüketimlerini besin tüketim kaydı formuna (EK 6) (163) miktarları ile birlikte yazmaları istenmiştir.

Besin tüketim sıklığı formunun doldurulması sırasında ve besin tüketim kayıtları alındıktan sonra “Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu” (171), “Standart Yemek Tarifleri” (172) ve “Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS) 8.2 tam versiyon” görselleri kullanılarak besinlerin ölçü ve miktarları ile kayıtların doğruluğu kontrol edilmiştir. Elde edilen besin tüketim sıklıkları ve besin tüketim kayıtları BEBİS programı kullanılarak analiz edilmiştir. Bireylerin enerji, makro ve mikro besin öğeleri alımları Türkiye’ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi-2022 (173) önerileri ile karşılaştırılmıştır.

3.6 Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (MEDAS)’nin Değerlendirilmesi

Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği (EK 5), Akdeniz diyetine uyumun saptanması amacıyla hastalara ön görüşmede uygulanmıştır. Hastaların zeytinyağı kullanımı ve miktarı, günlük tükettikleri sebze ve meyve porsiyonları, tereyağı ve/veya margarin, şekerli ya da tatlandırılmış içecek ve kırmızı et miktarı; kırmızı eti beyaz ete göre tercih edip etmeme durumu, haftada tüketilen şarap, bakliyat, balık/deniz ürünü, işlenmiş tatlı ya da hamur işi (ev yapımı olmayan), kuru yemiş ve zeytinyağlı sosların kullanımı sorgulanmıştır. 14 sorudan oluşan ölçekte hastalar verdikleri cevaplara göre her bir sorudan 1 veya 0 puan almış ve toplam aldıkları puana göre değerlendirilmiştir.

Toplam puanı ≥ 7 olan hastaların Akdeniz diyetine kabul edilebilir derece uyumunun olduğu, ≥ 9 olan hastaların ise Akdeniz diyetine sıkı uyumunun olduğu kabul edilmiştir (162).

3.7 Tıbbi Beslenme Müdahalesinin Planlanması

Bireylerin antropometrik ölçümleri alınıp, vücut analizi yapıldıktan sonra Mifflin St. Jeor denklemi (166, 174) ile dinlenme metabolik hızları (DMH) hesaplanmış ve 24 saatlik fiziksel aktivite kaydından yararlanılarak bulunan fiziksel aktivite katsayısı ile birlikte toplam enerji gereksinimleri hesaplanmıştır. EASL, AASL ve Asya-Pasifik Rehberlerinde, hastalara uygulanan Akdeniz diyeti müdahalelerinde, hastaların toplam enerji gereksinimlerinden 500-1000 kalori enerji azaltılması gerektiği önerilmektedir (9). Bu nedenle araştırmada tıbbi beslenme müdahalesinden önce her bir hastanın toplam enerji gereksiniminden 500 kalori enerji azaltılmıştır.

Mifflin St. Jeor denklemi;

- Kadın DMH: $10(\text{vücut ağırlığı (kg)}) + 6.25(\text{boy uzunluğu (cm)}) - 5(\text{yaş (yıl)}) - 161$
- Erkek DMH: $10(\text{vücut ağırlığı (kg)}) + 6.25(\text{boy uzunluğu (cm)}) - 5(\text{yaş (yıl)}) + 5$ (166).

Daha sonra aşağıda makro besin ögeleri dağılımı belirtilen tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyetini hastalar bulunduğu gruplara bağlı olarak 8 hafta uygulamıştır. 8 hafta boyunca her hafta danışmanlık merkezinde yüz yüze görüşülen hastalardan uyguladıkları beslenme planları ile ilgili geri bildirimler alınmış ve bulundukları gruplara göre düzenlemeler yapılmıştır.

Tipik Akdeniz diyeti: %40-45 karbonhidrat, %15-20 protein ve %35-40 yağ,

Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti: $\leq$ %35 karbonhidrat, %15-20 protein ve $>$ %45 yağ,

Düşük yağlı Akdeniz diyeti: $\geq$ %55 karbonhidrat, %15-20 protein ve %20-25 yağ.

Tüm diyet tiplerinde doymuş yağdan alınan enerjinin %10'dan daha az olmasına dikkat edilmiş olup, tüm hastalara özellikle zeytinyağı, zeytin, kuru yemiş, balık, yoğurt, sebze ve meyve gibi yiyeceklerin porsiyonları ve tüketim sıklıkları Akdeniz diyeti piramidine uygun olarak verilmiştir. Her gün en az 3 porsiyon sebze, 2-4 porsiyon meyve ve haftada 2 kez balık tüketimine özen gösterilmiştir. Diğer besin grupları; Akdeniz diyet piramidi, hastanın alması gereken enerji ve dâhil olduğu gruba göre düzenlenmiştir (102). Karıştırıcı faktör olmaması açısından hastaların öğün düzeni 3 ana öğün ve 2-3 ara öğün şeklinde belirlenmiştir.

Bireylere ön görüşmede non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile birlikte karaciğer için zararlı besinler, porsiyon ölçüleri, değişimler, etiket okuma, glisemik indeks ve glisemik yük, mevsimine ve ayına uygun olan yiyecekler gibi konularda bilgi verilmiştir.

Hastalara uygulanan tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti listeleri benzer enerji ve besin grupları örnekleri ile Tablo 9, Tablo 10 ve Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 9. 2000 kalorilik tipik Akdeniz diyet örneği

Kahvaltı	1 su bardağı az yağlı süt (şekersiz – 200 ml) 2 parmak kalınlığında az yağlı beyaz peynir (30 gr) 10 tane yeşil zeytin (40 gr) 1 büyük boy domates (180 gr - kabuklu) 1 orta boy salatalık (120 gr - kabuklu) 35 gr maydanoz (200 ml'lik su bardağını dolduracak şekilde) 3 ince dilim tam buğday unundan yapılmış ekmek (esmer ekmek – 75 gr) 2 avuç vişne/kiraz (100 gr – yaklaşık 25 tane)
Öğle	Fırında/yağsız tavada 150 gr somon Salata (1 orta boy domates (110 gr), 1 küçük boy havuç (30 gr), 5 yaprak marul (50 gr), 2 tatlı kaşığı zeytinyağı (8 gr), 2 yemek kaşığı limon suyu (10 ml), 1 tatlı kaşığı elma sirkesi (5 ml)) Yeşil mercimekli bulgur pilavı (3 yemek kaşığı bulgur (60 gr), 1 silme yemek kaşığı yeşil mercimek (15 gr), yarım orta boy domates (55 gr), 1 yemek kaşığı zeytinyağı (12 gr)) (Pişmiş hali: yaklaşık 10 yemek kaşığı)

Tablo 9. 2000 kalorilik tipik Akdeniz diyet örneği (devam)

Ara öğün	2 tane ceviz içi (10 gr) ve 6 tane çiğ badem (12 gr) 1 küçük boy şeftali (175 gr - kabuklu)
Akşam	Zeytinyağlı ıspanak yemeği (300 gr ıspanak, 1 yemek kaşığı kuru soğan (20 gr), yarım orta boy domates (55 gr), 1 çay kaşığı domates salçası (6 gr), 1 yemek kaşığı zeytinyağı (12 gr)) 1 orta boy kase yarım yağlı yoğurt (200 gr /1 orta boy su bardağının 4/5'i kadar) 5 yaprak marul (50 gr), 1 orta boy havuç (60 gr), 1 tatlı kaşığı zeytinyağı (4 gr) 3 ince dilim tam buğday unundan yapılmış ekmek (esmer ekmek – 75 gr)
Ara öğün	1 orta boy nektarin (145 gr - kabuklu)

Tablo 10. 2000 kalorilik düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti örneği

Kahvaltı	1 su bardağı az yağlı süt (şekersiz – 200 ml) 2 parmak kalınlığında az yağlı beyaz peynir (30 gr) 10 tane yeşil zeytin (40 gr) 1 büyük boy domates (180 gr - kabuklu) 1 orta boy salatalık (120 gr - kabuklu) 10 gr maydanoz (1 çay bardağını dolduracak şekilde) 2 ince dilim tam buğday unundan yapılmış ekmek (esmer ekmek – 50 gr) 3 orta boy kayısı (120 gr)
Öğle	Fırında/yağsız tavada 100 gr somon Salata (1 büyük boy domates (180 gr), 1 orta boy havuç (60 gr), 5 yaprak marul (50 gr), 2 yemek kaşığı zeytinyağı (24 gr), 2 yemek kaşığı limon suyu (10 ml), 1 tatlı kaşığı elma sirkesi (5 ml)) Domatesli makarna (60 gr tam buğday unundan makarna, yarım orta boy domates (55 gr), 1 yemek kaşığı zeytinyağı (12 gr)) (Yalnızca makarnanın pişmiş hali 9 yemek kaşığı olmalı)
Ara öğün	2 tane ceviz içi (10 gr) ve 6 tane çiğ badem (12 gr) 1 küçük boy şeftali (175 gr - kabuklu)
Akşam	Zeytinyağlı ıspanak yemeği (300 gr ıspanak, 1 yemek kaşığı kuru soğan (20 gr), yarım orta boy domates (55 gr), 1 çay kaşığı domates salçası (6 gr), 2 yemek kaşığı zeytinyağı (24 gr)) 1 orta boy kase yarım yağlı yoğurt (200 gr /1 orta boy su bardağının 4/5'i kadar) 1 orta boy domates (80 gr), 6 yaprak marul (60 gr), 1 orta boy havuç (60 gr), 1 tatlı kaşığı zeytinyağı (4 gr) 2 ince dilim tam buğday unundan yapılmış ekmek (esmer ekmek – 50 gr)
Ara öğün	1 orta boy armut (100 gr - kabuklu)

Tablo 11. 2000 kalorilik düşük yağlı Akdeniz diyeti örneği

Kahvaltı	3/4 su bardağı yağsız süt (şekersiz – 150 ml) 2 yemek kaşığı çok tepeleme yağsız lor peyniri (60 gr) 5 tane yeşil zeytin (20 gr) 1 büyük boy domates (180 gr - kabuklu) 1 büyük boy salatalık (180 gr - kabuklu) 35 gr maydanoz (200 ml’lik su bardağını dolduracak şekilde) 4 ince dilim tam buğday unundan yapılmış ekmek (esmer ekmek – 100 gr) 2 avuç vişne/kiraz (100 gr – yaklaşık 25 tane)
Öğle	Fırında/yağsız tavada 60 gr somon Salata (1 orta boy domates (110 gr), 1 orta boy havuç (60 gr), 7 yaprak marul (70 gr), 2 tatlı kaşığı zeytinyağı (8 gr), 2 yemek kaşığı limon suyu (10 ml), 1 tatlı kaşığı elma sirkesi (5 ml)) Nohutlu bulgur pilavı (4.5 yemek kaşığı bulgur (90 gr), 2 yemek kaşığı kuru nohut (30 gr), 2 tatlı kaşığı zeytinyağı (8 gr))
Ara öğün	6 tane çiğ fındık (12 gr) 1 küçük boy şeftali (175 gr) ve 1 orta boy elma (150 gr - kabuklu)
Akşam	Zeytinyağlı ıspanak yemeği (300 gr ıspanak, 2 yemek kaşığı kuru soğan (40 gr), 1 küçük boy domates (85 gr), 1 çay kaşığı domates salçası (6 gr), 1 yemek kaşığı zeytinyağı (12 gr)) 4 tepeleme yemek kaşığı yarım yağlı yoğurt (150 gr) 1 büyük boy domates (180 gr), 1 orta boy salatalık (120 gr), 5 yaprak marul (50 gr), 1 orta boy havuç (60 gr), 35 gr maydanoz, 1 tatlı kaşığı zeytinyağı (4 gr) 4 ince dilim tam buğday unundan yapılmış ekmek (esmer ekmek – 100 gr)
Ara öğün	1 büyük boy nektarin (200 gr - kabuklu)

3.8 Verilerin İstatistiksel Değerlendirmesi

Tüm veriler, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 programına kaydedilerek analiz edilmiştir. Verilerin analizi için ilk olarak hangi testlerin (parametrik/nonparametrik testler) uygulanacağına karar vermek adına karşılanması gereken varsayımlar test edilmiştir. Dağılımın normalliğine karar vermek için Shapiro-Wilk test, normal dağılımın diğer varsayımları olan basıklık ve çarpıklık değerleri ile histogram grafiğinden yararlanılmıştır. Bağımsız iki grup karşılaştırmasında t-test (Independent sample t-test), ilişkili iki sayısal değişken arası farklılığın analizi için bağımlı örneklem t test (Paired sample t test) kullanılmıştır. İki den fazla bağımsız grup karşılaştırmasında tek yönlü varyans analizi (One Way Anova) ve farkın kaynağının belirlenmesinde çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey testi kullanılmıştır. Kategorik

bağımsız değişkenler arası ilişkide ki kare ve Fisher's Exact test, bağımlı kategorik değişkenler arası ilişkide McNemar test uygulanmıştır. Sayısal değişkenler arası ilişki incelemesi için Pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Elde edilen değerlerin anlamlı olup olmadığı $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

3.9 Araştırmanın Güçlü Yanları ve Sınırlılıkları

Bu araştırma, NAYKH ve insülin direnci olan obez bireylerde üç farklı makro besin ögesine sahip Akdeniz diyetinin biyokimyasal parametreler ve yağlı karaciğer indeksi üzerine etkisini inceleyen ilk klinik araştırmadır. Araştırmaya katılan tüm bireyler ile araştırmacının beslenme danışmanlığı ofisinde her hafta yüz yüze görüşülerek beslenme listelerinin hazırlanması, vücut kompozisyonlarının alınması, araştırmanın başı, ortası ve sonunda üç günlük besin tüketim kayıtlarının alınması ile diyet uyumlarının değerlendirilmesi araştırmanın güçlü yanları olarak gösterilebilir.

Manavgat ilçesinde yaşayan bireylerin coğrafi özelliği ve beslenme kültürüne bağlı olarak araştırmanın başlangıcında da daha çok zeytinyağı ve tereyağı tüketmeleri, müdahale döneminde alınan tekli doymamış yağ asidi farkından kaynaklanacak olan korelasyonların net ortaya çıkmasını engelleyebileceği düşünülmektedir. Araştırma sonunda ultrasonografi ile hastaların NAYKH derecesinin belirlenememesi ve müdahale süresinin kısa olması çalışmanın sınırlılıkları arasındadır.

4 BULGULAR

4.1 Bireylerin Genel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tablo 12. Bireylerin gruplara göre genel özelliklerinin dağılımı

	Tipik Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21)	
	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet						
Kadın	14	66,67	13	61,90	11	52,38
Erkek	7	33,33	8	38,10	10	47,62
Medeni durum						
Evli	14	66,67	17	80,95	12	57,14
Bekâr	7	33,33	4	19,05	9	42,86
Eğitim durumu						
Ortaokul	2	9,52	4	19,05	5	23,81
Lise	8	38,10	5	23,81	7	33,33
Yüksekokul/üniversite	9	42,86	7	33,33	6	28,57
Yüksek lisans ve üstü	2	9,52	5	23,81	3	14,29
Meslek						
Ev hanımı	7	33,33	4	19,05	6	28,57
Serbest meslek	8	38,10	7	33,33	9	42,86
İşçi	0	0,00	1	4,76	0	0,00
Memur	4	19,05	8	38,10	5	23,81
Emekli	1	4,76	1	4,76	0	0,00
Öğrenci	1	4,76	0	0,00	1	4,76
Yaş (yıl)						
$\bar{X} \pm Ss$	39,48 $\pm$ 9,17		39,71 $\pm$ 10,34		38,62 $\pm$ 9,39	

$\bar{x}$: Ortalama, Ss: Standart sapma

Araştırmaya katılan bireylerin gruplara göre genel özelliklerinin dağılımı Tablo 12’de verilmiştir. Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %66,67’sinin kadın, %33,33’ünün erkek, %66,67’sinin evli, %33,33’ünün bekâr olduğu görülmüştür. Bireylerin %9,52’sinin ortaokul, %38,10’unun lise, %42,86’sının yüksekokul veya üniversite ve %9,52’ sinin yüksek lisans ve üstünden mezunu olduğu; %33,33’ünün ev hanımı, %38,10’unun serbest meslek olarak çalıştığı, %19,05’inin memur, %4,76’sının emekli ve %4,76’sının öğrenci olduğu görülmektedir. Gruptaki bireylerin yaş ortalaması 39,48 $\pm$ 9,17 yıldır.

Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %61,90’ının kadın, %38,10’unun erkek; %80,95’inin evli, %19,05’inin bekâr olduğu; %19,05’inin

ortaokul, %23,81'inin lise, %33,33'ünün yüksekokul veya üniversite ve %23,81'inin yüksek lisans ve üstünden mezunu olduğu belirlenmiştir. Bireylerin %19,05'inin ev hanımı, %33,33'ünün serbest meslek olarak çalıştığı, %4,76'sının işçi, %38,10'unun memur ve %4,76'sının emekli olduğu tespit edilmiştir. Gruptaki bireylerin yaş ortalaması 39,71±10,34 yıldır.

Düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %52,38'inin kadın, %47,62'sinin erkek; %57,14'ünün evli, %42,86'sının bekâr olduğu; %23,81'inin ortaokul, %33,33'ünün lise, %28,57'sinin yüksekokul veya üniversite ve %14,29'unun yüksek lisans ve üstünden mezunu olduğu saptanmıştır. Gruptaki bireylerin %28,57'sinin ev hanımı, %42,86'sının serbest meslek olarak çalıştığı, %23,81'inin memur ve %4,76'sının öğrenci olduğu belirlenmiş olup grubun yaş ortalaması 38,62±9,39 yıldır.

4.2 Bireylerin Sağlık Durumuna İlişkin Bazı Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tablo 13. Bireylerin gruplara göre NAYKH durumuna ilişkin özelliklerinin dağılımı

	Tipik Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21)	
	n	%	n	%	n	%
NAYKH derecesi						
Grade 1	14	66,67	14	66,67	14	66,67
Grade 2	7	33,33	7	33,33	7	33,33
NAYKH semptom varlığı						
Hayır	14	66,67	11	52,38	15	71,43
Evet	7	33,33	10	47,62	6	28,57
Semptom						
Halsizlik	0	0,00	3	30	0	0,00
Üst kadranda ağrı	5	71,43	6	60	6	100
Üst kadranda şişlik	2	28,57	1	10	0	0,00

Bireylerin gruplara göre NAYKH durumuna ilişkin özelliklerinin dağılımı Tablo 13'te verilmiştir. Her üç grubun %66,67'sinin karaciğer yağlanması derecesi grade 1, %33,33'ünün grade 2 olduğu görülmüştür. Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %33,33'ünde, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %47,62'sinde ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %28,57'sinde

NAYKH'na bağlı semptom görülmektedir. Semptomlar arasında halsizlik, üst kadranda ağrı ve şişlik bulunmaktadır.

Tablo 14. Bireylerin gruplara göre sağlık durumuna ilişkin özelliklerinin dağılımı

	Tipik Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21)	
	n	%	n	%	n	%
NAYKH dışı hastalık durumu						
Evet	15	71,43	15	71,43	13	61,90
Hayır	6	28,57	6	28,57	8	38,10
Kalp damar hastalıkları						
Evet	4	19,05	7	33,33	4	19,05
Hayır	17	80,92	14	67,67	17	80,95
Hipertansiyon						
Evet	3	14,29	3	14,29	2	9,52
Hayır	18	85,71	18	85,71	19	90,48
Depresyon/anksiyete						
Evet	0	0,00	3	14,29	2	9,52
Hayır	21	100,00	18	85,71	19	90,48
Reflü/ülser/gastrit						
Evet	5	23,81	3	14,29	5	23,81
Hayır	16	76,19	18	85,71	16	76,19
PKOS						
Evet	0	0,00	0	0,00	2	9,52
Hayır	21	100,00	21	100,00	19	90,48
Diğer hastalık adı						
Ankilozan spondilit	1	20	0	0,00	0	0,00
Fibromiyalji	1	20	0	0,00	0	0,00
Mesane darlığı	0	0,00	1	100	0	0,00
Mide fıtığı	1	20	0	0,00	0	0,00
Panik atak	1	20	0	0,00	0	0,00
Sedef hastalığı	1	20	0	0,00	0	0,00
İlaç kullanımı						
Hayır	12	57,14	14	66,67	13	61,90
Evet	9	42,86	7	33,33	8	38,10
Vitamin mineral takviyesi						
Evet	14	66,67	11	52,38	10	47,62
Hayır	7	33,33	10	47,62	11	52,38
Geçmişte probiyotik kullanımı						
Evet	6	28,57	5	23,81	6	28,57
Hayır	15	71,43	16	76,19	15	71,43
Probiyotik kullanım sıklığı						
Yılda 1 kere	3	50	3	40	3	50,00
Yılda 2 kere	3	50	2	60	3	50,00
Diyet geçmişi						
Hiç yapmadım	7	33,33	4	19,05	7	33,33
1-3 kez yaptım	6	28,57	12	57,14	6	28,57
4-7 kez yaptım	3	14,29	3	14,29	2	9,52
8'den fazla yaptım	3	14,29	1	4,76	4	19,05
Her zaman yapıyorum	2	9,52	1	4,76	2	9,52

Tablo 14. Bireylerin gruplara göre sağlık durumuna ilişkin özelliklerinin dağılımı (devam)

	Tipik Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21)	
	n	%	n	%	n	%
Diyet kaynağı						
Diyetisyen	8	57,14	10	58,82	5	35,71
Doktor	0	0,00	2	11,76	2	14,29
Arkadaş veya tanıdık programı/önerisi	1	7,14	0	0,00	2	14,29
Televizyon/internet/dergi	5	35,71	5	29,41	5	35,71
Sigara kullanımı						
Hayır, hiç içmedim	5	23,81	10	47,62	9	42,86
İçtim, bıraktım	11	52,38	5	23,81	6	28,57
Evet, halen içiyorum	5	23,81	6	28,57	6	28,57
($X^2=4,68$; $p=0,32$)						
Sigara (adet/gün)	2,66±6,00		4,61±6,00		4,36±6,41	
($F=1,046$; $p=0,10$)						

$\bar{x}$: Ortalama, Ss: Standart sapma, X^2 : Ki Kare test; F: One Way Anova, PKOS: Polikistik over sendromu.

Bireylerin gruplara göre sağlık durumlarına ilişkin özelliklerinin dağılımı Tablo 14'te verilmiştir. Tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %71,43'ünün, düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %61,90'mının NAYKH dışında hastalık tanısı bulunmaktadır. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %19,05'inde kalp damar hastalıkları, %14,29'unda hipertansiyon, %23,81'inde reflü/ülser/gastrit bulunmaktayken bunların dışında ankilozan spondilit, fibromiyalji, mide fıtığı, panik atak ve sedef hastalığı olan 1'er kişi bulunmaktadır. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %33,33'ünde kalp damar hastalıkları, %14,29'unda hipertansiyon, %14,29'unda depresyon/anksiyete, %14,29'unda reflü/ülser/gastrit bulunmaktayken bunların dışında 1 kişide mesane darlığı bulunmaktadır. Düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %19,05'inde kalp damar hastalıkları, %9,52'sinde hipertansiyon, %9,52'sinde depresyon/anksiyete, %23,81'inde reflü/ülser/gastrit, %9,52'sinde polikistik over sendromu bulunmaktadır. Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %42,86'sı, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %33,33'ü ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %38,10'u ilaç kullanmaktadır. Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %66,67'si, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %52,38'i ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin

%47,62'si vitamin/mineral takviyesi almaktayken grupların sırasıyla %28,57'si, %23,81'i ve %28,57'si probiyotik takviyesi almıştır (bireyler araştırmadan en az 3 ay önce probiyotik kullanımını bırakmıştır).

Bireylerin gruplara göre geçmişte diyet uygulama durumuna ilişkin bilgilerine bakıldığında, tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %66,67'si daha önce diyet yapmıştır ve diyet deneyimi olan bireylerin %57,14'ü diyetisyen kontrolünde, %7,14'ü arkadaş veya tanıdığı birinin programı/önerisi ile ve %35,71'i televizyon, internet, dergi aracılığı ile diyet uyguladığını bildirmiştir. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %80,95'inin daha önce diyet yaptığı ve diyet deneyimi olan bireylerin %58,82'sinin diyetisyen kontrolünde, %11,76'sının doktor ile ve %29,41'inin televizyon, internet, dergi aracılığı ile diyet uyguladığı saptanmıştır. Düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin ise %66,67'si daha önce diyet yapmıştır ve diyet deneyimi olan bireylerin %35,71'inin diyetisyen kontrolünde, %14,29'unun doktor kontrolünde, %14,29'unun arkadaş veya tanıdığı birinin programı/önerisi ile ve %35,71'inin televizyon, internet, dergi aracılığı ile diyet uyguladığı not edilmiştir.

Bireylerin gruplara göre sigara kullanım dağılımı incelendiğinde, tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %23,81'inin hiç sigara içmediği, %52,38'inin içip bıraktığı ve %23,81'inin halen sigara kullandığı; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %47,62'sinin hiç sigara içmediği, %23,81'inin içip bıraktığı ve %28,57'sinin halen sigara kullandığı; düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %47,56'sının hiç sigara içmediği, %28,57'sinin içip bıraktığı ve %28,57'sinin halen sigara kullandığı tespit edilmiştir. Sigara kullanımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p>0,05$). Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireyler günde ortalama $2,66\pm 6,00$ tane, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireyler $4,61\pm 6,00$ tane ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireyler $4,36\pm 6,41$ tane sigara içmektedir. Günlük içilen sigara miktarı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

4.3 Bireylerin Fiziksel Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Tablo 15. Bireylerin gruplara göre haftalık fiziksel aktivite durumlarının dağılımı

	Tipik Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21)	
	n	%	n	%	n	%
Fiziksel aktivite						
Evet	9	42,86	8	38,10	8	38,10
Hayır	12	57,14	13	61,90	13	61,90
Fiziksel aktivite türü						
Bisiklet sürme	0	0,00	2	25,00	1	12,50
Kardio	0	0,00	0	0,00	1	12,50
Masa tenisi	0	0,00	1	12,5	0	0,00
Pilates	2	22,22	0	0,00	0	0,00
Tenis	0	0,00	1	12,5	0	0,00
Yürüyüş	7	77,78	4	50	6	75,00
Fiziksel aktivite süresi (dakika/hafta)						
$\bar{X} \pm Ss$	168,13 $\pm$ 17,72		171,25 $\pm$ 44,22		163,33 $\pm$ 20,46	

$\bar{x}$: Ortalama, Ss: Standart sapma

Bireylerin gruplara göre fiziksel aktivite durumları ile ilgili bilgiler Tablo 15’te verilmiştir. Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %42,86’sının, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %38,10’unun düzenli fiziksel aktivite yaptığı (>150 dakika/hafta) görülmüştür. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki düzenli fiziksel aktivite yapan bireylerin %22,22’si pilates, %77,78’si yürüyüş yapmaktadır ve fiziksel aktivite süresinin ortalaması 168,13 $\pm$ 17,72 dakika/hafta olduğu saptanmıştır. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki düzenli fiziksel aktivite yapan bireylerin %25’i bisiklet sürmekte, %12,5’i masa tenisi, %12,5’i tenis oynamakta, %50’si yürüyüş yapmaktadır. Fiziksel aktivite süresi ortalaması 171,25 $\pm$ 44,22 dakika/haftadır. Düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki düzenli fiziksel aktivite yapan bireylerin %12,50’i bisiklet sürmekte, %12,50’i kardio yapmakta, %75,00’i yürüyüş yapmaktadır ve fiziksel aktivite süresi haftada ortalama 163,33 $\pm$ 20,46 dakikadır.

Tablo 16. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcındaki fiziksel aktivite düzeyleri

	Tipik Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21)		İstatistik Test
	n	%	n	%	n	%	
PAL sınıflaması							
PAL<1,4 (çok hafif aktivite)	16	76,19	10	47,62	16	76,19	X ² =5,14 p=0,07
PAL=1,4-1,69 (hafif aktivite)	5	23,81	11	52,38	5	23,81	
PAL							
$\bar{X} \pm Ss$	1,38±0,05		1,41±0,07		1,38±0,05		F=1,75 p=0,18

$\bar{x}$: Ortalama, Ss: Standart sapma, X²: Ki Kare test, F: One Way Anova.

Bireylerin gruplara göre araştırmanın başlangıcında fiziksel aktivite düzeyleri (PAL) ile ilgili bilgiler Tablo 16’da verilmiştir. Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %76,19’u çok hafif aktif, %23,81’i hafif aktif; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %47,62’si çok hafif aktif, %52,38’i hafif aktif ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %76,19’u çok hafif aktif, %23,81’i hafif aktiftir. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin ortalama PAL değeri 1,38±0,05; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin ortalama PAL değeri 1,41±0,07; düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin ortalama PAL değeri 1,38±0,05’dir ve gruplar arasında PAL değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

4.4 Bireylerin Genel Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Tablo 17. Araştırmanın başlangıcında bireylerin gruplara göre öğün tüketim durumlarının dağılımı

	Tipik Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21)	
	$\bar{X} \pm Ss$		$\bar{X} \pm Ss$		$\bar{X} \pm Ss$	
Ana öğün sayısı	2,52±0,51		2,67±0,48		2,67±0,48	
Ara öğün sayısı	2,90±1,22		2,43±1,29		2,81±1,08	
	n	%	n	%	n	%
Öğün atlama						
Hayır	5	23,81	4	19,05	5	23,81
Evet	7	33,33	12	57,14	11	52,38
Bazen	9	42,86	5	23,81	5	23,81

Tablo 17. Araştırmanın başlangıcında bireylerin gruplara göre öğün tüketim durumlarının dağılımı (devam)

	Tipik Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21)	
		$\bar{X} \pm Ss$		$\bar{X} \pm Ss$		$\bar{X} \pm Ss$
En sık atlanılan öğün						
Sabah	3	18,75	6	35,29	5	31,25
Kuşluk	4	25,00	4	23,53	2	12,50
Öğle	5	31,25	6	35,29	8	50,00
İkinci	1	6,25	1	5,88	1	6,25
Akşam	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Gece	3	18,75	0	0,00	0	0,00
Öğün atlama nedeni						
Zaman yetersizliği	1	6,25	4	23,53	3	18,75
Canı istemiyor/iştahsız	3	18,75	4	23,53	2	12,50
Sabahları geç kalkıyor	0	0,00	3	17,65	0	0,00
Hazırlanmadığı için	1	6,25	1	5,88	1	6,25
Kilo almamak için	1	6,25	1	5,88	3	18,75
Alışkanlığı yok	8	50,00	4	23,53	7	43,75
Sağlık problemleri, rahatsızlık hissi	2	12,50	0	0,00	0	0,00
Kahvaltı yeri						
Ev	21	100,00	21	100,00	21	100,00
Öğle yemeği yeri						
Ev	8	72,73	9	60,00	9	64,29
Fast food restoran	2	18,18	0	0,00	2	14,29
Lokanta	0	0,00	4	26,67	3	21,43
Yemekhane	1	9,09	2	13,33	0	0,00
Akşam yemeği yeri						
Ev	21	100,00	21	100,00	21	100,00
Yemek yeme hızı						
15 dakikadan az	14	66,67	14	66,67	12	57,14
15-30 dakika arasında	7	33,33	7	33,33	8	38,10
30 dakikadan fazla	0	0,00	0	0,00	1	4,76

$\bar{x}$: Ortalama, Ss: Standart sapma

Tablo 17’de bireylerin gruplara göre öğün tüketim durumlarının dağılımı gösterilmiştir. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin günde ortalama $2,52 \pm 0,51$ ana öğün, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin günde ortalama $2,67 \pm 0,48$ ana öğün tükettikleri görülmektedir. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %33,33’ünün her zaman, %42,86’sının bazen öğün atladığı, en sık atlanan öğünün öğle öğünü (%31,25) olduğu ve öğün atlama nedeninin genellikle alışkanlıklarının olmamasından kaynaklandığı görülmektedir. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %57,14’ünün her zaman, %23,81’inin bazen öğün atladığı, en sık atlanan öğünün öğle (%35,29) ve sabah öğünü (%35,29) olduğu ve öğün atlama nedeninin zaman

yetersizliğinden, iştahsız olmalarından ve alışkanlıklarının olmamasından kaynaklandığı not edilmiştir. Düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %52,38'inin her zaman, %23,81'inin bazen öğün atladığı, en sık atlanan öğünün öğle öğünü (%50,00) olduğu ve öğün atlama nedeninin daha çok alışkanlıklarının olmamasından kaynaklandığı saptanmıştır.

Araştırmanın başlangıcında her 3 gruptaki bireyler, kahvaltılarını ve akşam yemeklerini evde tüketmektedir. Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %18,18'i fast food restoranında, %9,09'u yemekhanede öğle öğününü tüketirken, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %26,67'si lokantada, %13,33'ü yemekhanede, düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %14,29'u fast food restoranında, %21,43'ü lokantada öğle öğününü tüketmektedir.

Tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %66,67'si, düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %57,14'ü 15 dakikadan daha kısa sürede yemek yeme hızına sahiptir.

Tablo 18. Araştırmanın başlangıcında bireylerin gruplara göre dışarıda yemek yeme, paketli ürün ve şekerli/asitli içecek tüketme, kullanılan yağ türü ve su tüketim durumlarının dağılımı

	Tipik Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21)		İstatistik Test
	n	%	n	%	n	%	
Dışarıda yemek yeme sıklığı							
Hiç	1	4,76	0	0,00	1	4,76	Monte Carlo= 0,73 p=0,72
Her gün	2	9,52	1	4,76	5	23,81	
Haftada 1-2 kez	5	23,81	6	28,57	3	14,29	
Haftada 3-4 kez	2	9,52	5	23,81	1	4,76	
İki haftada bir	3	14,29	3	14,29	3	14,29	
Ayda 1 kez	5	23,81	3	14,29	5	23,81	
Yılda 1-2 kez	3	14,29	3	14,29	3	14,29	
Çikolata/bisküvi yeme sıklığı							
Hiç	0	0,00	0	0,00	1	4,76	*X²=4,27 p=0,92
Her gün	7	33,33	7	33,33	5	23,81	
Haftada 1-2 kez	2	9,52	2	9,52	3	14,29	
Haftada 3-4 kez	7	33,33	8	38,10	8	38,10	

Tablo 18. Araştırmanın başlangıcında bireylerin gruplara göre dışarıda yemek yeme, paketli ürün ve şekerli/asitli içecek tüketme, kullanılan yağ türü ve su tüketim durumlarının dağılımı (devam)

	Tipik Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21)		İstatistik Test
	n	%	n	%	n	%	
İki haftada bir	2	9,52	2	9,52	3	14,29	
Ayda 1 kez	3	14,29	2	9,52	1	4,76	
Şekerli/asitli içecek tüketim sıklığı							
Hiç	5	23,81	2	9,52	5	23,81	Monte Carlo= 15,77 p=0,21
Her gün	2	9,52	3	14,29	7	33,33	
Haftada 1-2 kez	5	23,81	3	14,29	2	9,52	
Haftada 3-4 kez	3	14,29	7	33,33	1	4,76	
İki haftada bir	3	14,29	3	14,29	1	4,76	
Ayda 1 kez	1	4,76	3	14,29	3	14,29	
Yılda 1-2 kez	2	9,52	0	0,00	2	9,52	
Yemekte en sık kullanılan yağ							
Tereyağı	0	0,00	0	0,00	1	4,76	Monte Carlo= 3,64 p=0,84
Ayçiçek yağı	5	23,81	3	14,29	5	23,81	
Mısırözü yağı	1	4,76	1	4,76	2	9,52	
Zeytinyağı	15	71,43	17	80,95	13	61,90	
Su tüketimi							
$\bar{X} \pm Ss$	2,37±0,96		2,65±3,02		2,31±0,98		F=0,19 p=0,83

x: Ortalama, Ss: Standart sapma, X²: Ki Kare Test, F: One Way Anova, * Fisher's Excet test.

Tablo 18'de araştırmanın başlangıcında bireylerin gruplara göre dışarıda yemek yeme, paketli ürün ve şekerli/asitli içecek tüketme, kullandıkları yağ türü ve su tüketim durumlarının dağılımı verilmiştir. Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %9,52'si her gün, %23,81'i haftada 1-2 kez, %23,81'i ayda 1 kez dışarıda yemek yerken; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %28,57'si haftada 1-2 kez, %23,81'i haftada 3-4 kez; düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %23,81'i her gün ve %14,29'u haftada 1-2 kez dışarıda yemek yemektedir. Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %33,33'ü her gün çikolata/bisküvi tüketirken %9,52'si her gün şekerli/asitli içecek tüketmektedir. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %33,33'ünün her gün çikolata/bisküvi, %14,29'unun her gün şekerli/asitli içecek tükettiği görülmüştür. Düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %23,81'inin her gün çikolata/bisküvi, %33,33'ünün her gün şekerli/asitli içecek tükettiği saptanmıştır. Gruplarda en sık kullanılan yağ türü zeytinyağıdır. Dışarıda yemek yeme, çikolata/bisküvi tüketim sıklığı, şekerli/asitli içecek tüketim sıklığı ve

kullanılan yağ türü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Tipik Akdeniz diyeti grubunda günde ortalama su tüketimi $2,37\pm0,96$ litre, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda ortalama $2,65\pm3,02$ litre, düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda ortalama $2,31\pm0,98$ litredir ve gruplar arasında ortalama su tüketimine ilişkin istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 19. Araştırmanın başlangıcında bireylerin gruplara göre en çok tükettikleri besinlerin dağılımı

En Çok Tüketilen Besinler	Tipik Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21)	
	n	%	n	%	n	%
Kırmızı et/tavuk/balık						
Evet	16	76,19	16	76,19	14	66,67
Hayır	5	23,81	5	23,81	7	33,33
Etli sebze yemekleri						
Evet	8	38,10	7	33,33	6	28,57
Hayır	13	61,90	14	66,67	15	71,43
Zeytinyağlı sebze yemekleri						
Evet	10	47,62	12	57,14	10	47,62
Hayır	11	52,38	9	42,86	11	52,38
Etli kurubaklagil yemekleri						
Evet	6	28,57	9	42,86	5	23,81
Hayır	15	71,43	12	57,14	16	76,19
Zeytinyağlı kurubaklagil yemekleri						
Evet	4	19,05	1	4,76	1	4,76
Hayır	17	80,95	20	95,24	20	95,24
Pilav/makarna/mantı/börek						
Evet	12	57,14	13	61,90	16	76,19
Hayır	9	42,86	8	38,10	5	23,81
Hamburger tarzı fast food yiyecek						
Evet	3	14,29	2	9,52	3	14,29
Hayır	18	85,71	19	90,48	18	85,71
Patates kızartması						
Evet	0	0,00	0	0,00	3	14,29
Hayır	21	100,00	21	100,00	18	85,71
Salatalar						
Evet	4	19,05	3	14,29	5	23,81
Hayır	17	80,95	18	85,71	16	76,19

Araştırmanın başlangıcında bireylerin gruplara göre en çok tükettikleri besinlerin dağılımı Tablo 19’da görülmektedir. Bireylere en çok tükettikleri 3 yemek türü

sorulmuştur. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %76,19'u kırmızı et/tavuk/balık, %57,14'ü pilav/makarna/mantı/börek, %47,62'si zeytinyağlı sebze yemeklerini; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %76,19'u kırmızı et/tavuk/balık, %61,90'ı pilav/makarna/mantı/börek, %57,14'ü zeytinyağlı sebze yemeklerini tercih ederken; düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %76,19'unun pilav/makarna/mantı/börek, %66,67'sinin kırmızı et/tavuk/balık, %47,62'sinin zeytinyağlı sebze yemeklerini tercih ettiği görülmüştür.

4.5 Bireylerin Akdeniz Diyetine Uyumunun Değerlendirilmesi

Tablo 20. Araştırmanın başlangıcında gruplara göre Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (MEDAS)'nin puan ortalamaları ve dağılımları

	Tipik Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21)		Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21)		İstatistik Test
	n	%	n	%	n	%	
MEDAS sınıflaması							
Zayıf uyum (≤ 6 puan)	14	66,67	16	76,19	19	90,48	$X^2=2,75$ $p=0,12$
Kabul edilebilir uyum (7-8 puan)	7	33,33	3	14,29	2	9,52	
Sıkı uyum (≥ 9 puan)	0	0,00	2	9,52	0	0,00	
MEDAS puanı							
$\bar{X} \pm Ss$	5,52 $\pm$ 1,81		5,48 $\pm$ 1,75		4,52 $\pm$ 1,36		F=0,19
Medyan (min-max)	5,00 (2,00-8,00)		5,00 (3,00-9,00)		5,00 (2,00-7,00)		p=0,83

$\bar{x}$: Ortalama, Ss: Standart sapma, X^2 : Ki Kare test, F: One Way Anova, MEDAS: Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği.

Araştırmanın başlangıcında grupların Akdeniz diyetine uyumlarının dağılımı ve MEDAS toplam puan ortalaması Tablo 20'de görülmektedir. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %66,67'si Akdeniz diyetine zayıf uyum, %33,33'ü kabul edilebilir uyum göstermiştir. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %76,19'u Akdeniz diyetine zayıf uyum, %14,29'u kabul edilebilir uyum ve %9,52'si sıkı uyum gösterirken; düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %90,48'i Akdeniz diyetine zayıf uyum, %9,52'si kabul edilebilir uyum göstermiştir. Grupların Akdeniz diyetine uyum dağılımı ve toplam MEDAS puan ortalamaları arasında istatistiksek olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

4.6 Bireylerin Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Vücut Bileşimlerinin ve Antropometrik Ölümlerinin Değerlendirilmesi

Bireylerin araştırma başlangıcı ve sonundaki vücut bileşimlerinin ve antropometrik ölümlerinin değerlendirilmesi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.



Tablo 21. Bireylerin araştırma başlangıcı ve sonundaki vücut bileşimlerinin ve antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi

Vücut Bileşimi Antropometrik Ölçümler	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
Vücut ağırlığı (kg)	Müdahale öncesi	91,90±10,94	93,71±12,36	94,12±11,44	F=0,40; p=0,67	
	Müdahale sonrası	84,43±10,34	86,87±12,15	86,71±10,87	F=0,17; p=0,84	
	Grup içi karşılaştırma	t=23,93; p=0,00	t=19,02; p=0,00	t=32,61; p=0,00		
BKİ (kg/m ²)	Müdahale öncesi	32,30±1,08	32,46±1,68	32,34±1,19	F=0,22; p=0,81	
	Müdahale sonrası	29,74±1,22	30,08±1,67	29,80±1,23	F=0,28; p=0,76	
	Grup içi karşılaştırma	t=27,26; p=0,00	t=17,04; p=0,00	t=38,39; p=0,00		
Bel çevresi (cm)	Müdahale öncesi	109,93±7,40	114,71±14,78	111,19±6,55	F=0,31; p=0,73	
	Müdahale sonrası	100,52±7,35	106,10±13,81	102,21±6,81	F=0,30; p=0,74	
	Grup içi karşılaştırma	t=22,90; p=0,00	t=14,80; p=0,00	t=24,21; p=0,00		
Kalça çevresi (cm)	Müdahale öncesi	106,71±6,66	113,90±11,36	108,05±8,90	F=0,08; p=0,92	
	Müdahale sonrası	100,90±6,60	108,10±10,69	102,38±8,89	F=0,52; p=0,60	
	Grup içi karşılaştırma	t=20,06; p=0,00	t=17,90; p=0,00	t=17,68; p=0,00		
Bel/kalça çevresi	Müdahale öncesi	1,03±,07	1,01±,12	1,03±,06	F=0,35; p=0,70	
	Müdahale sonrası	1,00±,07	0,98±,13	0,99±,05	F=0,36; p=0,70	
	Grup içi karşılaştırma	t=4,35; p=0,00	t=6,24; p=0,00	t=6,25; p=0,00		

Tablo 21. Bireylerin araştırma başlangıcı ve sonundaki vücut bileşimlerinin ve antropometrik ölçümlerinin değerlendirilmesi (devam)

Vücut Bileşimi Antropometrik Ölçümler	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
Vücut yağ kütlesi (kg)	Müdahale öncesi	36,47±4,34	36,33±6,25	35,26±6,29	F=1,23; p=0,30	
	Müdahale sonrası	29,63±4,60	30,38±5,42	28,93±6,34	F=0,62; p=0,54	
	Grup içi karşılaştırma	t=18,23; p=0,00	t=15,50; p=0,00	t=26,49; p=0,00		
Vücut yağ yüzdesi (%)	Müdahale öncesi	40,14±6,14	38,97±6,22	37,99±7,96	F:1,77; p:0,18	
	Müdahale sonrası	35,52±6,58	35,24±5,94	33,92±8,61	F:0,69; p:0,50	
	Grup içi karşılaştırma	t=13,64; p=0,00	t=13,45; p=0,00	t=17,90; p=0,00		
Abdominal yağ kütlesi (kg)	Müdahale öncesi	18,91±1,84	18,42±2,53	18,10±2,65	F=0,62; p=0,54	
	Müdahale sonrası	15,30±2,12	14,91±2,37	14,41±2,81	F=0,69; p=0,50	
	Grup içi karşılaştırma	t=17,69; p=0,00	t=16,10; p=0,00	t=20,68; p=0,00		
İç organ yağ derecesi	Müdahale öncesi	17,52±2,38	16,38±2,67	16,14±3,04	F=1,55; p=0,22	
	Müdahale sonrası	14,00±2,63	13,29±2,49	12,95±3,09	F=0,80; p=0,46	
	Grup içi karşılaştırma	t=15,67; p=0,00	t=15,95; p=0,00	t=24,30; p=0,00		

$\bar{x}$: Ortalama, Ss: Standart sapma, t:Paired Sample t test, F: One Way Anova, BKİ: Beden Kütle İndeksi

Bireylerin araştırma başlangıcı ve sonundaki vücut bileşimleri ve antropometrik ölçümlerine ilişkin bulgular Tablo 21’de görülmektedir. Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin çalışmanın başlangıcındaki vücut ağırlığı ortalaması $91,90 \pm 10,94$ kg iken çalışma sonunda $84,43 \pm 10,34$ kg’a; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin çalışmanın başlangıcındaki vücut ağırlığı ortalaması $93,71 \pm 12,36$ kg iken çalışma sonunda $86,87 \pm 12,15$ kg’a ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin çalışmanın başlangıcındaki vücut ağırlığı ortalaması $94,12 \pm 11,44$ kg iken çalışma sonunda $86,71 \pm 10,87$ kg’a düştüğü belirlenmiş olup her üç gruptaki bu azalmalar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplar arasında araştırma başlangıcında ve sonunda vücut ağırlığı ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).

Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin araştırmanın başlangıcındaki BKİ ortalamasının $32,30 \pm 1,08$ kg/m²’den araştırma sonunda $29,74 \pm 1,22$ kg/m²’ye, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin araştırmanın başlangıcındaki BKİ ortalaması $32,46 \pm 1,68$ kg/m²’den $30,08 \pm 1,67$ kg/m²’ye ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin araştırmanın başlangıcındaki BKİ ortalamasının $32,34 \pm 1,19$ kg/m²’den $29,80 \pm 1,23$ kg/m²’ye düştüğü belirlenmiş olup her üç gruptaki bu azalmalar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplar arasında çalışma başlangıcında ve sonunda BKİ ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin sırasıyla bel çevrelerinin araştırmanın başlangıcından sonuna $109,93 \pm 7,40$ cm’den $100,52 \pm 7,35$ cm’ye, $114,71 \pm 14,78$ cm’den $106,10 \pm 13,81$ cm’ye ve $111,19 \pm 6,55$ cm’den $102,21 \pm 6,81$ cm’ye düştüğü; kalça çevrelerinin sırasıyla $106,71 \pm 6,66$ cm’den $100,90 \pm 6,60$ cm’ye, $113,90 \pm 11,36$ cm’den $108,10 \pm 10,69$ cm’ye ve $108,05 \pm 8,90$ cm’den $102,38 \pm 8,89$ cm’ye düştüğü; bel/kalça çevresi oranının sırasıyla $1,03 \pm 0,07$ ’den $1,00 \pm 0,07$ ’ye, $1,01 \pm 0,12$ ’den $0,98 \pm 0,13$ ’e ve $1,03 \pm 0,06$ ’den $0,99 \pm 0,05$ ’e azaldığı görülmüştür. Her üç grupta da bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça çevresi oranındaki azalmalar istatistiksel açıdan anlamlı bulunurken ($p < 0,05$); gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit

edilmiştir ($p>0,05$). Antropometrik ölçümler açısından araştırmanın başlangıcı ve sonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Vücut bileşimlerine bakıldığında, tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin sırasıyla vücut yağ kütleleri araştırmanın başlangıcından sonuna $36,47\pm4,34$ kg'dan $29,63\pm4,60$ kg'a, $36,33\pm6,25$ kg'dan $30,38\pm5,42$ kg'a ve $35,26\pm6,29$ kg'dan $28,93\pm6,34$ kg'a düştüğü belirlenmiş olup her üç gruptaki bu düşüşler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplar arasında çalışma başlangıcında ve sonunda vücut yağ kütlesi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin sırasıyla vücut yağ yüzdeleri araştırmanın başlangıcından sonuna $40,14\pm6,14$ 'ten $35,52\pm6,58$ 'e, $38,97\pm6,22$ 'den $35,24\pm5,94$ 'e ve $37,99\pm7,96$ 'dan $33,92\pm8,61$ 'e düştüğü belirlenmiş olup her üç gruptaki bu düşüşler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplar arasında çalışma başlangıcında ve sonunda vücut yağ yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tipik Akdeniz diyet grubundaki bireylerde çalışmanın başlangıcındaki abdominal yağ kütlesi ortalaması $18,91\pm1,84$ kg iken çalışma sonunda $15,30\pm2,12$ kg'a, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda $18,42\pm2,53$ kg'dan $14,91\pm2,37$ kg'a ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda $18,10\pm2,65$ kg'dan $14,41\pm2,81$ kg'a düştüğü belirlenmiş olup her üç gruptaki azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Abdominal yağ kütlesindeki azalmalara paralel olarak, tipik Akdeniz diyet grubundaki bireylerin araştırma başlangıcındaki iç organ yağ derecesi ortalaması $17,52\pm2,38$ 'den araştırma sonunda $14,00\pm2,63$ 'e, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda $16,38\pm2,67$ 'den $13,29\pm2,49$ 'a ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda $16,14\pm3,04$ 'ten $12,95\pm3,09$ 'a düşmüştür ($p<0,05$). Araştırma sonunda gruplar arasında abdominal yağ kütlesi ve iç organ yağlanma derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

4.7 Bireylerin Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Besin Tüketimine Yönelik Bulgularının Değerlendirilmesi

Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları enerji ve makro besin ögelerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.



Tablo 22. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi

Enerji ve Makro Besin Öğesi	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
Enerji (kcal)	Müdahale öncesi	3248,45±459,96	3209,79±525,43	3366,13±575,26	F=0,51; p=0,60	
	Müdahale sonrası	1718,68±260,12	1803,20±324,59	1785,72±319,72	F=0,46; p=0,64	
	Grup içi karşılaştırma	t=19,25; p=0,00	t=19,00; p=0,00	t=17,28; p=0,00		
Karbonhidrat (gr)	Müdahale öncesi	345,78±58,20	358,31±62,54	362,89±53,26	F=0,49; p=0,62	
	Müdahale sonrası	174,95±25,70	148,54±27,01	241,81±42,73	F=45,28; p=0,00	2<1,3ve 1<3
	Grup içi karşılaştırma	t=13,94; p=0,00	t=20,54; p=0,00	t=12,08; p=0,00		
Karbonhidrat (%)	Müdahale öncesi	43,55±4,37	45,67±3,35	44,38±2,95	F=1,84; p=0,17	
	Müdahale sonrası	42,10±1,14	34,05±0,67	55,71±0,56	F=3681,93; p=0,00	1,2<3 ve 2<1
	Grup içi karşılaştırma	t=1,44; p=0,17	t=14,37; p=0,00	t=-18,62; p=0,00		
Posa (gr)	Müdahale öncesi	31,25±6,07	30,37±5,96	30,49±6,69	F=0,12; p=0,88	
	Müdahale sonrası	37,89±4,92	38,30±6,13	56,15±14,41	F=25,42; p=0,00	1,2<3
	Grup içi karşılaştırma	t=-3,47; p=0,00	t=-4,46; p=0,00	t=-7,57; p=0,00		

Tablo 22. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi (devam)

Enerji ve Makro Besin Öğesi	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
Çözünür posa (gr)	Müdahale öncesi	10,25±2,43	9,48±1,93	9,44±1,81	F=1,01; p=0,37	
	Müdahale sonrası	11,28±2,47	10,71±2,00	14,15±3,71	F=8,96; p=0,00	1,2<3
	Grup içi karşılaştırma	t=-1,29; p=0,21	t=-1,96; p=0,06	t=-5,38; p=0,00		
Çözünmez posa (gr)	Müdahale öncesi	19,15±4,13	18,95±4,03	19,06±4,85	F=0,01; p=0,99	
	Müdahale sonrası	26,64±3,36	26,35±4,01	37,38±6,75	F=34,16; p=0,00	1,2<3
	Grup içi karşılaştırma	t=-5,44; p=0,00	t=-6,37; p=0,00	t=-10,38; p=0,00		
Sükroz (gr)	Müdahale öncesi	77,90±27,55	84,07±28,49	78,98±24,77	F=0,31; p=0,73	
	Müdahale sonrası	26,96±7,35	24,59±6,37	28,51±8,20	F=1,52; p=0,23	
	Grup içi karşılaştırma	t=8,66; p=0,00	t=9,68; p=0,00	t=9,26; p=0,00		
Sükroz (%)	Müdahale öncesi	9,50±2,79	10,41±2,65	9,39±2,65	F=0,90; p=0,41	
	Müdahale sonrası	6,28±1,59	5,63±1,88	6,30±1,10	F=1,25; p=0,29	
	Grup içi karşılaştırma	t=4,87; p=0,00	t=7,18; p=0,00	t=5,05; p=0,00		
Fruktoz (gr)	Müdahale öncesi	28,26±10,04	27,90±9,92	24,89±9,03	F=0,77; p=0,47	
	Müdahale sonrası	17,19±5,73	19,77±6,71	27,30±7,96	F=12,33; p=0,00	1,2<3
	Grup içi karşılaştırma	t=5,31; p=0,00	t=4,03; p=0,00	t=-1,48; p=0,16		

Tablo 22. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi (devam)

Enerji ve Makro Besin Öğesi	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
Fruktoz (%)	Müdahale öncesi	3,50±1,38	3,51±1,12	2,92±0,85	F=1,81; p=0,17	1,2<3
	Müdahale sonrası	3,97±0,98	4,28±0,84	6,02±0,96	F=29,66; p=0,00	
	Grup içi karşılaştırma	t=-1,62; p=0,12	t=-2,68; p=0,01	t=-12,91; p=0,00		
Protein (gr)	Müdahale öncesi	116,67±20,22	117,86±21,01	123,14±23,15	F=0,54; p=0,59	
	Müdahale sonrası	80,08±13,02	81,51±14,55	83,84±16,04	F=0,36; p=0,70	
	Grup içi karşılaştırma	t=10,25; p=0,00	t=13,14; p=0,00	t=8,81; p=0,00		
Protein (%)	Müdahale öncesi	14,74±1,95	15,21±1,79	14,93±1,32	F=0,41; p=0,66	
	Müdahale sonrası	19,14±1,01	18,71±0,85	19,33±0,66	F=2,91; p=0,06	
	Grup içi karşılaştırma	t=-8,59; p=0,00	t=-8,42; p=0,00	t=-12,73; p=0,00		
Toplam yağ (gr)	Müdahale öncesi	152,28±27,06	142,11±29,78	154,88±34,40	F=1,02; p=0,37	1,3<2 ve 3<1
	Müdahale sonrası	73,94±11,56	94,37±17,43	49,78±9,21	F=60,06; p=0,00	
	Grup içi karşılaştırma	t=16,20; p=0,00	t=8,52; p=0,00	t=17,21; p=0,00		
Toplam yağ (%)	Müdahale öncesi	41,57±3,84	39,21±3,64	40,74±3,02	F=2,43; p=0,10	1,3<2 ve 3<1
	Müdahale sonrası	38,71±1,06	47,14±0,91	24,90±0,30	F=3905,36; p=0,00	
	Grup içi karşılaştırma	t=3,11; p=0,01	t=-8,60; p=0,00	t=24,45; p=0,00		

Tablo 22. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi (devam)

Enerji ve Makro Besin Öğesi	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
Doymuş yağ asidi (gr)	Müdahale öncesi	60,12±12,61	57,99±14,38	62,69±17,36	F=0,52; p=0,59	
	Müdahale sonrası	15,12±2,32	17,71±3,31	8,56±1,96	F=69,66; p=0,00	1,3<2 ve 3<1
	Grup içi karşılaştırma	t=17,62; p=0,00	t=13,69; p=0,00	t=15,35; p=0,00		
Doymuş yağ asidi (%)	Müdahale öncesi	16,57±2,25	16,15±2,25	16,55±2,52	F=0,22; p=0,81	
	Müdahale sonrası	7,93±0,49	8,85±0,47	4,29±0,45	F=545,73; p=0,00	1,3<2 ve 3<1
	Grup içi karşılaştırma	t=18,22; p=0,00	t=14,15; p=0,00	t=21,73; p=0,00		
Tekli doymamış yağ asidi (gr)	Müdahale öncesi	58,56±11,39	52,85±11,06	56,48±14,04	F=1,17; p=0,32	
	Müdahale sonrası	37,26±6,88	51,89±9,79	29,25±5,08	F=49,19; p=0,00	1,3<2 ve 3<1
	Grup içi karşılaştırma	t=11,20; p=0,00	t=0,38; p=0,71	t=10,86; p=0,00		
Tekli doymamış yağ asidi (%)	Müdahale öncesi	16,20±2,11	14,85±1,98	15,02±2,18	F=2,57; p=0,09	
	Müdahale sonrası	19,46±1,25	25,88±0,83	14,77±0,53	F=773,02; p=0,00	1,3<2 ve 3<1
	Grup içi karşılaştırma	t=-6,94; p=0,00	t=-24,51; p=0,00	t=0,52; p=0,61		
Oleik asit (gr)	Müdahale öncesi	52,92±10,45	47,14±10,29	50,45±12,57	F=1,42; p=0,25	
	Müdahale sonrası	35,21±6,60	50,40±9,54	28,40±4,82	F=50,64; p=0,00	1,3<2 ve 3<1
	Grup içi karşılaştırma	t=9,88; p=0,00	t=-1,36; p=0,19	t=9,67; p=0,00		

Tablo 22. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi (devam)

Enerji ve Makro Besin Öğesi	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
Oleik asit (%)	Müdahale öncesi	14,64±1,95	13,25±1,91	13,44±2,07	F=3,03; p=0,06	
	Müdahale sonrası	18,40±1,43	25,14±0,86	14,35±0,65	F=582,44; p=0,00	1,3<2 ve 3<1
	Grup içi karşılaştırma	t=-7,46; p=0,00	t=-27,90; p=0,00	t=-1,95; p=0,06		
Çoklu doymamış yağ asidi (gr)	Müdahale öncesi	23,07±7,04	20,98±6,49	25,04±8,54	F=1,57; p=0,22	
	Müdahale sonrası	17,24±2,53	19,12±4,48	8,59±1,95	F=65,64; p=0,00	3<1,2
	Grup içi karşılaştırma	t=4,35; p=0,00	t=1,49; p=0,15	t=9,03; p=0,00		
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	Müdahale öncesi	6,40±1,84	5,84±1,41	6,71±2,16	F=1,22; p=0,30	
	Müdahale sonrası	9,06±0,78	9,51±0,98	4,32±0,57	F=274,56; p=0,00	3<1,2
	Grup içi karşılaştırma	t=-7,74; p=0,00	t=-9,31; p=0,00	t=4,85; p=0,00		
Omega-3 (gr)	Müdahale öncesi	2,76±0,80	3,11±1,82	2,73±1,30	F=0,48; p=0,62	
	Müdahale sonrası	3,72±1,35	2,82±0,93	1,38±0,74	F=27,22; p=0,00	3<1,2 ve 2<1
	Grup içi karşılaştırma	t=-3,13; p=0,01	t=0,69; p=0,50	t=4,67; p=0,00		
Omega-6 (gr)	Müdahale öncesi	19,46±6,06	17,50±5,78	21,72±7,64	F=2,20; p=0,12	
	Müdahale sonrası	13,42±2,06	16,15±3,84	7,12±1,38	F=64,65; p=0,00	3<1,2 ve 2<1
	Grup içi karşılaştırma	t=5,30; p=0,00	t=1,29; p=0,21	t=8,90; p=0,00		

Tablo 22. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi (devam)

Enerji ve Makro Besin Öğesi	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
Omega-6/omega-3	Müdahale öncesi	7,43±2,45	6,73±2,81	8,87±3,81	F=2,62; p=0,08	
	Müdahale sonrası	4,10±1,62	6,02±1,36	6,14±2,32	F=8,30; p=0,00	1<2,3
	Grup içi karşılaştırma	t=5,41; p=0,00	t=1,12; p=0,28	t=3,35; p=0,00		
Kolesterol (mg)	Müdahale öncesi	609,25±164,18	530,22±115,77	601,34±186,70	F=1,59; p=0,21	
	Müdahale sonrası	93,93±22,44	101,22±23,81	67,60±18,76	F=13,85; p=0,00	1,3<2 ve 3<1
	Grup içi karşılaştırma	t=14,89; p=0,00	t=16,90; p=0,00	t=13,22; p=0,00		

$\bar{x}$: Ortalama, Ss: Standart sapma, t:Paired Sample t test; F: One Way Anova. 1: Tipik Akdeniz diyet grubu, 2: Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubu, 3: Düşük yağlı Akdeniz diyet grubu

Bireylerin araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerine ilişkin bulgular Tablo 22’de görülmektedir.

Tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin sırasıyla enerji alımlarının ortalaması araştırmanın başlangıcından sonuna $3248,45 \pm 459,96$ kkal/gün iken $1718,68 \pm 260,12$ kkal/gün, $3209,79 \pm 525,43$ kkal/gün iken $1803,20 \pm 324,59$ kkal/gün ve $3366,13 \pm 575,26$ kkal/gün iken $1785,72 \pm 319,72$ kkal/gün şeklinde azaldığı saptanmış olup her üç gruptaki bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplar arasında çalışma başlangıcında ve sonunda alınan enerji ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Enerjinin karbonhidratlardan gelen yüzdesi sırasıyla araştırmanın başlangıcından sonuna tipik Akdeniz diyeti grubunda $\%43,55 \pm 4,37$ ’den ($345,78 \pm 58,20$ gr) $\%42,10 \pm 1,14$ ’e ($174,95 \pm 25,70$ gr); düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda $\%45,67 \pm 3,35$ ’ten ($358,31 \pm 62,54$ gr) $\%34,05 \pm 0,67$ ’ye ($148,54 \pm 27,01$ gr) düşerken düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda $\%44,38 \pm 2,95$ ’ten ($362,89 \pm 53,26$ gr) $\%55,71 \pm 0,56$ ’ya ($241,81 \pm 42,73$ gr) yükselmiştir ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ile düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p < 0,05$) tipik Akdeniz diyeti grubunda karbonhidrattan alınan enerji yüzdesi farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Araştırma sonunda alınan karbonhidrat miktarları (gr) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p = 0,00$). Farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için yapılan Tukey çoklu karşılaştırma testine göre düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun diğer iki gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu ve tipik Akdeniz diyeti uygulanan grubun da düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Araştırma sonunda karbonhidrattan alınan enerji yüzdesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p = 0,00$). Tukey çoklu karşılaştırma testine göre tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti

uygulanan grubun enerjinin karbonhidrattan alınan yüzdesinin de tipik Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu tespit edilmiştir.

Diyetle posa alımı tipik Akdeniz diyeti grubunda başlangıçta ortalama $31,25 \pm 6,07$ gr'dan çalışma sonunda $37,89 \pm 4,92$ gr'a çıkarken, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda $30,37 \pm 5,96$ gr'dan $38,30 \pm 6,13$ gr'a ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda $30,49 \pm 6,69$ gr'dan $56,15 \pm 14,41$ gr'a yükselmiştir ve gruplardaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Araştırma sonunda alınan posa miktarı (gr) gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark göstermiştir ($p = 0,00$). Tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun posa alım miktarlarının araştırmanın sonunda düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır.

Araştırmanın sonunda, tipik Akdeniz diyeti uygulayan grupta çözünür posa $10,25 \pm 2,43$ gr'dan $11,28 \pm 2,47$ gr'a ve çözünmez posa $19,15 \pm 4,13$ gr'dan $26,64 \pm 3,36$ gr'a; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta çözünür posa $9,48 \pm 1,93$ gr'dan $10,71 \pm 2,00$ gr'a ve çözünmez posa $18,95 \pm 4,03$ gr'dan $26,35 \pm 4,01$ gr'a; düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta çözünür posa $9,44 \pm 1,81$ gr'dan $14,15 \pm 3,71$ gr'a ve çözünmez posa $19,06 \pm 4,85$ gr'dan $37,38 \pm 6,75$ gr'a yükselmiştir. Çözünür posa farkı sadece düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) bulunurken çözünmez posa farkı her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuştur. Araştırma sonunda alınan çözünür ve çözünmez posa miktarı (gr) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p = 0,00$). Farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için yapılan Tukey çoklu karşılaştırma testinde tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun çözünür ve çözünmez posa değerlerinin düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir.

Bireylerin sükroz ve fruktoz tüketimlerine bakıldığında, tipik Akdeniz diyeti uygulayan grupta sükroz tüketimi $\%9,50 \pm 2,79$ ($77,90 \pm 27,55$ gr) iken $\%6,28 \pm 1,59$ ($26,96 \pm 7,35$ gr), fruktoz tüketimi $\%3,50 \pm 1,38$ ($28,26 \pm 10,04$ gr) iken $\%3,97 \pm 0,98$ ($17,19 \pm 5,73$ gr); düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta sükroz

tüketimi $10,41 \pm 2,65$ ($84,07 \pm 28,49$ gr) iken $5,63 \pm 1,88$ ($24,59 \pm 6,37$ gr), fruktoz tüketimi $3,51 \pm 1,12$ ($27,90 \pm 9,92$ gr) iken $4,28 \pm 0,84$ ($19,77 \pm 6,71$ gr) ve son olarak düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta sükröz tüketimi $9,39 \pm 2,65$ ($78,98 \pm 24,77$ gr) iken $6,30 \pm 1,10$ ($28,51 \pm 8,20$ gr), fruktoz tüketimi $2,92 \pm 0,85$ ($24,89 \pm 9,03$ gr) iken $6,02 \pm 0,96$ ($27,30 \pm 7,96$ gr) olarak değişmiştir. Sükröz tüketim farkı her üç grupta da istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0,05$); ancak gruplar arasında çalışma başlangıcında ve sonunda alınan sükröz ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Fruktoz tüketim miktarı (gr) farkı tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta anlamlı iken fruktozdan alınan enerji yüzdesi (%) farkı düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Araştırma sonunda alınan fruktoz tüketimi (gr ve %) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p = 0,00$). Tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun fruktoz alımının araştırmanın sonunda düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu tespit edilmiştir.

Enerjinin proteinden gelen yüzdesi sırasıyla araştırmanın başlangıcından sonuna tipik Akdeniz diyeti grubunda $14,74 \pm 1,95$ 'ten ($116,67 \pm 20,22$ gr) $19,14 \pm 1,01$ 'e ($80,08 \pm 13,02$ gr); düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda $15,21 \pm 1,79$ 'dan ($117,86 \pm 21,01$ gr) $18,71 \pm 0,85$ 'e ($81,51 \pm 14,55$ gr) ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda $14,93 \pm 1,32$ 'den ($123,14 \pm 23,15$ gr) $19,33 \pm 0,66$ 'ya ($83,84 \pm 16,04$ gr) yükselmiştir ve her üç gruptaki bu yükselme istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Gruplar arasında çalışma başlangıcında ve sonunda alınan protein miktarları ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$).

Enerjinin toplam yağdan alınan yüzdesi sırasıyla araştırmanın başlangıcından sonuna tipik Akdeniz diyeti grubunda $41,57 \pm 3,84$ 'ten ($152,28 \pm 27,06$ gr) $38,71 \pm 1,06$ 'ya ($73,94 \pm 11,56$ gr); düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda $40,74 \pm 3,02$ 'den ($154,88 \pm 34,40$ gr) $24,90 \pm 0,30$ 'a ($49,78 \pm 9,21$ gr) düştüğü; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda $39,21 \pm 3,64$ 'ten ($142,11 \pm 29,78$ gr)

%47,14±0,91'e (94,37±17,43 gr) yükseldiği belirlenmiş olup her üç gruptaki bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Grupların sırasıyla araştırma başlangıcı ve sonunda günlük yağ asit tüketimlerine bakıldığında; tipik Akdeniz diyeti grubunda enerjinin doymuş yağ asidinden gelen yüzdesi %16,57±2,25 (60,12±12,61 gr) iken %7,93±0,49 (15,12±2,32 gr), tekli doymamış yağ asidinden gelen yüzdesi %16,20±2,11 (58,56±11,39 gr) iken %19,46±1,25 (37,26±6,88 gr), oleik asitten gelen yüzdesi %14,64±1,95 (52,92±10,45 gr) iken %18,40±1,43 (35,21±6,60 gr) ve çoklu doymamış yağ asidinden gelen yüzdesi %6,40±1,84 (23,07±7,04 gr) iken %9,06±0,78 (17,24±2,53 gr) olarak değişmiştir. Tüm yağ asitlerindeki tüketim farkı tipik Akdeniz diyet grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,00$). Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda enerjinin doymuş yağ asidinden gelen yüzdesi %16,15±2,25 (57,99±14,38 gr) iken %8,85±0,47 (17,71±3,31 gr), tekli doymamış yağ asidinden gelen yüzdesi %14,85±1,98 (52,85±11,06 gr) iken %25,88±0,83 (51,89±9,79 gr), oleik asitten gelen yüzdesi %13,25±1,91 (47,14±10,29 gr) iken %25,14±0,86 (50,40±9,54 gr) ve çoklu doymamış yağ asidinden gelen yüzdesi %5,84±1,41 (20,98±6,49 gr) iken %9,51±0,98 (19,12±4,48 gr) olarak değişmiştir. Çoklu ve tekli doymamış yağ asidi ve oleik asit miktarları (gr) dışındaki tüketim farkları düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,00$). Düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda enerjinin doymuş yağ asidinden gelen yüzdesi %16,55±2,52 (62,69±17,36 gr) iken %4,29±0,45 (8,56±1,96 gr), tekli doymamış yağ asidinden gelen yüzdesi %15,02±2,18 (56,48±14,04 gr) iken %14,77±0,53 (29,25±5,08 gr), oleik asitten gelen yüzdesi %13,44±2,07 (50,45±12,57 gr) iken %14,35±0,65 (28,40±4,82 gr) ve çoklu doymamış yağ asidinden gelen yüzdesi %6,71±2,16 (25,04±8,54 gr) iken %4,32±0,57 (19,12±4,48 gr) şeklinde değişmiştir. Enerjinin tekli doymamış yağ asidi ve oleik asitten gelen yüzdeleri dışındaki tüketim farkları düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,00$). Araştırma sonunda doymuş ve tekli doymamış yağ asidi ile oleik asit tüketim miktarları (gr) ve yüzdeleri (%) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p=0,00$). Farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için yapılan Tukey çoklu karşılaştırma testinde, tipik Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun bu yağ asitleri

alımının düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun da tipik Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu tespit edilmiştir. Araştırma sonunda düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun çoklu doymamış yağ asidini diğer iki gruba göre anlamlı biçimde az tükettiği tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Grupların günlük ortalama omega-3, omega-6 tüketimleri ve omega-6/omega-3 oranlarına bakıldığında; tipik Akdeniz diyeti grubunda omega-3 tüketimi $2,76\pm0,80$ gr iken $3,72\pm1,35$ gr, omega-6 tüketimi $19,46\pm6,06$ gr iken $13,42\pm2,06$ gr ve omega-6/omega-3 oranı $7,43\pm2,45$ iken $4,10\pm1,62$; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda omega-3 tüketimi $3,11\pm1,82$ gr iken $2,82\pm0,93$ gr, omega-6 tüketimi $17,50\pm5,78$ gr iken $16,15\pm3,84$ gr ve omega-6/omega-3 oranı $6,73\pm2,81$ iken $6,02\pm1,36$ olmuştur. Düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda omega-3 tüketimi $2,73\pm1,30$ gr iken $1,38\pm0,74$ gr, omega-6 tüketimi $21,72\pm7,64$ gr iken $7,12\pm1,38$ gr ve omega-6/omega-3 oranı $8,87\pm3,81$ iken $6,14\pm2,32$ olarak değişmiştir. Tüm bu farklar tipik Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Araştırma sonunda omega-3, omega-6 tüketim miktarları (gr) ve omega-6/omega-3 oranı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p=0,00$). Omega-3 ve omega-6 tüketim miktarlarının düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grupta diğer iki gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun da tipik Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu tespit edilmiştir. Omega-6/omega-3 oranının ise tipik Akdeniz diyeti uygulanan grupta diğer iki gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Diyet kolesterol alım miktarları ortalaması tipik Akdeniz diyeti uygulanan grupta araştırma başlangıcında $609,25\pm164,18$ mg'dan araştırma sonunda $93,93\pm22,44$ mg'a düşerken, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grupta $530,22\pm115,77$ mg'dan $101,22\pm23,81$ mg'a ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grupta $601,34\pm186,70$ mg'dan $67,60\pm18,76$ mg'a düştüğü görülmüş ve her üç gruptaki bu azalmalar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,00$). Araştırma sonunda kolesterol tüketim miktarları (mg) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

göstermiştir ($p=0,00$). Tipik Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruplarda düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun da tipik Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu tespit edilmiştir.



Tablo 23. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları mikro besin öğelerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi

Mikro Besin Öğesi	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
A vitamini (µg)	Müdahale öncesi	2645,40±1634,70	1905,80±999,68	2082,03±1216,47	F=1,83; p=0,17	
	Müdahale sonrası	2361,90±1031,82	2430,83±634,47	2946,94±1332,92	F=1,99; p=0,15	
	Grup içi karşılaştırma	t=14,89; p=0,00	t=16,90; p=0,00	t=13,22; p=0,00		
E vitamini (mg)	Müdahale öncesi	20,94±5,51	19,02±5,72	22,42±6,34	F=1,77; p=0,18	
	Müdahale sonrası	18,46±3,81	23,00±3,99	22,19±7,00	F=4,65; p=0,01	1<2
	Grup içi karşılaştırma	t=0,80; p=0,43	t=-1,98; p=0,06	t=-2,58; p=0,02		
K vitamini (µg)	Müdahale öncesi	165,90±193,02	133,38±76,56	140,97±94,05	F=0,35; p=0,71	
	Müdahale sonrası	634,34±481,95	637,56±458,13	1201,11±742,46	F=6,75; p=0,00	1,2<3
	Grup içi karşılaştırma	t=1,75; p=0,10	t=-3,42; p=0,00	t=0,11; p=0,91		
Tiamin (mg)	Müdahale öncesi	1,49±0,26	1,59±0,32	1,61±0,27	F=1,02; p=0,37	
	Müdahale sonrası	1,50±0,24	1,45±0,27	1,92±0,50	F=11,06; p=0,00	1,2<3
	Grup içi karşılaştırma	t=-4,21; p=0,00	t=-4,93; p=0,00	t=-6,46; p=0,00		
Riboflavin (mg)	Müdahale öncesi	2,24±0,38	2,23±0,47	2,24±0,54	F=0,00; p=1,00	
	Müdahale sonrası	2,03±0,42	1,90±0,30	2,08±0,49	F=1,14; p=0,33	
	Grup içi karşılaştırma	t=-0,04; p=0,97	t=2,72; p=0,01	t=-2,73; p=0,01		

Tablo 23. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları mikro besin öğelerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi (devam)

Mikro Besin Öğesi	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
Niasin (mg)	Müdahale öncesi	41,40±7,60	42,54±7,96	45,24±9,82	F=1,13; p=0,33	
	Müdahale sonrası	39,75±7,51	35,22±7,21	40,44±8,61	F=2,77; p=0,07	
	Grup içi karşılaştırma	t=2,44; p=0,02	t=3,65; p=0,00	t=1,93; p=0,07		
B6 vitamini (mg)	Müdahale öncesi	11,07±3,89	8,98±3,57	12,21±5,00	F=3,19; p=0,06	
	Müdahale sonrası	2,26±0,37	2,18±0,46	2,74±0,75	F=6,47; p=0,00	1,2<3
	Grup içi karşılaştırma	t=0,90; p=0,38	t=5,28; p=0,00	t=1,87; p=0,08		
B12 vitamini (µg)	Müdahale öncesi	7,93±3,88	8,10±3,77	8,50±4,62	F=0,11; p=0,90	
	Müdahale sonrası	5,17±2,42	5,01±3,11	3,08±2,43	F=3,98; p=0,02	3<1
	Grup içi karşılaştırma	t=10,71; p=0,00	t=8,91; p=0,00	t=8,66; p=0,00		
C vitamini (mg)	Müdahale öncesi	133,56±55,62	118,05±45,02	125,85±42,19	F=0,55; p=0,58	
	Müdahale sonrası	246,37±80,03	287,94±72,82	399,23±138,28	F=12,77; p=0,00	1,2<3
	Grup içi karşılaştırma	t=2,96; p=0,01	t=2,97; p=0,01	t=5,80; p=0,00		
Folat (µg)	Müdahale öncesi	459,79±97,45	425,94±98,11	457,36±120,18	F=0,67; p=0,52	
	Müdahale sonrası	645,03±211,93	618,76±198,12	830,02±385,19	F=3,59; p=0,03	2<3
	Grup içi karşılaştırma	t=-4,08; p=0,00	t=-4,34; p=0,00	t=-4,33; p=0,00		

Tablo 23. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları mikro besin öğelerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi (devam)

Mikro Besin Öğesi	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
Sodyum (mg)	Müdahale öncesi	3645,42±686,06	4132,32±1226,97	4051,06±1021,71	F=1,42; p=0,25	
	Müdahale sonrası	2085,67±308,76	2092,10±278,46	1708,42±194,97	F=14,42; p=0,00	3<1,2
	Grup içi karşılaştırma	t=10,52; p=0,00	t=8,66; p=0,00	t=10,90; p=0,00		
Potasyum (mg)	Müdahale öncesi	4077,51±604,27	4023,57±634,81	3955,18±700,95	F:0,19; p:0,83	
	Müdahale sonrası	4573,58±846,55	4924,09±815,48	5967,16±1666,59	F:7,96; p:0,00	1,2<3
	Grup içi karşılaştırma	t=-2,38; p=0,03	t=-5,35; p=0,00	t=-6,37; p=0,00		
Kalsiyum (mg)	Müdahale öncesi	1354,77±219,75	1359,15±315,27	1305,90±286,41	F:0,24; p:0,79	
	Müdahale sonrası	1059,10±207,10	1133,01±166,95	1152,63±335,41	F:0,84; p:0,44	
	Grup içi karşılaştırma	t=5,63; p=0,00	t=4,33; p=0,00	t=2,75; p=0,01		
Magnezyum (mg)	Müdahale öncesi	435,05±60,45	428,42±73,64	428,50±77,97	F=0,06; p=0,94	
	Müdahale sonrası	487,35±97,80	521,63±138,27	669,58±195,28	F=8,84; p=0,00	1,2<3
	Grup içi karşılaştırma	t=-2,31; p=0,03	t=-2,47; p=0,02	t=-5,82; p=0,00		
Fosfor (mg)	Müdahale öncesi	1814,21±229,01	1841,59±308,85	1864,39±302,25	F=0,17; p=0,85	
	Müdahale sonrası	1651,05±268,02	1642,11±266,96	1800,52±322,46	F=2,02; p=0,14	
	Grup içi karşılaştırma	t=2,91; p=0,01	t=4,39; p=0,00	t=1,23; p=0,23		

Tablo 23. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları mikro besin öğelerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi (devam)

Mikro Besin Öğesi	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
Demir (mg)	Müdahale öncesi	16,76±3,73	16,12±3,07	16,69±3,19	F=0,23; p=0,79	
	Müdahale sonrası	16,86±3,91	16,31±3,58	21,90±5,67	F=9,97; p=0,00	1,2<3
	Grup içi karşılaştırma	t=-0,09; p=0,93	t=-0,17; p=0,86	t=-4,27; p=0,00		
Çinko (mg)	Müdahale öncesi	16,81±3,65	17,24±4,22	17,46±4,00	F=0,15; p=0,86	
	Müdahale sonrası	9,73±1,43	9,38±1,53	10,93±1,75	F=5,61; p=0,01	1,2<3
	Grup içi karşılaştırma	t=11,94; p=0,00	t=10,45; p=0,00	t=9,09; p=0,00		

$\bar{x}$: Ortalama, Ss: Standart sapma, t: Paired Sample t Test, F: One Way Anova, 1: Tipik Akdeniz diyet grubu, 2: Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubu, 3: Düşük yağlı Akdeniz diyet grubu

Bireylerin gruplara göre çalışma başlangıcında ve sonunda diyetle aldıkları mikro besin öğelerine ilişkin bulgular Tablo 23'te görülmektedir. Her üç diyet grubunda, araştırmanın sonunda A vitamini, tiamin, B12, C vitamini ve folat alım miktarı anlamlı olarak değişirken ($p<0,05$), E vitamini alımı sadece düşük yağlı Akdeniz diyet grubunda, niasin alımı tipik Akdeniz diyet ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda, riboflavin alımı düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubu ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda, B6 vitamini alımı ise sadece düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmiştir ($p<0,05$). Araştırma sonunda E vitamini, K vitamini, tiamin, B6, B12, C vitamini ve folat tüketim miktarları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p<0,05$). Tukey çoklu karşılaştırma testinde tipik Akdeniz diyeti uygulanan grupta E vitamini tüketim miktarlarının düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu tespit edilmiştir. Tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun K vitamini, tiamin, B6 ve C vitamini tüketim miktarlarının, düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu görülmüştür. Düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grupta B12 vitamini tüketim miktarlarının tipik Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde az olduğu tespit edilmiştir. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre araştırmanın sonunda daha az folat aldığı görülmüştür.

Her üç diyet grubunda, araştırmanın sonunda sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve çinko alım miktarları anlamlı olarak değişirken ($p<0,05$), fosfor alımı tipik Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta, demir alımı ise sadece düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmiştir ($p<0,05$). Araştırma sonunda sodyum, potasyum, magnezyum, demir ve çinko tüketim miktarları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). Düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun sodyum tüketim miktarının diğer iki gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu tespit edilirken; tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan gruplarda potasyum, magnezyum, demir ve çinko tüketim değerlerinin, düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde daha az olduğu görülmüştür.

Tablo 24. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonunda diyetle aldıkları besinlerin orac değeri ve glisemik indekslerine ilişkin değişimlerinin değerlendirilmesi

ORAC ve Glisemik İndeks	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
ORAC	Müdahale öncesi	5543,31±2368,17	4779,58±2157,01	3679,47±2018,72	F=3,86; p=0,03	
	Müdahale sonrası	10898,08±5356,16	10924,39±3150,78	13724,02±3560,35	F=3,24; p=0,06	3<1
	Grup içi karşılaştırma	t=-4,09; p=0,00	t=-6,99; p=0,00	t=-11,31; p=0,00		
Glisemik İndeks	Müdahale öncesi	617,58±294,23	719,01±314,73	682,86±248,84	F=0,67; p=0,51	
	Müdahale sonrası	341,96±71,40	261,52±46,61	399,04±52,58	F=29,97; p=0,00	2<1,3 ve 1<3
	Grup içi karşılaştırma	t=4,56; p=0,00	t=6,40; p=0,00	t=5,27; p=0,00		

$\bar{x}$: Ortalama, Ss: Standart sapma, t:Paired Sample t test, F: One Way Anova, 1: Tipik Akdeniz diyet grubu, 2: Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubu, 3: Düşük yağlı Akdeniz diyet grubu

Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcında ve sonunda diyetle aldıkları besinlerin ORAC değeri ve glisemik indekslerine ilişkin bulgular Tablo 24’te görülmektedir. Her üç grupta diyetle alınan besinlerin ORAC değeri anlamlı olarak artarken ($p=0,00$), glisemik indeksleri anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,00$). Araştırmanın başında ORAC değerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,05$) ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun ORAC değerinin tipik Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu tespit edilmiştir. Araştırmanın sonunda düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubu tarafından alınan besinlerin glisemik indeksinin diğer iki gruna göre daha düşük olduğu ve ayrıca tipik Akdeniz diyet grubunun da düşük yağlı Akdeniz diyet grubuna göre daha düşük glisemik indeksli besinler tükettiği görülmüştür ($p<0,05$).

4.8 Bireylerin Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Biyokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonundaki biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi aşağıda tabolda gösterilmiştir.

Tablo 25. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonundaki biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Biyokimyasal Parametreler	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
Açlık kan glukozu (mg/dL)	Müdahale öncesi	123,29±17,08	117,14±13,33	114,14±13,47	F=2,10; p=0,13	
	Müdahale sonrası	106,05±13,67	103,05±10,93	102,71±10,79	F=0,50; p=0,61	
	Grup içi karşılaştırma	t=11,26; p=0,01	t=9,61; p=0,01	t=8,38; p=0,01		
Açlık insülin (IU/mL)	Müdahale öncesi	14,05±2,09	13,56±3,14	15,09±3,11	F=1,62; p=0,21	
	Müdahale sonrası	9,19±1,60	9,98±2,60	10,62±3,11	F=1,70; p=0,19	
	Grup içi karşılaştırma	t=21,95; p=0,01	t=14,16; p=0,01	t=27,70; p=0,01		
HOMA-IR	Müdahale öncesi	4,24±0,70	3,85±0,70	4,24±1,00	F=1,60; p=0,21	
	Müdahale sonrası	2,38±0,46	2,50±0,55	2,67±0,80	F=1,17; p=0,32	
	Grup içi karşılaştırma	t=18,32; p=0,01	t=15,05; p=0,01	t=18,38; p=0,01		
ALT (U/L)	Müdahale öncesi	69,19±14,48	66,38±11,36	68,67±15,30	F=0,25; p=0,78	
	Müdahale sonrası	48,52±9,00	51,43±6,34	51,95±10,79	F=0,90; p=0,41	
	Grup içi karşılaştırma	t=11,00; p=0,01	t=7,60; p=0,01	t=9,66; p=0,01		
AST (U/L)	Müdahale öncesi	42,19±13,36	45,71±14,62	50,43±16,50	F=1,62; p=0,21	
	Müdahale sonrası	26,76±7,08	34,90±8,17	37,24±10,60	F=8,31; p=0,01	1<2,3
	Grup içi karşılaştırma	t=7,90; p=0,01	t=6,14; p=0,01	t=7,29; p=0,01		

Tablo 25. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonundaki biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi (devam)

Biyokimyasal Parametreler	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
GGT (U/L)	Müdahale öncesi	35,38±7,05	39,33±11,13	43,29±12,10	F=3,08; p=0,05	1<3
	Müdahale sonrası	20,81±5,73	31,24±8,17	30,76±8,26	F=13,02; p=0,01	1<2,3
	Grup içi karşılaştırma	t=10,81; p=0,01	t=7,11; p=0,01	t=9,06; p=0,01		
Trigliserit (mg/dL)	Müdahale öncesi	153,29±35,95	173,33±31,20	160,71±34,43	F=1,87; p=0,16	
	Müdahale sonrası	119,90±30,84	140,48±27,88	133,05±32,30	F=2,47; p=0,09	
	Grup içi karşılaştırma	t=19,05; p=0,01	t=16,41; p=0,01	t=17,23; p=0,01		
Toplam kolesterol (mg/dL)	Müdahale öncesi	217,71±45,35	235,10±30,88	233,95±48,50	F=1,11; p=0,34	
	Müdahale sonrası	198,95±35,48	216,67±30,07	214,18±39,73	F=1,55; p=0,22	
	Grup içi karşılaştırma	t=6,92; p=0,01	t=9,06; p=0,01	t=7,52; p=0,01		
LDL kolesterol (mg/dL)	Müdahale öncesi	138,0(93,0-256,0)	159,0(93,0-226,0)	138,0(109,0-285,0)	X ² =5,33; p=0,06	
	Müdahale sonrası	122,0(91,0-205,0)	139,0(91,0-212,0)	124,0(94,0-249,0)	X ² =1,18; p=0,32	
	Grup içi karşılaştırma	z=-4,02; p=0,01	z=-4,02; p=0,01	z=-4,02; p=0,01		
HDL kolesterol (mg/dL)	Müdahale öncesi	51,0(39,0-68,0)	55,0(40,4-66,0)	52,0(43,0-66,0)	X ² =0,43; p=0,66	
	Müdahale sonrası	52,0(41,0-68,0)	56,0(43,0-66,0)	55,0(46,0-66,0)	X ² =1,10; p=0,57	
	Grup içi karşılaştırma	z=-3,57; p=0,01	z=-3,20; p=0,01	z=-3,85; p=0,01		

Tablo 25. Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcı ve sonundaki biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi (devam)

Biyokimyasal Parametreler	Müdahale Durumu	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Karşılaştırma $\bar{X} \pm SS$	Fark
Toplam kolesterol/HDL kolesterol	Müdahale öncesi	3,9(3,1-7,0)	4,1(3,0-6,4)	4,1(3,3-8,0)	$X^2=0,66$; p=0,71	
	Müdahale sonrası	3,5(2,9-5,7)	3,9(3,0-5,9)	3,5(3,1-6,8)	$X^2=0,41$; p=0,67	
	Grup içi karşılaştırma	z=-4,02; p=0,01	z=-3,92; p=0,01	z=-4,02; p=0,01		
CRP (mg/L) $\bar{X} \pm SS$ Med (Min-Maks)	Müdahale öncesi	2,0(0,0-8,0)	0,3(0,0-5,0)	2,0(0,0-6,0)	$X^2=2,25$; p=0,11	
	Müdahale sonrası	0,0(0,0-3,0)	0,0(0,0-0,0)	0,0(0,0-2,0)	$X^2=2,1$; p=0,35	
	Grup içi karşılaştırma	z:-3,31; p:0,01	z:-2,95; p:0,01	z:-3,32; p:0,01		
Trombosit ($10^3/mm^3$)	Müdahale öncesi	328,05±27,67	305,76±30,46	323,10±41,59	F=2,52; p=0,09	
	Müdahale sonrası	318,71±21,89	320,52±22,09	321,38±30,50	F=0,06; p=0,94	
	Grup içi karşılaştırma	t=3,42; p=0,01	t=-4,58; p=0,01	t=0,54; p=0,59		
FLI	Müdahale öncesi	85,62±7,34	87,90±8,79	88,71±4,77	F=1,06; p=0,35	
	Müdahale sonrası	60,38±13,15	71,95±17,18	68,71±10,97	F=3,82; p=0,03	1<2
	Grup içi karşılaştırma	t=13,97; p=0,01	t=7,90; p=0,01	t=13,53; p=0,01		
FIB-4	Müdahale öncesi	0,61±0,22	0,73±0,28	0,73±0,22	F=1,64; p=0,20	
	Müdahale sonrası	0,48±0,16	0,61±0,20	0,62±0,17	F=4,10; p=0,02	1<3
	Grup içi karşılaştırma	t=6,84; p=0,01	t=4,59; p=0,01	t=5,53; p=0,01		

t: Independent Sample t test, z: Man Whitney U test, F: One way Anova, X^2 :Kruskal Wallis H test, 1: Tipik Akdeniz diyet grubu, 2: Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubu, 3: Düşük yağlı Akdeniz diyet grubu

Bireylerin gruplara göre araştırma başlangıcında ve sonundaki biyokimyasal parametrelerine ilişkin ilişkin bulgular Tablo 25’te görülmektedir.

Tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin araştırmanın başlangıcından sonuna açlık kan glukozları ortalamalarının $123,29 \pm 17,08$ mg/dl’den $106,05 \pm 13,67$ mg/dl’ye, $117,14 \pm 13,33$ mg/dl’den $103,05 \pm 10,93$ mg/dl’ye ve $114,14 \pm 13,47$ mg/dl’den $102,71 \pm 10,79$ mg/dl’ye düştüğü; açlık insülin ortalamalarının $14,05 \pm 2,09$ μ U/ml’den $9,19 \pm 1,60$ μ U/ml’ye, $13,56 \pm 3,14$ μ U/ml’den $9,98 \pm 2,60$ μ U/ml’ye ve $15,09 \pm 3,11$ μ U/ml’den $10,62 \pm 3,11$ μ U/ml’ye düştüğü; HOMA-IR ortalamalarının $4,24 \pm 0,70$ ’ten $2,38 \pm 0,46$ ’ya, $3,85 \pm 0,70$ ’ten $2,50 \pm 0,55$ ’e ve $4,24 \pm 1,00$ ’den $2,67 \pm 0,80$ ’e azaldığı belirlenmiş olup her üç gruptaki bu azalmalar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$).

Karaciğer enzimleri değerlendirildiğinde, tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin araştırmanın başlangıcından sonuna sırasıyla ALT ortalamalarının $69,19 \pm 14,48$ U/L’den $48,52 \pm 9,00$ U/L’ye, $66,38 \pm 11,36$ U/L’den $51,43 \pm 6,34$ U/L’ye ve $68,67 \pm 15,30$ U/L’den $51,95 \pm 10,79$ U/L’ye düştüğü; AST ortalamalarının $42,19 \pm 13,36$ U/L’den $26,76 \pm 7,08$ U/L’ye, $45,71 \pm 14,62$ U/L’den $34,90 \pm 8,17$ U/L’ye ve $50,43 \pm 16,50$ U/L’den $37,24 \pm 10,60$ U/L’ye; GGT ortalamalarının ise $35,38 \pm 7,05$ U/L’den $20,81 \pm 5,73$ U/L’ye, $39,33 \pm 11,13$ U/L’den $31,24 \pm 8,17$ U/L’ye ve $43,29 \pm 12,10$ U/L’den $30,76 \pm 8,26$ U/L’ye düştüğü belirlenmiş olup her üç gruptaki bu düşüşler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$).

Grupların kan lipit profiline bakıldığında, tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan grupların trigliserit, toplam kolesterol, LDL kolesterol, toplam kolesterol/HDL kolesterol oranı ortalamaları anlamlı olarak azalırken ($p=0,01$), HDL kolesterol ortalamaları anlamlı olarak artmıştır ($p=0,01$).

Her üç diyet grubunda araştırmanın sonunda CRP ortalaması anlamlı olarak azalırken ($p=0,01$), trombosit ortalamasının tipik Akdeniz diyeti grubunda anlamlı olarak azaldığı ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir ($p<0,05$).

Tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin sırasıyla araştırmanın başlangıcından sonuna FLI ortalamalarının $85,62\pm7,34$ 'ten $60,38\pm13,15$ 'e, $87,90\pm8,79$ 'dan $71,95\pm17,18$ 'e ve $88,71\pm4,77$ 'den $68,71\pm10,97$ 'ye düştüğü; FIB-4 ortalamalarının $0,61\pm0,22$ 'den $0,48\pm0,16$ 'ya, $0,73\pm0,28$ 'den $0,61\pm0,20$ 'ye, $0,73\pm0,22$ 'den $0,62\pm0,17$ 'ye düştüğü ve her üç gruptaki bu düşüşlerin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,01$).

Araştırmanın başında GGT değerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği ($p<0,05$) ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun GGT değerinin tipik Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Araştırmanın sonunda AST, GGT, FLI ve FIB-4 değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0,05$). Farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için yapılan Tukey çoklu karşılaştırma testinde tipik Akdeniz diyeti uygulanan grubun AST ve GGT son ölçüm değerlerinin diğer iki gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu saptanmıştır. FLI ve FIB-4 değerlerine bakıldığında; tipik Akdeniz diyeti uygulayan grubun araştırmanın sonunda düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük FLI ortalamasına ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan gruba göre de anlamlı olarak daha düşük FIB-4 ortalamasına sahip olduğu belirlenmiştir.

Tablo 26. Gruplara göre araştırmanın başlangıcı ve sonundaki biyokimyasal parametrelerin farklarının ortalama ve standart sapma değerleri

	¹ Tipik Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	² Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	³ Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21) $\bar{X} \pm SS$	Gruplar Arası Fark	Fark
Açlık kan glukozu (mg/dL)	17,24±7,01	14,10±6,72	11,43±6,25	F=3,99; p=0,02	3<1
Açlık insülin (IU/mL)	4,86±1,01	3,58±1,16	4,47±0,74	F=9,33; p=0,00	2<1,3
İnsülin direnci	1,86±0,46	1,35±0,41	1,56±0,39	F=7,63; p=0,00	2<1
ALT (U/L)	20,67±8,61	14,95±9,02	16,71±7,93	F=2,47; p=0,09	
AST (U/L)	15,43±8,95	10,81±8,07	13,19±8,29	F=1,57; p=0,22	
GGT (U/L)	14,57±6,18	8,10±5,21	12,52±6,34	F=6,54; p=0,00	2<1,3
Trigliserit (mg/dL)	33,38±8,03	32,86±9,18	27,67±7,36	F=3,10; p=0,05	
Toplam kolesterol (mg/dL)	18,76±12,42	18,43±9,32	19,77±12,04	F=0,08; p=0,92	
LDL kolesterol (mg/dL)	17,86±10,58	17,33±7,32	17,39±10,80	F=0,02; p=0,98	
HDL kolesterol (mg/dL)	-1,38±1,02	-1,31±1,40	-1,83±1,14	F=1,18; p=0,31	
Toplam kolesterol/ HDL kolesterol	0,47±0,27	0,46±0,31	0,53±0,35	F=0,36; p=0,70	
CRP (mg/L)	2,10±2,19	1,06±1,37	1,76±1,76	F=1,80; p=0,17	
Trombosit (10 ³ /mm ³)	9,33±12,50	-14,76±14,78	1,71±14,53	F=16,31; p=0,00	2<1,3
FLI	25,24±8,28	15,95±9,25	20,00±6,77	F=6,83; p=0,00	2<1
FIB-4	0,13±0,09	0,12±0,12	0,11±0,09	F=0,30; p=0,74	

$\bar{x}$: Ortalama, Ss: Standart sapma F: One Way Anova, ALT: Alanin aminotransferaz, CRP: Aspartat aminotransferaz, C reaktif protein, FLI: Yağlı Karaciğer İndeksi, FIB-4: Fibrozis-4 skor, GGT: Gama glutamil transferaz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein. 1: Tipik Akdeniz diyet grubu, 2: Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubu, 3: Düşük yağlı Akdeniz diyet grubu

Gruplara göre araştırmanın başlangıcı ve sonundaki biyokimyasal parametrelerin farklarının ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 26’da görülmektedir.

Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin açlık kan glukoz düzeylerindeki azalma (17,24±7,01) düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerden (11,43±6,25) istatistiksel açıdan anlamlı derece daha fazla (p<0,05) iken; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin açlık insülin seviyelerindeki azalma (3,58±1,16)

tipik Akdeniz diyeti grubundaki ($4,86\pm1,01$) ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerden ($4,47\pm0,74$) anlamlı olarak daha azdır ($p<0,05$). Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin açlık insülin direnci düzeylerindeki azalma ($1,86\pm0,46$) düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerden ($1,35\pm0,41$) istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha fazladır ($p<0,05$).

Karaciğer enzimlerinden GGT düzeylerindeki azalma düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerde ($8,10\pm5,21$) tipik Akdeniz diyeti grubundaki ($14,57\pm6,18$) ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerden ($12,52\pm6,34$) anlamlı olarak daha azdır ($p<0,05$).

Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin FLI düzeylerindeki azalma ($25,24\pm8,28$) düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerden ($15,95\pm9,25$) istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha fazladır ($p<0,05$).

ALT, AST, kan lipit düzeyleri ve FIB-4 değişim miktarı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 26’da farkın hangi gruplar arasında olduğunu anlamak için Tukey çoklu karşılaştırma testi yapılmıştır.

Tablo 27. Bireylerin araştırma başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametrelerinin tetkik yapılan hastane referans aralıklarına göre dağılımı

Biyokimyasal Parametreler	Referans	Tipik Akdeniz Diyeti (n=21)		**p	Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21)		** p	Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21)		**p	Başlangıç	Araştırma sonu
		Başlangıç n (%)	Araştırma sonu n (%)		Başlangıç n (%)	Araştırma sonu n (%)		Başlangıç n (%)	Araştırma sonu n (%)			
Açlık kan glukozu (mg/dL)	≤ 99	2 (9,5)	7 (33,3)	0,06	3 (14,3)	9 (42,9)	0,03	7 (33,3)	9 (42,9)	0,5	*X ² =4,32	X ² =0,53
	> 99	19 (90,5)	14 (66,7)		18 (85,7)	12 (57,1)		14 (66,7)	12 (57,1)		p=0,19	p=0,76
Açlık insülin (IU/ml)	3-25 (dâhil)	21 (100,0)	21 (100,0)	-	21 (100,0)	21 (100,0)	0,01	21 (100,0)	21 (100,0)	0,01	-	-
	> 25	0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)			
İnsülin direnci	≤ 2.5	0 (0,0)	19 (90,5)	0,01	0 (0,0)	12 (57,1)	0,01	0 (0,0)	12 (57,1)	0,01	-	X ² =6,69
	> 2.5	21 (100,0)	2 (9,5)		21 (100,0)	9 (42,9)		21 (100,0)	9 (42,9)			p=0,03
ALT (U/L)	≤ 55	4 (19,0)	17 (81,0)	0,01	3 (14,3)	17 (81,0)	0,01	5 (23,8)	12 (57,1)	0,01	*X ² =0,61	X ² =4,02
	> 55	17 (81,0)	4 (19,0)		18 (85,7)	4 (19,0)		16 (76,2)	9 (42,9)		p=0,92	p=0,13
AST (U/L)	3-35 (dâhil)	7 (33,3)	19 (90,5)	0,01	7 (33,3)	11 (52,4)	0,1	5 (23,8)	6 (28,6)	0,9	X ² =0,60	X ² =16,77
	> 35	14 (66,7)	2 (9,5)		14 (66,7)	10 (47,6)		16 (76,2)	15 (71,4)		p=0,83	p=0,01
GGT (U/L)	9-65 (dâhil)	21 (100,0)	21 (100,0)	-	20 (95,2)	21 (100,0)	0,9	20 (95,2)	21 (100,0)	0,9	*X ² =1,03	-
	> 65	0 (0,0)	0 (0,0)		1 (4,8)	0 (0,0)		1 (4,8)	0 (0,0)		p=0,9	
Trigliserit (mg/dL)	≤ 150	13 (61,9)	18 (85,7)	0,06	4 (19,0)	14 (66,7)	0,01	8 (38,1)	15 (71,4)	0,01	X ² =6,09	X ² =2,21
	> 150	8 (38,1)	3 (14,3)		17 (81,0)	7 (33,3)		13 (61,9)	6 (28,6)		p=0,02	p=0,44
Toplam kolesterol (mg/dL)	≤ 200	9 (42,9)	11 (52,4)	0,5	3 (14,3)	6 (28,6)	0,25	2 (9,5)	10 (47,6)	0,01	*X ² =7,89	X ² =2,72
	> 200	12 (57,1)	10 (47,6)		18 (85,7)	15 (71,4)		19 (90,5)	11 (52,4)		p=0,02	p=0,25
LDL kolesterol (mg/dL)	≤ 130	9 (42,9)	14 (66,7)	0,06	3 (14,3)	7 (33,3)	0,12	5 (23,8)	14 (66,7)	0,01	X ² =4,51	X ² =6,30
	> 130	12 (57,1)	7 (33,3)		18 (85,7)	14 (66,7)		16 (76,2)	7 (33,3)		p=0,13	p=0,04
HDL kolesterol (mg/dL)	≤ 50	10 (47,6)	8 (38,1)	0,5	7 (33,3)	3 (14,3)	0,12	7 (33,3)	6 (28,6)	0,9	X ² =1,21	X ² =3,06
	> 50	11 (52,4)	13 (61,9)		14 (66,7)	18 (85,7)		14 (66,7)	15 (71,4)		p=0,68	p=0,25

Tablo 27. Bireylerin araştırma başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametrelerinin tetkik yapılan hastane referans aralıklarına göre dağılımı (devam)

Biyokimyasal Parametreler	Referans	Tipik Akdeniz Diyeti (n=21)		**p	Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyeti (n=21)		**p	Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti (n=21)		**p	Başlangıç	Araştırma sonu
		Başlangıç n (%)	Araştırma sonu n (%)		Başlangıç n (%)	Araştırma sonu n (%)		Başlangıç n (%)	Araştırma sonu n (%)			
Toplam kolesterol/HDL kolesterol	≤ 4,99	18 (85,7)	20 (95,2)	0,5	18 (85,7)	19 (90,5)	0,9	18 (85,7)	18 (85,7)	0,9	*X ² =0,01	*X ² =1,10
	≥ 5	3 (14,3)	1 (4,8)		3 (14,3)	2 (9,5)		3 (14,3)	3 (14,3)		p=0,99	p=0,57
CRP (mg/L)	≤ 5	18 (85,7)	21 (100,0)	0,25	21 (100,0)	21 (100,0)	-	20 (95,2)	21 (100,0)	0,9	*X ² =3,09	-
	> 5	3 (14,3)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)		1 (4,8)	0 (0,0)		p=0,31	
Trombosit (10 ³ /mm ³)	0-172 (dâhil)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0,9	0 (0,0)	0 (0,0)	0,9		
	173-390 (dâhil)	21 (100,0)	21 (100,0)		20 (95,2)	21 (100,0)		20 (95,2)	20 (95,2)		*X ² =1,27 p=0,9	*X ² =1,84 p=0,9
	≥ 391	0 (0,0)	0 (0,0)		1 (4,8)	0 (0,0)		1 (4,8)	1 (4,8)			
FLI	0-29 (dâhil)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,01	0 (0,0)	0 (0,0)	0,01	0 (0,0)	0 (0,0)	0,01		
	30-60 (dâhil)	0 (0,0)	12 (57,1)		0 (0,0)	9 (42,9)		0 (0,0)	8 (38,1)		-	*X ² =1,66 p=0,43
	> 60	21 (100,0)	9 (42,9)		21 (100,0)	12 (57,1)		21 (100,0)	13 (61,9)			
FIB-4	0-1,3 (dâhil)	21 (100,0)	21 (100,0)	-	21 (100,0)	21 (100,0)	-	21 (100,0)	21 (100,0)	-	-	-

*Fisher Excact test; **McNemar test (Grup içi karşılaştırma); X²:Ki Kare test, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C reaktif protein, FLI: Yağlı Karaciğer İndeksi, FIB-4: Fibrozis-4 skor, GGT: Gama glutamil transferaz, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.

Bireylerin araştırma başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametrelerinin tetkik yapılan hastane referans aralıklarına göre dağılımı Tablo 27’de verilmiştir. Tipik Akdeniz diyeti uygulanan grupta başlangıçta 19 (%90,5) bireyin açlık kan glukozu istenen referans aralığının üzerindeyken araştırma sonunda 14 (%66,7) bireye düşmüştür. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grupta başlangıçta 18 (%85,7) bireyin açlık kan glukozu istenen referans aralığının üzerindeyken araştırma sonunda 12 (%57,1) bireye düşmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grupta ise başlangıçta 14 (%66,7) bireyin açlık kan glukozu istenen referans aralığının üzerindeyken araştırma sonunda 12 (%57,1) bireye düşmüştür. Açlık kan glukoz düzeyleri araştırmanın başlangıcında ve sonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0,05$). Açlık insülin değerleri araştırma başlangıcı ve sonunda tetkik yapılan hastane referans aralığına göre değişim göstermediği için karşılaştırma yapılmamıştır. Tipik Akdeniz diyeti grubunda insülin direnci olan birey sayısının başlangıçta 21 (%100,0) iken araştırmanın sonunda 2’ye (%10,0) düştüğü; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda 21 kişi (%100,0) iken 9 kişiye (%42,9) düştüğü saptanmıştır. Üç diyet grubunda da insülin direncinin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki birey sayısı farkı arasında ve araştırma sonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0,05$).

Karaciğer enzimlerine bakıldığında, tipik Akdeniz diyeti grubunda başlangıçta ALT düzeyleri yüksek olan birey sayısı 17 (%81,0) iken araştırma sonunda 4’e (%19,0) düşmüştür ($p<0,05$). Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda başlangıçta ALT düzeyleri yüksek olan birey sayısı 18 (%85,7) iken araştırma sonunda 4’e (%19,0) düştüğü ($p<0,05$); düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda başlangıçta ALT düzeyleri yüksek olan birey sayısı 16 (%76,2) iken araştırma sonunda 9’a (%42,9) düştüğü ($p<0,05$) tespit edilmiştir. ALT düzeyleri açısından araştırma sonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Tipik Akdeniz diyeti grubunda başlangıçta AST düzeyleri yüksek olan birey sayısı 14 (%66,7) iken araştırma sonunda 2’ye (%9,5) düşmüştür ($p<0,05$). AST düzeyleri referans aralığına düşme farkı sadece tipik Akdeniz diyeti uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). AST düzeyleri araştırma sonunda da gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p<0,05$). Araştırma başlangıcında tüm hastalardan sadece 2'sinin GGT düzeyleri referans aralığın üzerinde iken araştırma sonunda referans aralığına düşmüştür.

Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruplarda trigliserit düzeyi yüksek olup araştırmanın sonunda referans aralığına düşen hasta sayısı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda toplam kolesterol düzeyi yüksek olup araştırmanın sonunda referans aralığına düşen hasta sayısı istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). Trigliserit ve toplam kolesterol düzeyleri referans aralık bakımından araştırma sonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p>0,05$). Düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda araştırmanın başlangıcında LDL kolesterol düzeyi yüksek olup araştırmanın sonunda referans aralığına düşen hasta sayısı istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). LDL kolesterol düzeyleri referans aralık bakımından araştırma sonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p<0,05$). HDL kolesterol ve toplam kolesterol/HDL kolesterol oranı, CRP ve trombosit değerleri referans farkları grupların kendi içinde (araştırmanın başlangıcı ve sonu) ve gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir.

Tipik Akdeniz diyeti grubunda FLI'ya göre NAYKH olan birey sayısı başlangıçta 21 (%100,0) iken araştırmanın sonunda 9'a (%42,9) düştüğü; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda 21 (%100,0) iken 12'ye (%57,1) düştüğü ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda 21 (%100) iken 13'e (%61,9) düştüğü görülmüştür. Üç diyet grubunda da FLI'ya göre NAYKH olan birey sayısı farkı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0,05$). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$). Araştırma başlangıcında FIB-4 skoruna göre hastalarda fibrosiz bulunmamaktadır ve bu nedenle istatistiksel olarak anlamlı bir fark aranmamıştır.

4.9 Bireylerin Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Biyokimyasal Parametreleri, Yağlı Karaciğer İndeksi ve Bazı Besin Öğeleri Arasındaki İlişkiler

Tablo 28. Bireylerin araştırma başlangıcındaki karaciğer yağlanma dereceleri, bazı biyokimyasal parametreleri, FLI değerleri ile makro besin öğeleri arasındaki ilişki

		NAYKH derecesi	Açlık glukozu	Açlık insülin	İnsülin direnci	ALT	AST	GGT	FLI	MEDAS
Enerji (kkal)	r	-0,04	-0,03	0,05	0,05	0,18	0,12	0,13	0,18	-0,33
	p	0,74	0,85	0,72	0,69	0,15	0,37	0,29	0,15	0,01
Karbonidrat (gr)	r	-0,02	0,00	0,14	0,15	0,15	0,10	0,16	0,28	-0,40
	p	0,90	0,98	0,29	0,23	0,23	0,45	0,21	0,03	0,00
Karbonidrat (%)	r	-0,01	0,02	0,18	0,19	-0,08	-0,03	0,06	0,18	-0,14
	p	0,96	0,85	0,15	0,14	0,51	0,79	0,62	0,16	0,27
Posa (gr)	r	-0,09	-0,03	-0,15	-0,16	-0,06	-0,14	-0,18	-0,07	0,09
	p	0,47	0,82	0,23	0,20	0,64	0,29	0,17	0,58	0,47
Çözünür posa (gr)	r	-0,13	-0,13	-0,11	-0,19	-0,00	-0,07	-0,06	0,00	0,04
	p	0,31	0,30	0,41	0,13	0,99	0,61	0,62	0,99	0,74
Çözünmez posa (gr)	r	-0,03	-0,03	-0,16	-0,17	-0,11	-0,16	-0,23	-0,14	0,09
	p	0,84	0,80	0,21	0,18	0,38	0,20	0,07	0,28	0,47
Sükroz (gr)	r	-0,11	0,05	-0,09	-0,06	0,02	0,03	-0,01	0,07	-0,11
	p	0,38	0,68	0,46	0,63	0,90	0,84	0,96	0,59	0,41
Sükroz (%)	r	-0,16	0,09	-0,16	-0,11	-0,12	-0,05	-0,10	-0,03	0,07
	p	0,21	0,50	0,21	0,38	0,33	0,72	0,45	0,80	0,60
Fruktoz (gr)	r	-0,04	-0,01	0,05	0,05	0,11	0,05	0,15	0,08	-0,08
	p	0,74	0,96	0,69	0,67	0,40	0,69	0,25	0,51	0,53
Fruktoz (%)	r	-0,03	-0,03	0,03	0,01	0,01	-0,02	0,06	-0,04	0,08
	p	0,81	0,82	0,82	0,92	0,94	0,86	0,61	0,77	0,52
Protein (gr)	r	0,07	-0,05	0,04	0,03	0,22	0,18	0,13	0,25	-0,33
	p	0,60	0,72	0,78	0,83	0,09	0,16	0,31	0,04	0,01
Protein (%)	r	0,15	-0,01	-0,04	-0,04	0,05	0,07	-0,03	0,11	-0,06
	p	0,25	0,95	0,74	0,73	0,69	0,60	0,79	0,41	0,63
Toplam yağ (gr)	r	-0,09	-0,04	-0,04	-0,05	0,15	0,08	0,08	0,03	-0,18
	p	0,49	0,76	0,74	0,71	0,24	0,51	0,54	0,82	0,16
Toplam yağ (%)	r	-0,06	-0,02	-0,16	0,16	0,04	0,00	-0,05	-0,22	0,16
	p	0,59	0,87	0,19	0,19	0,70	0,99	0,70	0,08	0,19
Doymuş yağ asidi (%)	r	0,25	0,08	0,24	0,28	0,17	0,14	0,17	0,31	0,16
	p	0,04	0,50	0,05	0,02	0,18	0,24	0,18	0,01	0,19
Tekli doymamış yağ asidi (%)	r	-0,62	0,05	-0,26	-0,31	0,17	0,15	0,08	-0,23	0,43
	p	0,63	0,67	0,03	0,09	0,16	0,23	0,48	0,06	0,00

Tablo 28. Bireylerin araştırma başlangıcındaki karaciğer yağlanma dereceleri, bazı biyokimyasal parametreleri, FLI değerleri ile makro besin ögeleri arasındaki ilişki (devam)

		NAYKH derecesi	Açlık glukozu	Açlık insülin	İnsülin direnci	ALT	AST	GGT	FLI	MEDAS
Oleik asit (%)	r	-0,04	0,07	-0,23	-0,17	0,19	0,16	0,11	-0,20	0,42
	p	0,75	0,56	0,06	0,16	0,13	0,19	0,37	0,11	0,00
Çoklu doymamış yağ asidi (%)	r	0,25	0,02	0,27	0,28	0,14	0,05	0,04	0,21	-0,35
	p	0,04	0,85	0,03	0,02	0,27	0,68	0,73	0,08	0,00
Omega-3 (gr)	r	-0,09	-0,14	-0,04	-0,13	0,15	0,12	0,08	-0,07	0,00
	p	0,46	0,27	0,74	0,31	0,24	0,35	0,52	0,56	0,99
Omega-6 (gr)	r	0,22	0,05	0,28	0,33	0,19	0,09	0,11	0,33	-0,50
	p	0,07	0,65	0,02	0,00	0,13	0,46	0,38	0,00	0,00
Omega-6/omega-3	r	0,20	0,10	0,24	0,32	0,04	0,05	0,08	0,29	-0,37
	p	0,10	0,40	0,04	0,01	0,72	0,64	0,53	0,02	0,00
Kolesterol (mg)	r	-0,09	-0,11	-0,00	-0,05	0,00	-0,05	-0,11	-0,14	-0,09
	p	0,44	0,36	0,97	0,67	0,97	0,67	0,36	0,25	0,44

r: Pearson korelasyon katsayısı; MEDAS: Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği, NAYKH: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı. ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, FLI: Yağlı Karaciğer İndeksi, GGT: Gama glutamil transferaz.

Tablo 28’de bireylerin araştırma başlangıcındaki karaciğer yağlanma dereceleri, bazı biyokimyasal parametreleri, FLI değeri ile makro besin ögeleri arasındaki ilişki görülmektedir. Bireylerin araştırma başlangıcında enerji alımları ile MEDAS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta düzeyde korelasyon vardır ($r=-0,33$, $p=0,01$). Karbonhidrat miktarı (gr) ile FLI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde düşük düzeyde ($r=0,28$, $p=0,03$) ilişki bulunurken MEDAS skoru ile negatif yönde orta düzeyde ($r=-0,40$, $p=0,00$) ilişki bulunmaktadır. Protein miktarının (gr) FLI değeri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde düşük düzeyde ($r=0,25$, $p=0,04$), MEDAS skoru ile negatif yönde orta düzeyde ($r=-0,33$, $p=0,01$) ilişki vardır ($p<0,05$). Doymuş yağ yüzdesi ile FLI değeri ($r=0,31$, $p=0,01$), NAYKH derecesi ($r=0,25$, $p=0,04$), açlık glukoz ($r=0,24$, $p=0,05$) ve açlık insülin ($r=0,28$, $p=0,02$) değerleri arasında pozitif yönde düşük derecede korelasyon gözlenmiştir. Tekli doymamış yağ asidi ile açlık insülin ($r=-0,26$, $p=0,03$) arasında negatif yönde düşük derecede anlamlı ilişki görülürken MEDAS skoru ($r=0,43$, $p=0,00$) ile pozitif yönde orta derecede ilişki saptanmıştır. Oleik asit ile MEDAS skoru ($r=0,42$, $p=0,00$) arasında pozitif yönde orta derecede ilişki vardır. Çoklu

doymamış yağ asidi yüzdesi ile NAYKH derecesi ($r=0,25$, $p=0,04$), açlık insülin ($r=0,27$, $p=0,03$) ve insülin direnci ($r=0,28$, $p=0,02$) arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde düşük derecede korelasyonlar tespit edilmiştir. Çoklu doymamış yağ asidi yüzdesi ile MEDAS skoru ($r=-0,35$, $p=0,00$) arasında negatif yönde orta derecede ilişki vardır. Bireylerin araştırma başlangıcında omega-6 alımları ile açlık insülin ($r=0,28$, $p=0,02$) arasında zayıf, insülin direnci ($r=0,33$, $p=0,00$) ve FLI ($r=0,33$, $p=0,00$) arasında orta derecede anlamlı pozitif ilişki bulunmaktadır. Omega-6 ile MEDAS skoru ($r=-0,50$, $p=0,00$) arasında negatif yönde yüksek derecede ilişki vardır. Omega-6/omega-3 oranı ile açlık insülin ($r=0,24$, $p=0,04$) ve FLI ($r=0,29$, $p=0,02$) arasında zayıf, insülin direnci ($r=0,32$, $p=0,01$) ile arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon bulunmaktadır. Omega-6/omega-3 oranı ile MEDAS skoru ($r=-0,37$, $p=0,00$) arasında negatif yönde orta derecede ilişki gözlenmiştir.

Tablo 29. Bireylerin araştırma sonu bazı biyokimyasal parametreleri, FLI değeri ile makro besin öğeleri arasındaki ilişki

		Açlık kan glukozu	Açlık insülin	İnsülin direnci	ALT	AST	GGT	FLI
Enerji (kcal)	r	-0,04	0,01	0,01	0,08	0,11	0,13	0,21
	p	0,78	0,91	0,96	0,55	0,41	0,32	0,10
Karbonhidrat (gr)	r	-0,05	0,08	0,07	0,07	0,19	0,10	0,05
	p	0,68	0,56	0,58	0,59	0,14	0,43	0,70
Karbonhidrat (%)	r	-0,04	0,14	0,14	0,04	0,15	0,05	-0,04
	p	0,75	0,28	0,28	0,75	0,23	0,68	0,73
Posa (gr)	r	-0,04	-0,03	-0,03	-0,09	-0,25	-0,16	0,00
	p	0,75	0,79	0,80	0,49	0,05	0,21	0,97
Çözünür posa (gr)	r	-0,01	-0,18	-0,17	-0,01	-0,03	0,00	-0,18
	p	0,91	0,15	0,18	0,91	0,84	0,97	0,16
Çözünmez posa (gr)	r	-0,01	-0,02	-0,03	-0,13	-0,30	-0,20	0,07
	p	0,94	0,87	0,81	0,32	0,02	0,11	0,60
Sükroz (gr)	r	0,03	-0,07	-0,05	0,10	0,12	-0,08	0,02
	p	0,79	0,59	0,68	0,45	0,33	0,53	0,89
Sükroz (%)	r	0,04	-0,08	-0,06	0,05	0,07	-0,15	-0,09
	p	0,73	0,55	0,62	0,68	0,57	0,25	0,47
Fruktoz (gr)	r	-0,08	0,16	0,14	0,07	0,22	0,28	0,22
	p	0,52	0,21	0,27	0,57	0,08	0,08	0,08
Fruktoz (%)	r	-0,08	0,23	0,21	0,05	0,23	0,29	0,19
	p	0,51	0,07	0,10	0,68	0,06	0,08	0,13

Tablo 29. Bireylerin araştırma sonu bazı biyokimyasal parametreleri, FLI değeri ile makro besin öğeleri arasındaki ilişki (devam)

		Açlık kan glukozu	Açlık insülin	İnsülin direnci	ALT	AST	GGT	FLI
Protein (gr)	r	-0,05	-0,04	-0,05	0,09	0,10	0,08	0,14
	p	0,68	0,77	0,68	0,48	0,45	0,53	0,27
Protein (%)	r	-0,14	-0,11	-0,15	0,08	0,00	-0,13	-0,20
	p	0,28	0,41	0,23	0,52	1,00	0,31	0,11
Toplam yağ (gr)	r	0,02	-0,04	-0,04	0,02	-0,06	0,06	0,22
	p	0,90	0,75	0,74	0,88	0,65	0,62	0,08
Toplam yağ (%)	r	0,05	-0,12	-0,11	-0,06	-0,17	-0,05	0,05
	p	0,69	0,35	0,38	0,66	0,19	0,69	0,69
Doymuş yağ asiti (%)	r	0,03	0,10	0,10	0,10	0,23	0,14	-0,01
	p	0,79	0,43	0,45	0,46	0,07	0,27	0,92
Tekli doymamış yağ asiti (%)	r	0,05	-0,06	-0,05	0,01	-0,03	0,11	0,15
	p	0,68	0,66	0,68	0,94	0,81	0,39	0,25
Oleik asit (%)	r	0,05	-0,04	-0,04	0,03	0,00	0,14	0,17
	p	0,70	0,78	0,78	0,84	0,99	0,29	0,18
Çoklu doymamış yağ asiti (%)	r	0,04	-0,17	-0,16	-0,10	-0,29	-0,22	-0,01
	p	0,73	0,17	0,21	0,43	0,02	0,08	0,92
Omega-3 (gr)	r	0,04	-0,26	-0,23	-0,18	-0,39	-0,30	-0,19
	p	0,74	0,04	0,07	0,17	0,00	0,02	0,13
Omega-6 (gr)	r	0,02	-0,04	-0,04	0,01	-0,11	-0,03	0,22
	p	0,86	0,75	0,75	0,95	0,38	0,79	0,08
Omega-6/Omega- 3	r	0,06	0,31	0,31	0,37	0,47	0,41	0,45
	p	0,67	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Kolesterol (mg)	r	-0,08	-0,01	-0,05	-0,06	-0,18	-0,16	-0,01
	p	0,52	0,94	0,67	0,63	0,16	0,20	0,95

r: Pearson korelasyon katsayısı; ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, FLI: Yağlı Karaciğer İndeksi, GGT: Gama glutamil transferaz.

Tablo 29’da bireylerin araştırma sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI değeri ile makro besin öğeleri arasındaki ilişki görülmektedir. Bireylerin araştırma sonunda AST değerleri ile posa ($r=-0,25$, $p=0,05$) arasında düşük düzeyde ve çözünmez posa ($r=-0,30$, $p=0,02$) arasında orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki görülmüştür. Bu sonuç, müdahale sonrası posa ve çözünmez posa alım miktarı arttıkça AST değerlerinin azaldığını göstermektedir. Çoklu doymamış yağ asidi yüzdesi ile AST arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde düşük düzeyde

ilişki vardır ($r=-0,29$, $p=0,02$). Araştırmanın sonunda omega-3 tüketimi ile açlık insülin değeri arasında negatif yönde düşük düzeyde ($r=-0,26$, $p=0,04$), AST ($r=-0,39$, $p=0,00$) ve GGT değerleri ($r=-0,30$, $p=0,02$) ile arasında negatif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Bu ilişki, araştırma sonrası omega-3 tüketiminin artması ile açlık insülin değeri, AST ve GGT değerlerinin azaldığını göstermektedir. Omega-6/omega-3 oranı ile açlık insülin ($r=0,31$, $p=0,01$), insülin direnci ($r=0,31$, $p=0,01$) ve ALT ($r=0,37$, $p=0,00$) arasında pozitif yönde orta düzeyde; AST ($r=0,47$, $p=0,00$), GGT ($r=0,41$, $p=0,00$) ve FLI değerleri ($r=0,45$, $p=0,00$) ile arasında pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktadır.

Tablo 30. Bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin öğelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki

		Açlık kan glukozu farkı	Açlık insülin farkı	İnsülin direnci farkı	ALT farkı	AST farkı	GGT farkı	FLI farkı
Karbonhidrat (gr) farkı	r	0,23	-0,04	0,08	0,16	0,02	-0,07	-0,08
	p	0,07	0,78	0,54	0,21	0,90	0,59	0,52
Karbonhidrat (%) farkı	r	0,19	-0,26	-0,10	-0,02	-0,08	-0,20	-0,16
	p	0,14	0,04	0,42	0,85	0,53	0,12	0,21
Posa (gr) farkı	r	0,14	-0,13	-0,01	0,00	-0,01	-0,10	-0,13
	p	0,28	0,30	0,96	0,97	0,97	0,43	0,33
Sükroz (gr) farkı	r	0,22	0,09	0,14	0,17	0,06	-0,01	0,10
	p	0,08	0,50	0,29	0,20	0,62	0,92	0,43
Fruktoz (gr) farkı	r	0,21	-0,03	0,06	0,17	0,11	0,11	0,12
	p	0,09	0,80	0,62	0,19	0,38	0,39	0,35
Protein (gr) farkı	r	0,05	0,03	0,05	0,11	0,07	-0,05	-0,18
	p	0,70	0,83	0,71	0,40	0,56	0,67	0,16
Protein (%) farkı	r	-0,01	-0,18	-0,09	-0,12	-0,08	-0,25	-0,38
	p	0,97	0,16	0,49	0,34	0,54	0,40	0,00
Toplam yağ (gr) farkı	r	-0,07	0,28	0,14	0,12	0,11	0,23	0,30
	p	0,59	0,03	0,27	0,34	0,40	0,07	0,02
Toplam yağ (%) farkı	r	-0,18	0,28	0,11	0,04	0,09	0,24	0,21
	p	0,16	0,02	0,37	0,73	0,47	0,06	0,10
Doymuş yağ asiti (%) farkı	r	-0,20	0,18	0,01	0,05	0,02	0,06	0,32
	p	0,12	0,15	0,91	0,71	0,88	0,63	0,01
TDYA (%) farkı	r	-0,11	0,30	0,16	0,16	0,19	0,36	0,33
	p	0,37	0,02	0,20	0,20	0,14	0,00	0,01

Tablo 30. Bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin ögelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki (devam)

		Açlık kan glukozu farkı	Açlık insülin farkı	İnsülin direnci farkı	ALT farkı	AST farkı	GGT farkı	FLI farkı
Oleik asit (%) farkı	r	-0,11	0,30	0,17	0,17	0,18	0,36	0,33
	p	0,41	0,02	0,19	0,19	0,15	0,00	0,01
ÇDYA (%) farkı	r	-0,15	0,17	0,09	-0,07	0,01	0,10	-0,11
	p	0,23	0,18	0,48	0,58	0,94	0,43	0,37
Omega 3 (gr) farkı	r	-0,20	-0,06	-0,14	-0,04	0,06	0,00	-0,17
	p	0,11	0,66	0,27	0,75	0,61	0,98	0,19
Omega 6 (gr) farkı	r	-0,03	0,23	0,20	-0,03	0,00	0,11	-0,09
	p	0,83	0,07	0,12	0,81	0,98	0,39	0,51
Omega-6/Omega-3 farkı	r	0,13	0,18	0,22	-0,02	-0,04	0,03	0,07
	p	0,30	0,16	0,08	0,86	0,75	0,82	0,58
Kolesterol (mg) farkı	r	0,04	0,29	0,15	0,20	0,08	0,47	0,32
	p	0,75	0,02	0,22	0,10	0,50	0,71	0,00

r: Pearson korelasyon katsayısı; ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asidi, FLI: Yağlı Karaciğer İndeksi, GGT: Gama glutamil transferaz, TDYA: Tekli doymamış yağ asidi.

Bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin ögelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki Tablo 30’da verilmiştir. Araştırma başlangıcındaki açlık insüline göre araştırma sonundaki açlık insülinde görülen değişim ile karbonhidrattan alınan enerji yüzdesi ($r=-0,26$, $p=0,04$) değişimi arasında negatif yönlü, düşük düzeyde; alınan toplam yağ değişimi (gr) ($r=0,28$, $p=0,03$) ve toplam yağdan alınan enerji değişimi (%) ($r=0,28$, $p=0,02$) arasında pozitif yönlü düşük düzeyde; tekli doymamış yağ asidi yüzde ($r=0,30$, $p=0,02$) değişimi ve oleik asit yüzde ($r=0,30$, $p=0,02$) değişimi arasında pozitif yönlü orta düzeyde ve kolesterol değişimi ($r=0,29$, $p=0,02$) arasında pozitif yönlü, düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır.

Araştırma başlangıcındaki GGT değerine göre araştırma sonrasında GGT değerlerinde görülen değişim ile tekli doymamış yağ asidi yüzde ($r=0,36$, $p=0,00$) değişimi ve oleik asit yüzde ($r=0,36$, $p=0,00$) değişimi arasında pozitif yönlü, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.

Araştırma başlangıcındaki FLI değerine göre araştırma sonrasında FLI değerinde görülen değişim ile proteinden alınan enerji farkı ($r=-0,38$, $p=0,00$) arasında negatif yönlü orta düzeyde, toplam yağ (gr) ($r=0,30$, $p=0,00$), doymuş yağdan alınan enerji (%) ($r=0,32$, $p=0,01$), tekli doymamış yağ asidi ve oleik asitten alınan enerji farkları (%) ($r=0,33$, $p=0,01$) ve kolesterol farkı (mg) ($r=0,32$, $p=0,00$) arasında pozitif yönlü, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Tablo 31. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin öğelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki

		Açlık kan glukozu farkı	Açlık insülin farkı	İnsülin direnci farkı	ALT farkı	AST farkı	GGT farkı	FLI farkı
Karbonhidrat (gr) farkı	r	0,23	0,32	0,35	0,41	0,29	0,43	0,38
	p	0,29	0,15	0,11	0,06	0,19	0,05	0,89
Karbonhidrat (%) farkı	r	0,07	0,16	0,16	0,02	-0,49	0,09	0,17
	p	0,76	0,46	0,46	0,90	0,83	0,68	0,44
Posa (gr) farkı	r	-0,36	0,09	0,27	0,22	0,04	0,21	-0,17
	p	0,10	0,67	0,22	0,32	0,86	0,34	0,46
Sükroz (gr) farkı	r	0,35	0,24	0,32	0,24	0,20	0,33	0,65
	p	0,11	0,29	0,15	0,28	0,37	0,13	0,001
Fruktoz (gr) farkı	r	-0,02	0,13	0,01	0,04	0,03	0,05	0,07
	p	0,89	0,55	0,99	0,86	0,87	0,82	0,73
Protein (gr) farkı	r	0,16	-0,14	-0,01	0,15	0,31	0,08	-0,19
	p	0,48	0,53	0,98	0,51	0,16	0,71	0,40
Protein (%) farkı	r	-0,02	-0,35	-0,22	-0,31	-0,10	-0,33	-0,40
	p	0,92	0,11	0,33	0,17	0,66	0,13	0,07
Toplam yağ (gr) farkı	r	0,15	0,22	0,22	0,56	0,46	0,47	0,27
	p	0,51	0,33	0,32	0,007	0,03	0,03	0,22
Toplam yağ (%) farkı	r	-0,07	-0,01	-0,07	0,16	0,14	0,08	0,01
	p	0,75	0,98	0,73	0,47	0,54	0,72	0,94
Doymuş yağ asiti (%) farkı	r	-0,12	0,07	-0,05	0,32	0,19	0,19	0,28
	p	0,59	0,74	0,82	0,15	0,40	0,39	0,21
TDYA (%) farkı	r	-0,16	-0,07	-0,21	0,11	0,18	0,09	0,12
	p	0,48	0,74	0,34	0,61	0,42	0,69	0,60
Oleik asit (%) farkı	r	-0,25	-0,14	-0,29	0,03	0,08	0,01	0,08
	p	0,27	0,52	0,19	0,87	0,72	0,97	0,71
ÇDYA (%) farkı	r	0,29	0,07	0,29	-0,02	-0,05	-0,02	-0,39
	p	0,19	0,76	0,18	0,91	0,81	0,92	0,07

Tablo 31. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin öğelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki (devam)

		Açlık kan glukozu farkı	Açlık insülin farkı	İnsülin direnci farkı	ALT farkı	AST farkı	GGT farkı	FLI farkı
Omega 3 (gr) farkı	r	0,39	0,28	0,39	0,21	0,30	0,25	0,01
	p	0,08	0,31	0,07	0,34	0,18	0,26	0,96
Omega 6 (gr) farkı	r	0,16	0,04	0,23	0,06	0,01	0,05	-0,42
	p	0,47	0,83	0,31	0,78	0,96	0,82	0,06
Omega-6/Omega- 3 farkı	r	-0,22	0,12	-0,15	-0,16	-0,14	-0,96	-0,27
	p	0,33	0,59	0,51	0,46	0,54	0,68	0,23
Kolesterol (mg) farkı	r	0,17	-0,11	-0,07	0,06	0,15	0,14	0,38
	p	0,45	0,61	0,74	0,77	0,51	0,95	0,08

r: Pearson korelasyon katsayısı; ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asidi, FLI: Yağlı Karaciğer İndeksi, GGT: Gama glutamil transferaz, TDYA: Tekli doymamış yağ asidi.

Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin öğelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki Tablo 31’de görülmektedir. Araştırma başlangıcında tüketilen sükroz miktarına göre araştırma sonrasında alınan sükroz miktarında görülen değişim ile FLI skoru ($r=0,65$, $p=0,001$) değişimi arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Araştırma başlangıcında tüketilen toplam yağ miktarına (gr) göre araştırma sonrasında alınan toplam yağ miktarında görülen değişim ile ALT değeri ($r=0,56$, $p=0,007$) değişimi arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde; AST ($r=0,46$, $p=0,03$) ve GGT ($r=0,47$, $p=0,03$) değerlerinin değişimi ile arasında pozitif yönlü, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Tablo 32. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin öğelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki

		Açlık kan glukozu farkı	Açlık insülin farkı	İnsülin direnci farkı	ALT farkı	AST farkı	GGT farkı	FLI farkı
Karbonhidrat (gr) farkı	r	0,04	0,26	0,30	0,42	0,28	0,16	-0,52
	p	0,85	0,24	0,18	0,054	0,21	0,47	0,01
Karbonhidrat (%) farkı	r	0,07	0,01	0,13	0,21	0,20	0,38	-0,18
	p	0,76	0,93	0,57	0,35	0,36	0,84	0,42
Posa (gr) farkı	r	-0,04	0,05	0,04	0,15	0,12	0,06	-0,03
	p	0,85	0,80	0,85	0,50	0,57	0,77	0,87
Sükroz (gr) farkı	r	0,19	0,39	0,43	0,49	0,47	0,26	-0,31
	p	0,39	0,07	0,04	0,02	0,01	0,24	0,17
Fruktoz (gr) farkı	r	0,06	0,13	0,01	0,02	-0,13	0,01	0,08
	p	0,79	0,57	0,96	0,90	0,55	0,94	0,71
Protein (gr) farkı	r	-0,25	0,18	0,16	0,45	0,23	-0,13	-0,59
	p	0,27	0,42	0,48	0,04	0,29	0,56	0,005
Protein (%) farkı	r	-0,25	0,54	0,05	0,19	0,09	-0,04	-0,35
	p	0,27	0,81	0,80	0,39	0,67	0,86	0,11
Toplam yağ (gr) farkı	r	-0,01	-0,01	-0,09	-0,13	-0,14	-0,25	0,06
	p	0,95	0,97	0,68	0,54	0,52	0,25	0,77
Toplam yağ (%) farkı	r	0,001	-0,03	-0,16	-0,27	-0,20	-0,30	0,27
	p	0,98	0,87	0,48	0,23	0,36	0,18	0,22
Doymuş yağ asiti (%) farkı	r	0,21	0,09	0,04	-0,25	0,14	0,23	0,29
	p	0,35	0,67	0,84	0,26	0,53	0,31	0,22
TDYA (%) farkı	r	-0,11	0,43	0,51	0,26	0,24	0,29	0,44
	p	0,61	0,04	0,01	0,25	0,28	0,20	0,04
Oleik asit (%) farkı	r	-0,08	0,49	0,54	0,30	0,28	0,30	0,42
	p	0,71	0,02	0,01	0,18	0,20	0,17	0,052
ÇDYA (%) farkı	r	-0,07	0,10	0,01	-0,12	-0,11	-0,17	-0,03
	p	0,74	0,65	0,95	0,60	0,61	0,45	0,86
Omega-3 (gr) farkı	r	-0,38	-0,06	-0,35	0,06	0,13	-0,07	-0,01
	p	0,08	0,79	0,12	0,79	0,57	0,73	0,96
Omega-6 (gr) farkı	r	0,05	0,23	0,22	-0,10	-0,17	-0,15	-0,09
	p	0,81	0,31	0,32	0,66	0,45	0,50	0,69
Omega-6/Omega-3 farkı	r	0,36	0,20	0,48	0,19	-0,03	0,04	0,08
	p	0,10	0,38	0,02	0,93	0,88	0,83	0,72
Kolesterol (mg) farkı	r	0,01	0,34	0,36	0,51	0,15	-0,17	-0,25
	p	0,96	0,12	0,10	0,01	0,50	0,44	0,28

r: Pearson korelasyon katsayısı; ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asidi, FLI: Yağlı Karaciğer İndeksi, GGT: Gama glutamil transferaz, TDYA: Tekli doymamış yağ asidi.

Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin öğelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki Tablo 32’de görülmektedir. Araştırma başlangıcında tüketilen karbonhidrat miktarına göre araştırma sonrasında alınan karbonhidrat miktarında görülen değişim ile FLI skoru ($r=-0,52$, $p=0,01$) değişimi arasında negatif yönlü, yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Araştırma başlangıcında tüketilen sükroz miktarına göre araştırma sonrasında alınan sükroz miktarında görülen değişim ile insülin direnci ($r=0,43$, $p=0,04$) değişimi; ALT ($r=0,49$, $p=0,02$) ve AST ($r=0,47$, $p=0,01$) değişimi arasında pozitif yönlü, orta derecede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Tüketilen protein miktarı (gr) değişimi ile ALT ($r=0,45$, $p=0,04$) değişimi arasında pozitif yönlü, orta düzeyde; FLI skoru ($r=-0,59$, $p=0,005$) değişimi arasında negatif yönlü, yüksek düzeyde bir ilişki vardır. Tekli doymamış yağ asidinden alınan enerji değişimi ile açlık insülin ($r=0,43$, $p=0,04$), insülin direnci ($r=0,51$, $p=0,01$) ve FLI skoru ($r=0,44$, $p=0,04$) değişimi arasında pozitif yönlü, orta ve yüksek düzeylerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Oleik asitten alınan enerji değişimi ile açlık insülin ($r=0,49$, $p=0,02$) ve insülin direnci ($r=0,54$, $p=0,01$) değişimi arasında pozitif yönlü, orta ve yüksek düzeylerde ilişki bulunmuştur. Omega-6/omega-3 oranı değişimi ile insülin direnci ($r=0,48$, $p=0,02$) değişimi arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ve tüketilen kolesterol değişimi ile ALT ($r=0,51$, $p=0,01$) değişimi arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde ilişki tespit edilmiştir.

Tablo 33. Düşük yağlı Akdeniz grubundaki bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin öğelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki

		Açlık kan glukozu farkı	Açlık insülin farkı	İnsülin direnci farkı	ALT farkı	AST farkı	GGT farkı	FLI farkı
Karbonhidrat (gr) farkı	r	0,20	-0,04	0,02	-0,15	-0,34	-0,29	0,24
	p	0,36	0,84	0,91	0,50	0,12	0,19	0,29
Karbonhidrat (%) farkı	r	0,06	-0,01	0,12	0,08	-0,01	-0,07	-0,16
	p	0,77	0,94	0,59	0,71	0,94	0,73	0,46
Posa (gr) farkı	r	0,10	0,23	0,04	0,08	0,07	0,08	0,45
	p	0,64	0,31	0,85	0,70	0,75	0,70	0,03

Tablo 33. Düşük yağlı Akdeniz grubundaki bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin öğelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki (devam)

		Açlık kan glukozu farkı	Açlık insülin farkı	İnsülin direnci farkı	ALT farkı	AST farkı	GGT farkı	FLI farkı
Sükroz (gr) farkı	r	0,15	0,25	0,17	0,12	0,43	0,43	0,28
	p	0,50	0,26	0,44	0,35	0,04	0,04	0,20
Fruktoz (gr) farkı	r	0,12	-0,17	-0,04	0,40	0,50	0,40	0,02
	p	0,58	0,44	0,83	0,07	0,01	0,06	0,90
Protein (gr) farkı	r	0,22	0,04	0,04	-0,14	-0,22	-0,16	0,09
	p	0,32	0,85	0,84	0,53	0,31	0,48	0,68
Protein (%) farkı	r	0,35	0,15	0,27	-0,10	-0,09	-0,12	-0,23
	p	0,11	0,50	0,22	0,65	0,68	0,59	0,30
Toplam yağ (gr) farkı	r	0,01	0,01	-0,12	-0,10	-0,16	-0,5	0,45
	p	0,97	0,95	0,57	0,65	0,46	0,80	0,03
Toplam yağ (%) farkı	r	-0,12	-0,05	-0,17	-0,05	0,02	0,11	0,24
	p	0,59	0,81	0,46	0,81	0,90	0,61	0,29
Doymuş yağ asiti (%) farkı	r	-0,27	0,05	0,29	0,26	-0,28	0,24	0,66
	p	0,23	0,80	0,19	0,25	0,20	0,28	0,001
TDYA (%) farkı	r	0,02	0,43	0,07	0,45	0,39	0,43	0,09
	p	0,92	0,85	0,97	0,03	0,07	0,04	0,66
Oleik asit (%) farkı	r	0,04	0,06	0,03	0,50	0,43	0,43	0,09
	p	0,86	0,76	0,87	0,02	0,05	0,02	0,66
ÇDYA (%) farkı	r	0,11	-0,04	0,08	-0,15	0,03	0,02	0,46
	p	0,61	0,83	0,71	0,50	0,89	0,90	0,03
Omega-3 (gr) farkı	r	0,03	-0,08	0,52	-0,06	0,02	0,15	-0,18
	p	0,89	0,72	0,82	0,79	0,92	0,51	0,43
Omega-6 (gr) farkı	r	0,26	-0,05	0,11	-0,18	-0,10	-0,10	-0,29
	p	0,25	0,79	0,61	0,41	0,66	0,65	0,19
Omega-6/Omega-3 farkı	r	0,20	-0,06	0,01	-0,19	-0,18	-0,28	-0,06
	p	0,37	0,79	0,99	0,40	0,42	0,21	0,77
Kolesterol (mg) farkı	r	-0,01	0,46	0,03	0,03	-0,13	-0,08	0,64
	p	0,94	0,03	0,86	0,87	0,56	0,71	0,002

r: Pearson korelasyon katsayısı; ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asidi, FLI: Yağlı Karaciğer İndeksi, GGT: Gama glutamil transferaz, TDYA: Tekli doymamış yağ asidi.

Düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki bazı biyokimyasal parametreleri, FLI skoruna ait değişim değerleri ile makro besin öğelerine ait değişim değerleri arasındaki ilişki Tablo 33'te

görülmektedir. Araştırma başlangıcında tüketilen posa miktarına göre araştırma sonrasında alınan posa miktarında görülen değişim ile FLI skoru ($r=0,45$, $p=0,03$) değişimi arasında pozitif yönlü, yüksek düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Araştırma başlangıcında tüketilen sükroz miktarına göre araştırma sonrasında alınan sükroz miktarında görülen değişim ile AST ($r=0,43$, $p=0,04$) ve GGT ($r=0,43$, $p=0,04$) değişimi arasında pozitif yönlü, orta derecede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Tüketilen fruktoz miktarı değişimi ile AST ($r=0,50$, $p=0,01$) değişimi arasında pozitif yönlü, yüksek derecede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmüştür. Alınan toplam yağ miktarı değişimi, FLI skoru ($r=0,45$, $p=0,03$) değişimi ile pozitif yönlü, orta düzeyde ilişkilidir. Tekli doymamış yağ asidinden alınan enerji değişimi ile ALT ($r=0,45$, $p=0,03$) ve GGT değerlerinin ($r=0,43$, $p=0,04$) değişimi arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ilişki görülürken benzer ilişki oleik asit değişimi ile de görülmektedir. Çoklu doymamış yağ asidinden alınan enerji değişim ile FLI skoru ($r=0,46$, $p=0,03$) değişimi pozitif yönlü, orta düzeyde ilişkilidir. Kolesterol miktarı değişimi ile açlık insülin ($r=0,46$, $p=0,03$) ve FLI skoru ($r=0,64$, $p=0,002$) değişimi arasında pozitif yönlü, orta ve yüksek düzeylerde ilişki bulunmuştur.

5 TARTIŞMA

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, basit hepatik steatozdan steatohepatite ve son olarak siroza kadar uzanan geniş spektrumlu bir hastalıktır (23). Dünyada en yaygın görülen karaciğer hastalıklarından biri olan NAYKH'nin etiyolojisinde obezite ($BKİ >30 \text{ kg/m}^2$) ve insülin direnci önemli rol oynamaktadır (175). Patogenezine bakıldığında; obezite, insülin direnci, yağ dokusundan salgılanan hormonlar, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, endoplazmik retikulum stresi, genetik ve epigenetik faktörler, çevresel faktörler ve mikrobiyotadaki değişiklikleri içeren "çoklu vuruş" hipotezi görülmektedir (176). Rutin biyokimyasal parametreler veya antropometrik bulgular steatoz ile ilişkili anormallikler gösterdiğinde ultrasonografi ile tanı konulabilmektedir (6). Ayrıca mevcut serum parametreleri kullanılarak geliştirilen indeksler de steatozun varlığı ile ilgili fikir vermektedir. Ancak steatohepatit tanısı için karaciğer biyopsisi, altın standart olarak bilinen tek yöntemdir (1). Günümüzde, FDA tarafından NAYKH tedavisi için onaylanmış bir ilaç yoktur (7). Yetişkinlerde hastalığın tanısı ve yönetimi konusuna odaklanan rehberler, tedavi için yaşam tarzı değişikliği ve çoğunlukla Akdeniz diyet modelini önermektedir (9).

Literatürde, farklı makro besin ögesi içeren Akdeniz diyetinin non alkolik yağlı karaciğer hastalığı üzerindeki etkinliğini 3 farklı makro besin ögesi örüntüsü ile araştıran bir müdahale çalışmasına rastlanmamıştır. Bu nedenle bu araştırma ilk olma özelliği taşımaktadır. Bu çalışmada, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve insülin direnci olan obez bireylerde farklı makro besin ögesi örüntüsü içeren Akdeniz diyetinin biyokimyasal bulgular, yağlı karaciğer indeksi, antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonu üzerinde etkilerini araştırmak amaçlanmıştır ve elde edilen bulgular bu bölümde tartışılmaktadır.

5.1 Bireylerin Genel Özelliklerine İlişkin Bulguların Tartışılması

Bu araştırmanın örneklemini, Manavgat Devlet Hastanesi Dâhiliye ve Genel Cerrahi Bölümü'ne başvuran ve ultrasonografi ile NAYKH tanısı almış, insülin direnci olan, obez ($BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$), yaşları 18-65 yıl arasında değişen bireyler

oluşturmaktadır. Bireyler basit tesadüfi örneklem seçimi ile araştırmaya dâhil edilmiştir. Araştırmada 2 zaman değişkeni ve 3 grup, tip I hata olasılığı $\alpha = 0,05$, testin hedeflenen gücü $1 - \beta = 0,80$ iken istatistiksel analizler için gerekli olan örneklem büyüklüğü her grup için 21 kişi olmak üzere 3 grup için toplam 63 kişi olarak belirlenmiştir ve hedeflenen hasta sayısına ulaşılmıştır.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerin Akdeniz yaşam tarzına dayalı bir müdahalenin ardından hastalıkla ilgili klinik özelliklerinde iyileşmeleri gözlemlemek amacıyla yapılan randomize kontrollü bir klinik çalışmada, 3 grup için örneklem büyüklüğü toplam 63 hastadan oluşacak şekilde tasarlanmıştır (177).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı için; metabolik hastalıklar, genetik ve çevresel faktörler, beslenme tarzı ile birlikte cinsiyet, yaş ve sosyo-ekonomik faktörler de önemli risk unsurlarıdır (2, 29). Erkeklerde NAYKH prevalansı daha yüksektir ve özellikle kadınlar üreme dönemlerinde erkeklere kıyasla daha düşük risk altındadır (39). Ancak bu durumun tersini ortaya koyan araştırmalarda bulunmaktadır (28, 178). Yaş arttıkça NAYKH ve hastalıkla ilişkili fibrozis prevalansı da artar. Artan prevalans oranlarının, yaşlı bireylerde metabolik hastalıkların daha fazla görülmesinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (28). Eğitim durumu doğrudan hastalık riski ile ilişkili değildir (2).

Bu araştırmaya katılan bireylerin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde her 3 grupta da kadın hastaların oran olarak daha fazla olduğu görülmektedir. Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %66,67'sinin, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %61,90'ının ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %52,38'nin kadın olduğu görülmektedir. Gruplarda bulunan kadın ve erkek katılımcı oranı homojen bir yapıya sahiptir ve bu nedenle cinsiyet faktörü gruplar arasında araştırma sonucunu değiştirecek karıştırıcı bir değişken özelliği göstermemektedir (Tablo 12). Tayland'ta hastalığın prevalansında cinsiyet faktörünün araştırıldığı, 34.709 kişinin katıldığı nüfusa dayalı bir kesitsel çalışmada, yaş ve diğer hastalık varlığının dışlandığı analizlerde NAYKH prevalansının kadınlarda %4,2 daha yüksek olduğunu bulunmuştur (178). Aksine 2022 yılında yayınlanan, NHANES 1999-2018

verilerinin kullanıldığı araştırmada, NAYKH prevalansının erkeklerde daha fazla olduğu ortaya konmuştur (38). Benzer şekilde İspanya'da yetişkin popülasyonda hastalığa ilişkin risk faktörlerinin incelendiği araştırmada erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek NAYKH prevalansı görülmüştür (179).

Bu araştırmaya katılan bireylerin yaş ortalaması tipik Akdeniz diyeti grubu için $39,48 \pm 9,17$ yıl, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubu için $39,71 \pm 10,34$ yıl ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubu için $38,62 \pm 9,39$ yıldır. Araştırmada 3 grubun yaş ortalaması benzerdir ve bu durum araştırmanın sonucunu değiştirmemek adına önemli bir faktördür (Tablo 12).

Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %9,52'sinin ortaokul, %38,10'unun lise, %42,86'sının yüksekokul veya üniversite ve %9,52'sinin yüksek lisans ve üstünden mezunu olduğu; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %19,05'inin ortaokul, %23,81'inin lise, %33,33'ünün yüksekokul veya üniversite ve %23,81'inin yüksek lisans ve üstünden mezunu olduğu; düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %23,81'inin ortaokul, %33,33'ünün lise, %28,57'sinin yüksekokul veya üniversite ve %14,29'unun yüksek lisans ve üstünden mezun olduğu saptanmıştır. Benzer eğitim durumu dağılımları Tayland (178) ve İspanya'da (179) yapılan araştırmalarda da gözlenmiştir. Kallwitz ve arkadaşlarının, NAYKH prevalansına etki eden faktörleri inceledikleri araştırmalarında eğitim yılının hastalık ile doğrudan ilişkisi olmadığı belirtilmiştir (180). Akdeniz diyetine bağlılığın NAYKH üzerine etkisinin incelendiği araştırmada bireyler, Akdeniz diyetine uyum göstermeyenler, ılımlı uyum gösterenler ve yüksek uyum gösterenler olarak üç gruba ayrılmışlardır. Yaş, medeni durum, çalışma durumu ve eğitim durumu gibi faktörlerin her üç grupta da benzer olduğu görülmüştür (181).

Bu araştırmaya katılan bireylerin genel özellikleri kapsamında yer alan, cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu ve yaş faktörleri bakımından 3 grup benzer özellik göstermektedir. Grupların benzer özellikler göstermesi istenen bir durumdur ve araştırmanın sonucunu etkilemeyeceğini düşündürmektedir.

5.2 Bireylerin Sağlık Durumuna İlişkin Bazı Özelliklerinin Tartışılması

Bu araştırmaya, ultrason ile NAYKH tanısı almış bireyler dahil edilirken, araştırma kapsamında uygulanacak beslenme tedavisi sonucunu etkileyebilecek hastalık öyküsü ve ilaç kullanımı olan bireyler dâhil edilmemiştir. Bireylerin gruplara göre NAYKH durumuna ilişkin özelliklerine bakıldığında, her üç grubun da %66,67'sinin karaciğer yağlanması derecesi grade 1, %33,33'ünün grade 2 olduğu görülmüştür (Tablo 13). Gruplar arasındaki bu homojen dağılımın araştırmada yapılan analizlere olumlu katkısı olacaktır.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının erken evrelerinde genellikle semptom görülmez ve bireylerin yaşam kaliteleri bozulmaz. Hastalığın daha ileri evrelerinde, metabolik komorbiditelere ek olarak fiziksel ve psikolojik semptomlar gözlenir. Yorgunluk, genel uyuşukluk ve sağ tarafta kaburgaların hemen altında ağrı en sık gözlenen semptomlardır (40). Birleşik Krallık merkezli bir toplum çalışmasında hastaların %6,2'sinde genel halsizlik/yorgunluk olduğu bildirilmiştir (182). Bu araştırmada, tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %33,33'ünde, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %47,62'sinde ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %28,57'sinde NAYKH'ye bağlı semptom görülmüştür. Semptomlar arasında halsizlik, üst kadranda ağrı ve şişlik bulunmaktadır.

Metabolik sendromun varlığı, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı için en güçlü risk faktörüdür ve aynı zamanda aralarında çift yönlü ilişki vardır (34). NAYKH'nin olumsuz etkilerinin karaciğerin çok ötesine uzandığı ve tip 2 diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz/kardiyovasküler hastalıkların gelişiminden önce ortaya çıkabileceği ve/veya bu hastalıkları destekleyebileceğini öne süren çok sayıda klinik kanıt vardır (35). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının küresel sonuçlarının incelendiği, 1989-2015 yılları arasındaki araştırmaları içeren, örneklem büyüklüğü 8.515.431 bireyden oluşan meta analizde, NAYKH ile ilişkili metabolik komorbiditeler arasında obezite, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom faktörlerinin bulunduğu bildirilmiştir (44).

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından yayınlanan Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi'ne göre, metabolik sendrom tanılı hastaların yaklaşık %70'inde, obezitesi olanların %75-80'inde, tip 2 diyabetli hastaların %56-70'inde ve dislipidemisi olanların %70'inde NAYKH saptanmaktadır. Türkiye'de hipertansiyonu olan bireylerin %29'unda steatosiz, %34'ünde steatohepatit varlığı bildirilmiştir (29). Armstrong ve arkadaşlarının yürüttüğü kohort araştırmasında, NAYKH olan bireylerin, %60,3'ünde obezite, %45,4'ünde hipertansiyon ve %38,6'sında tip 2 diyabet olduğu not edilmiştir (182).

Hipertansif hastaların yaklaşık %50'sinde NAYKH vardır ve hem hipertansif hem de normotansif bireylerde kan basıncı ile NAYKH arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (35). Amerika'da, 1015 yetişkin bireyin 6.2 yıl takip edildiği çalışmada, karaciğerde yağ artışı ile hipertansiyon insidansı arasında anlamlı pozitif bir ilişki gözlenmiştir (183). Biyopsi incelemelerinin yapıldığı 11 kohort çalışmasının meta analizinde, progresif fibrozis gelişimi ile hipertansiyon varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (184).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının kardiyovasküler hastalık üzerinde bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışma konusu olsa da her iki hastalığın da birbirinin prevalansını arttırdığı bilinmektedir (35). NAYKH ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki anlamlı ilişkiyi açıklayan ilk yayın 2000'lerin başında yayınlanmıştır. Bir Danimarka hastanesinden NAYKH tanısıyla taburcu edilen 1.804 hastayı içeren retrospektif bir kohort çalışması, ortalama 6.4 yıl takip süresi boyunca NAYKH olan bireylerin tüm nedenlere bağlı mortaliteye kıyasla kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu bulmuştur (185). NHANES kohortu ile yapılan başka bir çalışmada NAYKH'nin, özellikle 45-54 yaş arası bireyler arasında, kardiyovasküler hastalık mortalitesinin güçlü bir bağımsız belirleyicisi olduğu saptanmıştır ve altında yatan nedenin NAYKH'nin erken karotis intima-media kalınlaşması, plak oluşumu ve aterosklerozun ilerlemesini hızlandırması ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (186). Benzer şekilde başka bir çalışmada da NAYKH ve artmış koroner arter kalsifikasyonu arasında ilişki gözlenmiştir (187).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, polikistik over sendromunda hirsutizm ve adet bozukluklarını şiddetlendirebilmektedir. Araştırmalar NAYKH'nin, polikistik over sendromu için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. 2011 yılında yayınlanan sistematik derlemede, polikistik over sendromu olan kadınların %55'inin hem hepatik steatozis hem de yüksek insülin direnci skorlarına sahip olduğu görülmüştür (188, 189). Başka bir çalışmada, polikistik overli kadınların %41'i hepatik steatoz ve anormal ALT seviyeleri ile teşhis edilen NAYKH'ye sahipken, vücut ağırlığı ve yaşla eşleştirilmiş polikistik over sendromu olmayan kontrol grubunda NAYKH prevalansının %19 olduğu bulunmuştur ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (190).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile depresyon, anksiyete ve kronik stresi birbirine bağlayan ortak mekanizmalar; obezite, insülin direnci, metabolik sendrom, hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksen düzensizliği, proinflamatuvar süreçler ve sağlıksız yaşam tarzı davranışlarıdır (örneğin, sağlıksız beslenme ve hareketsiz yaşam tarzı) (191). Medicare araştırma verilerinin kullanıldığı 2020 yılında yayınlanan bir çalışmada, depresyon, NAYKH ile ilişkili en yaygın ekstrahepatik hastalıklardan biri olarak tanımlanmıştır (192). NAYKH olan bireylerde depresyon sıklığını belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, ultrasonografi ile tanı almış hastaların %24,1'inin depresyondan muzdarip olduğu belirtilmiştir (193).

Bu çalışmadaki tüm hastalar, insülin direnci olan obez ($BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) bireylerden oluşmaktadır. Tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %71,43'ünün, düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %61,90'mının non alkolik yağlı karaciğer hastalığı dışında başka hastalık tanısı da bulunmaktadır. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %19,05'inde kalp damar hastalıkları, %14,29'unda hipertansiyon ve %23,81'inde reflü/ülser/gastrit mevcuttur. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %33,33'ünde kalp damar hastalıkları, %14,29'unda hipertansiyon, %14,29'unda depresyon/anksiyete, %14,29'unda reflü/ülser/gastrit bulunmaktayken düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %19,05'inde kalp damar hastalıkları, %9,52'sinde hipertansiyon, %9,52'sinde depresyon/anksiyete, %23,81'inde reflü/ülser/gastrit ve

%9,52'sinde polikistik over sendromu bulunmaktadır (Tablo 14). Bu hastalıklar, diğer araştırmalarda görüldüğü gibi, NAYKH ile birlikte seyredabilen hastalıklardır.

Araştırmaya son 3 ay içinde omega-3, probiyotik, D ve E vitamini takviyesi almış bireyler dâhil edilmemiştir. Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %66,67'si, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %52,38'i ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %47,62'si vitamin/mineral takviyesi alırken grupların sırasıyla %28,57'si, %23,81'i ve %28,57'si probiyotik takviyesi almıştır (Tablo 14). Alınan vitamin/mineral ve probiyotik takviyesi dağılımının benzer olması araştırmanın sonucunu etkileyebilecek önemli bir faktör olmadığını düşündürmektedir.

Sigaranın, interlökinler (IL-1, IL-6), TNF- α , vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyojenik ajanların üretimini arttırdığı, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz sistemini indüklediği, glutatyon gibi antioksidan proteinleri olumsuz etkilediği ve lipid peroksidasyonuna yol açtığı bilinmektedir. Tüm bu durumlar, hepatoselüler inflamasyon, hücre hasarı, hepatik stellat hücre aktivasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca sigara kullanımı, sistemik inflamasyon, doku hipoksemisi, oksidatif stres ve insülin direnci ile sonuçlanır. Böylece metabolik sendrom varlığı daha da şiddetlenir ve diyabet, kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riskini artırır (194). Sigara ve NAYKH'ye ilişkin en geniş veri, 2004 ile 2008 yılları arasında biyopsi ile kanıtlanmış NASH'li 1091 hastanın bulunduğu NASH Clinical Research Network veri tabanından alınmıştır. Yılda 10 paketten fazla sigara içmek, çok değişkenli analizde ilerlemiş fibrozis (odds ratio (OR) 1,63, $p<0,0001$) ile ilişkilendirilmiştir (195). Azzalini ve arkadaşları, obez ratları sigara dumanına maruz bırakarak inflamatuvar mediatörleri ve karaciğer histolojisindeki değişiklikleri incelemişlerdir. Kontrol grubuna göre sigaraya maruz bırakılan (4 hafta boyunca toplam 40 adet sigara) ratlarda oksidatif stresin, alanin aminotransferaz serum seviyelerinin, karaciğer hasarının derecesinin ve NAYKH'nin histolojik şiddetinin arttığı görülmüştür (196).

Bu araştırmada, bireylerin gruplara göre sigara kullanım dağılımı incelendiğinde tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %23,81'inin, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %28,57'sinin ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %28,57'sinin halen sigara kullandığı tespit edilmiştir (Tablo 14). Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireyler günde ortalama $2,66 \pm 6,00$ tane, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireyler $4,61 \pm 6,00$ tane ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireyler $4,36 \pm 6,41$ tane sigara içmektedir. Sigara kullanımı ve günlük kullanılan sigara miktarı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

5.3 Bireylerin Fiziksel Aktivitelerine İlişkin zelliklerinin Tartışılması

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı tedavisinde diyet müdahaleleri ve fiziksel aktivite en önemli yaşam tarzı değişiklikleri arasında yer almaktadır (18). Egzersiz ile karaciğerde steatogenezis ve inflamasyon oluşumu azalıırken, lipit oksidasyonu artar. Ayrıca kasların glikoz kullanımı ve insülin hassasiyeti artar. Egzersiz sonucu karaciğerden salgılanan hepatokinler ve kaslardan salgılanan miyokinler NAYKH'nin iyileşme sürecini olumlu etkilemektedir (197). Fiziksel aktivitenin, NAYKH olan bireylerin metabolik profili üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği araştırmada 141 hasta düşük yoğunluklu, orta yoğunluklu fiziksel aktivite ve kontrol grubu olarak gruplara ayrılmıştır. En az aktif olan hastalara kıyasla karaciğer enzimlerinde ve diğer metabolik indekslerde en büyük iyileşme görülen hastalar fiziksel aktivitelerini haftada 150 dakikadan fazla sreye çıkaran ve bunu sürdüren hastalardır. Bu etkinin vücut ağırlığı kaybından bağımsız olduğu bildirilmiştir. Haftada 60 dakikanın üzerinde yapılan fiziksel aktivitedeki artışlar ile karaciğer enzimleri üzerinde hiçbir doz-yanıt etkisi görülmemiştir (198). NAYKH varlığında fiziksel aktivitenin karaciğer fibrozisi, sarkopeni ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisinin araştırıldığı çok merkezli, retrospektif çalışmada 2014 ve 2020 yılları arasında bir sağlık taraması programına tabi tutulan ve fiziksel aktivite (metabolik eşdeğeri [MET]-dk/hafta) açısından değerlendirilen NAYKH olan 11.690 birey incelenmiştir. Karaciğer fibrozisi; FIB-4, NAYKH fibrozis skoru ve FibroScan-AST skoru ile değerlendirilmiştir. Fibrozis, sarkopeni, yüksek aterosklerotik kardiyovasküler hastalık olasılığı fiziksel aktivitenin

artışı ile önemli ölçüde azalmıştır ($p<0,001$). Özellikle 600 MET-dk/hafta ve üzerindeki fiziksel aktivitenin bağımsız olarak azalan fibroz riski ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (199). 2021 yılında yayınlanan deneysel rat araştırmasında, 6 hafta boyunca yüksek yağlı, yüksek karbonhidratlı bir diyetle beslenen ratlar, sedanter olanlar (SED), koşu bandı ile yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (HIIT) ve orta yoğunluklu sürekli antrenman (MIT) yapanlar olarak 3 gruba ayrılmıştır. Gruplara ayrıldıktan 16 hafta sonra, sedanter ratlar ile karşılaştırıldığında, hem HIIT hem de MIT yapan ratların kilo alımı durmuş, tüm vücut metabolik parametreleri iyileşmiş, hepatik trigliserit düzeyleri, inflamasyonu ve fibrozisi azaltarak NASH'i iyileştirmiştir. Bununla birlikte, HIIT'in, vücut ağırlığında herhangi bir değişiklik olmaksızın adipoziteyi azaltmada, tüm vücut glikoz toleransını iyileştirmede ve karaciğer steatozunu, inflamasyonu ve fibrozisi iyileştirmede MIT'den üstün olduğu saptanmıştır (200).

Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %42,86'sının, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %38,10'unun düzenli fiziksel aktivite yaptığı (>150 dakika/hafta) görülmüştür. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki düzenli fiziksel aktivite yapan bireylerin fiziksel aktivite süresinin ortalaması $168,13\pm17,72$ dakika/hafta, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin ortalaması $171,25\pm44,22$ dakika/hafta ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin fiziksel aktivite süresi haftada ortalama $163,33\pm20,46$ dakikadır (Tablo 15). Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin ortalama PAL değeri $1,38\pm0,05$; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin ortalama PAL değeri $1,41\pm0,07$; düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin ortalama PAL değeri $1,38\pm0,05$ 'dir ve gruplar arasında PAL değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 16). Bireylerin var olan fiziksel aktivite alışkanlıklarını değiştirmeden araştırmaya devam etmeleri sağlanmıştır.

5.4 Bireylerin Genel Beslenme Alışkanlıklarının Tartışılması

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında beslenme tedavisinin daha iyi sonuçlar vermesi için, aşırı enerji alımının azaltılmasıyla birlikte yemek yeme zamanları ve

belirli besinlerin aşırı alımına ilişkin değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir (201). Bununla birlikte, yemek yeme zamanı ve sıklığının yağlı karaciğer hastalığı üzerindeki etkisini anlamak için daha fazla insan çalışmasına ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (197). Her hasta için bireysel değerlere uygun diyet müdahaleleri sağlamak önemlidir (201). Yemek yeme sıklığının intrahepatik trigliserit miktarına etkisinin araştırıldığı bir müdahale çalışmasında, artmış öğün sıklığının, enerji içeriği ve vücut ağırlığı artışından bağımsız olarak intrahepatik trigliserit miktarını ve abdominal yağlanmayı arttırdığı ve Batı tarzı diyetlerde ortak bir özellik olan atıştırmanın hepatik steatoz ve obeziteye bağımsız olarak katkıda bulunduğu gösterilmiştir (202). Araştırmanın başlangıcında tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin günde ortalama $2,52 \pm 0,51$ ana öğün, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin günde ortalama $2,67 \pm 0,48$ ana öğün tükettikleri görülmektedir (Tablo 17). Araştırma sürecinde karıştırıcı faktör olmaması açısından hastaların öğün düzeni 3 ana öğün ve 2-3 ara öğün şeklinde belirlenmiştir.

Kahvaltı öğününü atlama, akşam yemeklerinde çok fazla yemek yeme, gece yemek yeme alışkanlığı obez ve NAYKH olan bireylerde sıklıkla görülmektedir. Kahvaltı öğününün atlanması, genellikle diğer öğünlerdeki yiyecek alımının artmasına neden olarak obezite ile ilişkilendirilmektedir (201). Fuse ve arkadaşları tarafından obez ratlar ile yapılan araştırmada, gün içinde eşit miktarda besin verildiği halde akşam yemeğinde daha fazla enerji alan ratlarda daha yüksek vücut ağırlığı ile visceral yağlanma ve daha yüksek açlık kan glukoz seviyeleri gözlemlenirken, kahvaltı:akşam yemeği enerji oranının 3:1 olduğu durumda bu değerlerin en düşük seviyede olduğu görülmüştür (203). Bu nedenle, mümkün olduğunca, NAYKH için beslenme tedavisi gören hastaların, akşam öğününe göre kahvaltıda daha yoğun enerji alımının sağlanması ve kahvaltı öğünlerinin atlanmaması gerekmektedir (201). Bu araştırmada tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireyler en sık öğle öğününü (%31,25), düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireyler en sık öğle (%35,29) ve sabah öğününü (%35,29) ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireyler en sık öğle öğününü (%50,00) atlamaktadır. Günün en önemli öğünlerinden biri olan kahvaltı

öğününü en çok düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireyler atlasa da diğer gruptaki bireylerin aynı öğünü atlama oranı birbinine yakındır.

Hızlı yemek yiyen bireyler, daha yavaş yiyenlere göre daha fazla yemek yemekte ve daha az tokluk hissi yaşamaktadır. Aşırı yemeyi önlemek için NAYKH olan bireylere beslenme eğitimi sırasında lokma başına 20'den fazla çiğneme önerilmelidir (201). Yemek yeme hızının NAYKH'ye etkisini inceleyen araştırmaların verileri tartışmalıdır. Japonya'da yapılan retrospektif kohort çalışmasında, hızlı yemek yeme alışkanlığı olan bireylerde NAYKH riskinin daha yüksek olmadığı bildirilirken (204); Kore'de yetişkin bir popülasyonda yürütülen kesitsel çalışmada, hızlı yemek yemenin NAYKH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 5 dakikadan daha kısa sürede yemek yeme hızına sahip bireyler 5-10 dakikada yemek yiyen bireylere göre daha yüksek toplam enerji alımına ve BKİ'ne sahipken; 15 dakika ve daha uzun süre yemek yeme hızına sahip bireylere göre daha yüksek karaciğer yağlanma dereceleri ve biyokimyasal parametrelere (total kolesterol, trigliserit, açık kan glukozu ve ALT) sahiptir (205). Bu araştırmada tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %66,67'si, düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %57,14'ü 15 dakikadan daha kısa sürede yemek yeme hızına sahiptir (Tablo 17).

Günümüzde ev dışında yemek yeme sıklığının artması ile hamburger tarzı fast food yiyeceklerin, tuzlu atıştırmalıkların, patates kızartmasının, alkolsüz içeceklerin tüketim miktarı ve tüketilen yiyeceklerin porsiyonları artmıştır. Bu durum artan enerji alımı ile obezite ve NAYKH riskini arttırmaktadır. Bir öğünde yemek çeşitliliğindeki artışın, gıdaların tat ve aroma gibi duyuşal özelliklerinin çeşitliliği nedeniyle gıda alımını en az %25 oranında arttırdığı bilinmektedir. Bu durum, bireylerin, açık büfe restoranlarda daha yüksek enerji alımına neden olmaktadır (201).

Fast food tarzı beslenmenin steatohepatitte balonlaşma ve fibrozis ile ilişkisinin incelendiği rat çalışmasında, 1. gruptaki ratlar standart yem (SC) (enerjinin %13'ü yağ ve %1'i doymuş yağ) tüketirken, 2. gruptaki ratlar yüksek yağlı (HF) (enerjinin %60'ı yağ ve %1'i doymuş yağ) diyet ve 3. gruptaki ratlar fast food (FF) (enerjinin %40'ı yağ, %12'si doymuş yağ ve %2'si kolesterol) ile beslenmiş ve tüm ratların diyetlerine

yüksek fruktoz eklenmiştir. HF ve FF diyet grubundaki ratlarda insülin direnci gelişmiştir. SC diyetiyle beslenen hayvanlarda karaciğer histolojisi normalken FF diyetiyle beslenen farelerde belirgin balonlaşma ve progresif fibrozis ile steatohepatit gözlenmiştir. HF diyeti obezite, insülin direnci ve bir miktar yağlanma oluştursa da; inflamasyon minimaldir. Araştırmada yüksek kolesterol, doymuş yağ ve yüksek fruktoza dayalı bir diyetin, metabolik sendrom ve ilerleyici fibrozisi içeren NASH oluşumuna neden olduğu görülmüştür (206). Bu araştırmada tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %9,52'si her gün, %23,81'i haftada 1-2 kez, %23,81'i ayda 1 kez dışarıda yemek yerken; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %28,57'si haftada 1-2 kez, %23,81'i haftada 3-4 kez; düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %23,81'i her gün ve %14,29'u haftada 1-2 kez dışarıda yemek yediği saptanmıştır (Tablo 18). Dışarıda yemek yeme dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Basit şeker ve trans yağ içeren, işlenmiş, hiperkalorik paketli gıdalar ve yüksek fruktozlu mısır şurubu içeren alkolsüz içecekler, insülin direnci, intrahepatik lipid birikimi ve hipertrigliseridemiye neden olarak NAYKH ve metabolik sendroma zemin hazırlamaktadır (121, 207). Fruktoz ve sükroz ile tatlandırılmış içeceklerin hepatik de novo lipogeneze etkisinin araştırıldığı çift kör randomize kontrollü bir çalışmada, sağlıklı zayıf erkekler 4 gruba ayrılmıştır (kontrol grubu, günlük fruktoz, sükroz ve glikoz ile tatlandırılmış içecek tüketen gruplar). 7 hafta süren müdahalenin sonunda, fruktoz ve sükroz ile tatlandırılmış içecek tüketen bireylerin kontrol grubuna kıyasla hepatik fraksiyonel sekresyon hızlarında 2 kat artış görülürken glikoz ile tatlandırılmış içecek tüketen bireylerde değişiklik olmamıştır (208). NAYKH olan (yağlı karaciğer indeksi ≥ 60) bireyler ile 6 hafta boyunca yürütülen, çift kör, randomize kontrollü bir başka çalışmada fruktoz kısıtlamasının (<10 gr fruktoz/gün) intrahepatik lipid içeriğini anlamlı şekilde azalttığı saptanmıştır (209).

Bu araştırmada tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %33,33'ü her gün çikolata/bisküvi tüketirken %9,52'si her gün şekerli/asitli içecek tüketmektedir. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %33,33'ünün her gün çikolata/bisküvi, %14,29'unun her gün şekerli/asitli içecek tükettiği görülmüştür.

Düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %23,81'inin her gün çikolata/bisküvi, %33,33'ünün her gün şekerli/asitli içecek tükettiği saptanmıştır. Çikolata/bisküvi ve şekerli/asitli içecek tüketimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 18). İşlenmiş gıdalar, fast food yiyecekler, ticari unlu mamuller ve tatlılar yerine tam tahıllar, sebzeler, meyveler, baklagiller, kabuklu yemişler dâhil olmak üzere lif oranı yüksek işlenmemiş gıdalar tüketilmelidir (210).

Evde hazırlanmış, işlenmemiş, bitki bazlı gıdaların yanı sıra düşük ila orta miktarlarda balık ve kümes hayvanlarını içeren Akdeniz diyetinin NAYKH'den koruduğu kabul edilmektedir (207). Araştırmalar, kırmızı ve işlenmiş et ile NAYKH arasında anlamlı bir ters ilişki olduğunu göstermektedir (121). Beslenme alışkanlıklarının NAYKH ile ilişkisinin incelendiği İsrail Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması'nın alt örneğinin ($n=375$) kesitsel çalışmasında, NAYKH olan bireylerin karaciğer yağlanması olmayan bireylere göre daha fazla alkolsüz içecek aldığı ($23,3\pm42,0$ ve $12,3\pm24,1$ g/gün, $p=0,03$), %27 daha fazla kırmızı et tüketirken ($33,3\pm22,8$ ve $26,2\pm17,9$ g/gün, $p<0,001$) daha az balık tükettiği ($3,7\pm4,3$ ve $4,9\pm7,2$ g/gün, $p=0,056$) ve bu tarz beslenme alışkanlıklarının NAYKH riskini arttırdığı görülmüştür (211). Bu araştırmanın başlangıcında bireylere en çok tükettikleri 3 yemek türü sorulmuştur. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %76,19'u kırmızı et/tavuk/balık, %57,14'ü pilav/makarna/mantı/börek, %47,62'si zeytinyağlı sebze yemeklerini; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %76,19'u kırmızı et/tavuk/balık, %61,90'ı pilav/makarna/mantı/börek, %57,14'ü zeytinyağlı sebze yemeklerini tercih ederken; düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %76,19'unun pilav/makarna/mantı/börek, %66,67'sinin kırmızı et/tavuk/balık, %47,62'sinin zeytinyağlı sebze yemeklerini tercih ettiği görülmüştür (Tablo 19). Üç grubun da en çok tükettikleri yemek çeşitleri benzerdir.

5.5 Bireylerin Akdeniz Diyetine Uyumunun Tartışılması

Akdeniz diyeti, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve nörodejeneratif hastalıkların riskini, kanser insidansını ve genel mortaliteyi azaltması nedeniyle dünya

apında en sağlıklı beslenme modellerinden biri olarak bilinmektedir. 14 sorudan oluşan Akdeniz diyeti bağlılık leği (MEDAS) ile bireylerin Akdeniz diyetine uyumu saptanmaktadır (212). Akdeniz diyeti ve NAYKH ilişkisini inceleyen, 2967 kadın ile yürütülen kesitsel bir çalışmada, fazla kilolu kadınların Akdeniz diyetine kabul edilebilir uyum gösterirken (MEDAS puan ortalaması = 7), obez kadınların zayıf uyum gösterdiği (MEDAS puan ortalaması = 6) ve yağlı karaciğer indeksi ile MEDAS skorlarının ters ilişkili ($p=0,008$) olduğu görülmüştür (213). Biyopsi ile doğrulanmış NAYKH olan bireylerin ($n = 203$) bulunduğu kesitsel bir çalışmada, fazla kilolu kadınların Akdeniz diyetine sıkı uyum gösterirken (MEDAS puan ortalaması = 9), obez kadınların kabul edilebilir uyum gösterdiği (MEDAS puan ortalaması = 7) tespit edilmiştir. Steatohepatitin obez grupta daha fazla (%59,3'e karşı %41,3; $p=0,02$) grldğu ve çok değişkenli analiz sonucu, fazla kilolu hastalarda Akdeniz diyetine bağlılığın steatohepatit ve karaciğer fibrozisi için bağımsız koruyucu faktör olduğu saptanmıştır (214).

Bu araştırmada, araştırmanın başlangıcında bireylerin Akdeniz diyetine uyumlarını incelemek için MEDAS anketi uygulanmıştır ve tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %66,67'sinin Akdeniz diyetine zayıf uyum, %33,33'ünün kabul edilebilir uyum gösterdiği bulunmuştur. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %76,19'u Akdeniz diyetine zayıf uyum, %14,29'u kabul edilebilir uyum ve %9,52'si sıkı uyum gösterirken; düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %90,48'i Akdeniz diyetine zayıf uyum, %9,52'si kabul edilebilir uyum gösterdiği belirlenmiştir. Tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin MEDAS puan ortalamaları sırasıyla $5,52\pm1,81$, $5,48\pm1,75$ ve $4,52\pm1,36$ 'dır. Grupların Akdeniz diyetine uyum dağılımı ve toplam MEDAS puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 20). Farklılıkların olmaması araştırma sonucunun MEDAS puan ortalamasından bağımsız olarak yorumlanabilmesi açısından önemlidir.

5.6 Bireylerin Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Vücut Bileşimlerine ve Antropometrik Ölçümlerine İlişkin Bulguların Tartışılması

5.6.1 Bireylerin araştırmanın başlangıcındaki vücut bileşimlerine ve antropometrik ölçümlerine ilişkin bulguların tartışılması

Obezite, NAYKH gelişimi için kanıtlanmış bir risk faktörüdür ve obez bireylerin %50-75'inde NAYKH görülmektedir (213). Türkiye'de obez bireylerin %41'inde steatozis, %61'inde steatohepatit varlığı söz konusudur (29). Bu nedenle NAYKH olan obez bireylerde vücut ağırlık kaybı, temel tedavi olarak önerilmektedir (1). Biyopsi ile kanıtlanmış NAYKH olan fazla kilolu (BKİ $27,4 \pm 2,5 \text{ kg/m}^2$) ve obez ($41,2 \pm 9,1 \text{ kg/m}^2$) hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırıldığı kesitsel bir araştırmada, obez bireylere göre fazla kilolu hastalarda daha yüksek adiponektin ($22,5 \pm 21,9$ 'a karşı $11,2 \pm 18,1 \text{ ng/ml}$; $p < 0,05$), daha düşük leptin ($22,9 \pm 21,9$ 'a karşı $55,8 \pm 45 \text{ ng/ml}$; $p < 0,001$) konsantrasyonları saptanırken; steatohepatit, obez grupta (%59,3'e karşı %41,3; $p = 0,02$) daha sık görülmüştür (214). Coppell ve arkadaşlarının, NAYKH'de obezite ve karaciğer hasarının boyutu arasındaki ilişkiyi inceledikleri araştırmada, BKİ artışı ile ALT ve GGT seviyelerinin anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir (215). Bu araştırmaya sadece obez hastalar dâhil edilmiştir. Araştırma başlangıcında Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin BKİ ortalaması $32,30 \pm 1,08 \text{ kg/m}^2$, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin $32,46 \pm 1,68 \text{ kg/m}^2$ ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin $32,34 \pm 1,19 \text{ kg/m}^2$ olduğu saptanmıştır. Gruplar arasında araştırma başlangıcında BKİ ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 21).

Beden kütle indeksine benzer şekilde artmış bel çevresi de hem NAYKH varlığı hem de hastalığın ilerlemesi ile pozitif korelasyon gösterdiğinden, ana risk faktörlerinden biri olarak kabul edilir (33). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm'den fazla olmasını santral obezite ile ilişkilendirirken (40); Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP) I ve II verileri, Türkiye'de yetişkin toplumda, bel çevresinin kadınlarda $\geq 91 \text{ cm}$, erkeklerde $\geq 95 \text{ cm}$ olmasını santral

obezite olarak tanımlamaktadır (29). Dünya Sağlık Örgütü, bel/kalça çevresi oranının erkeklerde $>0,9$, kadınlarda $>0,85$ olmasını santral obezite varlığı olarak bildirmiştir (40). İran'ın kuzeyinde PERSIAN Guilan Kohort çalışmasına (PGCS) katılan bireyler ile yapılan araştırmada, bel çevresi (erkekler için ≥ 102 , kadınlar için ≥ 88) (OR= 2,67; %95 CI = 2,05–3,48) ve bel/kalça çevresi oranı (erkekler için $\geq 0,9$, kadınlar için $\geq 0,85$) (OR= 3,84; 95% CI = 2,26–6,52) ile NAYKH arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (216). Başlangıçta NAYKH olmayan Koreli 5400 orta yaşlı ve yaşlı (40-69 yaş) birey ile yürütülen, NAYKH'yi tahmin etmek için bel çevresinin kesme noktalarını belirlemeyi amaçlayan toplum temelli prospektif kohort çalışmasında, 12 yıl takip süresinin sonunda 2366 kişi NAYKH tanısı almıştır. NAYKH tanısı alan ve almayan bireyler karşılaştırıldığında, erkeklerde bel çevresinin ≥ 81 cm, kadınlarda ≥ 78.5 cm olması NAYKH için risk faktörü olarak belirlenmiştir (217). Güney Asya'da obez ve obez olmayan non alkolik yağlı karaciğer hastası yetişkinlerin prevelansını belirlemek amacıyla yapılan araştırmada, NAYKH olan bireylerin %59,5'inde abdominal obezite görülmüştür ve bu faktörün hastalık için risk faktörü olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (218). Bu araştırmada tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin sırasıyla bel çevreleri araştırmanın başlangıcında $109,93 \pm 7,40$ cm, $114,71 \pm 14,78$ cm ve $111,19 \pm 6,55$ cm'dir. Bel/kalça çevresi oranları ise sırasıyla $1,03 \pm 0,07$, $1,01 \pm 0,12$ ve $1,03 \pm 0,06$ olarak hesaplanmıştır ($p > 0,05$). Bu araştırmadaki bulguların yapılan diğer araştırmaların sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmektedir.

İnsanlarda, kahverengi ve beyaz yağ dokusu olmak üzere iki farklı yağ dokusu vardır. Beyaz yağ dokusu, yetişkinlerde bulunan baskın adipoz doku şeklidir ve yağ depolanmasından sorumludur (219). Viseral yağ birikimi ve buna paralel olarak gelişen insülin direnci, NAYKH patogenezinde rol oynayan iki ana aktördür (213). NAYKH olan bireylere kişiselleştirilmiş diyet müdahalesinin yapıldığı randomize kontrollü çalışmada 2 gruba ayrılan bireylerin toplam vücut yağ yüzdelerinin araştırmanın başlangıcında %42,7 ve %42,3 olduğu saptanmıştır (220). 2021 yılında yayınlanan, NAYKH ile yağ dokusu dağılımı ve iskelet kas kütlesi arasındaki ilişkiyi araştıran kesitsel araştırmada, deri altı yağ dokusu indeksi, hepatik steatoz ($r=0,17$, $p=0,02$) ve lobüler inflamasyon ($r=0,19$, $p=0,01$) ile pozitif korelasyon gösterirken

balonlaşma dejenerasyonu ($r=0,08$, $p=0,30$) ile anlamlı bir korelasyon göstermemiştir. Viseral yağ dokusu indeksi ise hepatik steatoz ile anlamlı korelasyon göstermezken ($r=0,13$, $p=0,09$), lobüler inflamasyon ($r=0,23$, $p<0,001$) ve balonlaşma dejenerasyonu ($r=0,26$, $p<0,001$) ile pozitif korelasyon göstermiştir. Viseral adipozitenin NAYKH olan bireylerde hastalığın histolojik şiddeti ve ileri fibrozis ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (221). Yapılan başka bir araştırmada, kontrol grubuna göre NAYKH olan bireylerde toplam adipoz doku, deri altı yağ dokusu ve viseral yağ dokusunun anlamlı olarak daha fazla olduğu ve çok değişkenli regresyon analizinde viseral yağ dokusu alanının bağımsız olarak belirgin fibrozis (F2–F4) ile ilişkili olduğu görülmüştür (222). Akdeniz diyetine bağlılığın, NAYKH'nin ciddiyeti ile ilişkisinin incelendiği araştırmada, kontrol grubuna kıyasla NAYKH olan bireylerin abdominal yağ derecelerinin ($15,0\pm4,4$ 'e karşı $12,5\pm5,1$) anlamlı olarak ($p=0,008$) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (140).

Bu araştırmada, vücudun elektriksel iletkenlik özelliklerine dayalı olarak vücut yağ kütlesi, abdominal yağ kütlesi vb. gibi vücut kompozisyon analizini tahmin etmek için biyoelektrik impedans analizi kullanılmıştır (164). Grupların vücut bileşimlerine bakıldığında, tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin sırasıyla vücut yağ kütleleri ortalamaları araştırmanın başlangıcında $36,47\pm4,34$ kg ($\%40,14\pm6,14$), $36,33\pm6,25$ kg ($\%38,97\pm6,22$) ve $35,26\pm6,29$ kg'dır ($\%37,99\pm7,96$). Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerde çalışmanın başlangıcındaki abdominal yağ kütlesi ortalaması $18,91\pm1,84$ kg, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda $18,42\pm2,53$ kg ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda $18,10\pm2,65$ kg'dır. Abdominal yağ kütlesine paralel olarak, tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin araştırma başlangıcındaki iç organ yağ derecesi ortalaması $17,52\pm2,38$, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda $16,38\pm2,67$ ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda $16,14\pm3,04$ 'tür. Gruplar arasında araştırma başlangıcında vücut yağ kütlesi ve yüzdesi, abdominal yağ kütlesi ve iç organ yağ derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 21). Bu durum, araştırma sonundaki vücut bileşimleri ve antropometrik ölçüm verilerindeki değişimin karşılaştırılmasını kolaylaştıracağı gibi araştırma kapsamında değerlendirilen diğer parametrelerin başlangıçtaki vücut

bileşimi ve antropometrik ölçüm verilerinden bağımsız olarak yorumlanabilmesi açısından da önemlidir.

5.6.2 Araştırmanın sonunda diyet müdahalelerinin vücut bileşimleri ve antropometrik ölçümler üzerine etkisinin tartışılması

Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği, steatohepatit veya fibrozisi olmayan hastaların ilaç tedavisi almaması, sadece sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite için danışmanlık almaları gerektiğini bildirmektedir (1). Avrupa, İspanya, İtalya rehberleri fazla kilolu/obez hastalarda, yaşam tarzı müdahalesinin hedefi %7-10'luk bir vücut ağırlığı kaybı olmalıdır ve bu ağırlık kaybı ile çoğu hastada karaciğer enzimlerinde ve histolojide iyileşme görüleceğinden söz eder (1, 9, 26, 78, 79). Hastalara, haftada 500-1000 gr vücut ağırlığı kaybı sağlamak için günlük toplam enerjiden 500-1000 kalori enerjinin kısıtlandığı Akdeniz diyeti önerilmektedir (1, 9).

Ristic-Medic ve arkadaşlarının yürüttüğü araştırmada, NAYKH olan bireylere 3 ay uygulanan kalori kısıtlı Akdeniz diyetinin BKİ'yi ($30,43 \pm 1,81 \text{ kg/m}^2$ 'den $27,65 \pm 1,80 \text{ kg/m}^2$ 'ye), bel çevresini ($105,67 \pm 5,94 \text{ cm}$ 'den $95,83 \pm 5,73 \text{ cm}$ 'e) ve vücut yağ oranını ($\%26,17 \pm 1,71$ 'den $\%21,27 \pm 3,05$ 'e) anlamlı olarak azalttığı görülmüştür (20). 2019 yılında yayınlanan başka bir araştırmada, NAYKH olan bireylerin 6 ay kalori kısıtlı Akdeniz diyeti uygulamaları sonucu vücut ağırlıkları, BKİ, bel çevresi, total vücut yağ oranı ve viseral adipoz dokularında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür (220). Diyabetik olmayan, biyopsi ile kanıtlanmış non alkolik yağlı karaciğer hastası obez bireyler 16 hafta boyunca hipokalorik Akdeniz diyeti ($\%40$ karbonhidrat, $\%40$ yağ ($<\%10$ doymuş yağ) ve $\%20$ protein) uyguladıktan sonra 16 hafta arınma dönemine alınmış ve arınma döneminin ardından 16 hafta hipokalorik düşük yağlı diyet ($\%62$ karbonhidrat, $\%18$ yağ ($<\%10$ doymuş yağ) ve $\%20$ protein) uygulamışlardır. Araştırmada, Akdeniz diyeti müdahalesinin sonunda ortalama vücut ağırlığında ve bel çevresinde anlamlı azalmalar olduğu saptanırken, düşük yağlı Akdeniz diyeti müdahalesinin sonunda anlamlı farklılık gözlenmemiştir (223). Kalori kısıtlaması olmaksızın karbonhidrat kısıtlı diyet ile yağ kısıtlı diyetlerin (8 hafta), NAYKH olan aşırı kilolu ve obez çocuklarda karaciğer yağ infiltrasyonu, vücut

kompozisyonu ve metabolik sağıktaki değışiklikler üzerindeki etkisi karşılaştırılmıştır. Karbonhidrat kısıtlı diyet (<%25 karbonhidrat, >%50 yağ ve %25 protein) ve yağ kısıtlı diyet (%55 karbonhidrat, %25 protein ve %20 yağ) gruplarında direkt Akdeniz diyeti uygulanıyor ibaresi kullanılmasa da alınan doymuş yağ oranı her iki grupta da %10'un altında tutulmuş ve meyve, sebze, kepekli tahıllar gibi glisemik indeksi düşük besinler, kuru yemişler, kümes hayvanları, zeytinyağı ve tekli doymamış yağ asitlerinden zengin kaynakların tüketilmesine izin verilmiştir. Araştırmanın sonunda visceral yağ dokusu ve BKİ diyet grupları arasında anlamlı bir fark göstermemiştir (21).

Bu araştırmada, 8 haftalık diyet müdahalesi sonunda tipik Akdeniz diyeti grubu, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubu ve düşük yağlı diyeti grubunda tüm vücut kompozisyonu ve antropometrik ölçüm değerlerinin azaldığı bulunmuştur (p=0,00) (Tablo 21). Elde edilen bu sonuçlar, -araştırmada yer alan 3 farklı makro besin ögesi kompozisyonunun bire bir aynısını içermese de- benzer kompozisyonlar ile müdahale edilen diyetlerin vücut kompozisyonu ve antropometrik ölçüm üzerindeki etkisini değerlendiren araştırmaların sonuçları ile tutarlıdır. Ayrıca bu sonuçlar, araştırmanın; “tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyetinin, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerin vücut kompozisyonu ve antropometrik ölçümleri üzerine olumlu etkisi bulunmaktadır” hipotezini doğrulamıştır.

5.7 Bireylerin Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Besin Tüketimine Yönelik Bulguların Tartışılması

Beslenme alışkanlıkları, hepatik hasarın başlangıcı ve ciddiyeti ile ilişkilidir (223). Akdeniz diyeti, hepatik steatozu azalttığı ve yüksek karaciğer transaminaz düzeylerini iyileştirdiği için NAYKH yönetiminde etkili bir diyet yaklaşımını temsil etmektedir. 2016 yılında yayınlanan EASL-EASD-EASO Klinik Uygulama Kılavuzlarında (1), tıbbi beslenme tedavisi için makro besin ögesi bileşiminin Akdeniz diyetine göre ayarlanması önerilmiştir. Bununla birlikte, gözlemlenen etkilerin altında yatan mekanizmaları belirlemek için tasarlanmış ek büyük randomize kontrollü

çalışmalara ihtiyaç vardır ve Akdeniz diyetinin NAYKH üzerindeki yararlı etkileriyle ilişkili tam diyet modelinin açıklığa kavuşturulması gerekliliği bildirilmiştir (225).

Asya Pasifik Araştırma Grubu, EASL ve AASL, NAYKH tanısı olan bireylerin günlük enerji alımlarından 500-1000 kalori kısıtlayarak, AISF ise 1200-1600 kalori/gün gibi düşük enerji alarak vücut ağrılığı kaybı sağlamaları gerektiğini vurgulamaktadır (9). NAYKH olan bireylere diyet müdahalesinin uygulandığı paralel bir randomize klinik araştırmada bireylerin BKİ'sine göre gereksinimlerinden 200-500 kalori enerji kısıtlaması yapılmıştır (226). Akdeniz diyeti ve düşük yağlı diyetin NAYKH zerine etkisinin değerlendirildiği bir başka araştırmada obez bireylerin günlük enerji gereksinimlerinden 600-800 kalori daha az enerji verilmiştir (20). Bu araştırmada, günlük enerji gereksinimi her üç diyet grubunda da bireye özgü olarak, fiziksel aktivite göz önüne alınarak, Mifflin St. Jeor denklemi ile hesaplanmış ve vücut ağrılığı kaybı için bu enerji gereksinimlerinden 500 kalori azaltılarak beslenme planları oluşturulmuştur. Tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin sırasıyla enerji alımlarının ortalamasının araştırmanın başlangıcından sonuna 3248,45±459,96 kkal/gün iken 1718,68±260,12 kkal/gün, 3209,79±525,43 kkal/gün iken 1803,20±324,59 kkal/gün ve 3366,13±575,26 kkal/gün iken 1785,72±319,72 kkal/gün şeklinde azaldığı saptanmış olup her üç gruptaki bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplar arasında çalışma başlangıcında ve sonunda alınan enerji ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$) (Tablo 22).

Bu araştırmada “2.8.1. Yaşam tarzı değişiklikleri” bölümünde anlatıldığı üzere, rehberler NAYKH tedavisi için Akdeniz diyetinde hem fikir olsalar da makro besin gelerinde fikir ayrılıkları bulunmaktadır (1, 9, 26, 78, 79). Düşük karbonhidratlı diyetlerde enerjinin %40'tan azının karbonhidratlardan elde edildiği; az yağlı diyetlerde yağdan alınan enerjinin %30 ile sınırlandırıldığı, enerjinin %50'sinin karbonhidrattan ve %20'sinin proteinden gelmesi, sınırlı bir trans yağ, doymuş yağ ve kolesterol alımını içermesi (günde <300 mg) gerektiğini bildiren derlemeler bulunmaktadır (227). Başka bir derlemede, düşük karbonhidratlı diyetlerde enerjinin ~<%40'ının karbonhidrattan, orta karbonhidratlı diyetlerde ~%40-%50'sinin ve

yüksek karbonhidratlı diyetlerde ~%50-%65'inin karbonhidrattan alınması gerektiği vurgulanmıştır (228). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında Akdeniz diyeti ve antioksidan formülasyonun etkisinin incelendiği randomize bir çalışmada, hastalara önerilen beslenme planında enerjinin %50-60'ı karbonhidrattan, %15-20'si (yaklaşık %50'si bitkisel proteinden) proteinden ve geriye kalanı yağlardan (%10'dan daha az doymuş yağ asitleri, 300 mg/gün'den az kolesterol) oluşmaktadır ve günlük lif tüketiminin 25-30 gr aralığında olması beklenmiştir (224). NAYKH olan bireylere kalori kısıtlı Akdeniz diyeti ve az yağlı diyet verilen başka bir araştırmada, Akdeniz diyet grubunda enerjinin %50'sini karbonhidrat, %15'ini protein ve %30'unu yağ oluştururken, düşük yağlı diyet grubunda enerjinin %60'ını karbonhidrat, %15'ini protein ve %25'ini yağ oluşturmaktadır (20). Tip 2 diyabetli obez bireylerde modifiye Akdeniz diyetlerinin alanin aminotransferaz düzeylerine etkisinin incelendiği yarı randomize kontrollü bir çalışmada, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubunda bulunan bireylerin aldıkları enerjinin %35'ini düşük glisemik indeksli karbonhidrat, %45'ini yağ (tekli doymamış yağ asit içeriği yüksek) ve %20'sini protein oluşturmuştur (229).

Bu araştırmada diyet müdahalesi boyunca, bireylerin besin tüketimlerini kontrol altında tutabilmek adına hastaların başlangıca ek olarak 4. ve 8. haftalarda 3 günlük besin tüketim kayıtları alınmıştır. Bulgular bölümünde araştırmanın başlangıcında ve sonunda alınan makro ve mikro besin ögesi verileri bulunmaktadır. Bireylerden 4. haftada alınan besin tüketim kayıtları kontrol amaçlıdır ve verilen beslenme planları ile uyumakta olduğu görülmüştür.

Araştırmada tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin enerjinin %40-45'ini karbonhidrattan, %15-20'sini proteinden ve %35-40'ını yağdan; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin enerjinin $\leq$ %35'ini karbonhidrattan, %15-20'sini proteinden ve $>$ %45'ini yağdan; düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin enerjinin $\geq$ %55'ini karbonhidrattan, %15-20'sini proteinden ve %20-25'ini yağdan almaları beklenmiştir ve üç grubun da makro besin ögesi tüketimlerinin beklenen aralıkta olduğu görülmüştür.

Gruplar arasında çalışma başlangıcında alınan karbonhidrat, protein ve yağ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Araştırma sonunda tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin diyet karbonhidrat, protein ve yağ yüzdeleri ortalaması sırasıyla $\%42,10\pm1,14$, $\%19,14\pm1,01$ ve $\%38,71\pm1,06$; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerde sırasıyla $\%34,05\pm0,67$, $\%18,71\pm0,85$, $\%47,14\pm0,91$ ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerde sırasıyla $\%55,71\pm0,56$, $\%19,33\pm0,66$, $\%24,90\pm0,30$ olduğu tespit edilmiştir (Tablo 22). Verilen diyet türüne paralel olarak araştırma sonunda makro besin ögelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p<0,05$). Her üç makro besin ögesi dağılımına sahip araştırma olmasa da ikili gruplarda yapılan araştırmaların verileri ile bu araştırmanın bulguları tutarlılık göstermektedir.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı tedavisinde önerilen diyet tiplerinde yüksek posa içeren tam tahıllı ürünler, meyve, sebze, kurubaklagil ve kuru yemişlerin tüketiminin yeterli miktarda alınması tavsiye edilmektedir (79, 210). Net bir posa miktarından söz edilmese de, glisemik kontrol ve lipit profilinin iyileşmesi adına Amerikan Diyabet Derneği'nin yetişkinler için günlük diyetle alınan her 1000 kkal için 14 gr posa önerisi (230); 2016 Avrupa Kılavuzu'na göre günde 30-45 gr lif alınması gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır (231). Yetişkinlerde diyet lifi alımı ile NAYKH arasındaki ilişkinin incelendiği bir araştırmada, 2007-2014 Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi verileri kullanılmıştır. Araştırmada NAYKH tanısı olmayan bireylerin günde ortalama 216 mg/kg lif alırken, NAYKH olan bireylerin 156 mg/kg lif aldığı ($p<0,001$) görülmüştür (232). NASH hastalarında diyet müdahalesinin bağırsak mikrobiyotası ve metabolik profil üzerindeki etkilerinin incelendiği randomize bir klinik çalışmada, steatohepatitli obez hastaların günde yaklaşık 18 gr lif aldığı saptanmıştır (233).

Bu araştırmanın başında, bireylerin aldığı lif miktarı yeterli seviyede gibi görünse de aldıkları enerjiye göre istenen seviyede değildir. Müdahale sonunda, alınan posa miktarının arttığı ve optimal seviyelere geldiği görülmüştür. Diyetle posa alımı tipik Akdeniz diyeti grubunda başlangıçta ortalama $31,25\pm6,07$ gr'dan çalışma sonunda $37,89\pm4,92$ gr'a çıkarken, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda $30,37\pm5,96$

gr'dan $38,30 \pm 6,13$ gr'a ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda $30,49 \pm 6,69$ gr'dan $56,15 \pm 14,41$ gr'a yükselmiştir ve gruplardaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Benzer şekilde her 3 grupta da çözünür posa ve çözünmez posa alımları araştırma sonunda yükselmiştir. Çözünür posa farkı sadece düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) bulunurken çözünmez posa farkı her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuştur. Araştırma sonunda tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun toplam posa, çözünür ve çözünmez posa değerlerinin düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir ($p = 0,00$). Bunun nedeninin düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin diğer iki gruba göre daha fazla karbonhidrat kaynağı tüketebilmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü, 2015 yılında eklenmiş şekerin yanında bal ve meyve sularında bulunan doğal şekerler olarak tanımlanan “serbest şeker” üzerine odaklanmıştır. Serbest şekerden alınan enerjinin $< 10\%$ 'dan $< 5\%$ 'e azaltılması önerilmiştir (234). Fruktozun NAYKH üzerindeki etkisini inceleyen kontrollü beslenme denemelerinin sistematik bir incelemesi ve meta analizine göre kanıtlar, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı da dâhil olmak üzere olumsuz sağlık sonuçlarının ortaya çıkmasında atfedilen ortalama fruktoz tüketim miktarının toplam enerjinin 20% 'sinden fazla veya günde $\sim 100\text{--}220$ gram olduğunu bildirmektedir (235). Bu seviyelere meyve gibi rafine edilmemiş gıda kaynakları yoluyla ulaşılması olası değildir. Gıda üretiminde yüksek fruktozlu mısır şurubu kullanımı ve bunun alkolsüz içecekler, meyve suları, kahvaltılık gevrekler ve önceden paketlenmiş, işlenmiş ürünlerde fazla miktarda bulunması ile bu seviyelere kolaylıkla çıkılabilmektedir (210). Fruktoz kısıtlamasının karaciğer yağlanması üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çift kör randomize kontrollü çalışmada, araştırmaya alınan bireylerin başlangıçta günde ortalama 45 gr ve daha fazla fruktoz tükettikleri görülmüştür (209). Risk faktörü olarak fruktoz tüketiminin incelendiği başka bir araştırmada, NAYKH olan bireylerde fruktoz tüketiminin (fruktozdan alınan enerji 365 kalori) kontrollere (fruktozdan alınan enerji 170 kalori) göre yaklaşık 2-3 kat daha yüksek olduğu ($p < 0,05$) tespit edilmiştir (236).

Bu araştırmada bireylerin sükroz tüketimlerine bakıldığında, araştırmanın başında her 3 grupta da Dünya Sağlık Örgütü önerisinin üzerinde iken fruktoz tüketimi ortalaması günde 30 gr'ın altındadır. Araştırmanın sonunda grupların sükrozdan aldığı enerji yüzdesi azalırken fruktozdan aldığı enerji yüzdesi artmıştır ancak araştırma boyunca alınan fruktoz kaynağını taze meyveler oluşturmuştur. Sükroz alımlarının azalması, basit şeker içeren yiyeceklerin tüketiminin sınırlandırılmasından kaynaklanmıştır. Sükroz tüketim farkı her üç grupta da istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$) ancak gruplar arasında çalışma başlangıcında ve sonunda alınan sükroz ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0,05$). Fruktozdan alınan enerji yüzdesi farkı düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Araştırma sonunda düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun ortalama fruktoz tüketiminin diğer iki gruba göre anlamlı biçimde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu fark grupların aldığı farklı makro besin ögesine paralel olarak ortaya çıkmıştır ($p<0,05$) (Tablo 22).

Doymuş yağ asitlerinin aşırı alımı, NAYKH patogeneğinde insülin direncinden oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyona, hepatik ER stresinden inflamasyon artışına kadar birçok basamağı olumsuz etkilemektedir (15). Bu nedenle hastalığa ilişkin rehberler ve yapılan araştırmalar doğrultusunda NAYKH'nin önlenmesi ve tedavisinde doymuş yağlardan alınan enerjinin %10'dan daha az olması önerilmektedir (8, 80). Tekli doymamış yağ asitleri, lipit profili, kan basıncı, insülin duyarlılığı ve glisemik kontrolü olumlu etkilemesi nedeniyle doymuş yağlara en uygun alternatiftir. Özellikle Akdeniz diyetinin bir parçası olarak tüketildiğinde, metabolik sendrom ile ilişkili risk faktörlerini azalttığı bilinmektedir (210). İspanyol Karaciğer Çalışmaları Derneği, NASH varlığında, diyetle alınan doymuş yağ asidinin azaltılması, n-3 çoklu doymamış yağ asidi ve tekli doymamış yağ asitlerinin arttırılması gerektiğini bildirmektedir (79). Akdeniz diyetinde günlük yağdan alınan enerjinin en az yarısını tekli doymamış yağ asitleri oluşturmalıdır (105). Oleik asit (18:1) gibi tekli doymamış yağ asitlerinin alımı, trigliserit içeriğini arttırmasına rağmen hücre stresini ve hepatoselüler ölümü azaltmaktadır (79). NAYKH'yi önleme veya tedavisine ilişkin çoklu doymamış yağ asiti ile ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır.

Ancak genel sağlık adına Türkiye'ye özgü Besin ve Beslenme Rehberi-2022,  oklu doymamış yağ asidinden alınan enerjinin %10'un altında olması gerektiğini bildirmektedir (173). Yaygın olarak balık yağlarından elde edilen omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, insülin duyarlılığını arttırırken inflamasyonu, dislipidemi ve lipogenezi azaltır (8). DSÖ, omega-3 ve omega-6 alımları ile ilgili sırasıyla toplam alınan enerjinin %0.5-2'si ve % 2.5-9'u olmasını önerirken; Gıda ve Beslenme Kurulu, Tıp Enstitüsü sırasıyla %0.6-1.2'si ve %5-10'u olmasını önermektedir (237). Önerilen omega-3/omega-6 oranı ise 1/1 ila 1/4'tür (108). Diyetle alınan günlük kolesterolün 300 mg'dan az olması beklenmektedir (224).

Diyabetik olmayan, non alkolik yağlı karaciğer hastası obez yetişkin bireyler 16 hafta boyunca hipokalik Akdeniz diyeti uyguladıktan sonra 16 hafta arınma dönemine alınmış ve arınma döneminin ardından 16 hafta hipokalik düşük yağlı diyet uygulamıştır. Bireylerin araştırmaya başlamadan önce günde ortalama 11.4 gr doymuş yağ, 4.5 gr çoklu doymamış yağ asidi aldıkları ve tekli doymamış yağ asidinden aldıkları enerjinin %14.86 olduğu görülürken, Akdeniz diyetinde 7.2 gr doymuş yağ, 3.5 gr çoklu doymamış yağ asidi aldığı ve enerjinin %17.22'sinin tekli doymamış yağ asidinden geldiği görülmüştür. Arınma döneminde araştırmanın başlangıcı ile benzer yağ asidi tüketen bireylerin düşük yağlı diyet uygularken 5.5 gr doymuş yağ, 2.6 gr çoklu doymamış yağ asidi aldığı ve enerjinin %9.1'inin tekli doymamış yağ asidinden geldiği saptanmıştır (223). Non alkolik yağlı karaciğer hastası obez bireylere uygulanan kişiye özgü diyet tedavisinin hepatik etkisinin araştırıldığı randomize kontrollü çalışmada bireyler 2 gruba ayrılmıştır. 1. gruba Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) kılavuzuna uygun besin örüntüsü (enerjinin %50-55'i karbonhidrat, %15'i protein ve %30'u yağdan alınmıştır); 2. gruba Akdeniz diyeti (enerjinin %40-45'i karbonhidrat, %25'i protein (daha çok bitkisel kaynaklardan) ve %30-35'i yağdan (daha çok sızma zeytinyağı ve omega-3) oluşmaktadır) uygulanmıştır. Her iki grupta da araştırmanın başlangıcına göre 6 ay diyet m dalalesinin sonunda doymuş yağ alımı anlamlı olarak azalmışken, tekli doymamış yağ asidi alımında fark görülmemiştir (220).

Bu araştırmada, tipik Akdeniz diyeti grubunda enerjinin doymuş yağ asidinden gelen yüzdesi $\%16,57 \pm 2,25$ ($60,12 \pm 12,61$ gr) iken $\%7,93 \pm 0,49$ ($15,12 \pm 2,32$ gr), tekli doymamış yağ asidinden gelen yüzdesi $\%16,20 \pm 2,11$ ($58,56 \pm 11,39$ gr) iken $\%19,46 \pm 1,25$ ($37,26 \pm 6,88$ gr), oleik asitten gelen yüzdesi $\%14,64 \pm 1,95$ ($52,92 \pm 10,45$ gr) iken $\%18,40 \pm 1,43$ ($35,21 \pm 6,60$ gr) ve çoklu doymamış yağ asidinden gelen yüzdesi $\%6,40 \pm 1,84$ ($23,07 \pm 7,04$ gr) iken $\%9,06 \pm 0,78$ ($17,24 \pm 2,53$ gr) olarak değişmiştir. Tüm yağ asitlerindeki tüketim farkı tipik Akdeniz diyeti grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,00$). Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda enerjinin doymuş yağ asidinden gelen yüzdesi $\%16,15 \pm 2,25$ ($57,99 \pm 14,38$ gr) iken $\%8,85 \pm 0,47$ ($17,71 \pm 3,31$ gr), tekli doymamış yağ asidinden gelen yüzdesi $\%14,85 \pm 1,98$ ($52,85 \pm 11,06$ gr) iken $\%25,88 \pm 0,83$ ($51,89 \pm 9,79$ gr), oleik asitten gelen yüzdesi $\%13,25 \pm 1,91$ ($47,14 \pm 10,29$ gr) iken $\%25,14 \pm 0,86$ ($50,40 \pm 9,54$ gr) ve çoklu doymamış yağ asidinden gelen yüzdesi $\%5,84 \pm 1,41$ ($20,98 \pm 6,49$ gr) iken $\%9,51 \pm 0,98$ ($19,12 \pm 4,48$ gr) olarak değişmiştir. Çoklu ve tekli doymamış yağ asidi ve oleik asit miktarları (gr) dışındaki tüketim farkları bu grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,00$). Düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda enerjinin doymuş yağ asidinden gelen yüzdesi $\%16,55 \pm 2,52$ ($62,69 \pm 17,36$ gr) iken $\%4,29 \pm 0,45$ ($8,56 \pm 1,96$ gr), tekli doymamış yağ asidinden gelen yüzdesi $\%15,02 \pm 2,18$ ($56,48 \pm 14,04$ gr) iken $\%14,77 \pm 0,53$ ($29,25 \pm 5,08$ gr), oleik asitten gelen yüzdesi $\%13,44 \pm 2,07$ ($50,45 \pm 12,57$ gr) iken $\%14,35 \pm 0,65$ ($28,40 \pm 4,82$ gr) ve çoklu doymamış yağ asidinden gelen yüzdesi $\%6,71 \pm 2,16$ ($25,04 \pm 8,54$ gr) iken $\%4,32 \pm 0,57$ ($19,12 \pm 4,48$ gr) şeklinde anlamlı olarak değişmiştir. Araştırma sonunda doymuş, çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ asidi ile oleik asit tüketim miktarları (gr) ve yüzdeleri (%) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p=0,00$) (Tablo 22). Bulgulardan anlaşıldığı üzere araştırma başlangıcında üç grubun da tükettiği doymuş yağ asidi miktarı önerilen düzeyin üstündedir. Bu sonuç hastaların araştırma öncesinde hayvansal kaynaklı besinleri fazla tükettiğini göstermektedir. Araştırma sonunda, hedeflendiği gibi tüm hastaların doymuş yağ alım yüzdesi $\%10$ 'un altına düşmüştür. Araştırmanın başında gruplar miktar olarak (gr) daha fazla tekli doymamış yağ asidi alsa da günlük toplam alınan enerjiye göre bakıldığında araştırma sonunda bireylerin tekli doymamış yağ asidinden aldıkları enerji daha fazladır ve toplam aldıkları yağın $\%50$ 'sini oluşturmaktadır. Bu sonuç, her üç gruptaki bireylerin Akdeniz diyetinin merkezinde

yer alan zeytinyağı tüketimini arttırırken diğer yağ kaynaklarını azalttıklarını göstermektedir. Araştırmanın başlangıcı ve müdahale sonunda üç diyet grubunda da günlük alınan ortalama çoklu doymamış yağ asitleri önerilen düzeydedir.

Bu araştırmada, sadece tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin diyet müdahalesi sonunda başlangıca göre daha fazla omega-3 yağ asidi aldığı gözlenirse de her üç grupta da omega-6/omega-3 oranı azalmıştır. Ancak önerilen 1:1-4:1 oranına (108) en çok yine tipik Akdeniz diyeti grubu yaklaşmıştır (Tablo 22). Diğer grupların aldıkları omega-3 miktarlarının azalmasının enerji kısıtlamasının yanında; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunun daha çok tekli doymamış yağ asidi almasından, düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunun ise total yağ alımının araştırma gereği azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu duruma paralel olarak araştırma sonunda omega-3, omega-6 tüketim miktarları (gr) ve omega-3/omega-6 oranı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p=0,00$). Diyet kolesterol alım miktarları ortalaması araştırmanın sonunda her üç grupta da anlamlı olarak düşmüştür ve 300 mg/gün'ün altındadır ($p=0,00$).

Akdeniz tipi beslenme, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri olan polifenoller, vitaminler ve minerallerden zengin bir diyettir. Steatoz ve steatohepatit patogeneğinde merkezi bir rol oynayan inflamasyon ve oksidatif stres için bu etkiler önemlidir. Reaktif oksijen türleri ile tetiklenen mitokondriyal strese karşı E ve C vitaminin antioksidan etki gösterdiği bilinmektedir (108). Ayrıca tam tahıl içeriğindeki E vitamini, folat, magnezyum ve çinkonun da steatoz üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır (134). NAYKH olan bireylere Akdeniz diyetinin uygulandığı araştırmada, araştırma başlangıcına göre hastaların günlük ortalama C ve E vitamini ile demir tüketim miktarları artmıştır (223).

Her üç diyet grubunda, araştırmanın sonunda A vitamini, tiamin, B12, C vitamini ve folat alım miktarı anlamlı olarak değişirken ($p=0,00$), E vitamini alımı sadece düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda, niasin alımı tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda, riboflavin alımı düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubu ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda, B6 ve K vitamini alımı

ise sadece düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmiştir ($p<0,05$). Araştırma sonunda E vitamini, K vitamini, tiamin, B6, B12 ve C vitamini tüketim miktarları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p<0,05$). Tipik Akdeniz diyeti uygulanan grupta E vitamini tüketim miktarlarının düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu fark, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan grubun E vitamini kaynağı olan bitkisel yağlar, fındık, badem, ceviz gibi sert kabuklu yemişleri (173) daha fazla tüketmesinden kaynaklanmaktadır.

Tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun K vitamini, tiamin, B6 ve C vitamini tüketim miktarlarının, düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu görülmüştür. Düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin yağsız protein kaynakları ile tam tahıllar, sebzeler ve meyveler gibi karbonhidrat kaynağı olan yiyecekleri diğer iki gruba göre daha fazla tüketmelerinden kaynaklı bu vitaminlerin de günlük ortalama alımlarında artış olmuştur.

Düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grupta tüketilen B12 vitamini miktarının tipik Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde az olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeninin düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunun yağ alımını azaltmak amaçlı hayvansal kaynaklı besinleri tipik Akdeniz diyet grubundan daha az almasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre araştırmanın sonunda daha az folat aldığı görülmüştür. Bu fark düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin araştırma gereği folat kaynağı olan koyu yeşil yapraklı sebzeler, tam tahıllar ve kurubaklagilleri (173) daha fazla tüketmelerinden meydana geldiği düşünülmektedir (Tablo 23).

Üç diyet grubunun da araştırma başlangıcı ve sonunda günlük ortalama vitamin alımları TÜBER-2022, 19-64 yaş kadın ve erkek mikro besin öğeleri için belirlenen referans değerlerine göre yeterlidir (173). Bu sonuç, makro besin ögesi farklı olsa da her üç grubun zeytinyağı, balık, kuruyemişler, tam tahıllar, meyveler ve sebzeler gibi

Akdeniz diyetinin önemli bileşenlerini (11) yeterli miktarda tükettiklerini göstermektedir.

Her üç diyet grubunda, araştırmanın sonunda sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve çinko alım miktarı anlamlı olarak değişirken ($p<0,05$), fosfor alımı tipik Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta, demir alımı ise sadece düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmiştir ($p<0,05$). Araştırma sonunda düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun sodyum tüketim miktarlarının diğer iki gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan gruplarda potasyum, magnezyum, demir ve çinko tüketim değerlerinin, düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde daha az olduğu görülmüştür (Tablo 23). Gruplar arasında farklılıklar görülse de, üç diyet grubunun da araştırma başlangıcı ve sonunda sodyum ve potasyum dışında günlük ortalama mineral alımlarının TÜBER-2022, 19-64 yaş kadın ve erkek mikro besin öğeleri için belirlenen referans değerlerine göre istenen aralıkta olduğu saptanmıştır (173). Üç diyet grubunun da günlük ortalama sodyum alım miktarları TÜBER-2022 referans değerine göre fazladır. Bireyler araştırma boyunca aşırı tuz içeren hazır soslar, cips vb. gibi atıştırmalık ürünler ve tuzlu kuruyemişler gibi ürünleri tüketmedikleri için bu değer in fazla sofr a tuzu kullanımlarından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Sofra tuzunun yaklaşık %40' ı sodyumdur (173). Araştırma başlangıcında tipik Akdeniz diyeti grubu günlük ortalama $4077,51\pm604,27$ gr potasyum alırken araştırma sonunda bu değer $4573,58\pm846,55$ gr' a yükselerek referans değerlere yaklaşmıştır. Bununla birlikte her üç diyet grubunda da araştırma sonunda enerji kısıtlamasına rağmen günlük ortalama potasyum, magnezyum, demir alımlarının artmasının, Akdeniz diyet modeline uygun olarak sebze, meyve, tam tahıllar, kurubaklagiller, sert kabuklu yemişlerin tüketimlerinin istenen düzeyde olduğunu düşündürmektedir.

Antioksidan içeriği yüksek olan yiyecekler, oksijen radikali emme kapasitesi (ORAC) yüksek olan besinler olarak tanımlanmaktadır. Yiyeceklerin ORAC değeri, içerdikleri antioksidan bileşiklerin miktarına ve türüne bağlı olarak değişmektedir. Her yetişkinin günde en az 5000 ORAC birimi değerinde vitamin ve mineral tüketmesi

gerekmektedir. Özellikle farklı renklerde ve ORAC değeri yüksek meyve (siyah ahududu, nar, böğürtlen, çilek, portakal) tüketen bireylerin gün içinde aldıkları antioksidan miktarı da yüksek olacaktır (238). Bu araştırmada, her üç diyet grubunda araştırmanın sonunda diyetle alınan besinlerin ORAC değeri anlamlı olarak artmıştır ($p=0,00$) ve günlük ortalama 10000 ORAC birimi alındığı görülmüştür. Bu artış, Akdeniz beslenmesinde yer alan farklı renkteki çeşitli sebze ve meyve tüketimlerinin yeterli ve dengeli tüketiminden kaynaklanmıştır.

Glisemik indeks; referans seçilen bir besine (50 gr ekmek veya glikoz) göre test edilecek besinin glisemi düzeyine etkisidir (239). Yiyeceklerin içinde bulunan nişastanın yapısı, karbonhidratın türü, posa miktarı, besin ögesi olmayan madde içeriği (fitik asit, fenolik bileşikler gibi), besine uygulanan işlemler gibi birçok faktör besinlerin glisemik indeks değerini etkilemektedir (240). Kurubaklagiller ve tam tahıllar gibi posa içeriği yüksek besinlerin glisemik indeksi düşükken beyaz ekmek, pirinç, patates gibi besinlerin glisemik indeksi yüksektir. Glisemik indeksi düşük besin tüketiminin metabolik sendrom göstergeleri olan, vücut ağırlığını koruma, glisemik kontrol ve kan lipid profilinde iyileşme sağladığı bilinmektedir (239). Bu araştırmada her üç diyet grubunda araştırmanın sonunda diyetle alınan besinlerin glisemik indeksleri anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,00$). Bu azalma, her üç grubunun da Akdeniz diyetine bağlı olarak tam tahıl, kurubaklagil ve posa içeriği yüksek besinler tüketmelerinden ve glisemik indeksi yüksek paketli işlenmiş ürünleri sınırlı almalarından kaynaklanmıştır. Araştırmanın sonunda düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun glisemik indeks değerinin diğer iki gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu tespit edilmiştir. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireyler araştırma gereği daha az karbonhidrat tükettikleri için günlük aldıkları ortalama glisemik indeks de buna paralel olarak diğer gruplara göre daha azdır.

5.8 Bireylerin Araştırma Başlangıcı ve Sonundaki Biyokimyasal Parametrelerinin Tartışılması

5.8.1 Diyet müdahalelerinin glisemik yanıtı etkisinin tartışılması

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, visceral obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ile ilişkilidir ve metabolik sendromun hepatik ifadesi olarak kabul edilir (46). Özellikle obez bireylerde NAYKH patogenezinde ana rolü üstlenen insülin direncini hiperinsülinemi ve dislipidemi tetiklerken (46), insülin direnci de adiposit lipolizini ve hepatik glukoneogenezi arttırmaktadır (51). Akdeniz diyetinin, insülin direnci üzerinde olumlu etkisine dair birçok araştırma mevcuttur (177, 241). Akdeniz diyet modeli, lif açısından zengin olması ile fermantasyonu ve kısa zincirli yağ asit üretimini arttırmaktadır ve bu durum insülin direncinin azalmasını teşvik etmektedir. Ayrıca glisemik indeksi düşük besinlerin yer alması, zeytinyağında bulunan polifenoller ve tekli doymamış yağ asidi varlığı, omega-3 tüketimini arttırması ile hiperinsülinemi iyileştirici etkisi vardır (241).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve metabolik sendromu olan 40-60 yaş arası 138 bireyin katıldığı FLIPAN araştırmasında, hastaların Akdeniz diyetine bağlılığı 6 ay boyunca müdahale uygulanmadan takip edilmiş ve Akdeniz diyetine uyumun arttığı bireylerde açlık kan glukozu ve insülin direncinin anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (181). Baratta ve arkadaşları, ultrason ile kanıtlanmış NAYKH olan bireylerde Akdeniz diyetine bağlılığın insülin direncine etkisini araştırmıştır. Hastaların Akdeniz diyetine uyumunu değerlendirmek için onaylanmış yarı niceliksel dokuz maddelik bir diyet anketi uygulanmış ve 0-2 puan = düşük uyum, 3-6 puan = ılımlı uyum ve 7-9 puan = yüksek uyum şeklinde bireyler üç gruba ayrılmıştır. Akdeniz diyetine düşük uyum gösteren grubun (medyan 3,7; 2,5–7,7) yüksek uyum gösteren gruba (medyan 2,8; 1,9–4,8) göre insülin direnci anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Araştırma sonunda diyabetik olmayan bireylerde NAYKH'nin HOMA-IR ile pozitif, Akdeniz diyet skoru ile negatif ilişkili olduğu belirtilmiştir ($p<0,05$) (242). On yıl süren ATTICA prospektif kohort çalışmasında, Akdeniz diyetinin NAYKH olan bireylerde diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskine etkisi incelenmiştir. 3042 bireyin katıldığı

araştırmanın sonunda Akdeniz diyetine bağlılık skoru ile diyabet riski arasında anlamlı olarak negatif ilişki görülmüştür (152). 272 obez katılımcının bulunduğu, 2 yıl süren Diyet Müdahalesi Randomize Kontrollü Çalışması'nda (DIRECT) bireyler 3 gruba ayrılarak düşük enerji içeren Akdeniz diyeti, enerji kısıtlaması yapılmayan düşük karbonhidratlı diyet ve düşük enerji içeren düşük yağlı diyet müdahalesi yapılmış ve bu diyet protokollerinin biyokimyasal parametrelere etkisi araştırılmıştır. Araştırmanın sonunda grupların vücut ağırlığı kayıpları arasında anlamlı farklılık olsa da insülin seviyeleri tüm gruplarda önemli ölçüde azalmış ancak gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Diyabeti olan 36 katılımcı arasında insülin direncindeki azalmanın Akdeniz diyeti uygulayanlarda, az yağlı diyet uygulayanlara göre anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır (243). NAYKH olan bireylere kalori kısıtlı Akdeniz diyeti (enerjinin %50'si karbonhidrat, %15'i protein ve %30'u yağ) ve kalori kısıtlı az yağlı diyet (enerjinin %60'ı karbonhidrat, %15'i protein ve %25'i yağ) verilen bir çalışmada, 3 ayın sonunda gruplar arasında ortalama açlık glukoz, açlık insülin ve insülin direnci düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (20). Beden kütle indeksi ortalaması 33 kg/m² olan bireylere uygulanan sağlıklı düşük yağlı diyet (enerjinin %48'i karbonhidrat, %29'u yağ ve %21'i protein; n=305) ile sağlıklı düşük karbonhidratlı diyetin (enerjinin %30'u karbonhidrat, %45'i yağ ve %23'ü protein; n=304) insülin sekresyonu ile ilişkisinin incelendiği çalışmada 12 ayın sonunda iki grup arasında ortalama açlık glukoz ve açlık insülin düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (244).

Bu çalışmada, tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin araştırmanın başlangıcından sonuna açlık kan glukozları ortalamalarının 123,29±17,08 mg/dl'den 106,05±13,67 mg/dl'ye, 117,14±13,33 mg/dl'den 103,05±10,93 mg/dl'ye ve 114,14±13,47 mg/dl'den 102,71±10,79 mg/dl'ye düştüğü; açlık insülin ortalamalarının 14,05±2,09 µU/ml'den 9,19±1,60 µU/ml'ye, 13,56±3,14 µU/ml'den 9,98±2,60 µU/ml'ye ve 15,09±3,11 µU/ml'den 10,62±3,11 µU/ml'ye düştüğü; HOMA-IR ortalamalarının 4,24±0,70'ten 2,38±0,46'ya, 3,85±0,70'ten 2,50±0,55'e ve 4,24±1,00'den 2,67±0,80'e azaldığı saptanmıştır (Tablo 25). Yapılan diğer birçok çalışmaya paralel olarak her üç diyet grubunda açlık glikoz, açlık insülin ve insülin direnci araştırma sonunda anlamlı olarak

azalmış ($p=0,01$), gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Makro besin ögesi farklı olsa da üç grupta da glisemik yanıtın olumlu etkilenmesinin, Akdeniz diyeti müdahalesi ile bireylere lif, polifenol, tekli doymamış yağ asitleri ve omega-3 yağ asitlerinden zengin (241) bir beslenme planı uygulanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Araştırmaya dâhil edilme kriterleri arasında insülin direnci varlığı ($HOMA-IR>2.5$) bulunmaktadır. Bu nedenle tüm bireylerin araştırmanın başlangıcında insülin direnci ortalamaları istenilen referans aralığının üzerindedir. Araştırma sonunda sadece tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin ortalama insülin direnci değerlerinin beklenen referans aralığında olması dikkat çekmektedir (Tablo 27).

Araştırmada, tipik Akdeniz diyeti grubunda başlangıçta insülin direnci yüksek hasta sayısının müdahale sonunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 27). Bununla paralel olarak Tablo 26’te görüldüğü üzere, araştırmanın sonunda tipik Akdeniz diyeti grubunda insülin direnci düzeylerindeki azalma miktarının düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubuna göre ($p=0,00$); açlık kan glukozu düzeylerindeki azalmanın da düşük yağlı Akdeniz diyeti grubuna ($p<0,05$) göre daha fazla olduğu görülmüştür. Bu araştırmadaki sonuçlara benzer şekilde NAYKH ve insülin direnci olan bireyler ile yürütülen bir araştırmada, müdahale sonunda Akdeniz diyetinin (enerjinin %40’ı yağ, %40’ı karbonhidrat ve %20’si protein) açlık kan glukozunu azaltmada, düşük yağlı ve yüksek karbonhidratlı diyetten (Amerikan Kalp Derneği’nin önerilerine göre hazırlanmıştır) daha etkili olduğu gösterilmiştir (245).

5.8.2 Diyet müdahalelerinin karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkisinin tartışılması

Alanin aminotransferaz, AST ve GGT gibi karaciğer enzimlerinin serum düzeyleri karaciğer fonksiyon bozukluğunun ana belirteçleridir ve özellikle genel nüfus taramalarında sık kullanılır (246). Hastalarda en yaygın görülen biyokimyasal ilk belirti alanin aminotransferazdaki hafif yükselmelerdir. ALT ve AST değerleri referans düzeyin 1-4 katı arasında değişir ancak bu parametrelerin düzeyleri, karaciğer

hastalıklarının histolojik ciddiyetinin zayıf belirteçleridir. GGT seviyeleri daha çok steatohepatitte yükselebilir ancak yükselme derecesi hakkındaki veriler sınırlıdır (67).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylere 6 ay enerji kısıtlı (araştırmanın başlangıcına göre %25-30 kalori) Akdeniz diyeti uygulanmış ve araştırmanın sonunda Akdeniz diyetine uyumu %50 ve üzeri olan bireylerin %50 altında olanlara göre ortalama ALT, AST ve GGT düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (247). Tip 2 diyabetli obez bireylerde farklı diyet türlerinin alanin aminotransferaz düzeylerine etkisinin incelendiği yarı randomize kontrollü bir çalışmada, ilk gruba 2003'te önerilen Amerikan Diyabet Derneği diyeti (ADA) (%50-55 karbonhidrat, %30 yağ ve %20 protein), ikinci gruba düşük glisemik indeksli (LGI) diyet (%50-55 LGI karbonhidrat, %30 yağ, %15-20 protein) ve üçüncü gruba modifiye bir Akdeniz diyeti (MMD) (%35 LGI karbonhidrat, %45 tekli doymamış yağ oranı yüksek yağ, %15-20 protein) verilmiştir. Araştırma sonunda ortalama ALT değerleri tüm gruplarda azalsa da en düşük ALT seviyesinin anlamlı şekilde modifiye Akdeniz diyetinde olduğu görülmüştür (229). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerin oluşturduğu gruplardan birine 6 ay boyunca Amerikan Kalp Birliği önerilerine uyumlu kontrol diyeti verilirken diğer gruba Akdeniz diyeti ile uyumlu diyet tedavisi uygulanmıştır ve müdahale sonucunda her iki grubun da Akdeniz diyetine uyum skoru arasında fark olmadığı, karaciğer yağlanması, ortalama ALT ve GGT değerlerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (220). Abdominal obezitesi olan 278 hastanın 2 gruba ayrıldığı randomize kontrollü çalışmada gruplara izokalorik olarak düşük yağlı diyet ve günde 28 gr ceviz ilave edilen düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanmıştır. Her iki grupta da vücut ağırlığı kaybından bağımsız olarak serum GGT ve ALT düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$) ancak düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki azalmalar daha fazladır (248).

2021 yılında yayınlanan sistematik bir inceleme ve meta analizde, kalori kısıtlaması olmadan, Akdeniz diyetinin intrahepatik lipit içeriğini önemli ölçüde azaltsa da ALT, AST ve GGT değerleri üzerinde anlamlı azalmalar meydana getirmediği vurgulanmıştır (249). Aksine aynı yıl yayınlanan Akdeniz diyetinin karaciğer enzimleri üzerine etkisinin incelendiği başka bir randomize kontrollü

Çalışmaların sistematik inceleme ve meta analizinde, Akdeniz diyetinin AST ve GGT'yi anlamlı olarak azaltırken ALT üzerinde anlamlı etkisinin olmadığı ancak yayın yanlılığı olmadan araştırma kapsamında bulunan bazı araştırmaların çıkarılması ile Akdeniz diyetinin tüm karaciğer enzimlerini iyileştirdiği gözlenmiştir ve daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (246). 2022 yılında yayınlanan sistematik bir inceleme ve meta analizde ise NAYKH olan bireylerde Akdeniz diyetinin ve kalori kısıtlamasının etkinliği ve kabul edilebilirliği incelenmiş ve Akdeniz diyetinin ALT ($p=0,02$) ve FLI ($p<0,001$) değerlerini anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır (250).

Bu araştırmada, farklı makro besin ögesine sahip Akdeniz diyetinin karaciğer enzimleri üzerine etkisi değerlendirildiğinde, araştırmanın sonunda her üç grupta da ALT, AST ve GGT ortalamalarının azaldığı belirlenmiş olup bu azalmalar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$) (Tablo 25). Bu sonucun, farklı makro besin ögesi içerse de her üç diyet grubundaki bireylerin araştırmanın başlangıcına göre daha fazla posa, tekli doymamış yağ asidi, omega-3 çoklu doymamış yağ asidi ve daha az doymuş yağ asidi alımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (11). Araştırmanın sonunda tipik Akdeniz diyeti uygulanan grubun AST ve GGT değerlerinin diğer iki gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 25). Bu araştırmanın sonucunda, her üç diyet grubunda başlangıçta ALT düzeyi yüksek olan birey sayısının araştırma sonunda azaldığı ($p=0,01$) görülmektedir. AST düzeyi yüksek olan birey sayısının sadece tipik Akdeniz diyeti uygulayan grupta anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0,05$) ve araştırma sonunda AST düzeyi referans aralığa düşen hasta sayısı bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır (Tablo 27). Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda GGT düzeyindeki azalma miktarı diğer iki gruba göre daha azdır (Tablo 26). Sonuçlar, literatürde bulunan çoğu diyet müdahale araştırması ile benzerlik göstermektedir. Grupların ortalama vücut ağırlığı kaybı arasında anlamlı farklılık olmadığı için tipik Akdeniz diyetindeki bireylerin diğer iki gruba göre AST ve GGT ortalamalarının önemli ölçüde düşük olmasının makro besin ögesi farkından kaynaklandığı düşünülmektedir.

5.8.3 Diyet müdahalelerinin serum lipit profili üzerine etkisinin tartışılması

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerin %72'sinde dislipidemi görülmektedir. Hastaların lipit profillerine bakıldığında genelde trigliserit seviyeleri yüksek, HDL kolesterolleri düşüktür (46). Ancel Keys ve arkadaşları, Güney İtalya ve Girit gibi Akdeniz tarzı beslenme modelini yaşam tarzı haline getirmiş ülkelerde LDL kolesterol seviyelerinin ve koroner kalp hastalığı insidansının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (251). Akdeniz diyetinde toplam yağ tüketimi yüksek olsa da yağ kaynağı ağırlıklı olarak sızma zeytinyağı ile sert kabuklu yemişlerdir ve doymuş yağ içeren et ürünleri ile tereyağı tüketimi azdır. Fındık, badem, ceviz gibi kaynaklar LDL kolesterolü ve koroner kalp hastalığı riskini düşürmeye katkıda bulunabilecek iyi bir omega-6 ve omega-3 yağ asitleri ve bitki sterolleri kaynağıdır. Tam tahıllar, baklagiller, sebze ve meyveler açısından zengin tipik bir geleneksel Akdeniz diyeti, günde her 1.000 kalori için en az 14 g bitkisel lif sağlamaktadır. Özellikle çözünür lifin, ince bağırsakta kolesterol ve safra asitlerinin (yeniden) emilmesini azalttığı, böylece serum LDL kolesterol seviyelerinde azalma sağladığı varsayılmaktadır. Ayrıca sert kabuklu yemişler, tam tahıllar, sebzeler ve meyvelerden yüksek fitosterol alımı da bağırsak kolesterol emilimiyle rekabet ederek plazma kolesterol düzeylerini düşürmede önemli bir rol oynayabilmektedir (241).

Randomize kontrollü olarak yürütülen bir araştırmada obez bireyler 3 gruba ayrılmış ve düşük enerji içeren Akdeniz diyeti, enerji kısıtlaması yapılmayan düşük karbonhidratlı diyet ve düşük enerji içeren düşük yağlı diyet müdahalesi uygulanmıştır. 24 ay süren araştırmanın sonunda HDL kolesterol üç grupta önemli ölçüde artarken, toplam kolesterol/HDL kolesterol oranı önemli şekilde azalmıştır. Trigliserit seviyeleri düşük karbonhidratlı grupta düşük yağlı gruba göre anlamlı olarak daha çok azalmıştır. LDL kolesterol seviyeleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (243). Properzi ve arkadaşları, vücut ağırlığı kaybından bağımsız olarak, NAYKH ve kardiyometabolik risk faktörlerinde iyileşmeyi gözlemlemek için 48 hastayı iki gruba ayırmış ve ad libitum izokalorik olarak Akdeniz diyeti ve düşük yağlı diyet tedavisi uygulamışlardır. 12 hafta süren çift kör diyet müdahalesi sonunda kan lipit değerlerindeki düşüşler gruplar arasında

anlamli bir fark yaratmamıştır (19). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerin uyguladıkları -vücut ağırlığı kaybı olmadan- Akdeniz diyeti ve düşük yağlı diyetlerin kan lipitleri üzerine etkisini inceleyen on randomize kontrollü araştırmanın meta analizinde, iki araştırmada düşük kanıt düzeyinde HDL kolesterol ve trigliserit üzerinde net bir etkisinin olmadığı, bir araştırmada ise orta kanıt düzeyinde trigliseriti azalttığı saptanmış ve NAYKH olan bireylerde kan lipit profili üzerinde az çalışma olduğu belirtilmiştir (252). Araştırmalardan anlaşılacağı gibi NAYKH olan bireylerde Akdeniz diyetinin kan lipit profili üzerinde olumlu etkileri olsa da bu durum hala netlik kazanmamıştır.

Bu araştırmada grupların kan lipit profiline bakıldığında, farklı makro besin ögesi içeren Akdeniz diyetini uygulayan grupların trigliserit, toplam kolesterol, LDL kolesterol, toplam kolesterol/HDL kolesterol oranı ortalamaları anlamlı olarak azalırken ($p=0,01$), HDL kolesterol ortalamaları anlamlı olarak artmıştır ($p=0,01$). Araştırmanın sonunda gruplar arasında kan lipit profili bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 25). Sadece düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda başlangıçta LDL kolesterol düzeyi yüksek olan hasta sayısının araştırma sonunda azaldığı ($p<0,05$); diğer iki grupta anlamlı bir azalma olmadığı bulunmuştur (Tablo 26). Araştırmada hem Akdeniz diyetine uygun beslenme hem de vücut ağırlıklarında azalma olmasından dolayı her üç grupta da lipit profilinin iyileştiği düşünülmektedir.

5.8.4 Diyet müdahalelerinin serum CRP ve trombosit üzerine etkisinin tartışılması

Aşırı enerji alımı, sedanter yaşam ve birçok çevresel faktör, makrofajlar ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu yoluyla kronik inflamasyon ve insülin direnci ile bağlantılı olan adiposit hipertrofisine yol açar. Bu faktörler ayrıca hepatik steatoz ve steatohepatit gelişimine neden olabilir (253). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve inflamasyon üzerine Akdeniz diyetinin etkisinin incelendiği 10 yıl süren prospektif çalışmada, hastaların NAYKH olma durumu FLI ile tahmin edilirken inflamasyon için CRP düzeyleri incelenmiştir. Araştırmada FLI değeri <30 olan grubun ortalama CRP değeri, FLI değeri ≥ 60 olan

gruba göre anlamlı şekilde daha düşüktür. 10 yılın sonunda CRP seviyeleri yağlı karaciğer indeksi ile negatif ve anlamlı ilişki göstermiştir (254). Birçok değiştirilebilir faktör inflamasyon ile ilişkilidir ve bunların başında beslenme gelmektedir. CRP'nin işlenmiş et ürünleri, doymuş yağ asidi ve rafine karbonhidrat tüketimi ile artarken Akdeniz diyet modelinde olduğu gibi meyve, sebze ve sağlıklı yağ asitleri ile azaldığı bilinmektedir (255). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı almış bireylere 24 hafta Akdeniz diyetinin uygulandığı prospektif müdahale araştırmasının sonunda hastaların ortalama CRP düzeylerinin önemli ölçüde iyileştiği görülmüştür (256).

Bu araştırmanın sonunda, üç diyet grubunda da CRP ortalamasının anlamlı olarak azaldığı ($p=0,01$) ve gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir (Tablo 25).

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde Akdeniz diyetine uyumun trombosit aktivasyonu ve karaciğerde kollajen birikimi ile ilişkisinin incelendiği çalışmada, uyumun yüksek olduğu hastalarda serum tromboksan B2, platelet ve tromboksan aktivasyonun önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir (257).

Bu çalışmada, trombosit ortalamasının tipik Akdeniz diyeti grubunda anlamlı olarak azaldığı, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda anlamlı olarak arttığı gözlenirse de ($p<0,05$) araştırmanın başlangıcında ve sonunda grupların ortalama trombosit değerleri önerilen referans aralığındadır (Tablo 25).

Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN) tarafından 2019 yılında yayınlanan randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemesinde NAYKH olan bireylerde Akdeniz diyetinin metabolik parametreler üzerindeki etkisi incelenmiş ve karaciğer enzimlerini, lipid profilini, glisemi değerlerini, NAYKH indekslerini iyileştirdiği ve antropometrik ölçümleri olumlu etkilediği bildirilmiştir. Ancak daha iyi metodolojiye, yeterli örneklem büyüklüğüne sahip, heterojenlik içermeyen daha fazla klinik çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır (258).

5.8.5 Diyet müdahalelerinin FLI ve FIB-4 indeksleri üzerine etkisinin tartışılması

Yağlı karaciğer indeksi, NAYKH şüphesi olan bireylerde steatozu doğrulamak için karaciğer ultrasonundan önce önerilen invazif olmayan bir biyobelirteçtir. Toplum taramalarında kolaylık sağlayacağı gibi, ateroskleroz, diyabet, kronik böbrek hastalıkları tespiti için de kullanılmaya başlanmıştır (259).

2022 yılında yayınlanan sistematik derlemelerin meta analizinde, kalori kısıtlamasının yapıldığı Akdeniz diyet protokolü uygulayan bireylerin FLI skorlarının önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir (250). Randomize kontrollü araştırmada, NAYKH olan bireylere uygulanan Akdeniz diyetinin FLI skorunu anlamlı olarak azalttığı tespit edilirken Akdeniz diyeti uygulanmayan kontrol grubunda FLI skorunda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (224). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerden oluşan iki gruptan birine düşük kalorili Akdeniz diyeti diğerine düşük yağlı diyet müdahalesi 3 ay boyunca uygulanmış ve araştırmanın sonunda her iki grupta da FLI skorlarının anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür ancak Akdeniz diyetindeki azalmanın düşük yağlı diyet grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir (20).

Bu araştırmada tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin sırasıyla araştırmanın başlangıcından sonuna FLI ortalamalarının $85,62 \pm 7,34$ 'ten $60,38 \pm 13,15$ 'e, $87,90 \pm 8,79$ 'dan $71,95 \pm 17,18$ 'e ve $88,71 \pm 4,77$ 'den $68,71 \pm 10,97$ 'ye düştüğü ve her üç gruptaki bu düşüşlerin literatür ile paralel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,01$) (Tablo 25). Ayrıca her üç diyet grubunda başlangıçta FLI düzeyi yüksek olan birey sayısının araştırma sonunda önemli şekilde azaldığı ($p=0,01$) bulunmuştur (Tablo 27). Bu sonuçlar, her üç diyet grubu farklı makro besin ögesine sahip olsa da, Akdeniz diyeti ile kırmızı et, doymuş yağ asitleri, rafine ürünler, alkolsüz içecekler ve fruktoz içeriği yüksek yiyeceklerin daha az; posa kaynağı sebze ve meyvelerin, tekli doymamış yağ asitlerinin ve deniz ürünlerinin daha fazla ve sık tüketilmesi ile ilişkilendirilmektedir (11). Ancak araştırmanın sonunda her üç grubun FLI indeksi ortalamasının >60 olduğu

görülmektedir. Bu skor hala NAYKH teşhisini koydurmaktadır. Müdahalenin 8 haftadan daha uzun süre uygulanması ile FLI indeksinin 30-60 aralığına (NAYKH ne göz ardı edilir ne de dışlanabilir) (71) düşeceği düşünülmektedir. Aynı zamanda tipik Akdeniz diyeti grubundaki FLI ortalamasının ($60,38 \pm 13,15$) beklenen referans düzeyine ($FLI < 60$) yaklaştığı gözlenmiştir. Araştırmanın sonunda tipik Akdeniz diyeti uygulayan grubun düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük FLI ortalamasına sahip olduğu belirlenmiştir (Tablo 25). Bu sonuca paralel olarak Tablo 26'da tipik Akdeniz diyeti grubunda FLI düzeylerindeki azalma miktarının düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubuna göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu farkın nedeni, FLI skorunun belirlenmesinde kullanılan AST ve GGT değerlerinin araştırma sonunda tipik Akdeniz diyeti grubunda diğer iki gruptan anlamlı olarak daha düşük olması ile ilişkilendirilir (Tablo 25). Aynı zamanda farklı makro besin ögesi alımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. NAYKH olan 2 ayrı gruba, Akdeniz diyeti ve düşük yağlı diyet müdahalesinde bulunulan araştırmada, Akdeniz diyeti uygulayan hastaların FLI skorlarının anlamlı şekilde daha fazla azaldığı ve AST ve trigliserit gibi biyokimyasal parametrelerin bu sonucu etkilemediği de gösterilmiştir (20).

Fibrozis-4 indeksi, belirli bir fibroz aşamasına sahip olma veya olmama olasılığını değerlendirmek için kullanılır. Bu indeks ile hesaplanan skorlar, karaciğerdeki fibrozisin gerçek aşamasını büyük bir hassasiyetle teşhis etmeyi amaçlamaz, ancak fibrozisin olmaması/minimal düzeyde olması veya ileri düzeyde fibrozis (F3 veya daha fazla) olması olasılığı hakkında yardımcı olabilir (40). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde Akdeniz diyetine uyumun steatozis ve fibrozis ile ilişkisinin araştırıldığı on yıl süren prospektif kohort çalışmasında hastalar Akdeniz diyetine düşük uyum (< 25 puan), ılımlı uyum ($25-35$ puan) ve yüksek uyum (> 35 puan) şeklinde 3 grupta incelenmiş, Akdeniz diyetine olan uyum arttıkça FLI ve FIB-4 skorlarının azaldığı görülmüştür ($p < 0,05$) (252). Akdeniz diyetine olan uyum ile NAYKH şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir araştırmada, Akdeniz diyetine uyumun artması ile fibrosiz derecesinin anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (140).

Bu araştırmada, tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin sırasıyla araştırmanın başlangıcından sonuna FIB-4 ortalamalarının $0,61\pm0,22$ 'den $0,48\pm0,16$ 'ya, $0,73\pm0,28$ 'den $0,61\pm0,20$ 'ye ve $0,73\pm0,22$ 'den $0,62\pm0,17$ 'ye düştüğü ve her üç gruptaki bu düşüşlerin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,01$). Araştırmanın sonunda Tipik Akdeniz diyeti uygulayan grubun düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük FIB-4 ortalamasına sahip olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Bu farkın nedeninin yağlı karaciğer indeksi ile benzer şekilde FIB-4 sokurunun belirlenmesinde AST ve trombosit değerlerinin kullanılması ve bu değerlerin diğer iki gruba göre tipik Akdeniz diyeti grubunda daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tüm bunlarla birlikte, FIB-4 skor ≤ 1.3 ise ileri fibrozis olası değildir (26, 40) yorumunu yaptırabilir. Bu değerin altında kalan skorlar fibrosiz şiddeti hakkında bilgi vermemektedir. Bu araştırmada da tüm grupların skorları 1.3'ten daha düşük olduğu için tipik Akdeniz diyeti grubu ile düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunun fibrosiz durumlarını kıyaslamak doğru olmayacaktır.

5.9 Biyokimyasal Parametreler, Yağlı Karaciğer İndeksi ve Bazı Besin Ögeleri Arasındaki İlişkilerin Tartışılması

Günümüzde non alkolik yağlı karaciğer hastalığı için beslenme tedavisi yaklaşımı, hastanın kültürel ve kişisel tercihlerine göre düzenlenmiş Akdeniz diyeti olması gerektiği yönündedir. Minimum düzeyde işlenmiş gıda, düşük şeker ve doymuş yağ, yüksek polifenoller ve sağlıklı yağ türlerinden oluşan Akdeniz tarzı beslenme modeli benimsenmelidir (83).

Bu araştırmada farklı makro besin ögesi içerse de tüm bireylere Akdeniz diyet modeline uygun beslenme planı oluşturulmuştur. Korelasyon tablolarında gruplar ayrı ayrı incelenmeden önce tüm bireyler için Akdeniz diyetinin biyokimyasal parametreleri toplamda nasıl ve hangi etki boyutunda değiştirdiği incelenmiştir.

Tüm bireylerin araştırma başlangıcında enerji alımlarının artması ile MEDAS skorlarının azaldığı görölmüştür ($r=-0,33$, $p=0,01$) (Tablo 28). Benzer tablo, Akdeniz

diyetine bağlılığın NAYKH ve metabolik sendromu olan bireylerde etkisini incelemek amacıyla yapılan prospektif randomize bir çalışma olan FLIPAN araştırmasında görülmüştür. Enerji alımı arttıkça Akdeniz diyetine uyumun anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (181).

Tüm bireylerin araştırma başlangıcında tükettikleri karbonhidrat miktarı (gr) arttıkça FLI değerlerinin düşük düzeyde de ($r=0,28$, $p=0,03$) olsa arttığı, MEDAS skorunun ise orta düzeyde ($r=-0,40$, $p=0,00$) azaldığı bulunmuştur (Tablo 28). Entezari ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan vaka-kontrol araştırmasında, tüketilen karbonhidrat miktarı arttıkça Akdeniz diyet skorunun azaldığı belirtilmiştir (12). Bu çalışmada, bireylerin araştırmanın sonunda tükettikleri posa ($r=-0,25$, $p=0,05$) ve çözünmez posa ($r=-0,30$, $p=0,02$) miktarı arttıkça AST değerlerinin azaldığı görülmüştür. Yetişkinlerde posa alımı ile non alkolik yağlı karaciğer hastalığı arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada; toplam lif alımının yanında ayrı ayrı tam tahıllardan, meyvelerden ve sebzelerden alınan lif miktarı ile NAYKH arasında anlamlı olarak ters ilişki saptanmıştır (232).

Araştırmadaki tüm bireylerin, müdahale öncesinde tükettikleri protein miktarının (gr) FLI skoru ile pozitif ($r=0,25$, $p=0,04$), MEDAS skorları ile negatif ($r=-0,33$, $p=0,01$) ilişkisi vardır. Ayrıca proteinden alınan enerjinin artması ile FLI skorundaki azalmanın negatif etkilendiği görülmektedir (Tablo 30). Khalatbari-Soltani ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan kohort araştırmasında, Akdeniz diyetine uyumun arttıkça ortalama alınan protein miktarının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (260).

Bireylerin müdahale öncesinde doymuş yağdan aldıkları enerji ile FLI değerleri ($r=0,31$, $p=0,01$), NAYKH derecesi ($r=0,25$, $p=0,04$), açlık insülin ($r=0,24$, $p=0,05$) ve insülin direnci ($r=0,28$, $p=0,02$) değerleri arasında pozitif yönde düşük derecede anlamlı ilişki vardır (Tablo 28). Araştırmada, alınan toplam yağ miktarının (gr ve %) azalması ile açlık insülin değerinin azaldığı söylenebilir. Ayrıca hem toplam yağdan hem de doymuş yağ asidinden alınan enerji yüzdelerinin azaltılmasının FLI skorunun azalmasında etkili olabileceği görülmektedir (Tablo 30). Zelber-Sagi ve arkadaşlarının

yaptığı nüfusa dayalı araştırmada yaş, cinsiyet, BKİ ve alınan toplam enerjiden bağımsız olarak, NAYKH riskinin omega-3 tüketimi ile negatif, kırmızı et tüketimi ile pozitif ilişkili olduğu görülmüştür (211). Benzer şekilde 2019 yılında yayınlanan başka bir araştırmada da, hepatik steatozis indeks puanının kırmızı et tüketen bireylerde anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (142). Doymuş yağ asidinin insülin sekresyonu ve duyarlılığını akut olarak nasıl etkilediğini araştıran bir çalışmada, diyetle doymuş yağ alımının insülinin sekresyon hızını önemli derecede arttırdığı ve duyarlılığı azalttığı saptanmıştır (261).

Bireylerin araştırma başlangıcında tekli doymamış yağ asidi alımı arttıkça açlık insülin ($r=-0,26$, $p=0,03$) değerleri azalırken, MEDAS sokuru ($r=0,43$, $p=0,00$) orta derecede artmıştır. Oleik asit ile MEDAS sokuru ($r=0,42$, $p=0,00$) arasında pozitif yönde orta derecede ilişki vardır (Tablo 28). Buna paralel olarak tekli doymamış yağ asitinden ve oleik asitten alınan enerjinin artmasının açlık insülin, GGT ve FLI değerlerinin azalmasında etkili olabileceği düşünülmektedir (Tablo 30). 2022 yılında yayınlanan bir kohort araştırmasında, NAYKH olan bireylerin tükettikleri oleik asit/doymuş yağ asidi oranının hasta olmayan bireylere göre önemli ölçüde düşük olduğu görülmüştür (262). Benzer şekilde Akdeniz diyetinin ana öğelerinden biri olan sızma zeytinyağının bozulmuş açlık glikozu olan hastalarda glisemiyi nasıl etkilediğini inceleyen Carnevale ve arkadaşları, 10 gr sızma zeytinyağı içeren öğünün açlık insülin değerini zeytinyağı içermeyen öğüne göre anlamlı şekilde azalttığını saptamışlardır (263). Akdeniz diyetinin NAYKH'ye etkisinin incelendiği vaka-kontrol araştırmasında, tekli doymamış yağ asidi/doymuş yağ asidi oranının arttıkça Akdeniz diyetine uyumun anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir (12).

Araştırmanın başlangıcında çoklu doymamış yağ asidinden alınan enerji ile NAYKH derecesi ($r=0,25$, $p=0,04$), açlık insülin ($r=0,27$, $p=0,03$) ve insülin direnci ($r=0,28$, $p=0,02$) arasında pozitif yönde düşük derecede korelasyonlar tespit edilirken; MEDAS skoru ($r=-0,35$, $p=0,00$) ile arasında negatif yönde ilişki olduğu bulunmuştur. Araştırmanın sonunda ise çoklu doymamış yağ asidi alımı arttıkça AST değerlerinin azaldığı görülmüştür. Bireylerin araştırma başlangıcında aldıkları omega-6 miktarları ile açlık insülin ($r=0,28$, $p=0,02$), insülin direnci ($r=0,33$, $p=0,00$) ve FLI skoru

($r=0,33$, $p=0,01$) arasında pozitif ilişki bulunurken; MEDAS skoru ($r=-0,50$, $p=0,00$) ile arasında negatif yönde yüksek derecede ilişki vardır. Omega-6/omega-3 oranı ile açlık insülin ($r=0,24$, $p=0,04$), FLI ($r=0,29$, $p=0,02$) ve insülin direnci ($r=0,32$, $p=0,01$) arasında pozitif; MEDAS skoru ($r=-0,37$, $p=0,00$) ile negatif korelasyon bulunmaktadır. Araştırmanın sonunda da benzer şekilde omega-6/omega-3 oranı azaldıkça açlık insülin ve insülin direnci ($r=0,31$, $p=0,01$), FLI ($r=0,45$, $p=0,00$), ALT ($r=0,37$, $p=0,00$), AST ($r=0,47$, $p=0,00$) ve GGT ($r=0,41$, $p=0,00$) değerlerinin azaldığı görülmüştür. Tüm bireylerin araştırmanın sonunda aldıkları omega-3 miktarı arttıkça açlık insülin ($r=-0,26$, $p=0,04$), AST ($r=-0,39$, $p=0,00$) ve GGT ($r=-0,30$, $p=0,02$) değerleri azalmıştır. Bireylerin kolesterol alımı azaldıkça açlık insülin ve FLI değerlerinin de azaldığı söylenebilir (Tablo 30). Yağ asitlerinin glikoz-insülin homeostazı üzerindeki etkilerinin incelendiği randomize kontrollü beslenme denemelerinin sistematik bir incelemesi ve meta analizinde bu araştırmadaki verilere benzer şekilde sonuçlar elde edilmiştir. Meta analizde, doymuş yağ asitlerinden alınan enerjinin %5'nin tekli doymamış yağ asitleri ile yer değiştirilmesi sonucu HbA1c ve insülin direncinin önemli düzeyde iyileştiği, çoklu doymamış yağ asitleri ile yer değiştirilmesi sonucu glukoz, HbA1c, insülin direnci ve akut insülin yanıtın anlamlı olarak olumlu etkilendiği saptanmıştır (264). Omega-3 çoklu doymamış yağ asidi ile zenginleştirilmiş zeytinyağı içeren diyet müdahalesinin NAYKH üzerindeki etkilerinin incelendiği araştırmanın sonunda (12 ay), kontrol grubuna göre müdahale grubunun ALT, AST, GGT enzimlerinde ve doppler perfüzyon indeksinde önemli iyileşmeler görülmüştür (265).

Bu araştırmanın amacı doğrultusunda, Tablo 31, Tablo 32 ve Tablo 33'te tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti gruplarının başlangıca göre araştırma sonunda tükettikleri makro besin öğelerinin bazı biyokimyasal bulguları nasıl ve hangi etki boyutunda değiştirdiği incelenmiştir. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin tükettikleri şeker miktarı azaldıkça FLI skorunun da ($r=0,65$, $p=0,001$) azaldığı saptanmıştır. Ayrıca tüketilen toplam yağ miktarındaki azalma (gr) ile ALT ($r=0,56$, $p=0,007$), AST ($r=0,46$, $p=0,03$) ve GGT ($r=0,47$, $p=0,03$) değerlerindeki azalmanın da anlamlı şekilde arttığı söylenebilir. Tüketilen besinlerin NAYKH riskini nasıl etkilediğine dair yapılan nüfusa dayalı bir

araştırmada yaş, cinsiyet, BKİ ve alınan toplam enejiden bağımsız olarak alkolsüz içecek tüketimi ile basit karbonhidrattan alınan sükrozun NAYKH riskini arttırdığı ve günde fazladan alınan her 31 gr sükrozun mortalite olasılığını 1.45 kat arttırdığı gösterilmiştir (211).

Düşük karbonhidrat alımının (günlük enerji alımının $\leq 40\%$) NAYKH olan bireyler için faydalı olabileceğini ve düşük glisemik indeksi olan karbonhidratların tercih edilmesi gerektiğini gösteren kanıtlar vardır (18, 266). Bu araştırmada düşük karbonhidratlı Akdeniz diyetinde tüketilen ortalama sükroz miktarının oldukça azaldığı, tekli doymamış yağ asidi ve oleik asit miktarının diğer gruplara göre anlamlı şekilde arttığı görülmüştür ve biyokimyasal parametreler ile ilgili önemli ilişkiler de daha çok bu farklardan kaynaklanmıştır. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin tükettikleri sükroz miktarı azaldıkça insülin direnci ($r=0,43$, $p=0,04$), ALT ($r=0,49$, $p=0,02$) ve AST ($r=0,47$, $p=0,01$) düzeylerinin daha fazla azaldığı görülmüştür. Tekli doymamış yağ asidinden alınan enerji değişimi ile açlık insülin ($r=0,43$, $p=0,04$), insülin direnci ($r=0,51$, $p=0,01$) ve FLI ($r=0,44$, $p=0,04$) değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Bu sonuçlar, bu grupta tekli doymamış yağ asidi alımının artmasının açlık insülin, insülin direnci ve FLI değerlerinin azalmasında etkili olabileceğini göstermektedir. Oleik asitten alınan enerji değişimi ile açlık insülin ($r=0,49$, $p=0,02$) ve insülin direnci ($r=0,54$, $p=0,01$) değişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Omega-6/omega-3 oranının azaldıkça insülin direncinin ($r=0,48$, $p=0,02$) azaldığı ve kolesterol alımının azaldıkça da ALT ($r=0,51$, $p=0,01$) düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir.

Düşük yağlı Akdeniz diyetinde tüketilen toplam posa, çözünür ve çözünmez posa miktarının diğer gruplara göre önemli ölçüde arttığı, doymuş yağ asitleri ve kolesterol tüketimlerinin ise azaldığı bulunmuştur ve biyokimyasal parametreler ile ilgili önemli ilişkiler de daha çok bu farklar ile ilgilidir. Araştırmanın sonunda düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunun diğer iki gruba göre anlamlı şekilde daha fazla posa aldığı görülmüştür (Tablo 22). Düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda tüketilen posa miktarındaki artış ile FLI skorunda ($r=0,45$, $p=0,03$) anlamlı bir azalma saptanmıştır (Tablo 33). Buna paralel olarak yaşam tarzı müdahalesinin NAYKH tedavisindeki rolünün araştırıldığı

çalışmada, bitki bazlı, yüksek posa içeren düşük yağlı bir diyetle bağlılığın, NAYKH'nin iyileşmesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (267). Alınan sükroz miktarındaki azalma ile AST ($r=0,43$, $p=0,04$) ve GGT ($r=0,43$, $p=0,04$) değerlerinin azaldığı görülürken; fruktoz miktarındaki değişim ile AST ($r=0,50$, $p=0,01$) değişimi arasında pozitif yönlü bir ilişki görülmüştür. Doymuş yağ asidinden alınan enerjinin azalması ile FLI skorunun ($r=0,66$, $p=0,001$) yüksek düzeyde önemli şekilde azaldığı saptanmıştır. Tekli doymamış yağ asidinden alınan enerji değişimi ile ALT ($r=0,45$, $p=0,03$) ve GGT ($r=0,43$, $p=0,04$) değişimi arasında pozitif yönlü ilişki görülürken benzer ilişki oleik asitten alınan enerji ile de görülmektedir. Çoklu doymamış yağ asidinden alınan enerji azaldıkça FLI skorunun ($r=0,46$, $p=0,03$) azalması da anlamlı olarak artacaktır. Tüketilen ortalama kolesterol miktarındaki azalma en fazla bu gruptadır. Kolesterol miktarındaki bu azalma arttıkça açlık insülin ($r=0,46$, $p=0,03$) ve FLI skorundaki ($r=0,64$, $p=0,002$) azalma da önemli ölçüde artmıştır. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan obez bireylerde diyet stratejilerinin hepatik etkisinin incelendiği araştırmada, toplam enerjinin %30-35'inin yağdan alındığı diyet tiplerinde posa alımının arttıkça FLI skorlarının anlamlı şekilde azaldığı ve tekli doymamış yağ asitlerinin karaciğer enzimlerinde iyileşme sağladığı görülmüştür (220).

Her üç grupta da farklı makro besin öğelerine göre farklı biyokimyasal değerler olumlu şekilde değişkenlik göstermiştir. Bu sonuç, araştırmanın; “tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyetinin, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerin biyokimyasal bulguları ve yağlı karaciğer indeksi üzerinde olumlu etkisi bulunmaktadır ve bu olumlu etkiler arasında fark vardır” hipotezini doğrulamıştır.

6 SONUÇ

Araştırma, yaşları 18 ile 65 yıl arasında değişkenlik gösteren, non alkolik yağlı karaciğer tanısı almış insülin direnci olan 63 obez birey ile yürütülmüştür. 8 hafta süren tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti müdahalesinin, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerin biyokimyasal bulguları, yağlı karaciğer indeksi, antropometrik ölçümleri ve vücut kompozisyonu üzerindeki etkisinin incelendiği araştırmanın sonuçları aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

- 1) Bireylerin genel özellikleri incelendiğinde; tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %66,67'sinin kadın, %33,33'ünün erkek olup yaş ortalaması $39,48 \pm 9,17$ yıldır. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %61,90'nı kadın, %38,10'u erkektir ve grubun yaş ortalaması $39,71 \pm 10,34$ yıldır. Düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin ise %52,38'ini kadın, %47,62'sini erkek hastalar oluşturmaktadır ve yaş ortalamaları $38,62 \pm 9,39$ yıldır.
- 2) Üç grubun %66,67'sinin karaciğer yağlanması derecesi grade 1, %33,33'ünün grade 2 olduğu görülmüştür. Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %33,33'ünde, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %47,62'sinde ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %28,57'sinde NAYKH'ye bağlı semptom görülmektedir.
- 3) Tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %71,43'ünün, düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %61,90'ının NAYKH dışı hastalık tanısı bulunmaktadır.
- 4) Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %23,81'inin, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %28,57'sinin ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %28,57'sinin halen sigara kullandığı tespit edilmiştir. Sigara kullanımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir ($p > 0,05$).
- 5) Tipik Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %42,86'sının, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %38,10'unun ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin %38,10'unun düzenli fiziksel aktivite yaptığı

- (>150 dakika/hafta) görülmüştür. Tipik Akdeniz diyeti grubundaki düzenli fiziksel aktivite yapan bireylerin fiziksel aktivite süresinin ortalaması $168,13 \pm 17,72$ dakika/hafta, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin $171,25 \pm 44,22$ dakika/hafta ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin haftada ortalama $163,33 \pm 20,46$ dakikadır.
- 6) Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin ortalama PAL değeri $1,38 \pm 0,05$; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin ortalama PAL değeri $1,41 \pm 0,07$; düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin ortalama PAL değeri $1,38 \pm 0,05$ 'dir ve gruplar arasında PAL değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).
 - 7) Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin günde ortalama $2,52 \pm 0,51$, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin günde ortalama $2,67 \pm 0,48$ ana öğün tükettikleri görülmektedir. Tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %66,67'si, düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %57,14'ü 15 dakikadan daha kısa sürede yemek yeme hızına sahiptir.
 - 8) Gruplar arasında araştırmanın başlangıcında, dışarıda yemek yeme sıklığı, çikolata/bisküvi yeme sıklığı, şekerli/asitli içecek tüketimi, yemekte en sık kullanılan yağ türü ve tüketilen ortalama su miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).
 - 9) Bireylere en çok tükettikleri 3 yemek türü sorulduğunda tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %76,19'u kırmızı et/tavuk/balık, %57,14'ü pilav/makarna/mantı /börek, %47,62'si zeytinyağlı sebze yemeklerini; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %76,19'u kırmızı et/tavuk/balık, %61,90'ı pilav/makarna/mantı /börek, %57,14'ü zeytinyağlı sebze yemeklerini; düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %76,19'u pilav/makarna/mantı/börek, %66,67'si kırmızı et/tavuk/balık ve %47,62'si zeytinyağlı sebze yemeklerini tercih ettiklerini söylemişlerdir.
 - 10) Araştırmanın başlangıcında tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %66,67'si Akdeniz diyetine zayıf uyum, %33,33'ü kabul edilebilir uyum gösterirken düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %76,19'u Akdeniz diyetine zayıf uyum, %14,29'u kabul edilebilir uyum ve

%9,52'si sıkı uyum göstermiştir. Düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin %90,48'i Akdeniz diyetine zayıf uyum, %9,52'si kabul edilebilir uyum göstermiştir. Grupların Akdeniz diyetine uyum dağılımı ve toplam MEDAS puan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

- 11) Her üç grupta da diyet müdahaleleri sonunda vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı, vücut yağ kütlesi (kg) ve yüzdesi (%), abdominal yağ kütlesi ve iç organ yağ derecesi bakımından anlamlı ($p=0,00$) değişimler olmuştur ancak araştırma sonunda gruplar arasında anlamlı şekilde bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
- 12) Araştırmada tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin enerjinin %40-45'ini karbonhidrattan, %15-20'sini proteinden ve %35-40'ının yağdan; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin enerjinin $\leq$ %35'ini karbonhidrattan, %15-20'sini proteinden ve $>$ %45'ini yağdan; düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin enerjinin $\geq$ %55'ini karbonhidrattan, %15-20'sini proteinden ve %20-25'ini yağdan almaları beklenmiştir ve üç grupta makro besin ögesi tüketimlerinin beklenen aralıkta olduğu görülmüştür.
- 13) Diyet müdahaleleri sonunda üç grubun da diyetle aldıkları enerji ve makro besin öğelerine ilişkin değişimler incelendiğinde, alınan toplam enerji (kkal), karbonhidrat miktarı (gr), posa (gr), çözünmez posa miktarı (gr), sükröz miktarı (gr) ve yüzdesi (%), protein miktarı (gr) ve yüzdesi (%), toplam yağ miktarı (gr) ve yüzdesi (%), doymuş yağ miktarı (gr) ve yüzdesi (%), tekli doymamış yağ asidi (gr) ve oleik asit miktarı (gr), çoklu doymamış yağ asidi miktarı (gr), omega-3 miktarı (gr), omega-6/omega-3 oranı ve kolesterol miktarı (mg) tüketim ortalamasındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).
- 14) Uygulanan diyet türüne paralel olarak araştırma sonunda gruplar arasında makro besin öğeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p<0,05$). Tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun karbonhidrattan aldığı enerji yüzdesinin düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde daha düşük olduğu;

düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun enerjinin karbonhidrattan alınan yüzdesinin de tipik Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde daha az olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun toplam posa (gr), çözünür (gr) ve çözünmez posa (gr) değerlerinin düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun fruktoz alım miktarlarının (gr ve %) araştırmanın sonunda düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

15) Araştırma sonunda tipik Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun toplam yağ (gr ve %), doymuş yağ ve tekli doymamış yağ asidi ve oleik asit (gr ve %) tüketiminin düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun da tipik Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde daha az olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Omega-3 ve omega-6 tüketim miktarlarının düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grupta diğer iki gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun da tipik Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde daha az olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Omega-6/omega-3 oranının ise tipik Akdeniz diyeti uygulanan grupta diğer iki gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Araştırmanın sonunda tipik Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan gruplarda kolesterol alımının düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulanan grubun da tipik Akdeniz diyeti uygulanan gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

16) Her üç diyet grubunda, araştırmanın sonunda A vitamini, tiamin, B12, C vitamini ve folat alım miktarı anlamlı olarak değişirken ($p=0,00$), E vitamini alımı sadece düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda, niasin alımı tipik Akdeniz diyeti ve düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda, riboflavin alımı düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubu ve düşük yağlı Akdeniz diyeti

grubunda, B6 ve K vitamini alımı ise sadece düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmiştir ($p<0,05$). Araştırma sonunda E vitamini, K vitamini, tiamin, B6, B12 ve C vitamini tüketim miktarları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p<0,05$).

- 17) Üç diyet grubunda da, araştırmanın sonunda sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum ve çinko alım miktarı anlamlı olarak değişirken ($p<0,05$), fosfor alımı tipik Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta, demir alımı ise sadece düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmiştir ($p<0,05$). Araştırma sonunda sodyum, potasyum, magnezyum, demir ve çinko tüketim miktarlarının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$).
- 18) Her üç diyet grubunda araştırmanın sonunda diyetle alınan besinlerin ORAC değeri anlamlı olarak artarken ($p=0,00$), glisemik indeksleri anlamlı olarak azalmıştır ($p=0,00$). Araştırmanın sonunda glisemik indeks değerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p=0,00$).
- 19) Her üç grupta da araştırmanın başlangıcına göre diyet müdahaleleri sonunda açlık kan glukozu, insülin direnci, ALT, AST, GGT, trigliserit, toplam kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, toplam kolesterol/HDL kolesterol oranı, CRP, FLI ve FIB-4 indeks değerlerinde anlamlı ($p<0,05$) değişimler olmuştur.
- 20) Tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin araştırmanın başlangıcından sonuna sırasıyla ALT ortalamalarının $69,19\pm14,48$ U/L'den $48,52\pm9,00$ U/L'ye, $66,38\pm11,36$ U/L'den $51,43\pm6,34$ U/L'ye ve $68,67\pm15,30$ U/L'den $51,95\pm10,79$ U/L'ye düştüğü; AST ortalamalarının $42,19\pm13,36$ U/L'den $26,76\pm7,08$ U/L'ye, $45,71\pm14,62$ U/L'den $34,90\pm8,17$ U/L'ye ve $50,43\pm16,50$ U/L'den $37,24\pm10,60$ U/L'ye düştüğü ve GGT ortalamalarının ise $35,38\pm7,05$ U/L'den $20,81\pm5,73$ U/L'ye $39,33\pm11,13$ U/L'den $31,24\pm8,17$ U/L'ye ve $43,29\pm12,10$ U/L'den $30,76\pm8,26$ U/L'ye azaldığı belirlenmiş olup her üç gruptaki bu azalmalar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,01$). Tipik Akdeniz diyeti uygulanan grubun AST ve GGT son ölçüm değerlerinin diğer iki gruba göre anlamlı biçimde düşük olduğu saptanmıştır.

- 21) Tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin sırasıyla araştırmanın başlangıcından sonuna FLI ortalamalarının $85,62 \pm 7,34$ 'ten $60,38 \pm 13,15$ 'e, $87,90 \pm 8,79$ 'dan $71,95 \pm 17,18$ 'e ve $88,71 \pm 4,77$ 'den $68,71 \pm 10,97$ 'ye düştüğü; FIB-4 ortalamalarının $0,61 \pm 0,22$ 'den $0,48 \pm 0,16$ 'ya, $0,73 \pm 0,28$ 'den $0,61 \pm 0,20$ 'ye ve $0,73 \pm 0,22$ 'den $0,62 \pm 0,17$ 'ye düştüğü ve her üç gruptaki bu düşüşlerin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,01$). Tipik Akdeniz diyeti uygulayan grubun araştırmanın sonunda düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük FLI ortalamasına ve düşük yağlı Akdeniz diyeti uygulayan gruba göre de anlamlı olarak daha düşük FIB-4 ortalamasına sahip olduğu bulunmuştur.
- 22) Tipik Akdeniz diyet grubundaki bireylerin açlık kan glukoz düzeylerindeki azalma ($17,24 \pm 7,01$) düşük yağlı Akdeniz diyet grubundaki bireylerden ($11,43 \pm 6,25$) istatistiksel açıdan anlamlı derece daha fazla ($p<0,05$) iken; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubundaki bireylerin açlık insülin seviyelerindeki azalma ($3,58 \pm 1,16$) tipik Akdeniz diyet grubundaki bireylerden ($4,86 \pm 1,01$) ve düşük yağlı Akdeniz diyet grubundaki bireylerden ($4,47 \pm 0,74$) anlamlı olarak daha azdır ($p<0,05$). Tipik Akdeniz diyet grubundaki bireylerin açlık insülin direnci düzeylerindeki azalma ($1,86 \pm 0,46$) düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubundaki bireylerden ($1,35 \pm 0,41$) istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha fazladır ($p<0,05$).
- 23) Karaciğer enzimlerinden GGT düzeylerindeki azalma düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubundaki bireylerde ($8,10 \pm 5,21$) tipik Akdeniz diyet ($14,57 \pm 6,18$) ve düşük yağlı Akdeniz diyet grubundaki bireylerden ($12,52 \pm 6,34$) anlamlı olarak daha azdır ($p<0,05$).
- 24) Tipik Akdeniz diyet grubundaki bireylerin FLI düzeylerindeki azalma ($25,24 \pm 8,28$) düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubundaki bireylerden ($15,95 \pm 9,25$) istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha fazladır ($p<0,05$).
- 25) Bireylerin araştırma başlangıcı ve sonu biyokimyasal parametrelerinin tetkik yapılan hastane referans aralıklarına göre dağılımına bakıldığında, tipik Akdeniz diyeti uygulanan grupta başlangıçta 19 (%90,5) bireyin açlık kan glukozu istenen referans aralığın üzerindeyken araştırma sonunda 14 (%66,7)

bireye düşmüştür. Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti uygulanan grupta başlangıçta 18 (%85,7) bireyin açlık kan glukozu istenen referans aralığının üzerindeyken araştırma sonunda 12 (%57,1) bireye düşmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Tipik Akdeniz diyet grubunda insülin direnci olan birey sayısı başlangıçta 21 (%100,0) iken araştırmanın sonunda 2 (%10,0)'ye düştüğü; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda 21 (%100,0) iken 9 (%42,9)'a düştüğü görülmüştür. Üç diyet grubunda da insülin direncinin araştırmanın başlangıcı ve sonundaki düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($p<0,05$). İnsülin direnci düzeyleri araştırma sonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir ($p<0,05$).

26) Tipik Akdeniz diyet grubunda başlangıçta ALT düzeyleri yüksek olan birey sayısı 17 (%81,0) iken araştırma sonunda 4 (%19,0)'e düşmüştür ($p<0,05$). Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubunda başlangıçta ALT düzeyleri yüksek olan birey sayısı 18 (%85,7) iken araştırma sonunda 4 (%19,0)'e düştüğü ($p<0,05$); düşük yağlı Akdeniz diyet grubunda başlangıçta ALT düzeyleri yüksek olan birey sayısı 16 (%76,2) iken araştırma sonunda 9 (%42,9)'a düştüğü ($p<0,05$) tespit edilmiştir. Tipik Akdeniz diyet grubunda başlangıçta AST düzeyleri yüksek olan birey sayısı 14 (%66,7) iken araştırma sonunda 2 (%9,5)'ye düşmüştür ($p<0,05$). AST düzeyleri referans aralığa düşme farkı sadece tipik Akdeniz diyeti uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). AST düzeyleri araştırma sonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p<0,05$).

27) Düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda araştırmanın başlangıcında LDL kolesterol düzeyi yüksek olup araştırmanın sonunda referans aralığa düşen hasta sayısı istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0,05$). LDL kolesterol düzeyleri referans aralık bakımından araştırma sonunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir ($p<0,05$).

28) Tipik Akdeniz diyet grubunda FLI'ya göre NAYKH olan birey sayısı başlangıçta 21 (%100,0) iken araştırmanın sonunda 9 (%42,9)'a düştüğü; düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubunda 21 (%100,0) iken 12 (%57,1)'ye düştüğü ve düşük yağlı Akdeniz diyeti grubunda 21 (%100) iken 13 (%61,9)'e

düştüğü görülmüştür. Üç diyet grubunda da araştırmanın başlangıcı ve sonundaki FLI'ya göre NAYKH olan birey sayısı farkı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0,05$). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0,05$).

- 29) Araştırmaya katılan tüm bireylerin, biyokimyasal parametreler, yağlı karaciğer indeksi ve bazı besin öğeleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; araştırma başlangıcında enerji alımları arttıkça MEDAS skorunun azaldığı görülmüştür ($r=-0,33$, $p=0,01$).
- 30) Tüm bireylerin araştırma başlangıcında tükettikleri karbonhidrat miktarı (gr) arttıkça FLI değerleri düşük düzeyde de ($r=0,28$, $p=0,03$) olsa artmış, MEDAS skoru ise orta düzeyde ($r=-0,40$, $p=0,00$) azalmıştır. Hastaların araştırmanın sonunda tükettikleri posa ($r=-0,25$, $p=0,05$) ve çözünmez posa ($r=-0,30$, $p=0,02$) miktarı arttıkça AST değerlerinin azaldığı görülmüştür. Bireylerin araştırmanın sonunda tükettikleri şeker miktarı ($r=0,65$, $p=0,001$) azaldıkça FLI skoru azalmıştır. Bireylerin araştırma başlangıcında tükettikleri protein miktarının (gr) FLI skoru ile pozitif ($r=0,25$, $p=0,04$), MEDAS skorları ile negatif ($r=-0,33$, $p=0,01$) ilişkisi vardır.
- 31) Tüm hastaların proteinden aldığı enerjinin artması ile FLI skorundaki azalmanın negatif etkilendiği görülmüştür ($r=-0,38$, $p=0,00$).
- 32) Bireylerin araştırma başlangıcında tükettikleri doymuş yağ yüzdesi ve FLI ($r=0,31$, $p=0,01$) arasında orta düzeyde; NAYKH derecesi ($r=0,25$, $p=0,04$), açlık insülin ($r=0,24$, $p=0,05$) ve insülin direnci ($r=0,28$, $p=0,02$) ile arasında düşük derecede pozitif yönde anlamlı ilişki vardır. Araştırmada, alınan toplam yağ miktarının (gr ve %) azalması ile açlık insülin değerinin azaldığı söylenebilir. Ayrıca hem toplam yağ miktarı yüzdesi hem de doymuş yağ asidi yüzdelerinin azaltılmasının FLI skorunun azalmasında etkili olabileceği görülmüştür.
- 33) Bireylerin araştırma başlangıcında tekli doymamış yağ asidi alımı arttıkça açlık insülin ($r=-0,26$, $p=0,03$) değerleri azalırken, MEDAS skoru ($r=0,43$, $p=0,00$) orta derecede artmıştır. Oleik asit ile MEDAS skoru ($r=0,42$, $p=0,00$) arasında pozitif yönde orta derecede ilişki vardır.

- 34) Bireylerin araştırma başlangıcında aldıkları omega-6 miktarları ile açlık insülin ($r=0,28$, $p=0,02$), insülin direnci ($r=0,33$, $p=0,01$) ve FLI skoru ($r=0,33$, $p=0,01$) ile arasında pozitif ilişki; MEDAS skoru ($r=-0,50$, $p=0,00$) ile arasında negatif yönde yüksek derecede ilişki vardır. Omega-6/omega-3 oranı ile açlık insülin ($r=0,24$, $p=0,04$), FLI ($r=0,29$, $p=0,02$) ve insülin direnci ($r=0,32$, $p=0,01$) arasında pozitif; MEDAS skoru ($r=-0,37$, $p=0,00$) ile negatif korelasyon bulunmaktadır. Araştırmanın sonunda da benzer şekilde omega-6/omega-3 oranı azaldıkça açlık insülin ($r=0,31$, $p=0,01$), FLI ($r=0,31$, $p=0,01$), insülin direnci ($r=0,37$, $p=0,00$) ve GGT ($r=0,41$, $p=0,00$) değerlerinin azaldığı; MEDAS skorunun ($r=-0,45$, $p=0,00$) arttığı görülmüştür. Tüm bireylerin araştırmanın sonunda aldıkları omega-3 miktarı arttıkça açlık insülin ($r=-0,26$, $p=0,04$), AST ($r=-0,39$, $p=0,00$) ve GGT ($r=-0,30$, $p=0,02$) değerleri azalmıştır.
- 35) Bireylerin kolesterol alımı azaldıkça açlık insülin ($r=0,29$, $p=0,02$) ve FLI ($r=0,32$, $p=0,00$) değerlerinin de azaldığı söylenebilir.
- 36) Tipik Akdeniz diyeti grubundaki bireylerin tükettikleri şeker miktarı azaldıkça FLI skorunun da ($r=0,65$, $p=0,001$) azaldığı saptanmıştır. Ayrıca tüketilen toplam yağ miktarındaki azalma ile ALT ($r=0,56$, $p=0,007$), AST ($r=0,46$, $p=0,03$) ve GGT ($r=0,47$, $p=0,03$) değerlerindeki azalmada anlamlı şekilde artmıştır.
- 37) Düşük karbonhidratlı Akdeniz diyet grubundaki bireylerin tükettikleri şeker miktarı azaldıkça insülin direnci ($r=0,43$, $p=0,04$), ALT ($r=0,49$, $p=0,02$) ve AST ($r=0,47$, $p=0,01$) düzeylerinin daha fazla azaldığı görülmüştür. Tüketilen tekli doymamış yağ asit yüzde değişimi ile açlık insülin ($r=0,43$, $p=0,04$), insülin direnci ($r=0,51$, $p=0,01$) ve FLI ($r=0,44$, $p=0,04$) değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Tüketilen oleik asit yüzde değişimi ile açlık insülin ($r=0,49$, $p=0,02$) ve insülin direnci ($r=0,54$, $p=0,01$) değişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Omega-6/omega-3 oranının azaldıkça insülin direncinin ($r=0,48$, $p=0,02$) azaldığı ve kolesterol alımının azaldıkça da ALT ($r=0,51$, $p=0,01$) düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir.
- 38) Düşük yağlı Akdeniz diyeti grubundaki bireylerde tüketilen posa miktarındaki artış ile FLI skorunda ($r=0,45$, $p=0,03$) anlamlı bir azalma saptanmıştır. Alınan

sükroz miktarındaki azalma ile AST ($r=0,43$, $p=0,04$) ve GGT ($r=0,43$, $p=0,04$) değerlerinin azaldığı görülürken; fruktoz miktarındaki değişim ile AST ($r=0,50$, $p=0,01$) değişimi arasında pozitif yönlü bir ilişki görülmüştür. Doymuş yağ asitinden alınan enerjinin azalması ile FLI skorunun ($r=0,66$, $p=0,001$) yüksek düzeyde önemli şekilde azaldığı saptanmıştır. Tekli doymamış yağ asiti yüzde değişimi ile ALT ($r=0,45$, $p=0,03$) ve GGT ($r=0,43$, $p=0,04$) değişimi arasında pozitif yönlü ilişki görülmüştür. Tüketilen çoklu doymamış yağ asit yüzdesindeki azalma arttıkça FLI skorunun ($r=0,46$, $p=0,03$) azalması da anlamlı olarak artacaktır. Tüketilen kolesterol miktarındaki azalma arttıkça açlık insülin ($r=0,46$, $p=0,03$) ve FLI skorundaki ($r=0,64$, $p=0,002$) azalma da önemli ölçüde artmıştır.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, küresel olarak yaygınlığı her geçen gün artan ve muhtemelen önümüzdeki yıllarda hem yetişkin hem de çocuklarda son dönem karaciğer hastalığının önde gelen nedeni olarak ortaya çıkacak olan bir hastalıktır. Steatoz veya steatohepatit tedavisi için onaylanmış bir ilaç yoktur. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerin tedavisinde sağlıklı beslenme, egzersiz ve vücut ağırlığı kaybından oluşan yaşam tarzı değişikliği Avrupa Karaciğer Çalışması Derneği, İtalyan Karaciğer Araştırmaları Derneği, İspanyol Karaciğer Araştırmaları Derneği ve Asya Pasifik Çalışma Grubu rehberlerinde en iyi yaklaşım olarak bildirilmektedir ve farklı makro besin ögesini içeren kompozisyona sahip olsa da hastalığın önlenmesi ve tedavisinde Akdeniz diyetini önermektedir.

Bu araştırmanın sonuçları ışığında, tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyetlerinin vücut bileşimleri ve antropometrik ölçümler üzerinde oldukça etkili olduğu görülmüştür ki, bu çalışmada da olduğu gibi NAYKH olan birçok birey obezdir ve özellikle abdominal yağ kütlesi fazladır.

Tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı Akdeniz diyeti müdahalelerinin; açlık kan glikozunu, insülini ve insülin direncini, karaciğer enzimlerini, lipit profilini, inflamasyonu, karaciğer yağlılık indeksini ve fibrosizi (FIB-4 indeksi) olumlu yönde etkileyebileceği gösterilmiştir. Bu sonuçlar, sadece

NAYKH için değil aynı zamanda bu hastalığa eşlik eden tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık için de önem arz etmektedir.

Farklı makro besin ögesi örüntüsüne sahip Akdeniz diyet müdahalelerinin bazı biyokimyasal parametreler ve FLI skoru ile ilişkine bakıldığında her diyet grubunun kendi içinde NAYKH'yi olumlu etkileyebildiği gösterilmiştir. Örneğin tipik Akdeniz diyetinde sükroz ve toplam yağ miktarındaki azalma FLI ve karaciğer enzimlerini olumlu etkilerken, düşük karbonhidratlı Akdeniz diyetinde sükrozun azalması ve tekli doymamış yağ asidi ile oleik asidin artması FLI ve karaciğer enzimlerini olumlu etkilemiştir. Düşük yağlı Akdeniz diyetinde ise posa, tekli doymamış yağ asidi ile oleik asidin artması, sükroz, fruktoz, çoklu doymamış yağ asidi ile doymuş yağ asidinden alınan enerjinin ve kolesterol alımının azalması FLI ve karaciğer enzimlerini olumlu etkilemiştir.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan bireyler, farklı makro besin ögesine sahip tıbbi beslenme tedavisi olsa da, yüksek enerji alımlarından kaçınmalı, doymuş yağ asidi, kolesterol, basit karbonhidrat, fruktoz (meyve dışındaki), sükroz alımlarını azaltmalı, posa ve yağ kaynaklarından tekli doymamış yağ asitleri ile omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin alımlarını arttırmalıdır.

Farklı makro besin ögesi içeren Akdeniz diyet tiplerinin NAYKH tedavisinde biyokimyasal parametrelere ve yağlı karaciğer indeksine etkilerinin daha net anlaşılabilmesi için müdahale süresi daha uzun ve geniş örneklemlili randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7 KAYNAKLAR

1. European Association for the Study of The Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD). (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 64, 1388-1402.
2. Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., & Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(1), 11-20.
3. Güngör, H., Türker, P. F. (2016). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve tıbbi beslenme. *Güncel Gastroenteroloji*, 20(3), 297-304.
4. Maurice, J., Manousou, P. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Medicine*, 18(3), 245-250.
5. Zhang, X., Ji, X., Wang, Q., Li, J. Z. (2018). New insight into inter-organ crosstalk contributing to the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Protein & Cell*, 9(2), 164-177.
6. Stefan, N., Kantartzis, K., Häring, H. U. (2008). Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocrine Reviews*, 29(7), 939-960.
7. Konerman, M. A., Jones, J. C., Harrison, S. A. (2018). Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *Journal of Hepatology*, 68(2), 362-375.
8. Rinella, M. E., Sanyal, A. J. (2016). Management of NAFLD: A stage-based approach. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 13(4), 196-205.
9. Leoni, S., Tovoli, F., Napoli, L., Serio, I., Ferri, S., & Bolondi, L. (2018). Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 24(30), 3361.
10. Serra-Majem, L., Ortiz-Andrellucchi, A., Sánchez-Villegas, A. (2018). *Reference Module in Food Science*. Mediterranean Diet.
11. 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), 936-949.
12. Entezari, M. R., Talenezhad, N., Mirzavandi, F. et al. (2021). Mediterranean dietary pattern and non-alcoholic fatty liver diseases: a case-control study. *Journal of Nutritional Science*, 10(55), 1-10.
13. Lian, C. Y., Zhai, Z. Z., Li, Z. F., Wang, L. (2020). High fat diet-triggered non-alcoholic fatty liver disease: A review of proposed mechanisms. *Chemico-Biological Interactions*, 330, 109199.
14. Fu, S., Yang, L., Li, P., Hofmann, O., Dicker, L., Hide, W., Hotamisligil, G. S. (2011). Aberrant lipid metabolism disrupts calcium homeostasis causing liver endoplasmic reticulum stress in obesity. *Nature*, 473(7348), 528-531.
15. Chakravarthy, M. V., Waddell, T., Banerjee, R., Guess, N. (2020). Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease: Current perspectives. *Gastroenterology Clinics*, 49(1), 63-94.

16. Santos-Laso, A., Gutiérrez-Larrañaga, M., Alonso-Peña, M., Medina, J. M., Iruzubietta, P., Arias-Loste, M. T., Crespo, J. (2021). Pathophysiological Mechanisms in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Drivers to Targets. *Biomedicines*, 10(1), 46.
17. Berná, G., Romero- Gomez, M. (2020). The role of nutrition in non- alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver International*, 40(1), 102-108.
18. Vancells Lujan, P., Viñas Esmel, E., Sacanella Meseguer, E. (2021). Overview of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and the role of sugary food consumption and other dietary components in its development. *Nutrients*, 13(5), 1442.
19. Properzi, C., O'Sullivan, T. A., Sherriff, J. L., et al. (2018). Ad libitum Mediterranean and low-fat diets both significantly reduce hepatic steatosis: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 68(5), 1741-1754.
20. Ristic-Medic, D., Kovacic, M., Takic, M., et al. (2020). Calorie-restricted Mediterranean and low-fat diets affect fatty acid status in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*, 13(1), 15.
21. Dowla, S., Pendergrass, M., Bolding, M. et al. (2018). Effectiveness of a carbohydrate restricted diet to treat non-alcoholic fatty liver disease in adolescents with obesity: Trial design and methodology. *Contemporary Clinical Trials*, 68, 95-101.
22. Perumpail, B. J., Khan, M. A., Yoo, E. R., Cholankeril, G., Kim, D., & Ahmed, A. (2017). Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal Of Gastroenterology*, 23(47), 8263.
23. Harrison, S. A., Di Bisceglie, A. M. (2003). Advances in the understanding and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Drugs*, 63(22), 2379-2394.
24. Çolak, Y., Tuncer, İ. (2010). Nonalkolik karaciğer yağlanması ve steatohepatit. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, 73(3), 85-91.
25. Cobbina, E., Akhlaghi, F. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)—pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metabolism Reviews*, 49(2), 197-211.
26. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Sanyal, A. J. (2018). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67(1), 328-357.
27. Papatheodoridi, M., Cholongitas, E. (2018). Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Current concepts. *Current Pharmaceutical Design*, 24(38), 4574-4586.
28. Younossi, Z. M. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *Journal of Hepatology*, 70(3), 531-544.
29. Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi, Türk Karaciğer Araştırmalar Derneği Yayını, 2021, Ankara.
30. Chang, Y., Jung, H. S., Cho, J., Zhang, Y., Yun, K. E., Lazo, M., Ryu, S. (2016). Metabolically healthy obesity and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *The American College of Gastroenterology*, 111(8), 1133-1140.

31. Wong, V. W. S., Wong, G. L. H., Yeung, D. K. W., Lau, T. K. T., Chan, C. K. M., Chim, A. M. L., Chan, H. L. Y. (2015). Incidence of non-alcoholic fatty liver disease in Hong Kong: A population study with paired proton-magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Hepatology*, 62(1), 182-189.
32. Bedogni, G., Miglioli, L., Masutti, F., Castiglione, A., Croce, L. S., Tiribelli, C., & Bellentani, S. (2007). Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos study. *Hepatology*, 46(5), 1387-1391.
33. Juanola, O., Martínez-López, S., Francés, R., Gómez-Hurtado, I. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease: metabolic, genetic, epigenetic and environmental risk factors. *International journal of Environmental Research and Public Health*, 18(10), 5227.
34. Friedman, S. L., Neuschwander-Tetri, B. A., Rinella, M., Sanyal, A. J. (2018). Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine*, 24(7), 908-922.
35. Lonardo, A., Nascimbeni, F., Mantovani, A., Targher, G. (2018). Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: cause or consequence?. *Journal of Hepatology*, 68(2), 335-352.
36. Ballestri, S., Lonardo, A., Bonapace, S., Byrne, C. D., Loria, P., Targher, G. (2014). Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(7), 1724.
37. Ma, J., Hwang, S. J., Pedley, A., et al. (2017). Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *Journal of Hepatology*, 66(2), 390-397.
38. Li, W., Ng, C. H., Quek, J., Chan, K. E., Tan, C., Zeng, R. W., Nouredin, M. (2022). The growing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), determined by fatty liver index, amongst young adults in the United States. A 20-year experience. *Metabolism and Target Organ Damage*, 2(4), 19.
39. Benedict, M., Zhang, X. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World Journal of Hepatology*, 9(16), 715-732.
40. Francque, S. M., Marchesini, G., Kautz, A., et al. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. *The Journal of High Energy Physics Reports*, 3(5), 100322.
41. Kupčová, V., Fedelešová, M., Bulas, J., Kozmonová, P., Turecký, L. (2019). Overview of the pathogenesis, genetic, and non-invasive clinical, biochemical, and scoring methods in the assessment of NAFLD. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(19), 3570.
42. Della Pepa, G., Vetrani, C., Lombardi, G., Bozzetto, L., Annuzzi, G., Rivellese, A. A. (2017). Isocaloric dietary changes and non-alcoholic fatty liver disease in high cardiometabolic risk individuals. *Nutrients*, 9(10), 1065.
43. Ipsen, D. H., Lykkesfeldt, J., Tveden-Nyborg, P. (2018). Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(18), 3313-3327.

44. Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73-84.
45. Van der Poorten, D., Milner, K. L., Hui, J., Hodge, A., Trenell, M. I., Kench, J. G., George, J. (2008). Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology*, 48(2), 449-457.
46. Cariou, B. (2022). The metabolic triad of non-alcoholic fatty liver disease, visceral adiposity and type 2 diabetes: Implications for treatment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 24(2), 15-27.
47. Kořínková, L., Pražienková, V., Černá, L., Karnošová, A., Železná, B., Kuneš, J., Maletínská, L. (2020). Pathophysiology of NAFLD and NASH in experimental models: the role of food intake regulating peptides. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 597583.
48. Polyzos, S. A., Aronis, K. N., Kountouras, J., Raptis, D. D., Vasiloglou, M. F., Mantzoros, C. S. (2016). Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 59(1), 30-43.
49. Tsochatzis, E. A., Papatheodoridis, G. V., Archimandritis, A. J. (2009). Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: From pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. *Mediators of Inflammation*, 2009.
50. Kamada, Y., Tamura, S., Kiso, S. et al. (2003). Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology*, 125(6), 1796-1807.
51. Carr, R. M., Oranu, A., Khungar, V. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Gastroenterology Clinics*, 45(4), 639-652.
52. Leite, N. C., Villela-Nogueira, C. A., Cardoso, C. R., Salles, G. F. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: From physiopathological interplay to diagnosis and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 20(26), 8377-8392.
53. Kotronen, A., Juurinen, L., Hakkarainen, A., Westerbacka, J., Corner, A., Bergholm, R., Yki-Järvinen, H. (2008). Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*, 31(1), 165-169.
54. Pierantonelli, I., Svegliati-Baroni, G. (2019). Nonalcoholic fatty liver disease: Basic pathogenetic mechanisms in the progression from NAFLD to NASH. *Transplantation*, 103(1), e1-e13.
55. Manne, V., Handa, P., Kowdley, K. V. (2018). Pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*, 22(1), 23-37.
56. Geng, Y., Faber, K. N., de Meijer, V. E., Blokzijl, H., Moshage, H. (2021). How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease? *Hepatology International*, 15(1), 21-35.
57. Zhou, L., Xu, L., Ye, J., Li, D., Wang, W., Li, X., Li, P. (2012). Cidea promotes hepatic steatosis by sensing dietary fatty acids. *Hepatology*, 56(1), 95-107.

58. Crunk, A. E., Monks, J., Murakami, A., Jackman, M., MacLean, P. S., Ladinsky, M., McManaman, J. L. (2013). Dynamic regulation of hepatic lipid droplet properties by diet. *PLoS One*, 8(7), e67631.
59. Su, W., Wang, Y., Jia, X., Wu, W., Li, L., Tian, X., Guan, Y. (2014). Comparative proteomic study reveals 17 β -HSD13 as a pathogenic protein in nonalcoholic fatty liver disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(31), 11437-11442.
60. Makkonen, J., Pietiläinen, K. H., Rissanen, A., Kaprio, J., Yki-Järvinen, H. (2009). Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: A study in monozygotic and dizygotic twins. *Journal of Hepatology*, 50(5), 1035-1042.
61. Vallianou, N., Christodoulatos, G. S., Karampela, I., Tsilingiris, D., Magkos, F., Stratigou, T., Dalamaga, M. (2021). Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and perspectives. *Biomolecules*, 12(1), 56.
62. Turnbaugh, P. J., Backhed, F., Fulton, L., Gordon, J. I. (2008). Marked alterations in the distal gut microbiome linked to diet-induced obesity. *Cell Host & Microbe*, 3(4), 213.
63. Boursier, J., Mueller, O., Barret, M., Machado, M., Fizanne, L., Araujo-Perez, F., Diehl, A. M. (2016). The severity of NAFLD is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*, 63(3): 764-775.
64. Paolella, G., Mandato, C., Pierri, L., Poeta, M., Di Stasi, M., Vajro, P. (2014). Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 20(42), 15518.
65. Arslan, S., Şanlıer, N. (2016). Fruktöz ve sağlık. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(3), 150-158.
66. Castera, L., Friedrich-Rust, M., Loomba, R. (2019). Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 156(5), 1264-1281.
67. Kopec, K. L., Burns, D. (2011). Nonalcoholic fatty liver disease: A review of the spectrum of disease, diagnosis, and therapy. *Nutrition in Clinical Practice*, 26(5), 565-576.
68. Giraudi, P. J., Stephenson, A. M., Tiribelli, C., Rosso, N. (2021). Novel high-throughput applications for nafld diagnostics and biomarker discovery. *Hepatoma Research*, 7, 2.
69. Wieckowska, A., Zein, N. N., Yerian, L. M., Lopez, A. R., McCullough, A. J., Feldstein, A. E. (2006). In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 44(1), 27-33.
70. Musso, G., Gambino, R., Cassader, M., Pagano, G. (2011). Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Annals of Medicine*, 43(8), 617-649.
71. Bedogni, G., Bellentani, S., Miglioli, L., Masutti, F., Passalacqua, M., Castiglione, A., Tiribelli, C. (2006). The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BioMedCentral gGastroenterology*, 6(1), 1-7.

72. Khang, A. R., Lee, H. W., Yi, D., Kang, Y. H., Son, S. M. (2019). The fatty liver index, a simple and useful predictor of metabolic syndrome: analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2011. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets And Therapy*, 12, 181.
73. <http://gihep.com/calculators/hepatology/nafl-d-fibrosis-score/> Erişim tarihi: 05.05.2021.
74. <http://gihep.com/calculators/hepatology/fibrosis-4-score/> Erişim tarihi: 05.05.2021.
75. Lewis, J. R., Mohanty, S. R. (2010). Nonalcoholic fatty liver disease: A review and update. *Digestive Diseases and Sciences*, 55(3), 560-578.
76. Sonsuz, A., Baysal, B. (2011). Karaciğer yağlanması ve non alkolik steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji*, 15(98-106).
77. Alahdab, Y. Ö., Yılmaz, Y. (2013). Transient elastografi (Fibroscan®): Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yeni ufuk. *Güncel Gastroenteroloji*, 17(1), 59-64.
78. Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF), Società Italiana di Diabetologia (SID) and Società Italiana dell'Obesità (SIO) (2022). Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). *Digestive and Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 27:1603–1619.
79. Aller, R., Fernández-Rodríguez, C., Lo Iacono, O., Bañares, R., Abad, J., Carrión, J. A., Romero-Gómez, M. (2018). Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition)*, 41(5), 328-349.
80. Lonardo, A., Nascimbeni, F., Targher, G., Bernardi, M., Bonino, F., Bugianesi, E., Bellentani, S. (2017). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Digestive and Liver Disease*, 49(5), 471-483.
81. Chitturi, S., Wong, V. W. S., Chan, W. K., Wong, G. L. H., Wong, S. K. H., Sollano, J., Chan, H. L. Y. (2018). The Asia-Pacific working party on non- alcoholic fatty liver disease guidelines 2017 - Part 2: Management and special groups. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 33(1), 86-98.
82. Plauth, M., Bernal, W., Dasarathy, S., Merli, M., Plank, L. D., Schütz, T., Bischoff, S. C. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition*, 38(2), 485-521.
83. Zelber- Sagi, S., Grinshpan, L. S., Ivancovsky- Wajcman, D., Goldenshluger, A., Gepner, Y. (2022). One size does not fit all; practical, personal tailoring of the diet to NAFLD patients. *Liver International*, 42(8), 1731-1750.
84. Fernández, T., Viñuela, M., Vidal, C., Barrera, F. (2022). Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 17(2), e0263931.
85. Abdelbasset, W. K., Tantawy, S. A., Kamel, D. M., Alqahtani, B. A., Elnegamy, T. E., Soliman, G. S., Ibrahim, A. A. (2020). Effects of high-intensity interval and moderate-intensity continuous aerobic exercise on diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease: a comparative randomized controlled trial. *Medicine*, 99(10), e19471.

86. Houghton, D., Thoma, C., Hallsworth, K., Cassidy, S., Hardy, T., Burt, A. D., Trenell, M. I. (2017). Exercise reduces liver lipids and visceral adiposity in patients with nonalcoholic steatohepatitis in a randomized controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(1), 96-102.
87. Al-Jiffri, O., Al-Sharif, F. M., El-Kader, S. M., Ashmawy, E. M. (2013). Weight reduction improves markers of hepatic function and insulin resistance in type-2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver. *African Health Sciences*, 13(3), 667-672.
88. Sanyal, A. J., Chalasani, N., Kowdley, K. V., McCullough, A., Diehl, A. M., Bass, N. M., Robuck, P. R. (2010). Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New England Journal of Medicine*, 362(18), 1675-1685.
89. Bhalla, K., Hwang, B. J., Dewi, R. E., Twaddel, W., Goloubeva, O. G., Wong, K. K., Girnun, G. D. (2012). Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis. *Cancer Prevention Research*, 5(4), 544-552.
90. Zhang, Z. J., Zheng, Z. J., Shi, R., Su, Q., Jiang, Q., Kip, K. E. (2012). Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(7), 2347-2353.
91. Mahady, S. E., Webster, A. C., Walker, S., Sanyal, A., George, J. (2011). The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis – A systematic review and meta analysis. *Journal of Hepatology*, 55(6), 1383-1390.
92. Pose, E., Trebicka, J., Mookerjee, R. P., Angeli, P., Ginès, P. (2019). Statins: Old drugs as new therapy for liver diseases? *Journal of Hepatology*, 70(1), 194-202.
93. Moreno, M., Ramalho, L. N., Sancho-Bru, P., Ruiz-Ortega, M., et al. (2009). Atorvastatin attenuates angiotensin II-induced inflammatory actions in the liver. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 296(2), 147-156.
94. Parker, H. M., Johnson, N. A., Burdon, C. A., Cohn, J. S., O'Connor, H. T., George, J. (2012). Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 56(4), 944-951.
95. National Institute for Health and Care Excellence (UK). NonAlcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. Available from: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng49>
96. Kromhout, D., Menotti, A., Alberti-Fidanza, A., Puddu, P. E., Hollman, P., Kafatos, A., Jacobs, D. R. (2018). Comparative ecologic relationships of saturated fat, sucrose, food groups, and a Mediterranean food pattern score to 50-year coronary heart disease mortality rates among 16 cohorts of the Seven Countries Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72(8), 1103-1110.
97. Serra-Majem, L., Ortiz-Andrellucchi, A., Ruan-Rodriguez, C., Sánchez-Villegas, A. (2016). The Mediterranean diet as an example of environmental sustainability. *Omega International*, 2(5), 1-8.
98. Montemurno, E., Cosola, C., Dalfino, G., Daidone, G., De Angelis, M., Gobbetti, M., Gesualdo, L. (2014). What would you like to eat, Mr CKD Microbiota? A Mediterranean Diet, please! *Kidney and Blood Pressure Research*, 39(2-3), 114-123.

99. Martucci, M., Ostan, R., Biondi, F., Bellavista, E., Fabbri, C., Bertarelli, C., Santoro, A. (2017). Mediterranean diet and inflammaging within the hormesis paradigm. *Nutrition Reviews*, 75(6), 442-455.
100. Intergovernmental Committee for the Safeguarding of the Intangible Cultural Heritage. Decision of the Intergovernmental Committee: 8.COM 8.10. Published 2013. <http://www.unesco.org/culture/ich/en/decisions/8.COM/8.10>. Erişim 02. 01. 2022.
101. Bach-Faig, A., Berry, E. M., Lairon, D., Reguant, J., Trichopoulou, A., Dernini, S., Serra-Majem, L. (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutrition*, 14(12A), 2274-2284.
102. Dernini, S., Berry, E. M. (2015). Mediterranean diet: From a healthy diet to a sustainable dietary pattern. *Frontiers in Nutrition*, 2, 15.
103. http://www.ifmed.org/wp-content/uploads/2016/07/CS_WORLD_CONFERENCE_IFMED_def.pdf Erişim: 28.06.2021.
104. Serra-Majem, L., Tomaino, L., Dernini, S., Berry, E. M., Lairon, D., Ngo de la Cruz, J., Trichopoulou, A. (2020). Updating the mediterranean diet pyramid towards sustainability: Focus on environmental concerns. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), 8758.
105. Plaz Torres, M. C., Aghemo, A., Lleo, A., Bodini, G., Furnari, M., Marabotto, E., Giannini, E. G. (2019). Mediterranean diet and NAFLD: What we know and questions that still need to be answered. *Nutrients*, 11(12), 2971.
106. Romero-Gómez, M., Zelber-Sagi, S., Trenell, M. (2017). Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Journal of Hepatology*, 67(4), 829-846.
107. Gosal, H., Kaur, H., Ngassa, H. C., Elmenawi, K. A., Anil, V., Mohammed, L. (2021). The significance of the Mediterranean diet in the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Cureus*, 13(6).
108. Ullah, R., Rauf, N., Nabi, G., Ullah, H., Shen, Y., Zhou, Y. D., Fu, J. (2019). Role of nutrition in the pathogenesis and prevention of non-alcoholic fatty liver disease: recent updates. *International Journal of Biological Sciences*, 15(2), 265.
109. Assy, N., Nassar, F., Nasser, G., Grosovski, M. (2009). Olive oil consumption and non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 15(15), 1809.
110. Violi, F., Loffredo, L., Pignatelli, P., Angelico, F., Bartimoccia, S., Nocella, C., Carnevale, R. (2015). Extra virgin olive oil use is associated with improved post-prandial blood glucose and LDL cholesterol in healthy subjects. *Nutrition & Diabetes*, 5(7), 172-172.
111. Rezaei S, Akhlaghi M, Sasani MR, Barati Boldaji R. (2019). Olive oil lessened fatty liver severity independent of cardiometabolic corrections in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Nutrition*, 57(154-161).
112. Hussein, O., Grosovski, M., Lasri, E., Svalb, S., Ravid, U., Assy, N. (2007). Monounsaturated fat decreases hepatic lipid content in non-alcoholic fatty liver disease in rats. *World Journal of Gastroenterology*, 13(3), 361-368.

113. Rincón-Cervera, M. A., Valenzuela, R., Hernandez-Rodas, M. C., Marambio, M., Espinosa, A., Mayer, S., Videla, L. A. (2016). Supplementation with antioxidant-rich extra virgin olive oil prevents hepatic oxidative stress and reduction of desaturation capacity in mice fed a high-fat diet: Effects on fatty acid composition in liver and extrahepatic tissues. *Nutrition*, 32(11-12), 1254-1267.
114. Worm, N. (2020). Beyond body weight-loss: Dietary strategies targeting intrahepatic fat in NAFLD. *Nutrients*, 12(5), 1316.
115. Hydes, T. J., Ravi, S., Loomba, R., Gray, M. E. (2020). Evidence-based clinical advice for nutrition and dietary weight loss strategies for the management of NAFLD and NASH. *Clinical and Molecular Hepatology*, 26(4), 383-400.
116. Lu, W., Li, S., Li, J., Wang, J., Zhang, R., Zhou, Y., Guo, C. (2016). Effects of omega-3 fatty acid in nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Gastroenterology Research and Practice*, 2016:1459790.
117. Hruby, A., Hu, F. B. (2016). Saturated fat and heart disease: The latest evidence. *Lipid Technology*, 28(1), 7-12.
118. Grundy, S. M. (2016). Does dietary cholesterol matter?. *Current Atherosclerosis Reports*, 18(11), 1-7.
119. Bassendine, M. F., Sheridan, D. A., Felmlee, D. J., Bridge, S. H., Toms, G. L., Neely, R. D. G. (2011). HCV and the hepatic lipid pathway as a potential treatment target. *Journal of Hepatology*, 55(6), 1428-1440.
120. Hashemian, M., Merat, S., Poustchi, H., Jafari, E., Radmard, A. R., Kamangar, F., Etemadi, A. (2021). Red meat consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease in a population with low meat consumption: the Golestan Cohort Study. *The American Journal of Gastroenterology*, 116(8), 1667-1675.
121. Semmler, G., Datz, C., Reiberger, T., Trauner, M. (2021). Diet and exercise in NAFLD/NASH: Beyond the obvious. *Liver International*, 41(10), 2249-2268.
122. Mirabelli, M., Chiefari, E., Arcidiacono, B., Corigliano, D. M., Brunetti, F. S., Maggisano, V., Brunetti, A. (2020). Mediterranean diet nutrients to turn the tide against insulin resistance and related diseases. *Nutrients*, 12(4), 1066.
123. Bing Chen, B., Han, Y., Pan, X., Yan, J., Liu, W., Li, Y., Peng, X. E. (2019). Association between nut intake and non-alcoholic fatty liver disease risk: A retrospective case-control study in a sample of Chinese Han adults. *BMJ Open*, 9(9), 028961.
124. Abenavoli, L., Larussa, T., Corea, A., Procopio, A. C., Boccuto, L., Dallio, M., Luzzza, F. (2021). Dietary polyphenols and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*, 13(2), 494.
125. Anania, C., Perla, F. M., Olivero, F., Pacifico, L., Chiesa, C. (2018). Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 24(19), 2083-2094.

126. Chen, X. X., Xu, Y. Y., Wu, R., Chen, Z., Fang, K., Han, Y. X., Ge, J. F. (2019). Resveratrol reduces glucolipid metabolic dysfunction and learning and memory impairment in a NAFLD rat model: Involvement in regulating the imbalance of nesfatin-1 abundance and copine 6 expression. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 434.
127. Panchal, S. K., Poudyal, H., Brown, L. (2012). Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. *The Journal of Nutrition*, 142(6), 1026-1032.
128. Salamone, F., Volti, G. L., Titta, L., Puzzo, L., Barbagallo, I., La Delia, F., Galvano, F. (2012). Moro orange juice prevents fatty liver in mice. *World Journal of Gastroenterology*, 18(29), 3862-3868.
129. Madan, K., Batra, Y., Datta Gupta, S., Chander, B., Anand Rajan, K. D., Singh, R., Acharya, S. K. (2005). Vitamin E-based therapy is effective in ameliorating transaminasemia in nonalcoholic fatty liver disease. *Indian Journal of Gastroenterology*, 24, 251-255.
130. Potter, J. J., Liu, X., Koteish, A., Mezey, E. (2013). 1, 25- dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor repress human $\alpha 1$ (I) collagen expression and type I collagen formation. *Liver International*, 33(5), 677-686.
131. Eliades, M., Spyrou, E. (2015). Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease?. *World Journal of Gastroenterology*, 21(6), 1718-1727.
132. Valdecantos, M. P., Pérez-Matute, P., Quintero, P., Martínez, J. A. (2010). Vitamin C, resveratrol and lipoic acid actions on isolated rat liver mitochondria: All antioxidants but different. *Redox Report*, 15(5), 207-216.
133. Bahcecioglu, I. H., Kuzu, N., Metin, K., Ozercan, I. H., Ustündag, B., Sahin, K., Kucuk, O. (2010). Lycopene prevents development of steatohepatitis in experimental nonalcoholic steatohepatitis model induced by high-fat diet. *Veterinary Medicine International*, 2010.
134. Ross, A. B., Godin, J. P., Minehira, K., Kirwan, J. P. (2013). Increasing whole grain intake as part of prevention and treatment of nonalcoholic Fatty liver disease. *International Journal of Endocrinology*, 2013.
135. Dorosti, M., Heidarloo, A. J., Bakhshimoghaddam, F., Alizadeh, M. (2020). Whole-grain consumption and its effects on hepatic steatosis and liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomised controlled clinical trial. *British Journal of Nutrition*, 123(3), 328-336.
136. Langkamp-Henken, B., Nieves Jr, C., Culpepper, T., Radford, A., Girard, S. A., Hughes, C., Thielecke, F. (2012). Fecal lactic acid bacteria increased in adolescents randomized to whole-grain but not refined-grain foods, whereas inflammatory cytokine production decreased equally with both interventions. *The Journal of Nutrition*, 142(11), 2025-2032.
137. Ross, A. B., Bruce, S. J., Blondel-Lubrano, A., Oguey-Araymon, S., Beaumont, M., Bourgeois, A., Rezzi, S. (2011). A whole-grain cereal-rich diet increases plasma betaine, and tends to decrease total and LDL-cholesterol compared with a refined-grain diet in healthy subjects. *British Journal of Nutrition*, 105(10), 1492-1502.

138. Sun, T., Deng, Y., Geng, X., Fang, Q., Li, X., Chen, L., Liu, L. (2022). Plasma alkylresorcinol metabolite, a biomarker for whole-grain intake, is inversely associated with risk of nonalcoholic fatty liver disease in a case-control study of Chinese adults. *The Journal of Nutrition*, 152(4), 1052-1058.
139. Veskovic, M., Mladenovic, D., Milenkovic, M., Tosic, J., Borozan, S., Gopcevic, K., Radosavljevic, T. (2019). Betaine modulates oxidative stress, inflammation, apoptosis, autophagy, and Akt/mTOR signaling in methionine-choline deficiency-induced fatty liver disease. *European Journal of Pharmacology*, 848, 39-48.
140. Kontogianni, M. D., Tileli, N., Margariti, A., Georgoulis, M., Deutsch, M., Tiniakos, D., Papatheodoridis, G. (2014). Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Nutrition*, 33(4), 678-683.
141. Fraser, A., Abel, R., Lawlor, D. A., Fraser, D., Elhayany, A. (2008). A modified Mediterranean diet is associated with the greatest reduction in alanine aminotransferase levels in obese type 2 diabetes patients: results of a quasi-randomised controlled trial. *Diabetologia*, 51(9), 1616-1622.
142. Bullón-Vela, V., Abete, I., Tur, J. A., Pintó, X., Corbella, E., Martínez-González, M. A., Martínez, J. A. (2020). Influence of lifestyle factors and staple foods from the Mediterranean diet on non-alcoholic fatty liver disease among older individuals with metabolic syndrome features. *Nutrition*, 71, 110620.
143. Tamer, F., Ünal, R. N. (2020). Alkole bağlı olmayan hepatik steatoz ve diyetle doymuş yağ asitleri: Olası mekanizmalara güncel bakış. *Akdeniz Tıp Dergisi*, 6(2), 154-167.
144. Lin, J., Yang, R., Tarr, P. T., Wu, P. H., Handschin, C., Li, S., Spiegelman, B. M. (2005). Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1 β coactivation of SREBP. *Cell*, 120(2), 261-273.
145. Özyıldırım, C. (2022). Yağ asitlerinin tip 2 diyabet gelişimi üzerine etkileri. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(2), 57-67.
146. Periago, J., De Lucchi, C., Gil, A., Suárez, M. D., Pita, M. L. (1988). Lipid composition of liver microsomes in rats fed a high monounsaturated fatty acid diet. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism*, 962(1), 66-72.
147. Puri, P., Baillie, R. A., Wiest, M. M., Mirshahi, F., Choudhury, J., Cheung, O., Sanyal, A. J. (2007). A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 46(4), 1081-1090.
148. Gorden, D. L., Myers, D. S., Ivanova, P. T., Fahy, E., Maurya, M. R., Gupta, S., Brown, H. A. (2015). Biomarkers of NAFLD progression: A lipidomics approach to an epidemic. *Journal of Lipid Research*, 56(3), 722-736.
149. Peng, K. Y., Watt, M. J., Rensen, S., Greve, J. W., Huynh, K., Jayawardana, K. S., Meex, R. C. (2018). Mitochondrial dysfunction-related lipid changes occur in nonalcoholic fatty liver disease progression. *Journal of Lipid Research*, 59(10), 1977-1986.
150. Meng, G., Zhang, B., Yu, F., Li, C., Zhang, Q., Liu, L., Niu, K. (2018). Soft drinks consumption is associated with nonalcoholic fatty liver disease independent of metabolic syndrome in Chinese population. *European Journal of Nutrition*, 57(6), 2113-2121.

151. Hydes, T., Alam, U., Cuthbertson, D. J. (2021). The impact of macronutrient intake on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Too much fat, too much carbohydrate, or just too many calories? *Frontiers in Nutrition*, 8, 640557.
152. Kouvari, M., Boutari, C., Chrysoshoou, C., Fragkopoulou, E., Antonopoulou, S., Tousoulis, D., ATTICA study Investigators. (2021). Mediterranean diet is inversely associated with steatosis and fibrosis and decreases ten-year diabetes and cardiovascular risk in NAFLD subjects: Results from the ATTICA prospective cohort study. *Clinical Nutrition*, 40(5), 3314-3324.
153. Gao, X., Lee, K., Reid, M. A., Sanderson, S. M., Qiu, C., Li, S., Locasale, J. W. (2018). Serine availability influences mitochondrial dynamics and function through lipid metabolism. *Cell Reports*, 22(13), 3507-3520.
154. McCarty, M. F., Barroso-Aranda, J., Contreras, F. (2009). The hyperpolarizing impact of glycine on endothelial cells may be anti-atherogenic. *Medical Hypotheses*, 73(2), 263-264.
155. Zhong, X., Li, X., Qian, L., Xu, Y., Lu, Y., Zhang, J., Chen, Q. (2012). Glycine attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis in rats. *Journal of Biomedical Research*, 26(5), 346-354.
156. Li, X., Sun, L., Zhang, W., Li, H., Wang, S., Mu, H., Dong, J. (2018). Association of serum glycine levels with metabolic syndrome in an elderly Chinese population. *Nutrition & Metabolism*, 15(1), 1-9.
157. Sellmann, C., Degen, C., Jin, C. J., Nier, A., Engstler, A. J., Hasan Alkhatib, D., Bergheim, I. (2017). Oral arginine supplementation protects female mice from the onset of non-alcoholic steatohepatitis. *Amino Acids*, 49(7), 1215-1225.
158. Sellmann, C., Jin, C. J., Engstler, A. J., De Bandt, J. P., Bergheim, I. (2017). Oral citrulline supplementation protects female mice from the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *European Journal of Nutrition*, 56(8), 2519-2527.
159. Jegatheesan, P., Beutheu, S., Freese, K., Waligora-Dupriet, A. J., Nubret, E., Butel, M. J., De Bandt, J. P. (2016). Preventive effects of citrulline on Western diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats. *British Journal of Nutrition*, 116(2), 191-203.
160. Martínez-González, M. A., Buil-Cosiales, P., Corella, D., Bulló, M., Fitó, M., Vioque, J., Salas-Salvadó, J. et al. (2019). Cohort Profile: Design and methods of the PREDIMED-Plus randomized trial. *International Journal of Epidemiology*, 48(2), 387-388o.
161. Schröder, H., Fitó, M., Estruch, R., Martínez- González, M. A., Corella, D., Salas- Salvadó, J., Covas, M. I. et al (2011). A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *The Journal of Nutrition*, 141(6), 1140-1145.
162. Pehlivanoğlu, E. F. Ö., Balcıoğlu, H., Ünlüoğlu, İ. (2020). Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği'nin Türkçe'ye uyarlanması geçerlilik ve güvenilirliği. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 42(2), 160-164.
163. Keskinkılınç B, Yardım N. Diyetisyenler için hasta izlem rehberi, ağırlık yönetimi el kitabı. (2017) Ankara. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Haberler/Diyetisyenler-Izlem Rehberi/Diyetisyenler_icin_hasta_izleme_rehberi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Haberler/Diyetisyenler-Izlem_Rehberi/Diyetisyenler_icin_hasta_izleme_rehberi.pdf) Erişim tarihi: 21.01.2021

164. Kuriyan, R. (2018). Body composition techniques. *The Indian Journal of Medical Research*, 148(5), 648-658.
165. Madden, A. M., Smith, S. (2016). Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 29(1), 7-25.
166. Mahan, L.K., Raymond, J.L. (2019). *Krause. Besin & beslenme bakım süreci*. Akbulut, G. (Ed). 14th ed. (1-1134). Ankara.
167. World Health Organization, Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December, 2008.
168. <https://www.mdcalc.com/calc/10001/fatty-liver-index> Erişim tarihi: 10.11.2021.
169. Pekcan G. Beslenme durumunun belirlenmesi. Tüfekçi Alphan E. ve diğ. (Eds.). Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi. 2014; s. 85-134.
170. Willet WC (2013). Nutritional epidemiology. Fifth Edition. Oxford University Press: New York.
171. Rakıcıoğlu N, Acar N, Ayaz A, ve ark. (2014). Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu, Ölçü ve Miktarlar. Ankara, Ata Yayınları.
172. Kutluay, Merdol T. (2011) Toplu Beslenme Yapılan Kurumlar İçin Standart Yemek Tarifleri. Hatipoğlu. Ankara.
173. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER), 2022. Ankara: TC. Sağlık Bakanlığı. 2022.
174. Tortu, E., Deliceoğlu, G., Kocahan, T., Hasanoğlu, A. (2017). İndirekt kalorimetre ile ölçülen dinlenik metabolik hız değerlerinin bazı kestirim formülleri ile karşılaştırılması. *Spor Bilimleri Dergisi*, 28(2), 103-114.
175. Milić, S., Lulić, D., Štimac, D. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(28), 9330.
176. Buzzetti, E., Pinzani, M., & Tsochatzis, E. A. (2016). The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*, 65(8), 1038-1048.
177. Katsagoni, C. N., Papatheodoridis, G. V., Ioannidou, P. et al. (2018). Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. *British Journal of Nutrition*, 120(2), 164-175.
178. Summart, U., Thinkhamrop, B., Chamadol, N., Khuntikeo, N., Songthamwat, M., Kim, C. S. (2017). Gender differences in the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Northeast of Thailand: a population-based cross-sectional study. *F1000Research*, 6:1630.
179. Caballería, L., Pera, G., Auladell, M. A., Torán, P., Muñoz, L., Miranda, D., Aizpurua, M. M. et al (2010). Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 22(1), 24-32.
180. Kallwitz, E. R., Daviglius, M. L., Allison, M. A. et al. (2015). Prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease in Hispanic/Latino individuals differs by heritage. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(3), 569-576.

181. Montemayor, S., Mascaró, C. M., Ugarriza, L. et al. (2022). Adherence to Mediterranean Diet and NAFLD in Patients with Metabolic Syndrome: The FLIPAN Study. *Nutrients*, 14(15), 3186.
182. Armstrong, M. J., Houlihan, D. D., Bentham, L. et al (2012). Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *Journal of Hepatology*, 56(1), 234-240.
183. Ma, J., Hwang, S. J., Pedley, A., Massaro, J. M., Hoffmann, U., Chung, R. T., Long, M. T. Et al. (2017). Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *Journal of Hepatology*, 66(2), 390-397.
184. Singh, S., Allen, A. M., Wang, Z., Prokop, L. J., Murad, M. H., Loomba, R. (2015). Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(4), 643-654.
185. Jepsen P, Vilstrup H, Mellekjaer L, Thulstrup AM, Olsen JH, Baron JA, et al. (2003). Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver—a registrybased cohort study. *Hepatogastroenterology*, 50, 2101–2104.
186. 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. *The American Journal of Gastroenterology*, 103(9), 2263.
187. Sinn, D. H., Kang, D., Chang, Y., Ryu, S., Gu, S., Kim, H., Gwak, G. Y. et al. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut*, 66(2), 323-329.
188. Baranova, A., Tran, T. P., Biredinc, A., Younossi, Z. M. (2011). Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non- alcoholic fatty liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33(7), 801-814.
189. Gambarin–Gelwan, M., Kinkhabwala, S. V., Schiano, T. D., Bodian, C., Yeh, H. C., Futterweit, W. (2007). Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(4), 496-501.
190. Cerda, C., Pérez-Ayuso, R. M., Riquelme, A., Soza, A., Villaseca, P., Sir-Petermann, T., Arrese, M. et al. (2007). Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Hepatology*, 47(3), 412-417.
191. Shea, S., Lionis, C., Kite, C., Atkinson, L., Chaggar, S. S., Randeva, H. S., Kyrou, I. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and potential links to depression, anxiety, and chronic stress. *Biomedicines*, 9(11), 1697.
192. Sayiner, M., Arshad, T., Golabi, P., Paik, J., Farhat, F., Younossi, Z. M. (2020). Extrahepatic manifestations and healthcare expenditures of non-alcoholic fatty liver disease in the Medicare population. *Hepatology International*, 14(4), 556-566.
193. Bashir, T., Shafi, A., Khalil, F. (2018). Frequency of depression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Fatima Jinnah Medical University*, 12(1), 25-27.

194. Premkumar, M., Anand, A. C. (2021). Tobacco, cigarettes, and the liver: The smoking gun. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 11(6), 700-712.
195. Zein, C. O., Unalp, A., Colvin, R., Liu, Y. C., McCullough, A. J., Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. (2011). Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 54(4), 753-759.
196. Azzalini, L., Ferrer, E., Ramalho, L. N., Moreno, M., Domínguez, M., Colmenero, J., Bataller, R. et al. (2010). Cigarette smoking exacerbates nonalcoholic fatty liver disease in obese rats. *Hepatology*, 51(5), 1567-1576.
197. Carneros, D., López-Lluch, G., Bustos, M. (2020). Physiopathology of lifestyle interventions in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients*, 12(11), 3472.
198. St. George, A., Bauman, A., Johnston, A., Farrell, G., Chey, T., George, J. (2009). Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 50(1), 68-76.
199. Chun, H. S., Lee, M., Lee, H. A., Oh, S. Y., Baek, H. J., Moon, J. W., Kim, S. U. et al. (2022). Association of Physical Activity With Risk of Liver Fibrosis, Sarcopenia, and Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 542-3565(22)00001.
200. Fredrickson, G., Barrow, F., Dietsche, K., Parthiban, P., Khan, S., Robert, S., Revelo, X. S. et al. (2021). Exercise of high intensity ameliorates hepatic inflammation and the progression of NASH. *Molecular Metabolism*, 53, 101270.
201. Yasutake, K., Kohjima, M., Kotoh, K., Nakashima, M., Nakamuta, M., Enjoji, M. (2014). Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(7), 1756.
202. Koopman, K. E., Caan, M. W., Nederveen, A. J., Pels, A., Ackermans, M. T., Fliers, E., Serlie, M. J. et al. (2014). Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 60(2), 545-553.
203. Fuse, Y., Hirao, A., Kuroda, H., Otsuka, M., Tahara, Y., Shibata, S. (2012). Differential roles of breakfast only (one meal per day) and a bigger breakfast with a small dinner (two meals per day) in mice fed a high-fat diet with regard to induced obesity and lipid metabolism. *Journal of Circadian Rhythms*, 10(1), 1-12.
204. Nishi, T., Babazono, A., Maeda, T., Imatoh, T., Une, H. (2016). Effects of eating fast and eating before bedtime on the development of nonalcoholic fatty liver disease. *Population health Management*, 19(4), 279-283.
205. Lee, S., Ko, B. J., Gong, Y., Han, K., Lee, A., Han, B. D., Mantzoros, C. S. et al. (2016). Self-reported eating speed in relation to non-alcoholic fatty liver disease in adults. *European Journal of Nutrition*, 55(1), 327-333.

206. Charlton, M., Krishnan, A., Viker, K., Sanderson, S., Cazanave, S., McConico, A., Gores, G. et al. (2011). Fast food diet mouse: novel small animal model of NASH with ballooning, progressive fibrosis, and high physiological fidelity to the human condition. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 301(5), G825-G834.
207. Lonardo, A., Singal, A. K., Osna, N., Kharbanda, K. K. (2022). Effect of cofactors on NAFLD/NASH and MAFLD. A paradigm illustrating the pathomechanics of organ dysfunction. *Metabolism and Target Organ Damage*, 2(3), 12.
208. Geidl-Flueck, B., Hochuli, M., Németh, Á., Eberl, A., Derron, N., Köfeler, H. C., Gerber, P. A. et al. (2021). Fructose-and sucrose-but not glucose-sweetened beverages promote hepatic de novo lipogenesis: a randomized controlled trial. *Journal of Hepatology*, 75(1), 46-54.
209. Simons, N., Veeraiah, P., Simons, P. I., Schaper, N. C., Kooi, M. E., Schrauwen-Hinderling, V. B., Brouwers, M. C. et al. (2021). Effects of fructose restriction on liver steatosis (FRUITLESS); a double-blind randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 113(2), 391-400.
210. George, E. S., Forsyth, A., Itsiopoulos, C., Nicoll, A. J., Ryan, M., Sood, S., Tierney, A. C. et al. (2018). Practical dietary recommendations for the prevention and management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Advances in Nutrition*, 9(1), 30-40.
211. Zelber-Sagi, S., Nitzan-Kaluski, D., Goldsmith, R., Webb, M., Blendis, L., Halpern, Z., Oren, R. (2007). Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *Journal of Hepatology*, 47(5), 711-717.
212. García-Conesa, M. T., Philippou, E., Pafilas, C., Massaro, M., Quarta, S., Andrade, V., Pinto, P. et al. (2020). Exploring the validity of the 14-item mediterranean diet adherence screener (Medas): A cross-national study in seven european countries around the mediterranean region. *Nutrients*, 12(10), 2960.
213. Leone, A., Bertoli, S., Bedogni, G., Vignati, L., Pellizzari, M., Battezzati, A. (2022). Association between Mediterranean Diet and fatty liver in women with overweight and obesity. *Nutrients*, 14(18), 3771.
214. Aller, R., Sigüenza, R., Fernández-Rodríguez, C., Fernández, N., Antolín, B., Durà, M., de Luis Román, D. et al. (2019). Comparative study of overweight and obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas: Organo Oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 111(4), 256-263.
215. Coppell, K. J., Miller, J. C., Gray, A. R., Schultz, M., Mann, J. I., Parnell, W. R. (2015). Obesity and the extent of liver damage among adult New Zealanders: findings from a national survey. *Obesity Science & Practice*, 1(2), 67-77.
216. Mansour-Ghanaei, R., Mansour-Ghanaei, F., Naghipour, M., Joukar, F., Atrkar-Roushan, Z., Tabatabaai, M., Ghorani, N. (2018). The role of anthropometric indices in the prediction of non-alcoholic fatty liver disease in the PERSIAN Guilan Cohort study (PGCS). *Journal of Medicine and Life*, 11(3), 194.

217. Lee, J. H., Jeon, S., Lee, H. S., Kwon, Y. J. (2022). Cut off points of waist circumference for predicting Incident non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged and older Korean adults. *Nutrients*, 14(14), 2994.
218. Rahman, M. M., Kibria, M. G., Begum, H., Haque, M., Sultana, N., Akhter, M., Hasan, M. et al. (2020). Prevalence, risk factors and metabolic profile of the non-obese and obese non-alcoholic fatty liver disease in a rural community of South Asia. *BMJ Open Gastroenterology*, 7(1), e000535.
219. Wang, X., Rao, H., Liu, F., Wei, L., Li, H., Wu, C. (2021). Recent advances in adipose tissue dysfunction and its role in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Cells*, 10(12), 3300.
220. Marin-Alejandre, B. A., Abete, I., Cantero, I., Monreal, J. I., Elorz, M., Herrero, J. I., Zulet, M. A. et al. (2019). The metabolic and hepatic impact of two personalized dietary strategies in subjects with obesity and nonalcoholic fatty liver disease: the fatty liver in obesity (FLiO) randomized controlled trial. *Nutrients*, 11(10), 2543.
221. Kang, M. K., Baek, J. H., Kweon, Y. O., Tak, W. Y., Jang, S. Y., Lee, Y. R., Park, J. G. et al. (2021). Association of skeletal muscle and adipose tissue distribution with histologic severity of non-alcoholic fatty liver. *Diagnostics*, 11(6), 1061.
222. Yu, S. J., Kim, W., Kim, D., Yoon, J. H., Lee, K., Kim, J. H., Kim, C. Y. et al. (2015). Visceral obesity predicts significant fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine*, 94(48).
223. Biolato, M., Manca, F., Marrone, G., Cefalo, C., Racco, S., Miggiano, G. A., Grieco, A. et al. (2019). Intestinal permeability after Mediterranean diet and low-fat diet in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 25(4), 509.
224. Abenavoli, L., Greco, M., Milic, N., Accattato, F., Foti, D., Gulletta, E., Luzzza, F. (2017). Effect of Mediterranean diet and antioxidant formulation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized study. *Nutrients*, 9(8), 870.
225. Suárez, M., Boqué, N., Del Bas, J. M., Mayneris-Perxachs, J., Arola, L., Caimari, A. (2017). Mediterranean diet and multi-ingredient-based interventions for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*, 9(10), 1052.
226. Kani, A. H., Alavian, S. M., Esmailzadeh, A., Adibi, P., Haghighatdoost, F., Azadbakht, L. (2017). Effects of a low-calorie, low-carbohydrate soy containing diet on systemic inflammation among patients with nonalcoholic fatty liver disease: a parallel randomized clinical trial. *Hormone and Metabolic Research*, 49(09), 687-692.
227. Riazi, K., Raman, M., Taylor, L., Swain, M. G., Shaheen, A. A. (2019). Dietary patterns and components in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): what key messages can health care providers offer?. *Nutrients*, 11(12), 2878.
228. York, L. W., Puthalapattu, S., Wu, G. Y. (2009). Nonalcoholic fatty liver disease and low-carbohydrate diets. *Annual Review of Nutrition*, 29, 365-379.

229. Fraser, A., Abel, R., Lawlor, D. A., Fraser, D., Elhayany, A. (2008). A modified Mediterranean diet is associated with the greatest reduction in alanine aminotransferase levels in obese type 2 diabetes patients: results of a quasi-randomised controlled trial. *Diabetologia*, 51(9), 1616-1622.
230. American Diabetes Association The Journal Of Clinical And Applied Research And Education Diabetes Care. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022 Diabetes Care 2022;45 (Suppl.1):S60–S82 <https://doi.org/10.2337/dc22-S005>
231. Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Members, T. F. et al. (2016). Guidelines: Editor's choice: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), 2315-2381.
232. Zhao, H., Yang, A., Mao, L., Quan, Y., Cui, J., Sun, Y. (2020). Association between dietary fiber intake and non-alcoholic fatty liver disease in adults. *Frontiers in Nutrition*, 7, 593735.
233. De Faria Ghatti, F., Oliveira, D. G., De Oliveira, J. M., de Castro Ferreira, L. E. V. V., Cesar, D. E., Moreira, A. P. B. (2019). Effects of Dietary Intervention on Gut Microbiota and Metabolic-Nutritional Profile of Outpatients with Non-Alcoholic Steatohepatitis: a Randomized Clinical Trial. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*, 28(3), 279-287
234. Pekcan, A. G. (2021). Diyetle şeker alımı: Tolere edilebilir üst alım miktarı. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 49(2), 1-8.
235. Chiu, S., Sievenpiper, J. L., De Souza, R. J., Cozma, A. I., Mirrahimi, A., Carleton, A. J., Jenkins, D. J. A. et al. (2014). Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(4), 416-423.
236. Ouyang, X., Cirillo, P., Sautin, Y. et al. (2008). Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 48(6), 993-999.
237. Liu, A. G., Ford, N. A., Hu, F. B., Zelman, K. M., Mozaffarian, D., Kris-Etherton, P. M. (2017). A healthy approach to dietary fats: understanding the science and taking action to reduce consumer confusion. *Nutrition Journal*, 16(1), 1-15.
238. Özcan, M. (2018). Renklerin tüketimde ve sağlıkta önemi. *Black Sea Journal of Agriculture*, 1(3), 83-88.
239. Güldemir, H. H. Metabolik sendromda tıbbi beslenme tedavisi. *Sağlık Bilimlerinde Değer*, 12(2), 366-371.
240. Akbulut, G., Eşingen, S. Ü., Bingöl, F. N., Bayraktar, A. (2013). Diabetes mellitusun tıbbi beslenme tedavisine farklı bir bakış: Glisemik indeks mi, glisemik yük mü daha etkindir?. *Bozok Tıp Dergisi*, 3(2), 42-49.

241. Tosti, V., Bertozzi, B., Fontana, L. (2018). Health benefits of the Mediterranean diet: metabolic and molecular mechanisms. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(3), 318-326.
242. Baratta, F., Pastori, D., Polimeni, L., Bucci, T., Ceci, F., Calabrese, C., Del Ben, M. et al. (2017). Adherence to mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: effect on insulin resistance. *Official Journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 112(12), 1832-1839.
243. Shai, I., Schwarzfuchs, D., Henkin, Y., Shahar, D. R., Witkow, S., Greenberg, I., Stampfer, M. J. et al. (2008). Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *New England Journal of Medicine*, 359(3), 229-241.
244. Gardner, C. D., Trepanowski, J. F., Del Gobbo, L. C., Hauser, M. E., Rigdon, J., Ioannidis, J. P., King, A. C. et al. (2018). Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. *Jama*, 319(7), 667-679.
245. Ryan, M. C., Itsiopoulos, C., Thodis, T., Ward, G., Trost, N., Hofferberth, S., Wilson, A. M. et al. (2013). The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 59(1), 138-143.
246. Sangouni, A. A., Zadeh, S. H., Mozaffari-Khosravi, H., Hosseinzadeh, M. (2021). Effect of Mediterranean diet on liver enzymes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Nutrition*, 128(7):1231-1239.
247. Monserrat-Mesquida, M., Quetglas-Llabrés, M., Bouzas, C., Montemayor, S., Mascaró, C. M., Casares, M., Sureda, A. et al. (2022). Increased adherence to the Mediterranean diet after lifestyle intervention improves oxidative and inflammatory status in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Antioxidants*, 11(8), 1440.
248. Gepner, Y., Shelef, I., Komy, O., Cohen, N., Schwarzfuchs, D., Bril, N., Shai, I. et al. (2019). The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *Journal of Hepatology*, 71(2), 379-388.
249. Houttu, V., Csader, S., Nieuwdorp, M., Holleboom, A. G., Schwab, U. (2021). Dietary interventions in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 8(7), 437.
250. Haigh, L., Kirk, C., El Gendy, K., Gallacher, J., Errington, L., Mathers, J. C., Anstee, Q. M. (2022). The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 41, 1913-1931
251. Keys, A. (1983). From Naples to seven countries-a sentimental journey. *Progress in Biochemical Pharmacology*, 19, 1-30.
252. Rosqvist, F., Rydell, A., Iggman, D. (2020). The effects of foods on blood lipids in Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) - A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 7, 613221.
253. Kitade, H., Chen, G., Ni, Y., Ota, T. (2017). Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. *Nutrients*, 9(4), 387.

254. George, E. S., Georgousopoulou, E. N., Mellor, D. D., Chrysoshoou, C., Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B. (2022). Exploring the path of Mediterranean Diet, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and inflammation towards 10-Year Cardiovascular Disease (CVD) Risk: The ATTICA Study 10-Year Follow-Up (2002–2012). *Nutrients*, 14(12), 2367.
255. MacDonald, C. J., Laouali, N., Madika, A. L., Mancini, F. R., Boutron-Ruault, M. C. (2020). Dietary inflammatory index, risk of incident hypertension, and effect modification from BMI. *Nutrition Journal*, 19(1), 1-8.
256. Kaliora, A. C., Gioxari, A., Kalafati, I. P., Diolintzi, A., Kokkinos, A., Dedoussis, G. V. (2019). The effectiveness of Mediterranean diet in nonalcoholic fatty liver disease clinical course: an intervention study. *Journal of Medicinal Food*, 22(7), 729-740.
257. Baratta, F., Cammisotto, V., Tozzi, G., Coronati, M., Bartimoccia, S., Castellani, V., Del Ben, M. et al. (2022). High Compliance to Mediterranean Diet Associates with Lower Platelet Activation and Liver Collagen Deposition in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 14(6), 1209.
258. Moosavian, S. P., Arab, A., Paknahad, Z. (2020). The effect of a Mediterranean diet on metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition ESPEN*, 35, 40-46.
259. Lonardo, A., Ballestri, S., Bedogni, G., Bellentani, S., Tiribelli, C. (2021). The Fatty liver Index (FLI) 15 years later: a reappraisal. *Metabolism and Target Organ Damage*, 1(2), 10.
260. Khalatbari-Soltani, S., Marques-Vidal, P., Imamura, F., Forouhi, N. G. (2020). Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and hepatic steatosis: The Swiss CoLaus cohort study. *BMJ Open*, 10(12), 040959.
261. Manco, M., Bertuzzi, A., Salinari, S., Scarfone, A., Calvani, M., Greco, A. V., Mingrone, G. (2004). The ingestion of saturated fatty acid triacylglycerols acutely affects insulin secretion and insulin sensitivity in human subjects. *British Journal of Nutrition*, 92(6), 895-903.
262. Doustmohammadian, A., Clark, C. C., Maadi, M., Motamed, N., Sobhrakhshankhah, E., Ajdarkosh, H., Zamani, F. et al. (2022). Favorable association between Mediterranean diet (MeD) and DASH with NAFLD among Iranian adults of the Amol Cohort Study (AmolCS). *Scientific Reports*, 12(1), 1-9.
263. Carnevale, R., Loffredo, L., Del Ben, M., Angelico, F., Nocella, C., Petruccioli, A., Violi, F. et al. (2017). Extra virgin olive oil improves post-prandial glycemic and lipid profile in patients with impaired fasting glucose. *Clinical Nutrition*, 36(3), 782-787.
264. Imamura, F., Micha, R., Wu, J. H., de Oliveira Otto, M. C., Otite, F. O., Abioye, A. I., Mozaffarian, D. (2016). Effects of saturated fat, polyunsaturated fat, monounsaturated fat, and carbohydrate on glucose-insulin homeostasis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled feeding trials. *PLoS Medicine*, 13(7), 1002087.

265. Sofi, F., Giangrandi, I., Cesari, F., Corsani, I., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A. (2010). Effects of a 1-year dietary intervention with n-3 polyunsaturated fatty acid-enriched olive oil on non-alcoholic fatty liver disease patients: a preliminary study. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 61(8), 792-802.
266. Bawden, S., Stephenson, M., Falcone, Y., Lingaya, M., Ciampi, E., Hunter, K., Aithal, G. P. et al. (2017). Increased liver fat and glycogen stores after consumption of high versus low glycaemic index food: A randomized crossover study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(1), 70-77.
267. Alferink, L. J., Erler, N. S., de Knecht, R. J., Janssen, H. L., Metselaar, H. J., Darwish Murad, S., Kieft-de Jong, J. C. (2020). Adherence to a plant-based, high-fibre dietary pattern is related to regression of non-alcoholic fatty liver disease in an elderly population. *European Journal of Epidemiology*, 35(11), 1069-1085.



EK 1. Etik Kurul İzni

213

EK 1. Etik Kurul İzni (devam)



EK 2. Gönüllü Olur Formu

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

1. ARAŞTIRMANIN ADI

Farklı Makro Besin Ögesi İçeren Akdeniz Diyetinin Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Üzerindeki Etkinliği

2. KATILIMCI SAYISI

Araştırmanın katılımcı sayısını belirlemek için G*Power 3.1.9 programı kullanılmıştır ve bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısının her üç grupta 21 olmak üzere 63 birey ile yürütülmesi planlanmaktadır.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 9 haftadır.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Araştırmanın amacı, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve insülin direnci olan obez bireylerde Tipik Akdeniz diyeti, düşük karbonhidrat, yüksek yağlı Akdeniz diyeti ve düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı Akdeniz diyetinin biyokimyasal bulgular, antropometrik ölçümler ve vücut kompozisyonu üzerinde etkinliğini araştırmaktır.

EK 2. Gönüllü Olur Formu (devam)

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dâhil edilebilmek için sahip olmanız gereken koşullar şu şekildedir;

Dâhil edilme kriterleri:

- Hekim tarafından ultrason ile non alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı almış olmak,
- İnsülin direncine sahip olmak (insülin direnci testi (HOMA IR) > 2.5),
- Beden kütle indeksi ≥ 30 kg/m² olmak,
- 18-65 yaş arasında olmak.

Dışlama kriterleri:

- Alkol kullanmak,
- Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı için belirtilen dışlama kriterlerine (Hepatit B, C, siroz, otoimmün, metabolik karaciğer hastalıkları gibi eşlik eden başka bir karaciğer hastalığının varlığı, Wilson hastalığı, hemokromatozis, çölyak hastalığı, metabolik anormallikler (kolesterol ester depolama hastalığı, glikojen depo hastalıkları, abetalipoproteinemi, lizozomal asit lipaz eksikliği ve Reye sendromu) amiodaron, kortikosteroidler, metotreksat, tamoksifen, sentetik östrojenler, valproik asit, intravenöz tetrasiklin ve yüksek düzeyde aktif antiretroviral ilaçların kullanımı, beslenme yetersizliği ve parenteral beslenme) sahip olmak,
- Tip 1 veya tip 2 diyabet olmak,
- Böbrek hastalığı olmak,
- İnflamatuar bağırsak hastalığı olmak,
- Kanser hastası olmak,
- Tiroid fonksiyon bozukluğu olmak,
- Gebe veya emzirme döneminde olmak,
- Son 3 ay içinde herhangi bir ameliyat geçirmiş olmak,
- Son 3 ay içinde omega-3, probiyotik, D ve E vitamini takviyesi almış olmak,
- Son 3 ay içinde insülin ve antibiyotik kullanmak.

EK 2. Gönüllü Olur Formu (devam)

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Uzm. Dyt. Vahibe Uluçay Kestane ile genel bilgiler, genel beslenme alışkanlıkları, Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği, antropometrik ölçümler, vücut kompozisyon analizi, biyokimyasal bulgularınıza ilişkin bilgileri içeren anket formu doldurulacaktır. Bilgiler, katılımcılarla yüz yüze görüşme yöntemi ile elde edilecektir. Ön görüşmede bireylerden, 1 günlük fiziksel aktivite kaydı formu ile enerji ve besin ögesi alımını değerlendirmek için 2 gün hafta içi ve 1 gün hafta sonu olacak şekilde besin tüketim kaydı formunu doldurmaları istenecektir. Besin tüketim kaydı formu diyet müdahalesinin 4. ve 8. haftalarında da bireyler tarafından doldurulacak aynı zamanda 8 haftalık süreç sonunda biyokimyasal bulgularının takipleri tekrar yapılacaktır. Araştırmada bireyler 3 gruba ayrılacak ve 1. gruba “tipik Akdeniz diyeti (%40-45 karbonhidrat, %15-20 protein ve %35-40 yağ)”, 2. gruba “düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı Akdeniz diyeti ($\geq$ %55 karbonhidrat, %15-20 protein ve %20-25 yağ)” ve 3. gruba “düşük karbonhidratlı, yüksek yağlı Akdeniz diyeti ($\leq$ %35 (<130 gr/gün) karbonhidrat, %15-20 protein ve $>$ %45 yağ)” 8 hafta boyunca uygulanacaktır. Ön görüşme ile birlikte her katılımcı için araştırma toplam 9 hafta sürecektir. Katılımcılara ön görüşmede non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile birlikte karaciğer için zararlı besinler, porsiyon ölçüleri, değişimler, etiket okuma, glisemik indeks ve glisemik yük, mevsimine ve ayına uygun olarak yiyecekler gibi konularda beslenme eğitimi verilerek sağlıklı beslenme programları hazırlanacaktır. Vücut kompozisyonu analiziniz (vücut ağırlığı (kg), vücut yağ kütlesi (kg) ve yüzdesi (%), iç organ yağ derecesi ve BKİ) araştırmanın her haftasında Inbody 270 biyoelektrikal impedans cihazı kullanılarak analiz edilecekken, antropometrik ölçümlerinizi (boy uzunluğu (cm), bel ve kalça çevresi (cm) ölçümü alınacak ve bel/kalça çevresi oranı) araştırmanın 1. haftasında ve 8. haftanın sonunda saptanacaktır. Araştırmanın başında ve sonunda Manavgat Devlet Hastanesi’nde kan örneği alınacaktır. Bireylerin fiziksel aktivite durumlarının değiştirilmemesi istenecektir.

EK 2. Gönüllü Olur Formu (devam)

7. KATILIMCININ SORUMLULUKLARI

- Her hafta beslenme ve diyet danışmanlık merkezine düzenli bir şekilde gelmeniz, araştırmacı tarafından verilen beslenme listelerine büyük bir hassasiyet ile uymanız, vücut analizi için tartımdan önce en az 4 saat içinde yemek yememeniz, kafeinli içecekler tüketmemeniz ve spor yapmamanız beklenmektedir.
- Araştırmanın başında ve sonunda kan tetkiki yaptırmanız, 10-12 saat (bir gece boyunca) açlık sonrası ertesi sabah hastaneye aç durumda gitmeniz beklenmektedir.
- Anket formlarını, büyük itina ve doğru bir şekilde doldurmanız istenmektedir.

8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve insülin direnci olan obez bireylerde farklı makro besin öğeleri içeren Akdeniz diyet tiplerinin, antropometrik ölçümler, vücut kompozisyonu, biyokimyasal parametreler ve yağlı karaciğer indeksini (FLI) olumlu şekilde etkileyebileceği ve yararlı etkileri arasında fark olup olmayacağı açısından fikir edinilecektir. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanısı almış bireyler üzerinde daha önce üç farklı makro besin ögesi kompozisyonu içeren Akdeniz diyet tipleri müdahalesi olmadığından yapılacak olan klinik çalışmalara da öncülük etmesi beklenmektedir.

9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Araştırmadan kaynaklanacak herhangi bir risk bulunmamaktadır. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırmadan kaynaklanan herhangi bir zararlanma durumu bulunmamaktadır.

EK 2. Gönüllü Olur Formu (devam)

11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili diyetisyene ulaşabilirsiniz.

İstediginizde Günü 24 Saati Ulaşılabilecek Diyetisyenin Adres ve Telefonları:

Telefon:

E-mail adresi:

12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırma, Vahibe Uluçay Beslenme ve Diyet Danışmanlık Merkezi'ne başvuran gönüllü yetişkinlerden oluşacaktır.

14. KATILIMCIYA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

EK 2. Gönüllü Olur Formu (devam)

6. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Araştırma programını aksatmanız, araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle katılımcı araştırma dışı bırakılabilir. Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER

Araştırma kapsamı dışında uygulanacak bir tedavi bulunmamaktadır.

18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 6 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

EK 2. Gönüllü Olur Formu (devam)

GÖNÜLLÜ		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMACI		İMZASI
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ		İMZASI
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

EK 3. Anket Formu

Farklı Makro Besin Ögesi İçeren Akdeniz Diyetinin Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Üzerindeki Etkinliği

Katılımcı No:

Tarih: .../.../...

Çalışma Grubu: 1. Akdeniz Diyeti 2. Düşük Karbonhidratlı Akdeniz Diyet 3. Düşük Yağlı Akdeniz Diyeti

A. GENEL BİLGİLER

1. Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek

2. Doğum tarihiniz:/...../..... (gün/ay/ yıl)

3. Medeni Durumunuz: 1. Evli 2. Bekâr 3. Dul/Boşanmış

4. Eğitim Durumunuz:

- | | |
|---------------------|---------------------------------|
| 1. Okur-yazar değil | 5. Lise ve dengi mezunu |
| 2. Okur-yazar | 6. Yüksekokul-üniversite mezunu |
| 3. İlkokul mezunu | 7. Yüksek lisans ve üstü |
| 4. Ortaokul mezunu | |

5. Mesleğiniz:

- | | |
|-------------------|---------------|
| 1. Ev hanımı | 5. Emekli |
| 2. Serbest meslek | 6. Öğrenci |
| 3. İşçi | 7. Diğer..... |
| 4. Memur | |

6. Hekim tarafından tanısı konulmuş bir hastalığınız var mı?

1. Evet 2. Hayır

EK 3. Anket Formu (devam)

15. Cevabınız evet ise ne kadar süredir sigara içiyorsunuz? ay/yıl

16. Düzenli olarak egzersiz/spor (haftada 150 dk) yapıyor musunuz?

1. Evet 2. Hayır

17. Cevabınız evet ise egzersiz/spor türünü, sıklığını ve süresini belirtiniz.

Türü/.....saat gün/ hafta

18. Düzenli kullandığınız vitamin/mineral takviyesi var mı?

1. Evet 2. Hayır

19. Cevabınız evet ise takviyenin adını nedir?

20. Daha önce zayıflama veya tıbbi tedavi amaçlı kaç kez diyet yaptınız?

1. Hiç yapmadım
2. 1-3 kez
3. 4-7 kez
4. 8 den fazla
5. Her zaman diyet yapıyorum

21. Cevabınız evet ise beslenme programınız hangi kaynak ile oluşturuldu?

1. Diyetisyen
2. Doktor
3. Arkadaş veya tanıdık birinin programı/önerisi
4. Televizyon, internet, dergi

22. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile ilgili semptom/belirtileriniz var mı?

1. Hayır 2. Evet (.....)

23. Hastanın ultrasonografi ile aldığı grade derecelendirilmesi nedir?

1. Grade 1 2. Grade 2 3. Grade 3

EK 3. Anket Formu (devam)

B. GENEL BESLENME ALIŞKANLIKLARI

24. Günde kaç öğün tüketirsiniz? (..... Ana Ara)

25. Öğün atlar mısınız? 1. Hayır 2. Evet 3. Bazen

26. Cevabınız “evet” veya” bazen” ise genellikle hangi öğünü atlarsınız?

(En sık atladığınız tek bir öğünü işaretleyiniz)

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| 1. Sabah | 4. İkinci (Öğle-akşam arası) |
| 2. Kuşluk (Sabah-öğle arası) | 5. Akşam |
| 3. Öğle | 6. Gece |

27. Öğün atlama nedeniniz nedir?

- | | |
|-----------------------------|--|
| 1. Zaman yetersizliği | 5. Kilo almak istemediği için |
| 2. Canı istemiyor, iştahsız | 6. Alışkanlığı yok |
| 3. Sabahları geç kalkıyor | 7. Sağlık problemleri, rahatsızlık hissi |
| 4. Hazırlanmadığı için | 8. Diğer |

28. Aşağıdaki belirtilen ana öğünlerinizi genellikle nerede tükettiğinizi işaretleyiniz.

Tüketilen yer	Kahvaltı	Öğle yemeği	Akşam yemeği
1. Ev			
2. Fast-food restoran			
3. Lokanta			
4. Yemekhane			
5. Kantin			
6. Diğer			

EK 3. Anket Formu (devam)

29. En çok tükettiğiniz 3 yemek nedir?

- | | |
|--|-------------------------------------|
| 1. Kırmızı et, tavuk, balık | 6. Pilav, makarna, mantı, börek |
| 2. Etli sebze yemekleri | 7. Hamburger tarzı fastfood yiyecek |
| 3. Zeytinyağlı sebze yemekleri | 8. Patates kızartması |
| 4. Etli kuru baklagil yemekleri | 9. Salatalar |
| 5. Zeytinyağlı kuru baklagil yemekleri | |

30. Yemeğinizi ne hızla yersiniz?

- | | | |
|--------------------|--------------------------|-----------------------|
| 1. 15 dakikadan az | 2. 15-30 dakika arasında | 3. 30 dakikadan fazla |
|--------------------|--------------------------|-----------------------|

31. Ne sıklıkla dışarıda yemek yersiniz?

- | | |
|--------------------|--------------------|
| 1. Hiç | 5. İki haftada bir |
| 2. Her gün | 6. Ayda 1 kez |
| 3. Haftada 1-2 kez | 7. Yılda 1-2 kez |
| 4. Haftada 3-4 kez | |

32. Ne sıklıkla cips, çikolata, bisküvi vb. paketli gıda tüketirsiniz?

- | | |
|--------------------|--------------------|
| 1. Hiç | 5. İki haftada bir |
| 2. Her gün | 6. Ayda 1 kez |
| 3. Haftada 1-2 kez | 7. Yılda 1-2 kez |
| 4. Haftada 3-4 kez | |

33. Ne sıklıkla şekerli/asitli içecek tüketirsiniz?

- | | |
|--------------------|--------------------|
| 1. Hiç | 5. İki haftada bir |
| 2. Her gün | 6. Ayda 1 kez |
| 3. Haftada 1-2 kez | 7. Yılda 1-2 kez |
| 4. Haftada 3-4 kez | |

34. Günde kaç bardak ya da litre su içersiniz? (1 su bardağını 200 ml kabul ediniz).

..... Su bardağı veya Litre

EK 3. Anket Formu (devam)

35. Yapay tatlandırıcıları kullanıyor musunuz?

1. Evet 2. Hayır

36. Cevabınız evet ise türünü, sıklığını ve tüketim miktarını belirtiniz.

Türü:..... Miktarı:..... Sıklığı:.....

37. Yemeklerinizde sıklıkla kullandığınız yağ türü nedir?

1. Yumuşak margarin 4. Kuyruk yağı, içyağı 7. Zeytinyağı
2. Katı margarin 5. Ayçiçek yağı 8. Fındık yağı
3. Tereyağı 6. Mısırözü yağı 9. Soya yağı

C. ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER VE VÜCUT KOMPOZİSYON ANALİZİ

	1. Haftanın Başı	8. Haftanın Sonu
Boy uzunluğu (cm)		
Vücut ağırlığı (kg)		
BKİ (kg/m ²)		
Bel çevresi (cm)		
Kalça çevresi (cm)		
Bel/kalça çevresi		
Vücut yağ kütlesi (kg)		
Vücut yağ yüzdesi (%)		
Abdominal yağ kütlesi (kg)		
İç organ yağ derecesi		

EK 3. Anket Formu (devam)

D. BİYOKİMYASAL BULGULAR

Biyokimyasal bulgular	1. Haftanın Başı	8. Haftanın Sonu
Açlık Kan Şekeri		
Açlık İnsülin		
İnsülin Direnci (HOMA-IR)		
Alanin aminotransferaz (ALT)		
Aspartat aminotransferaz (AST)		
Gama glutamil transferaz (GGT)		
Trigliserit		
Toplam Kolesterol		
LDL Kolesterol		
HDL Kolesterol		
Toplam kolesterol/HDL kolesterol		
CRP (C Reaktif Protein)		
Trombosit		
Yağlı Karaciğer İndeksi (FLI)		
Fibrozis-4 skor (FIB-4)		

EK 4. Besin Tüketim Sıklığı Formu

Besinler	Kod	Tüketim		Tüketim Sıklığı							Miktar	
		Evet	Hayır	Her öğün	Her gün	Haftada 1-2 gün	Haftada 3-4 gün	Haftada 5-6 gün	15 günde 1 kere	Ayda 1 kere	Ölçü	Ağırlık
Süt-tam yağlı												
Süt-yarım yağlı												
Süt-light												
Yoğurt-tam yağlı												
Yoğurt-yarım yağlı												
Yoğurt-light												
Probiyotik yoğurt-sade												
Probiyotik yoğurt-meyveli												
Beyaz peynir (koyun, inek, keçi)												
Beyaz peynir-light												
Kaşar peynir (taze, eski)												
Kaşar peynir-light												
Krem peyniri												
Ayran												
Kefir												
Kırmızı et (dana)												
Kırmızı et (kuzu, koyun)												
Tavuk-bütün												
Tavuk, derili												
Tavuk, derisiz												
Hindi, derili												
Hindi, derisiz												
Balık (küçük)												
Balık (büyük)												
Deniz ürünleri												
Dana salam-sosis												
Sucuk												
Sakatatlar												
Fast-food												
Yumurta												
Yağlı tohumlar (ceviz)												
Yağlı tohumlar (fındık, badem, fıstık)												
Ay/kabak çekirdeği												
Çerezler (mısır, kavurğa vb.)												
Kurubaklagiller												

EK 4. Besin Tüketim Sıklığı Formu (devam)

Besinler	Kod	Tüketim		Tüketim Sıklığı							Miktar	
		Evet	Hayır	Her öğün	Her gün	Haftada 1-2 gün	Haftada 3-4 gün	Haftada 5-6 gün	15 günde 1 kere	Ayda 1 kere	Ölçü	Ağırlık
Ekmek, beyaz												
Ekmek, esmer												
Ekmek, tam buğday												
Ekmek, yulaf-çavdar												
Ekmek, kepekli												
Ekmek, mısır												
Bazlama, beyaz/esmer un												
Makarna, erişte												
Pirinç												
Bulgur												
Hamur işleri												
Bisküvi												
Krem peyniri												
Pasta												
Kek												
Yeşil yapraklı sebzeler												
Sarı sebzeler												
Patates												
Domates												
Havuç												
Diğer sebzeler												
Turunçgiller												
Yaz meyveleri												
Diğer (.....)												
Kurutulmuş meyveler												
Zeytin												
Zeytinyağı												
Fındık yağı												
Ayçiçek yağı												
Mısırözü yağı												
Kanola yağı												
Soya yağı												
Diğer (.....)												
Margarin												
Tereyağı												
Şeker, çay												
Şeker, kahve												
Şeker, tatlılar												
Reçel, marmelat												
Bal												
Pekmez												
Çikolata (bitter, sütlü)												

EK 4. Besin Tüketim Sıklığı Formu (devam)

Besinler	Kod	Tüketim		Tüketim Sıklığı						Miktar		
		Evet	Hayır	Her öğün	Her gün	Haftada 1-2 gün	Haftada 3-4 gün	Haftada 5-6 gün	15 günde 1 kere	Ayda 1 kere	Ölçü	Ağırlık
Sütlü tatlılar												
Hamur tatlıları												
Dondurma												
Su												
Siyah çay												
Yeşil çay												
Bitki çayları												
Türk kahvesi												
Nescafe												
Hazır toz kahveler												
Boza, sahlep												
Hazır meyve suları												
Taze meyve suları												
Toz meyve suları												
Taze sebze suları												
Gazlı içecekler												
Enerji içecekleri												
Maden suyu												
Soda												
Alkollü içecekler												
Kahvaltılık gevrekler												
Krema/süt tozu												
Hazır soslar												
Mayonez												
Ketçap												
Et suyu tableti												
Hazır çorbalar												
Dondurulmuş gıdalar												
Konserve gıdalar												
Turşu, salamura												
Patates cipsi												
Patlamış mısır												
Diğer (.....)												

EK 5. Akdeniz Diyeti Bağıllık Ölçeği (MEDAS)

1	Yemeklerde temel yağ olarak zeytinyağı kullanıyor musunuz?	Haftada en az 2 kez salata, sebze, et veya balık yemeklerinde kullanıyorsa 1 puan
2	Günde ne kadar zeytinyağı tüketiyorsunuz? (Kızartmalarda, salatalarda, ev dışında yenilen yemeklerde kullanılanlarda vb.) (1 yemek kaşığı=13.5 g*)	Günde 48 g'dan fazla tüketiyorsa 1 puan
3	Günde kaç porsiyon sebze tüketiyorsunuz? (1 porsiyon= 200 g)	Günde 2 porsiyon ve fazlası tüketiyorsa 1 puan
4	Günde kaç porsiyon meyve (taze sıkılmış meyve suları dahil) tüketiyorsunuz? (Toplam meyve porsiyonu= Total meyve g/80) (Taze meyve suyu porsiyonu= Her 100 ml** için 1 porsiyon)	Günde 3 porsiyon ve üzerinde tüketiyorsa 1 puan
5	Günde kaç porsiyon kırmızı et tüketiyorsunuz?	Günde 100 g altında tüketiyorsa 1 puan
6	Günde kaç porsiyon tereyağı veya margarin tüketiyorsunuz? (1 yemek kaşığı=12 g)	Günde 1 porsiyonun altında tüketiyorsa 1 puan
7	Günde ne kadar şekerli ya da tatlandırılmış içecekler tüketirsiniz? (1 porsiyon=100 ml)	Günde 1 porsiyonun altında tüketiyorsa 1 puan
8	Şarap içer misiniz? Haftada ne kadar tüketiyorsunuz? (1 kadeh= 125 ml)	Haftada 7 kadeh ve fazlası ise 1 puan
9	Haftada kaç porsiyon bakliyat tüketiyorsunuz? (1 porsiyon= 150 g)	Haftada 3 porsiyon ve fazlası ise 1 puan
10	Haftada kaç porsiyon balık / deniz ürünü tüketiyorsunuz? (1 porsiyon = 100-150 g balık veya 4-5 adet veya 200 g kabuklu deniz ürünleri)	Haftada 3 porsiyon ve fazlası ise 1 puan
11	Haftada kaç kez işlenmiş tatlı ya da hamur işi (ev yapımı olmayan) tüketiyorsunuz?	Haftada 3'ten az ise 1 puan
12	Haftada kaç defa fındık (yer fıstığı dahil) tüketiyorsunuz? (1 porsiyon = 30 g)	Haftada 3 porsiyon ve fazlası ise 1 puan
13	Sığır eti, domuz eti, hamburger veya sosis yerine tavuk, hindi veya tavşan eti yemeyi mi tercih edersiniz?	Beyaz et tüketimi, kırmızı et tüketiminden gramaj olarak fazla ise 1 puan
14	Haftada kaç kere haşlanmış sebze, makarna, pilav veya diğer yemeklerinize domates, sarımsak, soğan veya pırasa soslu zeytinyağı kullanırsınız?	Haftada 2 defa ve daha fazla ise 1 puan ver

EK 6. Besin Tüketim Kaydı Formu

1. gün (Hafta içi)

Öğünler	Yiyecekler	İçine Giren Besinler	Ev Ölçüsü	Net Miktar
Kahvaltı				
Kuşluk				
Öğle				
İkinci				
Akşam				
Gece				

EK 6. Besin Tüketim Kaydı Formu (devam)

2. gün (Hafta içi)

Öğünler	Yiyecekler	İçine Giren Besinler	Ev Ölçüsü	Net Miktar
Kahvaltı				
Kuşluk				
Öğle				
İkinci				
Akşam				
Gece				

EK 6. Besin Tüketim Kaydı Formu (devam)

3. gün (Hafta sonu)

Öğünler	Yiyecekler	İçine Giren Besinler	Ev Ölçüsü	Net Miktar
Kahvaltı				
Kuşluk				
Öğle				
İkinci				
Akşam				
Gece				

EK 7. Fiziksel Aktivite Kaydı Formu

24 Saatlik Fiziksel Aktivite Düzeyinin Saptanması Formu

Aktivite türü	Aktivite Faktörü	Süre		Toplam Süre x Aktivite faktörü
		Saat	Dakika	
Dinlenme (Uyku, uzanma)	1			
Çok Hafif Aktivite (Oturarak çalışma; boya, araba kullanma, dikiş, örgü, laboratuvar, ütü, yemek yapma, masa başı oyun, müzik aleti çalma, TV seyretme)	1.5			
Hafif Aktivite (Yavaş yürüme, marangoz işleri, lokanta işleri, ev temizliği, çocuk bakımı, golf, yelken, masa tenisi)	2.5			
Orta aktivite (Hızlı yürüme, tarla işleri, yük taşıma, bisiklete binme, kayak, tenis, dans)	5			
Ağır aktivite (Yokuş yukarı yük taşıma, elle yorucu kazma işi, basketbol, tırmanma, futbol, inşaat işçiliği)	7			
Toplam		24	1440	

9 ÖZGEÇMİŞ





