



## DERLEME

# Akdeniz diyeti ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Atilla BEKTAŞ<sup>1</sup> , Meltem ULUSOY<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Özel Ankara Cerrahi Tıp Merkezi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Bölümü Uygulamalı Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara,

### ÖZET

1950'li yıllardan 1960'ların başlarına kadar süren dönemdeki Akdeniz yaşam tarzı ve beslenme şekli "Akdeniz diyeti" olarak tanımlanmaktadır. Bu diyetin temel yönleri, yüksek miktarda zeytinyağı, baklagiller, tam tahıllar, meyve ve sebzeler; orta ile yüksek miktarda balık ve orta düzeyde kümes hayvanı, süt ürünleri tüketimleriyle birlikte fiziksel ve sosyal aktivitelerin birleştirilmesidir. Genellikle az miktarda et ve tatlı tüketimi içermektedir Akdeniz diyeti'nin kişide sağlıklı olma halini artırdığını; obeziteyi, kalp-damar hastalığını, diyabeti, nörodejeneratif hastalıkları ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığını (NAYKH) azalttığını göstermektedir. Böylece Akdeniz diyeti uygulayan kişilerde, kronik hastalıklar, birçok kanser türlerini ile bu hastalıklara bağlı ölümler azalmaktadır. Bununla beraber Akdeniz bölgesinde yaşayan nüfus bugün geleneksel beslenme alışkanlıklarını terk edip, batı tipi beslenme tarzına geçmektedir. Bu da NAYKH ve diğer kronik hastalıklar için risk yaratmaktadır. NAYKH, dünyadaki en yaygın karaciğer hastalıklarından biri olup, benign bir seyir izleyebileceği gibi kronik karaciğer hastalığı, siroz veya karaciğer kanserine ilerleme riski de taşıyan önemli bir sağlık sorunudur. NAYKH tedavisinde diyet ve yaşam tarzı değişikliğinin önemi büyüktür. Bu bağlamda Akdeniz diyeti gibi sağlıklı bir beslenme paterni uygulaması, NAYKH gibi metabolik bozuklukların önlenmesi ve iyileştirilmesinde önemli rol oynamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Akdeniz diyeti, Karaciğer sirozu, Beslenme ve metabolizma hastalıkları

### ABSTRACT

#### Mediterranean diet and non-alkoholic fatty liver disease

The Mediterranean lifestyle and diet from the 1950s to the early 1960s is defined as the "Mediterranean diet". The principal aspects of this diet include high consumption of olive oil, legumes, whole grains, fruits, and vegetables; moderate to high consumption of fish; moderate consumption of poultry and dairy products coupled with physical and social activities. The diet usually also includes low consumption of meat and dessert. Mediterranean diet promotes a healthy life style by reducing obesity, cardiovascular diseases, diabetes, neurodegenerative diseases and non-alkoholic fatty liver disease (NAFLD). Thus, chronic diseases, many types of cancer and deaths related to these diseases are reduced in people who follow the Mediterranean diet. However, as the population living in the Mediterranean region today abandons their traditional eating habits and adopts a Western type of diet, they will be at increased risk of catching NAFLD and other chronic diseases. NAFLD is one of the most common liver diseases in the world, and poses an important health problem that can follow either a benign course, or progress to chronic liver disease, cirrhosis or liver cancer. An evidence-based medicine with proven efficacy is not yet present in the specific treatment for NAFLD. The change in diet and life style is of great importance in NAFLD treatment. In relation to this, a healthy diet practice such as the Mediterranean diet could play a fundamental role in the prevention and healing of metabolic disorders such as NAFLD.

**Keywords:** Non-alkoholic Fatty Liver Disease, Mediterranean diet, Liver Cirrhosis, Nutritional and Metabolic Diseases

**Atf için:** Bektas A, Ulusoy M. Akdeniz diyeti ve non alkolik yağlı karaciğer hastalığı. Troia Med J 2024;5(1):22-30. DOI: 10.55665/troiamedj.1363991

**Sorumlu yazar:** Atilla BEKTAŞ

**Adres:** Özel Ankara Cerrahi Tıp Merkezi Aşağı Öveçler, 1332. Sk. No:15, 06460 Çankaya/Ankara

**E-posta:** atillabektas2000@yahoo.com

**Telefon:** +90 5058745426

**Geliş tarihi:** 21.09.2023, **Kabul tarihi:** 21.12.2023



Bu eser Creative Commons Atıfı-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.  
© Author(s)-available online at [dergipark.org.tr/en/pub/troiamedj/writing-rules](http://dergipark.org.tr/en/pub/troiamedj/writing-rules)

## GİRİŞ

Akdeniz havzasında en az 16 ülke yer almaktadır. 1950'li yıllardan 1960'ların başlarına kadar süren dönemdeki Akdeniz yaşam tarzı ve beslenme şekli "Akdeniz diyeti" olarak tanımlanmaktadır. Güney İtalya, Yunanistan, İspanya ve Girit Adası'nda bu diyet tipik olarak uygulanmakla beraber; ülkeler ve bölgeler göre heterojenite gösterir [1, 2, 3]. Ülkemizde de Ege Bölgesi'nin beslenme alışkanlıkları geleneksel Akdeniz diyetiyle benzer özellikler taşımaktadır.

Akdeniz diyetinin kökeni, 5000 yıl kadar öncesinden "Bereketli hilal" bölgesinden köken almış olup, Akdeniz havzasına yayılırken sosyo-kültürel yapı, dini inanışlar ve diğer bölgelerdeki habitattan etkilenerek, karşılıklı değiş tokuşlar yaşanmıştır. İlk olarak 1960'larda Minnesota Üniversitesi'nden Ancel Keys tarafından Akdeniz diyetinin sağlık üzerine faydaları "Yedi Ülke Çalışması" ile ortaya konmuştur [2, 3]. UNESCO 2013 yılında Akdeniz diyetini "İnsanlığın Somut Olmayan Kültürel Mirası" olarak niteledi. Bu diyet kapsamında UNESCO'nun hazırladığı listede Kıbrıs, Hırvatistan, İspanya, Yunanistan, İtalya, Fas ve Portekiz bulunmaktadır [4].

Yapılan bilimsel çalışmalar, Akdeniz diyeti'nin kişide sağlıklı olma halini artırdığını; obeziteyi, kalp-damar hastalığını, diyabeti, nörodejeneratif hastalıkları ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığını (NAYKH) azalttığını göstermektedir. Böylece Akdeniz diyeti uygulayan kişilerde, kronik hastalıklar ve birçok kanser türleri ile bu hastalıklara bağlı ölümler azaltılmaktadır [5].

Bununla beraber Akdeniz bölgesinde yaşayan nüfus, bugün geleneksel beslenme alışkanlıklarını terk edip, batı tipi beslenme tarzına geçmektedir. Bu da NAYKH ve diğer kronik hastalıklar için risk yaratmaktadır [3].

## AKDENİZ BESLENME PİRAMİDİ

Akdeniz diyetinde; günlük olarak meyve, sebze, tam tahıl, bakliyat, sert kabuklu kuruyemişler, bol zeytin ve zeytinyağı tüketimi yer almaktadır. Ayrıca haftada 2-4 kez süt ve süt ürünleri, yumurta, kanatlı, balık ve deniz ürünleri (karides, istiridye vb), tüketilmektedir. Akdeniz diyeti az miktarda kırmızı et ve tatlı tüketimi içermektedir. Bu diyetle su tüketimi oldukça önemlidir. Yemeklerin ayaküstü ve hızlıca atıştırılması yerine, yemek sofralarında aile ve dostlarla birlikte yenilmesi tavsiye edilmektedir. Akdeniz diyetinde, sınırlı düzeyde az miktarda kırmızı şarap tüketimine izin verilir. Ayrıca, günlük yapılan egzersizler (yürüyüş, bisiklete binme ya da basketbol, voleybol, dans) bu diyetin önemli parçalarındandır (Şekil 1) [6, 7, 8]

## NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI (NAYKH) FİZYOPATOLOJİSİ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), Batı toplumlarının %17-46'sını etkilemektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında, organ ağırlığının %5'ini aşan yağ birikimi mevcuttur. NAYKH; fazla alkol tüketimi, otoimmün, infeksiyöz veya başka bir etiyolojik faktörün belirlenmediği durumda ortaya çıkmaktadır [9, 10].



Şekil 1. Akdeniz diyet piramidi

NAYKH etiolojisinde, diabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik ve konjenital nedenler, çevresel faktörler ve bazı ilaçlar yer almaktadır. Etiyolojide en önemli faktör, insülin direncidir. İnsülin direncinde ise genetik yatkınlık, enerji alımında artış, obezite (özellikle santral) ve sedanter yaşam en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır [10, 11].

NAYKH çoğu kez benign bir durumdur. Ancak NAYKH'da steatozla birlikte hücrel hasar, inflamasyon ve bazen de fibrozisin bulunması alkol dışı steatohepatit (NASH) olarak adlandırılır. NAYKH basit steatozdan, NASH bazen de siroza ve karaciğer kanserine kadar ilerleyen tablolara neden olabilmektedir [10, 12].

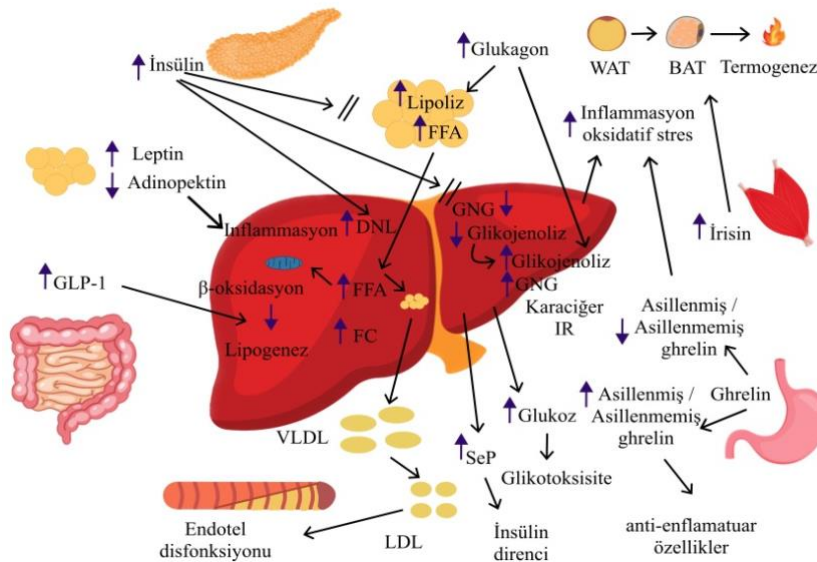
Yağlı karaciğer, metabolik sendromun hepatik komponentidir. Lipid birikimi, insülin direnci ve inflamasyon gibi metabolik bozukluklar NAYKH patogenezinde rol oynamaktadır. Hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık hücreleri, insülin direnci ve NASH gelişimine aracılık etmektedir. Aşırı hepatik lipid birikimi, makrofaj/Kupffer hücrelerini aktive ederek insülin direncini şiddetlendirmesi yanında, hepatik inflamasyon ve fibrojenizi artırmaktadır. Oksidatif strese NASH'in ilerlemesine katkıda bulunan faktörlerdendir [13].

Normalde insülin, karaciğerde anabolik metabolizmayı teşvik ederek glukoz tüketimini artırır ve lipid sentezini sağlar. Ancak insülin direnci olan bireylerde karaciğer glukoz üretimini engelleyemez ve paradoksal olarak karaciğer lipid sentezi artar, bu da hiperglisemi ve hipertrigliseridemiye yol açar [14]. Sistemik insülin direnci, adiponektin düzeylerini azaltırken leptin konsantrasyonlarını artırır. Diğer taraftan dolaşımdaki insülin seviyeleri yüksek olsa

bile, yağ dokusu lipoliz baskılanmaz ve plazma serbest yağ asidi konsantrasyonu artar [15]. Dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin (SYA) artmış seviyeleri periferik insülin direncine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, SYA'lar toll benzeri reseptör 4 (TLR 4) için ligand olarak hizmet ederek ve sitokin üretimini indükleyerek inflamasyona katkıda bulunabilir, böylelikle NAYKH'ye oluşumuna ya da şiddetlenmesine katkıda bulunmaktadır [16].

NAYKH hastalarında artmış glukagon seviyeleri bildirilmiştir. Değişmiş insülin/glukagon oranı, karaciğerde lipojeniz (DNL), glikogenoliz ve glukoneogenezin teşvik eder ve böylece karaciğer glukoz üretimini ve karaciğer insülin direncini artırır. Gastrointestinal sistem tarafından salgılanan birkaç hormon, glukoz/lipid metabolizmasını, gıda alımını düzenler ve böylece NAYKH'nin gelişiminde rol oynayabilir [15, 17].

NAYKH'li bireylerin karaciğerinde bozulmuş Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) salınımı ve azalmış GLP-1 reseptör düzeyleri bildirilmiştir, bu da karaciğer glukoz ve lipid metabolizmasını daha da bozar. Ghrelin iştahı ve insülin salınımını düzenler ve artmış açilli/deaçile ghrelin oranı anti-inflamatuvar özellikler sergiler. Karaciğer, ateroskleroz oluşturan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partiküllerinin üretimini artırarak insülin direncini daha da artıran Selenoprotein P (SeP) dahil birkaç hepatokin salgılar ve oksidatif strese teşvik eder. Adipöz dokular, inflamasyonu düzenleme, yağ asidi oksidasyonu ve enerji harcanması, insülin direnci ve insülin salınımıyla ilişkili olan leptin ve adiponektin gibi adipokinler salgılar [13, 16, 15] (Şekil 2).



**Şekil 2:** NAYKH Patogenezi (BAT: Kahverengi yağ dokusu, WAT: Beyaz yağ dokusu, SeP: Selenoprotein P, FFA: Serbest yağ asidi, DNL: De novo lipogenesis, FC: Serbest kolesterol, GNG: Glikojenezis, GLP-1: Glukagon benzeri peptid 1) Bu resim, Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, ve diğerleri tarafından yazılan 'Pathophysiology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease' başlıklı makaleden alınmıştır (Int J Mol Sci, 2016; 17(12): 2082-2108). Bu çalışma Creative Commons Attribution (CC BY) lisansı altında yayınlanmıştır.

Bağırsak mikrobiyaya dengesinin bozulduğu durum olarak tanımlanan disbiyozisde, patojen bakterilerce üretilen trimetilamin N-oksit (TMAO) ve bakteri hücre duvarındaki lipopolisakkaritler (LPS) karaciğerde yağ birikimi sürecine katkı sağlamaktadır [18, 19].

Sonuç olarak; patogeneizde “çoklu paralel vuruş” (Multiple hit-hypothesis/multiple parallel-hit model) modeli rol oynamaktadır. Ancak patogeneizde halen açıklanmaya muhtaç noktalar vardır. Bununla beraber, NAYKH oluşumunda yer alan mekanizmalar ve NASH sonrada siroza kadar ilerlemede; bireyin hem metabolik profili hem de genetik yatkınlığının önemli rol oynadığını söylemek mümkündür [19, 20, 21].

### **AKDENİZ DİYETİ'NİN, NAYKH OLUŞUMUNUN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİNDEKİ YERİ**

Akdeniz diyeti gibi sağlıklı bir beslenme paterni uygulaması, NAYKH gibi metabolik bozuklukların önlenmesi ve iyileştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bunun nedeni Akdeniz diyetinin; düşük-orta glisemik indeksli karbonhidrat içermesi (özellikle tam tahıl) yanı sıra; mikro besin (A, C, D, E ve mineraller), fitokimyasal, Omega 3 (n-3 PUFA), Omega 9 (n-9 MUFA), diyet lifi, prebiyotik, probiyotik açısından zengin olmasından kaynaklanmaktadır [20, 22].

Aksine “Batı tipi beslenme” (Western diet) ile fazla tüketilen; sature yağlar, trans yağlar, yüksek glisemik indeksli karbonhidratlar, fruktoz gibi basit şekerler ve hayvansal proteinler (kırmızı et ve işlenmiş et ürünleri) ise metabolizmayı olumsuz etkiler, total ve visseral yağ kitlesini artırmaktadır. Dolayısıyla bu tür beslenme NAYKH oluşumuna zemin hazırlamaktadır [22, 23].

Fizyopatoloji bölümünde de değinildiği gibi; obezite ve insülin direncinin varlığı, SYA'lerinin karaciğerde birikimine yol açar, daha sonra hepatik yağ asidi oksidasyonunda artış, hepatoselüler yaralanmaya neden olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi ile sonuçlanmaktadır. Durumun kronik hale gelmesi nihayetinde fibrojenez ve hastalığın siroz aşamasına kadar ilerlemesine yol açabilmektedir [20].

Bu noktada, beslenme ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri, NAYKH'yi önlemek ve yönetmek için önemli anahtar faktörleri temsil etmektedir. Keza NAYKH için özgün tedavide, kanıta dayalı olarak etkinliği gösterilmiş bir ilaç henüz mevcut değildir. Bununla birlikte NAYKH oluşumunda önemli rol oynayan “düşük dereceli inflamasyon” Akdeniz diyet tarzında beslenme ile azaltılabilmektedir [10, 20].

Literatürde, Akdeniz tarzı yaşam ya da beslenmenin, NAYKH gelişimini ve ilerlemesini azalttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. PubMed veri tabanında Akdeniz diyeti ile NAYKH ilişkisini araştıran toplam 280 adet makale bulunmaktadır. PubMed'de son beş yılda yapılan 25 klinik randomize araştırma bulunmaktadır. Bunlardan en önemli 9 tanesi Tablo 1'de yer almaktadır.

Framingham Heart Study ve The European Association for the Study of the Liver (EASL) rehberi NAYKH'da Akdeniz diyetinin faydasına vurgular.

Framingham Heart Study sonuçlarında; Akdeniz diyet skoru ile uyumlu olarak, karaciğerde yağ birikimi ve NAYKH başlama riski daha az bulunmuştur. Araştırmacılar, diyetin özellikle NAYKH için yüksek genetik risk taşıyanlar için önemli olduğunu bildirmişlerdir. MEDINA denemesinde, NAYKH kohortunda, Akdeniz diyetinin kilo kaybından bağımsız olarak karaciğer yağı ve insülin hassasiyetinde anlamlı yarar sağladığı ve bu değişikliklerin 12 ay devam ettiği bildirilmiştir [33].

2019'da The European Association for the Study of the Liver (EASL) rehberinde NAYKH'da Akdeniz diyetini önerilmektedir. NAYKH'da Akdeniz diyeti bileşenlerinin hastalığın tedavisinde fayda sağladığı belirtilmiştir. NAYKH tedavisinde kilo kaybı olmadan bile karaciğer yağını azaltabilen, kardiyovasküler hastalık ve diyabette fayda sağlayan Akdeniz diyetine vurgu yapılmıştır [34].

### **TARTIŞMA**

NAYKH'da Akdeniz diyeti uygulamasının faydalarını ortaya koyan araştırmalardan belli başlılarına göz attığımızda aşağıdaki sonuçlara ulaşmaktayız.

Kontogianni ve arkadaşları (2014), yaptıkları çalışmada ise Yunanistan'da 73 NAYKH'li hastada, Akdeniz diyetine uyum ve NAYKH varlığı ve şiddeti arasındaki ilişki araştırmışlardır. Hastalarda demografik ve antropometrik değerlendirmeler, çeşitli biyokimyasal ve inflamatuvar markerlar incelenmiştir. 58 hastada transient elastografi ile karaciğer sertliği ve 34 hastada karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Kontrol grubuna ise 58 sağlıklı hasta alınmıştır. Akdeniz diyetine uyum; alanin aminotransferaz (ALT) (p= 0,03), insülin düzeyi (p=0,001), insülin rezistans indeksi (p= 0,005) ve steatoz şiddeti (p=0,006) ile negatif korele, serum adiponektin düzeyi ile pozitif korele (p= 0,04) bulunmuştur. NASH'li hastalar, basit yağlı karaciğer hastalarına göre, Akdeniz diyetine daha az uyum göstermişlerdir (29,3±3,2 vs. 34,1±4,4, p=0,004). Cinsiyet ve abdominal yağ düzeyi ayarlandıktan sonra, lojistik regresyon analizinde, Akdeniz Diyeti (MedDiet) Skorunda bir ünitelik artış, NASH oranını %36 azaltmıştır (odds oranı: 0,64, 95% güven aralığı: 0,45-0,92). Hasta ve kontrol grubu arasında, MedDiet Skoru farklılık göstermemiştir. Yapılan bu çalışmanın sonucunda; Akdeniz diyetine daha yüksek uyumun, NAYKH ihtimalini azaltmadığı fakat insülin direncinin daha az ve karaciğer hastalığının daha az şiddetli olduğu yorumu yapılmıştır [35].

Trovato ve arkadaşlarının (2015), İtalya'da yaptıkları bir çalışmada; non-diabetik, yaşları 50,13±13,68, VKİ 31,01±5,18 kg/m<sup>2</sup> olan, ultrasonografi ile NAYKH tanısı konulan, 90 hastaya (Kadın=46, Erkek=44), Akdeniz diyeti uygulamışlardır. Hastalar 6 ay boyunca izlenmiştir. USG kontrolleri; diyetin 1. ayı, 3. ayı ve 6. ayı sonunda yapılmıştır. Çalışmada ultrasonografi olarak, yağlanmada anlamlı azalma 6. ayın sonunda

**Tablo 1.** Akdeniz diyeti ile NAYKH ilişkisini inceleyen önemli klinik araştırmalar

Makale Adı	Makalenin Konusu	Sonuç	Yıl	Referans
Adherence to Mediterranean Diet and NAFLD in Patients with Metabolic Syndrome: The FLIPAN Study	Metabolik Sendrom (MetS) hastalarında yaşam tarzı müdahalesi sonrası Akdeniz diyetine uyumunun non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) üzerindeki etkisini değerlendirmektir.	Çalışmanın sonucunda, Akdeniz diyetine yüksek uyum gösteren bireylerin, vücut kitle indeksi (BMI), vücut ağırlığı, bel çevresi (WC), sistolik kan basıncı (SBP), diyastolik kan basıncı (DBP) ve karaciğer içi yağ içeriği (IFC) gibi MetS özelliklerinin daha iyi durumda olduğu ve IFC değerlerinin daha iyi olduğu gözlenmiştir.	2022	[24]
Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial	Yeşil-Mediterran (MED) diyetinin, özellikle kırmızı/işlenmiş etlerin sınırlı olduğu ve yeşil bitkiler ile polifenollerle zenginleştirilmiş bir versiyonunun non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) üzerindeki etkinliğini incelemektir. Bu etki intrahepatik yağ (IHF) kaybı ile yansıtılmıştır.	Yeşil-MED diyetini uygulayan katılımcıların diğer sağlıklı beslenme stratejilerine göre daha fazla IHF kaybı yaşadığını ve NAFLD prevalansının yarı yarıya azaldığını göstermektedir. Bu, özellikle kırmızı/ işlenmiş et tüketiminin azaltılması ve yeşil çay, ceviz gibi yeşil bitki proteini/polifenol kaynaklarının artırılmasıyla elde edilmiştir.	2021	[25]
Impact of a Mediterranean diet on hepatic and metabolic outcomes in non-alcoholic fatty liver disease: The MEDINA randomised controlled trial	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) hastalarında Akdeniz diyeti (MedDiet) ile düşük yağlı diyet (LFD) arasında karaciğer içi yağ (IHL) azalmasını proton manyetik rezonans spektroskopisi ile karşılaştırmaktır. İkincil sonuçlar arasında homeostatik modelleme değerlendirmesi (HOMA-IR) ile insülin direnci, biyoelektrik empedans analizi (BIA) ile visseral yağ, karaciğer sertlik ölçümü (LSM) ve diğer metabolik sonuçlar yer almaktadır.	MedDiet ve LFD arasında NAFLD hastalarında karaciğer ve metabolik sonuçlarda farklılık olmadığını göstermektedir. Ancak LFD, IHL ve insülin direnci üzerinde olumlu etkiler göstermiştir. Bu nedenle, bu çalışma, serbest yaşayan yetişkinlerde NAFLD için beslenme müdahalelerinin sağlanmasının zorluğuna dikkat çekmektedir.	2022	[26]
Physical Activity and Low Glycemic Index Mediterranean Diet: Main and Modification Effects on NAFLD Score. Results from a Randomized Clinical Trial	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) puanını değerlendirmek ve bu hastalığın skorunu düşürmeye yönelik iki farklı fiziksel aktivite programının (PA), Low Glycemic Index Mediterranean Diet (LGIMD) diyetinin ve bunların birleşik etkisinin değerlendirilmesidir.	Akdeniz diyeti (LGIMD) NAFLD skorunu düşürmede etkili bir diyet stratejisi olarak görülmektedir, ancak bu etki PA1 veya PA2 gibi fiziksel aktivite programları ile birleştirildiğinde daha etkili hale gelmektedir. Sonuçlar, Akdeniz diyetinin NAFLD'nin tedavisine olumlu katkı sağlayabileceğini göstermektedir, özellikle fiziksel aktivite ile birleştirildiğinde.	2020	[27]

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	Kilo fazlalığı veya obeziteye sahip NAFLD hastalarında iki farklı kişiselleştirilmiş enerji sınırlı diyetin, 6 aylık takip sonrasında karaciğer durumu üzerindeki etkilerini değerlendirmektedir.	Çoklu regresyon modelleri, kilo kaybı, Akdeniz Diyeti'ne (MedDiet) uyum ve karaciğer yağ içeriğinin azalması arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir ve 6 ay sonra karaciğer yağ içeriğinin %40.9'luk değişkenliğini tahmin etmektedir. Ayrıca, diyetin antioksidan kapasitesi, karaciğer yağ içeriği ile ters ilişkilendirilmiştir. MedDiet'e daha yüksek uyum gösteren katılımcılar, vücut ağırlığı, toplam yağ kütlesi ve karaciğer yağı üzerinde daha büyük bir azalma göstermiştir.	2019	[28]
A Mediterranean Diet Rich in Extra-Virgin Olive Oil Is Associated with a Reduced Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Older Individuals at High Cardiovascular Risk	Karaciğer steatozisinin üç farklı diyetle ilişkisini araştırmaktır: bir Mediteren diyet (MedDiet) + ekstra sızma zeytinyağı (EVOO), MedDiet + fındık veya bir kontrol diyet.	EVOO ile desteklenmiş bir enerji sınırlaması olmayan MedDiet'in, yüksek kardiyovasküler risk taşıyan yaşlı bireylerde karaciğer steatozisinin prevalansını azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, MedDiet'in NAFLD yönetiminde olumlu bir rol oynayabileceğini işaret etmektedir.	2019	[29]
Lifestyle Modification: Evaluation of the Effects of Physical Activity and Low-Glycemic-Index Mediterranean Diet on Fibrosis Score	Orta ve şiddetli NAFLD derecesine sahip bireylerde iki farklı fiziksel aktivite (FA) programının, Düşük Glikemik İndeksli Akdeniz Diyeti (LGIMD) veya bunların birleşik etkisinin karaciğer fibrozis parametreleri üzerindeki ana etkisini değerlendirmektedir.	LGIMD ve LGIMD + Aerobik Fiziksel Aktivite ile LGIMD + Aerobik ve Direnç Fiziksel Aktivite tedavilerinin karaciğer fibrozis skorunu azalttığını göstermektedir. Ancak, doğrudan Akdeniz diyetinin etkileri ile ilgili daha fazla ayrıntı verilmemiştir. Bu sonuçlar, bu diyet ve fiziksel aktivitenin birleştirilmiş etkilerinin NAFLD yönetiminde olumlu olabileceğini işaret etmektedir.	2023	[30]
Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A Randomized Controlled Trial	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan bireyler üzerinde, kilo kaybına bakılmaksızın iki farklı diyetin (Akdeniz diyeti ve düşük yağlı diyet) etkilerini incelemektedir.	Akdeniz diyeti ve düşük yağlı diyetin her ikisi de NAFLD'li bireylerde karaciğerdeki yağlanmayı benzer şekilde azaltmıştır. Yani, bu çalışma sonuçlarına göre Akdeniz diyeti, NAFLD'ye etkiler açısından düşük yağlı diyetle benzer sonuçlar vermektedir.	2018	[31]
Effects of two personalized dietary strategies during a 2-year intervention in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized trial	NAFLD'li fazla kilolu/obez bireylerde iki kişiselleştirilmiş enerji kısıtlayıcı diyet stratejisinin uzun vadeli etkilerini değerlendirmektedir. Bu etkiler, kilo kaybı, metabolik ve karaciğer sonuçları üzerinde incelenmiştir.	American Heart Association (AHA) ve Fatty Liver in Obesity (FLiO) diyetleri, 2 yıl süren bir izlemde, fazla kilolu/obez ve NAFLD'li katılımcıların vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu, metabolik ve karaciğer durumunu olumlu bir şekilde iyileştirebilmiştir. Bu bulgular, her iki stratejinin de NAFLD yönetimi için uygun alternatifler olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, FLiO stratejisi, metabolik ve karaciğer parametrelerinde daha kalıcı faydalar sunabilir.	2021	[32]

gözlemişler ve bu azalmanın vücut kitle indeksinden bağımsız olduğu bulunmuştur [36].

Gelli ve arkadaşlarının (2017), İtalya'da yaptıkları bir başka çalışmada; Akdeniz diyetinin ve egzersizin; NAYKH'nin şiddeti, kilo kaybı, metabolik ve antropometrik indeksler ve karaciğer enzimlerine etkisini incelemişlerdir. NAYKH'li 46 yetişkin hasta, 6 ay süre ile Akdeniz diyeti uygulanmıştır. Çalışmada hastalar, fiziksel aktivitede bulunmaları konusunda motive edilmişlerdir. Günlük yürüyüş sürelerini artırmaları, otobüsten 1 durak önce inmeleri, bisiklet kullanmaları veya ev egzersizleri yapmaları önerilmiştir. Araştırmada önerilen fiziksel aktivite haftada ortalama 3 saat olmuştur. Diyet başlangıcında; 35'i fazla kilolu (VKİ >25 kg/m<sup>2</sup>), 11'i normal kiloda iken, diyet sonunda, fazla kilolu hastaların 7'si normal kiloya inmiş, 12'si %7 oranında kilo verdiği gözlenmiştir. Bel çevresi, bel/kalça oranı azalmıştır. Tüm hastalarda; aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve gama glutamil transferaz (GGT) değerleri anlamlı olarak azaldığı, özellikle ALT daha fazla azaldığı saptanmıştır. Çalışmada, toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol, trigliserit, açlık kan şekeri (AKŞ), insülin hassasiyet testleri; başlangıç değerine göre anlamlı düzelmeye göstermiştir. Ultrasonografide; steatoz derecesi 2 veya daha yüksek olan hastaların yüzdesi % 93'ten % 48'e düştü ve 9 hastada (% 20) steatoz düzeldiği saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda; NAYKH'de, uygulanan diyet ve yaşam stili ile karaciğer yağlanma şiddeti, kilo verme ve antropometrik indekslerin, kan yağları ve karaciğer enzimleri ile birlikte normale döndüğü görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada birçok değer 3. ayın sonunda anlamlı düzelmeye olduğu görülmüştür [37].

Baratta ve arkadaşları (2017), yaptıkları bir çalışmada; NAYKH'li hastalarda, Akdeniz diyetine uyumluluğun, klinik ve laboratuvar testlerine etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya; ayaktan izlenen, bir veya birden fazla kardiyovasküler risk faktörü pozitif; tip 2 diyabetes mellitus, arteriyel hipertansiyon, kilo fazlası/obezite ve dislipidemisi olan 584 hasta alınmıştır. Karaciğerde yağlanma USG ile değerlendirilmiştir. Akdeniz diyetine uyumluluk, 9 diyet faktörü dikkate alınarak, düşük, orta ve yüksek olarak derecelendirilmiştir. İnsülin direnci, (HOMA-IR  $\geq$  3,8) olması ile olarak tanımlanmıştır. Hastaların yaşının; 56,2 $\pm$ 12,4 yıl ve %38,2'sinin kadın olduğu belirtilmiştir. Karaciğerde yağlanma, hastaların %82,7'sinde belirlenmiştir. Yağlanma sıklığı, diyete uyumu yüksek hastalarda, uyumluluğu düşük olan hastalara göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur (%71,4'e karşılık %96,5, p <0,001). Çalışmada; Akdeniz diyetine yüksek uyumlu hastalarda, düşük uyumlu hastalara göre, ALT düzeyi, insülin direnci ve bel çevresi, istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı düşük bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada

Akdeniz diyetinin, NAYKH sıklığını ve insülin direncini azalttığı gözlenmiştir [38].

Katsagoni ve arkadaşları (2018), Yunanistan'da yaptıkları bir çalışmada; 63 fazla kilolu/obez hasta, 6 ay süreli, randomize kontrollü çalışmaya almışlardır. Çalışmada karaciğer USG ile değerlendirilmiştir. Hastalar; kontrol grubu, Akdeniz diyet grubu, Akdeniz yaşam stili grubu olarak 3 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna sağlıklı yaşam stili ile ilgili yazılı bilgi verilmiştir. Akdeniz yaşam stili grubuna fiziksel aktivitelerini artırmaları ve uyku alışkanlıklarını düzeltmeleri için yol gösterilmiştir. Altı ay sonunda; çalışmayı hastaların %88,8'i tamamlamıştır. Bu çalışmada hem Akdeniz diyeti, hem Akdeniz yaşam stili grubunda, kontrol grubuna göre, kilo kaybının daha fazla olduğu bulunmuştur (p<0.05). Akdeniz yaşam stili grubunda; ALT normalleşmesi (p=0.009) ve karaciğerin sertliği (p=0.004), kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Çalışma sonucunda Akdeniz yaşam stili, kilo kaybı ile birlikte, NAYKH'da tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir [39].

Plauth ve arkadaşlarının (2019), yaptıkları çalışmada girişimsel 7 ve gözleme dayalı 5 araştırma; Akdeniz diyetinin, kilo verme, insülin hassasiyetinde artma, NAYKH ve fibrozisde azalma sağlandığını göstermiştir. NAYKH'nin önlenmesinde net etkisi gösterilememiştir [40].

Yapılan çalışmalar, Akdeniz diyetinin, kardiyovasküler hastalık (KVH) ve diyabet riskini azalttığını desteklemiştir. İnsülin direnci ve obezite, NAYKH'de de etiyolojik faktördür. Akdeniz diyetine tam uyulması, NAYKH gelişme olasılığını ortadan kaldırmamakla birlikte, NAYKH'li hastalarda, insülin direncinin daha düşük ve karaciğer hastalığının daha az şiddetli olduğu gözlenmiştir. NAYKH hastalarında, rutin diyetle karşılaştırıldığında; kilo kaybı olmasa bile, karaciğer yağlanması azalmakta, insülin direnci olan hastalarda insüline hassasiyet artmaktadır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulgularına göre, ansature yağdan zengin ve karbonhidratı düşük bu diyetle, düşük yağlı diyet karşılaştırıldığında, ektopik yağ depolarının; karaciğer, kalp ve pankreastaki yağın mobilize olduğu gösterilmiştir.

Akhloghi ve arkadaşlarının (2020) yayınladıkları bir meta-analizde; literatürdeki NAYKH ve Akdeniz diyeti ilişkisini inceleyen gözlemsel ve klinik çalışmalar, yayın dili ve tarihi kısıtlaması yapılmadan taranmıştır. Meta-analize; vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, kan basıncı, trigliserit, kolesterol fraksiyonları, glukoz, insülin, insülin direnci ve karaciğer transaminaz değerleri açısından araştırılan çalışmalar dahil edilmiştir. Yedi gözlem raporu ve 6 klinik çalışma dahil edilme kriterlerini karşılayıp ve meta-analize girmiştir. Akdeniz diyeti uygulaması NAYKH'nin en önemli risk faktörlerinden; VKİ, serum trigliseritler ve insülin direncinde iyileşme yolu ile fayda sağladığı sonucuna varılmıştır [41].

18 aylık bir randomize klinik çalışmada, abdominal obezite/dislipidemisi olan 294 katılımcı üç gruba

ayrıldı. İlk gruptaki katılımcılara fiziksel aktivitelerini artırma konusunda rehberlik yapıldı ve sağlıklı bir beslenme planı ile ilgili temel bilgiler verildi. Aynı bilgiler ikinci gruba da verildi; bu gruba ayrıca kalorisiz düşük, basit karbonhidratlar açısından fakir, sebzeler açısından zengin, kırmızı etin daha az, kümes hayvanları ve balığın daha fazla yer aldığı geleneksel bir Akdeniz diyeti uygulandı. Üçüncü gruba ise ikinci gruba verilen önerilere ek olarak yeşil çay ve ceviz gibi yeşil bitki bazlı proteinler/polifenollerle güçlendirilmiş ve kırmızı/işlenmiş etin daha da sınırlandırıldığı yeni önerilen “Yeşil-Akdeniz diyeti stratejisi” uygulandı. Çalışmada, Yeşil-Akdeniz diyeti stratejisi, diğer sağlıklı beslenme stratejilerine göre proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile ölçülen İntrahepatik yağ kaybını iki katına çıkarabildiği ve NAYKH'yi ise yarı yarıya azaltabildiği ortaya kondu [42].

2022 yılında yapılan sistematik bir derleme ve meta-analiz sonucunda, NAYKH tedavisinde Akdeniz diyetinin uygulamasının etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, yetişkinlerde Akdeniz Diyeti ve Kalori Kısıtlaması ve Akdeniz Diyeti birleşenleri içeren müdahalelerin NAYKH belirteçleri üzerindeki etkilerini içeren randomize ve kontrollü klinik çalışmalarının verilerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Toplamda 3037 katılımcıyla gerçekleştirilen çalışma, Akdeniz diyetinin, kalori kısıtlamasıyla birlikte uygulandığında NAYKH belirteçlerini azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, Akdeniz diyetinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat

aminotransferaz (AST), Yağlı Karaciğer İndeksi (FLI), hepatik steatoz ve karaciğer sertliği gibi belirteçler üzerinde olumlu etkilere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmada elde edilen bulgular, Akdeniz diyetinin NAYKH önemli bir rol oynayabileceğini vurgulamaktadır [43].

## SONUÇ

Akdeniz diyeti, masa başında oluşturulmuş bir diyet değildir. Binlerce yıl öncesine dayanan sağlıklı bir yaşam tarzı olarak kabul edilmektedir. Akdeniz diyetinin, kalp-damar hastalıkları, diyabet, obezite ve diğer kronik hastalıkların riskini azalttığı, bazı kanser türlerini önlediği ve yaşam kalitesini artırdığı birçok bilimsel çalışma tarafından desteklenmektedir.

Dünyadaki en yaygın karaciğer hastalığı olan NAYKH benign seyirli olabileceği gibi, kronik karaciğer hastalığı, siroz ya da karaciğer kanserine doğru ilerleme riski de taşıdığı için önemli bir sağlık sorunudur. NAYKH tedavisinde diyet ve yaşam tarzı değişikliğinin önemi büyüktür. Akdeniz diyeti, sağlıklı ve aynı zamanda sürdürülebilir bir beslenme patenidir. Bu yönüne ilaveten, diyetin bileşenlerine ulaşabilmenin kolay olduğu avantajlı bir coğrafyada yaşadığımız düşünüldüğünde, NAYKH'lı hastalara Akdeniz diyetinin önerilmesinin akılcı bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir.

**Çıkar çatışması:** Yok

**Finansal destek:** Yok

## KAYNAKLAR

1. Zadák Z, Hyspler R, Tichá A, Solichová D, Bláha V, Melichar B. Polyunsaturated fatty acids, phyosterols and cholesterol metabolism in the Mediterranean diet. *Acta Medica-Hradec Kralove*. 2006;49(1):23-76.
2. Dernini S, Berry EM. Mediterranean diet: from a healthy diet to a sustainable dietary pattern. *Front Nutr*. 2015;2(15):1-7.
3. Radd-Vagenas S, Kouris-Blazos A, Singh MF, Flood VM. Evolution of Mediterranean diets and cuisine: concepts and definitions. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(5):749-63.
4. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). Mediterranean diet. UNESCO 2010 <https://ich.unesco.org/en/RL/mediterranean-diet-00884> Accessed: 10.06.2023.
5. Benyaich A. The effects of the mediterranean diet on chronic diseases: cardiovascular diseases, oxidative stress, dyslipidemia, diabetes mellitus, blood pressure, cancer, neurodegenerative disease and obesity. *J Appl Adv Res*. 2017;2(6):333-55.
6. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, et al., Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995; 61(6):1402-06.
7. Billingsley HE, Carbone S. The antioxidant potential of the Mediterranean diet in patients at high cardiovascular risk: an in-depth review of the PREDIMED. *Nutr diabetes*. 2018;8(1):13-21.

8. Burlingame B, Gitz V, Meybeck A. Mediterranean food consumption patterns: diet, environment, society, economy and health. A White Paper Priority 5 of Feeding Knowledge Programme, Expo Milan. CIHEAM-IAMB, Bari/FAO, Rome. 2015.
9. El-Kader SMA, El-Den Ashmawy EMS. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol*. 2015;7(6):846-58.
10. Bektaş A, Ulusoy M, Dağalp K. Ursodeoksikolik asit, diyabetik olmayan, alkol dışı karaciğer yağlanması tedavisinde yer almalı mı? *Konuralp Med J*. 2020;12(1):44-9
11. Bektaş A. Yüksek Serum otoantikör seviyesi ile seyreden non-alkolik steatohepatit olgusu. *Ankara EAH Tıp Dergisi*. 2021;54(2):352-5.
12. Anania C, Perla FM, Olivero F, et al. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24 (19): 2083-94.
13. Kitade H, Chen G, Ni Y, Ota T. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. *Nutr*. 2017;9(4):387-400.
14. Santoleri D, Titchenell PM. Resolving the paradox of hepatic insulin resistance. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;7(2):447-56.
15. Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, et al. Pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2082-108.



16. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2018;22(1):23-37.
17. Moh Moh MA, Jung CH, Lee B, et al. Association of glucagon-to-insulin ratio and non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2019;16(2):186-95.
18. Saltzman ET, Palacios T, Thomsen M, et al. Intestinal microbiome shifts, dysbiosis, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Front Microbiol.* 2018;(9):61-72.
19. Tan X, Liu Y, Long J, et al. Trimethylamine N-Oxide Aggravates Liver Steatosis through Modulation of Bile Acid Metabolism and Inhibition of Farnesoid X Receptor Signaling in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Mol Nutr Food Res.* 2019;63 (17):1-10.
20. Godos J, Federico A, Dallio M, et al. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: Molecular mechanisms of protection. *Int J Food Sci Nutr.* 2017;68(1):18-27
21. Masarone M, Rosato V, Dallio M, et al. Role of oxidative stress in pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Oxidative Med Cell Longevity.* 2018;1-14.
22. Perdomo CM, Frühbeck G, Escalada J. Impact of nutritional changes on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr.* 2019;11(3):677-91.
23. Bektas A, Ulusoy M, Bektaş V. Health halo effect of food labels. *J Food.* 2020;45(3), 590-9.
24. Montemayor S, Mascaró CM, Ugarriza L, et al. Adherence to mediterranean diet and NAFLD in patients with metabolic syndrome: The FLIPAN study. *Nutrients.* 2022;14(15),3186-98.
25. Meir AY, Rinott E, Tsaban G, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut.* 2021;70(11), 2085-95.
26. George ES, Reddy A, Nicoll AJ, et al. Impact of a Mediterranean diet on hepatic and metabolic outcomes in non-alcoholic fatty liver disease: The MEDINA randomised controlled trial. *Liver International.* 2022;42(6), 1308-1322.
27. Franco I, Bianco A, Mirizzi A, et al. Physical activity and low glycemic index Mediterranean diet: Main and modification effects on NAFLD score. Results from a randomized clinical trial. *Nutrients.* 2021;13(1), 66-90.
28. Marin-Alejandre BA, Abete I, Cantero I, et al. 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.* 2019;11(10), 2543-59.
29. Pintó X, Fanlo-Maresma M, Corbella E. Et al. A Mediterranean diet rich in extra-virgin olive oil is associated with a reduced prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in older individuals at high cardiovascular risk. *The Journal of nutrition.* 2019;149(11), 1920-1929
30. Curci R, Bianco A, Franco I, et al. Lifestyle Modification: Evaluation of the Effects of Physical Activity and Low-Glycemic-Index Mediterranean Diet on Fibrosis Score. *Nutrients.* 2023;15(16), 3520-35.
31. Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL, et al. Ad libitum Mediterranean and low-fat diets both significantly reduce hepatic Steatosis: a randomized controlled trial. *Hepatology.* 2018;68(5), 1741-1754.
32. Marin-Alejandre BA, Cantero I, Perez-Diaz-del-Campo N, et al. Effects of two personalized dietary strategies during a 2-year intervention in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Liver International.* 2021;41(7), 1532-1544.
33. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr.* 2014;33(4):678-83.
34. Trovato FM, Catalano D, Martines GF, et al. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions. *Clin Nutr.* 2015; 34(1):86-8.
35. Gelli C, Tarocchi M, Abenavoli L, et al. Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(17):3150-62.
36. Baratta F, Pastori D, Polimeni L, et al. Adherence to mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: effect on insulin resistance. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(12):1832-9.
37. Katsagoni CN, Papatheodoridis GV, Ioannidou P, et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean life style: a randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr.* 2018;120(2):164-75.
38. Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38(2):485-521.
39. Bakır T. NASH'te Beslenme – Akdeniz Diyeti. 16. Hepato-Gastroenteroloji Kongresi. 2019, October 18-20; Girne/KKTC.
40. Akhlaghi M, Ghasemi-Nasab M, Riasatian, M. Mediterranean diet for patients with non-alcoholic fatty liver disease, a systematic review and meta-analysis of observational and clinical investigations. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(1):575-84.
41. Meir AY, Rinott E, Tsaban G, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut,* 2021;70(11):2085-95.
42. Zelber-Sagi S, Bugianesi E, Newsome P, Ratzl V. EASL Policy Statement on Food, obesity and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). EASL. 2019. <https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASL-Policy-statement-on-Food-obesity-and-Non-Alcoholic-Fatty-Liver-Disease.pdf> Accessed:12 March 2023
43. Haigh L, Kirk C, El Gendy K, et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022; 41(9):1913-31.