

Vitaminler ve Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Vitamins and Non Alcoholic Fatty Liver Disease

Aziz KILINÇ¹B,E,F^{ID}, Yasemin AKDEVELİOĞLU²A,F,G^{ID}

¹Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Programı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZ

Artan obezite prevalansına paralel olarak non alkolik yağlı karaciğer hastalığı birçok ülkede en yaygın karaciğer hastalığı haline gelmiştir. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı kardiyovasküler, hepatik, metabolik ve onkolojik sekellerinin yanı sıra karaciğer naklinin önde gelen nedeni haline geldiği için dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu salgın ve sonuçları, dünyanın dört bir yanından uzmanları, hastalığın yönetimi ve tedavisi için etkili stratejiler belirlemeye yönlendirmiştir. Şu anda non alkolik yağlı karaciğer hastalığı için onaylanmış bir ilaç tedavisi yoktur. Bu nedenle diyet ve egzersiz gibi değiştirilebilir risk faktörleri hastalığın yönetimi ve tedavisinde köşe taşı olarak yerini korumaktadır. Vitaminler sağlıklı yaşam için hayati önem taşıyan mikro besin öğeleridir. Bazı çalışmalar yağlı karaciğer hastalığını vitamin eksiklikleri ile ilişkilendirse de bu ilişkilerin altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle, bu derleme, vitaminlerin non alkolik yağlı karaciğer hastalığı patogenezindeki rolünü tartışmayı ve hastalık yönetiminde potansiyel faydalarını araştırmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Vitaminler, Riboflavin, Askorbik asid.

ABSTRACT

In parallel with the increasing obesity prevalence, non-alcoholic fatty liver disease has become the most common liver disease in many countries. Non-alcoholic fatty liver disease is an important cause of morbidity and mortality worldwide, as it has become the leading cause of liver transplantation, as well as cardiovascular, hepatic, metabolic and oncological sequelae. This epidemic and its consequences have prompted experts from around the world to identify effective strategies for the management and treatment of the disease. There is currently no approved drug therapy for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Therefore, modifiable risk factors such as diet and exercise remain as cornerstones in the management and treatment of the disease. Vitamins are micronutrients that are vital for a healthy life. Some studies have linked fatty liver disease with vitamin deficiencies. However, the mechanism underlying these relationships has not been fully elucidated. Therefore, this review aims to discuss the role of vitamins in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and explore their potential benefits in disease management.

Key Words: Non-alcoholic fatty liver disease, Vitamins, Riboflavin, Ascorbic acid.

1. GİRİŞ

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol tüketimi ve karaciğer hastalığının diğer etiyolojik faktörlerinin yokluğunda hepatositlerde %5'ten fazla trigliserit birikimi ile karakterize bir hastalıktır (1). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, asemptomatik yağlı

Sorumlu Yazar: Aziz KILINÇ

Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Programı, Ankara, Türkiye.

aziz.kilinc@gazi.edu.tr

Geliş Tarihi: 07.12.2021 – Kabul Tarihi: 22.03.2022

Yazar Katkıları: A) Fikir/Kavram, B) Tasarım, C) Veri Toplama ve/veya İşleme, D) Analiz ve/veya Yorum, E) Literatür Taraması, F) Makale Yazımı, G) Eleştirel İnceleme

karaciğerden steatohepatit ve siroza kadar uzanan yağlı karaciğerin farklı histolojik ve klinik alt tipleri için bir şemsiye terim olarak kullanılır (2).

Küresel obezite salgınına paralel olarak NAYKH prevalansı son 20 yılda dünya genelinde yaklaşık iki katına çıkmıştır (3). Çağımızın yeni sessiz katili olarak tanımlanan NAYKH'nin dünya genelinde her dört kişiden birini etkilediği düşünülmektedir (4). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı kardiyovasküler, hepatik ve onkolojik sekelleri olan, tedavi edilmediğinde daha ağır evrelere ilerleyebilen bir hastalıktır. Yüksek prevalansı ve doğal seyri nedeniyle NAYKH halk sağlığı sistemleri için ciddi bir tehdit oluşturur (5).

Şu anda NAYKH'ye özgü etkinliği kanıtlanmış hiçbir ilaç tedavisi yoktur (6). Vücut ağırlık kaybı, sağlıklı beslenme ve fiziksel aktiviteyi içeren yaşam tarzı değişikliği NAYKH tedavisinde köşe taşıdır (7). Enerji alımının kısıtlanması ile sağlanan vücut ağırlık kaybının, karaciğer fonksiyonu ve histolojisini iyileştirmede faydalı olduğu bildirilmiştir (8). Ancak diyet ve NAYKH arasındaki ilişki enerji alımıyla sınırlandırılmayacak kadar karmaşıktır (9). İnsan diyeti hastalıkta ve sağlıkta çeşitli metabolik süreçleri düzenleyen binlerce biyoaktif molekül içerir (8).

Vitaminler hücrel büyüme ve metabolizmayı düzenleyen organik bileşiklerdir (10). Bu derlemenin amacı güncel literatür ışığında vitaminlerin NAYKH patogenezindeki rolüne ilişkin bir bakış açısı sunmaktır.

A Vitamini

A vitamini yağda çözünen esansiyel bir vitamindir. Şilomikronlarda retinil esterler olarak emilip karaciğere taşınır ve burada retinol oluşturmak üzere hidrolize olur. Retinol temel olarak hepatik stellat hücrelerde (HSC) depolanır. Hepatik stellat hücre aktivasyonuna bağlı fibrogenezin A vitamini içeren lipid damlacıklarının kaybıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (11). Retinol etkisini retinoik asit reseptörü (RAR) veya retinoid X reseptörün aktivasyonu yoluyla gösterir (12).

Retinoik asit RAR aktivasyonu yoluyla peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör alfa (PPAR α) ve uncoupling protein 2 gibi yağ asidi oksidasyonunu destekleyen genlerin hepatik ekspresyonunu artırarak karaciğer triağılglicerol içeriğinde azalma sağlar (13). Serum retinoik asit seviyesinin hem intrahepatik trigliserit (IHTG) içeriği hem de serum transaminaz seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (10). Yine bazı çalışmalarda serum retinoik asit seviyeleri NAYKH hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (14, 15).

Patatin benzeri fosfolipaz alanı içeren protein 3 (PNPLA3) retinil ester hidrolaz aktivitesine sahiptir. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı ile yakından ilişkili olduğu bildirilen PNPLA3 gen mutasyonunun NAYKH hastalarında düşük serum retinol seviyelerine neden olabileceği bildirilmiştir (13). Yine retinolü karaciğerden periferik hedeflere iletmek için spesifik bir taşıma proteini olan retinol bağlayıcı protein 4'ün artmış seviyelerinin hepatik de novo lipogenezi (DNL) ve mitokondriyal disfonksiyonu şiddetlendirip hepatik steatozu tetikleyebileceği bildirilmiştir (16).

Diyetle yetersiz A vitamini alımı NAYKH'de önemli bir antioksidan kaynağı olan retinol stoklarının tükenmesine neden olur (17). Lotfi ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada katılımcıların A vitamini alımının en yüksek çeyrekliğinde en düşük çeyrekliğine kıyasla NAYKH riski %60 daha düşük bulunmuştur (18). Coelho ve ark. (2020) tarafından yapılan bir

çalışmada da NAYKH hastalarının neredeyse tamamının diyetle A vitamini alımının yetersiz olduğu, ilerlemiş karaciğer fibrozu olan hastalarda ise serum retinol seviyelerinin azaldığı rapor edilmiştir (17).

Bununla birlikte hipervitaminoz A'nın, karaciğer üzerindeki etkileri oldukça zararlıdır. Bu etkiler arasında yağ depolayan hücre hiperplazisi, fibrogenez, portal hipertansiyon ve siroza yol açan perisinüzoid hücre tıkanıklığı yer alır (19).

D Vitamini

Epidemiyolojik çalışma bulguları NAYKH hastalarında D vitamini eksikliğinin genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğuna işaret etmektedir (8). D vitamini HSC'den transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi fibrojenik büyüme faktörlerinin sekresyonunu azaltır. Ancak D vitamininin antifibrotik etkisi, hem D vitamini reseptörünün genotipine hem de reseptör düzeylerine bağlıdır. D vitamini reseptörü eksik stellat hücrelerde vitamin TGF- β 'nin neden olduğu fibrojenik süreci inhibe edemez (10).

D vitamini, monosit aktivasyonunu ve NAYKH ile ilişkili karaciğer hasarının temel inflamatuvar belirteçleri olan tümör nekrozis faktör alfa ve interlökin-1 ekspresyonunu inhibe eden anti inflamatuvar bir vitamindir. Düşük D vitamini seviyeleri, toll benzeri reseptörleri aktive ederek ciddi karaciğer inflamasyonuna ve oksidatif strese yol açar. Ayrıca D vitamini, bakteriyel lipopolisakkaritler nedeniyle zarar gören sıkı bağlantıları onararak bağırsak bütünlüğünü destekler (13).

D vitamininin bu faydalı etkilerine rağmen, Barchetta ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada NAYKH hastalarında karaciğer fonksiyonunda veya histolojide vitamin takviyesine olumlu bir yanıt alınamamıştır (20). Meta analiz ve sistematik derleme çalışmasında da D vitamini takviyesinin NAYKH hastalarında karaciğer enzimleri, insülin direnci veya lipid profilinde iyileşme sağlamadığı bulunmuştur (21). Morbid obez bireylerle yapılan bir çalışmada ise D vitamini düzeyi düşük olan katılımcılarda yağlı karaciğer indeksi (FLI) skoru daha yüksek bulunmuştur (22). D vitamini ve NAYKH arasındaki tutarsız ilişkinin D vitamini reseptör polimorfizmlerinden kaynaklanabileceği bildirilmiştir (10).

D vitamini karaciğerde önemli bir biyolojik aktivasyon basamağından geçtiği için NAYKH gibi kronik karaciğer hastalıklarının D vitamini metabolizmasını değiştirebileceği bir gerçektir. Ancak D vitamini eksikliğinin NAYKH'ye katkıda bulunan bir faktör mü yoksa bozulmuş karaciğer fonksiyonunun bir sonucu mu olduğu belirsizdir (22).

E Vitamini

Reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından tetiklenen mitokondriyal stres, NAYKH gelişiminde önemli bir mekanizmadır (1). E vitamini, serbest radikallerinin süpürücüsü olarak hareket eden, plazma lipid ve LDL peroksidasyonuna karşı koruma sağlayan antioksidan bir vitamindir. Antioksidan rolüne ek olarak, E vitamini antisteatotik bir aktiviteye de sahiptir (13). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında ekspresyonu arttığı bildirilen (23) hepatik yağ asidi reseptörü CD36'nın yukarı yönlü regülasyonunu önleyerek hepatositlere yağ asidi alımını azaltır (10).

E vitamini ayrıca HSC'yi aktive ederek fibrozis ve hepatosit apoptozuna yol açan TGF- β ekspresyonunu inhibe eder (24). Siklooksijenaz-2 ve matris metalloproteinaz-2 genlerinin ekspresyonunu azaltarak hepatik inflamasyonu baskılar (13).

Önceki çalışmalarda plazma ve hepatik E vitamini seviyelerinin NAYKH hastalarında kontrollere kıyasla düşük olduğu (10) ve enerjiye göre ayarlanmış diyetle artan E vitamini alımının non alkolik steatohepatit (NASH) gelişimine karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (25). Podszun ve ark. (2020) tarafından yapılan bir müdahale çalışmasında ise E vitamininin en bol bulunan formu olan α -tokoferol tedavisinin DNL'yi baskılayarak hastaların IHTG içeriğinde ortalama %27'lik bir azalma sağladığı bulunmuştur (26).

Çalışma sonuçları günlük 800-1000 Uluslararası Ünite dozunda E vitamini alımının fibrozu iyileştirmediği, ancak diyabeti olmayan biyopsi ile doğrulanmış NASH hastalarında histolojik skorları, lobüler inflamasyonu ve hepatosit hasarını önemli ölçüde iyileştirdiğine işaret etmektedir (9). Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği tarafından hazırlanan rehberde, sadece diyabeti olmayan, biyopsi ile doğrulanmış NASH hastalarında E vitamini kullanımı önerilmiştir (27). Bununla birlikte, E vitamini takviyesini diğer hasta gruplarına tavsiye etmek için yeterli veri bulunmamaktadır (9).

B Grubu Vitaminler

Tiamin

Tiamin, hepatik metformin alımına dahil olan Organik Katyon Taşıyıcı-1'in (OCT-1) uyarıcısıdır (28). İnsan karaciğerinde bol miktarda eksprese edilen OCT-1, aynı zamanda tiamin için de temel hepatik taşıyıcıdır. Farelerde OCT-1 eksikliğinin hepatik tiamin ve onun aktif metaboliti olan tiamin pirofosfat (TPP) düzeylerinin azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. Çalışmalar, OCT-1 tarafından tiamin alımının rekabetçi inhibisyonu yoluyla, biguanidlerin TPP seviyelerini azaltabileceğini, bunun da daha düşük bir enerji durumu ve adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivasyonu ile sonuçlanabileceğini göstermektedir. Farelerde, tiaminin diyet kısıtlamasının AMPK ve asetil CoA karboksilaz fosforilasyonunu artırırken hepatik steatozu azalttığı gösterilmiştir (29). Kalyesubula ve ark. (2021) tarafından yapılan hayvan deneyinde ise tiamin tedavisinin hiperglisemiye azaltıp karbonhidratların ve yağ asitlerinin hepatik oksidasyonu için katalitik kapasiteyi arttırdığı bulunmuştur (30). Küçük bir hasta örneklemini ile yürütülen bir çalışmada da NAYKH hastalarının tiamin alımının yetersiz olduğu bildirilmiştir. Sonuçlar yetersiz ve çelişkili olduğundan tiaminin NAYKH'deki rolünün tam olarak anlaşılabilmesi için geniş örneklemler üzerinde yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (31).

Niasin

Ganji ve ark. (2015) tarafından yapılan bir müdahale çalışmasında niasin takviyesinin hepatositlerde palmitik asit kaynaklı yağ birikimini %45-60 oranında azalttığı bildirilmiştir (32). Linder ve ark. (2019) tarafından yapılan prospektif bir çalışmada ise NAYKH hastalarının başlangıçta hesaplanan diyetle niasin alımları arttıkça çalışma sonunda yaşam tarzı değişikliğine bağlı gözlenen karaciğer yağındaki düşüşün de anlamlı şekilde arttığı bulunmuştur (33).

Niasinin NAYKH'de muhtemel faydaları için bazı mekanizmalar önerilmiştir. Birincisi niasin adipositlerde siklik adenosin monofosfat üretimini (34) ve adipoz dokuda lipolizi inhibe eder. Böylece karaciğere serbest yağ asidi akışını azaltır (33). İkincisi hepatositlerde diaçilgliserol açıltransferaz-2 aktivitesini ve hepatik trigliserit sentezini azaltır. Hepatik lipid oksidasyonunu destekler (10, 33). Böylece hepatik yağ birikimini azaltır. Üçüncüsü

nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz aktivitesini inhibe ederek hepatositlerde ROS üretimini zayıflatır (32). Son olarak niasin alımı, NAYKH'de önemli bir rol oynayan mikrobiyomdaki değişikliklerle ilişkilidir (33). Bu olumlu etkilerine rağmen bir girişimsel çalışmada, uzun süreli niasin takviyesinin insülin direncine yol açabileceği bildirilmiştir (34).

Kolin

Kolin hepatositlerde lipid transportunu kolaylaştırarak karaciğerde anormal lipid birikimini önler (35). Non alkolik steatohepatit hastalarında plazma kolin seviyeleri ile hepatosteatoz derecesi ve fibroz varlığı arasında yakın bir ilişki olduğu bildirilmiştir (6). Mazidi ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada post menopozal kadınlarda daha güçlü olmak üzere diyetle kolin alımı ve FLI arasında anlamlı bir negatif ilişki bulunmuştur (36).

Kolin fosfatidiletanolamin metil transferaz (PEMT) enzimi tarafından fosfatidilkoline dönüştürülen fosfatidiletanolaminden endojen olarak sentezlenebilir. Östrojenler tarafından PEMT geninin ekspresyonunun düzenlendiği (37) ve bu genin düzenleyici bölgesinin post menopozal kadınlarda kolin eksikliğine duyarlılığı artıran bir polimorfizm içerdiği bildirilmiştir (38).

Diyet kolin içeriğinin ayrıca NAYKH gelişimi ile ilişkilendirilen *Gammaproteobacteria* ve *Erysipelotrichi*'nin nispi bolluğunu etkilediği bildirilmiştir (35). Yine kolin ve betainden sentezlenen trimetilamin, bağırsak mikrobiyotasından türetilmiş bir metabolittir. Trimetilamin karaciğerde oksitlenerek trimetilamin oksit (TMAO) oluşturur. Dolaşımdaki TMAO konsantrasyonları ile NAYKH şiddeti arasında ters bir ilişki olduğu bildirilmiştir (37). Bununla birlikte NAYKH'nin progresyonunun önlenmesinde kolin ya da fosfatidilkolin takviyesinin rolü henüz tam olarak bilinmemektedir (8).

B₆ vitamini

B₆ vitamininin hepatik steatoz ile negatif ilişkili olduğu (39) ve NAYKH hastalarının diyetle B₆ vitamini alımının yetersiz veya kontrollere kıyasla düşük olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (28, 40). Kobayashi ve ark. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada 12 hafta boyunca 90 mg/gün dozunda B₆ vitamini uygulamasının alanin aminotransferaz seviyelerinde değişim olmaksızın hepatik yağ birikimini anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur (41). B₆ vitamininin aktif formu olan piridoksal 5-fosfat homosistein katabolizmasına dahil olan enzimler için kofaktör olduğundan yetersiz B₆ vitamini alımı homosistein birikimine neden olur (39). Homosistein endoplazmik retikulumda (ER) proteinlerin yanlış katlanmasına ve artmış ER stres yanıtına yol açar. Artmış ER stres ise DNL'ye yol açan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu indükler. Sonuç olarak B₆ vitamini eksikliğinin bu mekanizma ile hepatik lipid birikimini indüklediği düşünülmektedir (41). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığındaki faydalı etkilerine rağmen bir çalışmada B₆ vitamini alımının hepatik steatoz prevalansı ve karaciğer sertliği ile pozitif ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonucun ise muhtemelen katılımcıların yüksek et tüketimine bağlı olduğu bildirilmiştir (42).

Folat

Tek karbon metabolizmasında rol oynayan folat gibi besin öğelerinin eksikliğinin karaciğerde yağ birikimine neden olabileceği bildirilmiştir (43). Diyetle yetersiz folat alımı karaciğerde lipid biyosentetik genlerin yüksek ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (12). Folat

eksikliği oksidatif strese yol açarak NAYKH riskini arttırabilir. Ayrıca homosisteinin remetilasyonu için betain ve kolinin kullanımına yol açarak kolin metabolizmasını bozar (37). Bununla birlikte folik asitin muhtemel karaciğer koruyucu etkisinin, inaktivasyonu hepatosteatoz ve insülin direnci ile ilişkili bir enzim olan AMPK'yi onarma yeteneği ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (13).

Çeşitli çalışmalarda serum folik asit seviyelerinin NAYKH hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu (44) ve düşük folik asit seviyelerinin fibroz derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (45). Yüksek yağlı diyet indüklü steatohepatit gelişen ratlarla yapılan bir çalışmada folik asit tedavisinin hepatik hücrelerde PPAR α seviyelerini düzenleyerek hepatik lipid metabolizmasını iyileştirdiği, steatoz ve hepatoselüler hasarı hafiflettiği bildirilmiştir (46). Moretti ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada ise NAYKH hastalarının diyetle kontrollerden anlamlı şekilde daha düşük folat alımına sahip olduğu saptanmıştır (47).

B₁₂ vitamini

B₁₂ vitamini insanlarda 5'-deoksiadenosilkobalamin ve metilkobalamin formunda bulunur (48). B₁₂ vitamininin 5'-deoksiadenosilkobalamin formu mitokondriyal enzim metil malonil CoA mutaz için kofaktördür (49). Bu enzim uzun zincirli yağ Açıl-CoA'nın mitokondriye transferini düzenleyerek lipid metabolik yollarını etkiler (12). Metilkobalamin formundaki B₁₂ vitamini ise, homosisteinin metionine dönüşümünü katalize eden metionin sentaz enzimi için kofaktördür (49). Metionin fosfatidilkolin sentezi için anahtar metil vericisi olan S-adenosilmetioninin öncüsüdür. Düşük metil grubu mevcudiyeti, karaciğerden çok düşük yoğunluklu lipoprotein ihracı için gerekli bir fosfolipid olan fosfatidilkolin sentezini azaltır. Bu durum hepatik lipid birikimine yol açar (50). B₁₂ vitamini gibi metil donörlerindeki eksikliğin, basit steatozdan NASH' ye geçişte önemli bir indükleyici olduğu bildirilmiştir (51).

Bazı çalışmalarda NAYKH hastalarında kontrollere kıyasla serum B₁₂ seviyelerinin azaldığı (47, 49), düşük vitamin seviyelerinin ise daha yüksek fibrozis derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (45). Meta analiz ve sistematik derleme çalışmasında ise B₁₂ vitamini seviyelerinin NAYKH ile ilişkili olmadığı, ancak vakalarda homosistein seviyelerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (52). Bu çelişkili sonuçlara rağmen NAYKH'nin daha iyi yönetimi için hastaların B₁₂ vitamin seviyelerinin takip edilip eksiklik olduğunda düzeltilmesi önerilmektedir (49).

C Vitamini

Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği rehberine göre NAYKH hastalarının, epidemiyolojik çalışmalarda önerilen günlük alım miktarının altında bir C vitamini alımına sahip olduğu gösterilmiştir (6). C vitamini hepatik lipid homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (53). Ayrıca antioksidan enzimlerin seviyelerini arttırarak mitokondriyal ROS üretimini baskılar. C vitamini safra asidi oluşumunda hız sınırlayıcı basamakta bir kofaktör olarak görev yaptığı için düşük vitamin seviyeleri kolesterol atılımının azalmasına neden olur (13).

C vitamininin karaciğerde lipid birikimini, insülin direnci ve inflamasyonu azaltan, adiponektini düzenlediği bildirilmiştir (12, 13). He ve ark. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada C vitamini takviyesi sonrası NAYKH hastalarının karaciğer fonksiyon testleri ve

glukoz metabolizmasının iyileştiği, adiponektin seviyelerinin de doza bağımlı olmaksızın yükseldiği gözlemlenmiştir (54). C vitamini takviyesinin ayrıca FGF21/FGFR2/adiponektin yolunun aktivasyonu ile karaciğerde PPAR α bağımlı yağ asidi beta oksidasyon genlerinin mRNA seviyelerini arttırarak hepatik steatozu inhibe edebileceği bildirilmiştir (12). Ivancovsky-Wajcman ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada ise 1000 kilokalori başına C vitamini alımının en yüksek tertili, en düşük tertiline kıyasla %32 daha düşük NAYKH riski ile ilişkili bulunmuştur (25).

Birçok müdahale çalışmasında C vitamini bir başka antioksidan vitamin olan E vitaminiyle birlikte çalışıldığı için faydalı etkinin tek bir vitaminden mi yoksa birleşik etkiden mi kaynaklandığını belirlemek zordur (24). Ancak çalışmaların çoğu C vitamininin NAYKH gelişiminde koruyucu olabileceğini göstermiştir (53, 55).

2. SONUÇ

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, genetik, hormonal ve beslenme faktörleri arasındaki etkileşimden kaynaklanan patogenezi karmaşık bir hastalıktır. Bu derlemede bazı vitaminlerin NAYKH üzerindeki etkisine odaklanılmıştır. Ancak beslenme araştırmalarının doğasında var olan zorluklar nedeniyle her bir vitaminin hastalık patogenezindeki rolünü birbirinden bağımsız olarak incelemek zordur. Vitaminler NAYKH patogenezinde dahil olan lipid profilinde bozukluk, oksidatif stres, inflamatuvar durum, insülin direnci ve barsak disbiyozu gibi anahtar faktörleri düzeltebilir. Mevcut kanıtlar vitaminlerin bazılarının yan etkilerle ilişkili olmasına rağmen NAYKH’de üstlendikleri olumlu roller nedeniyle terapötik bir hedef olabileceğini göstermektedir. Öte yandan vitaminlerin terapötik ve toksik dozları ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Mevcut kanıtlar yetersiz ve çelişkili olduğundan vitaminlerin NAYKH patogenezindeki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için standartlaştırılmış kriterler (standart tanı kriteri, sonuç ölçütü ve izlem süresi gibi) ve daha geniş örneklem büyüklüğü ile tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışmada yazarların çıkar çatışması durumları yoktur.

KAYNAKLAR

1. Ullah, R., Rauf, N., Nabi, G., Ullah, H., Shen, Y., Zhou, Y. D., et al. (2019). Role of nutrition in the pathogenesis and prevention of non-alcoholic fatty liver disease: recent updates. *International Journal of Biological Sciences*, 15(2), 265-276.
2. Yki-Järvinen, H., Luukkonen P. K., Hodson, L., & Moore, J. B. (2021). Dietary carbohydrates and fats in nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18, 770-786.
3. Kashiwagi, K., Takayama, M., Fukuhara, K., Shimizu-Hirota, R., Chu, P. S., Nakamoto, N., et al. (2020). A significant association of non-obese non-alcoholic fatty liver disease with sarcopenic obesity. *Clinical Nutrition ESPEN*, 38, 86-93.
4. De Chiara, F., Ureta Checcllo, C., & Ramón Azcón, J. (2019). High protein diet and metabolic plasticity in non-alcoholic fatty liver disease: myths and truths. *Nutrients*, 11, 2985.

5. Kalafati, I. P., Borsa, D., Dimitriou, M., Revenas, K., Kokkinos, A., & Dedoussis, G. (2018). Dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease in a Greek case-control study. *Nutrition*, *61*, 105-110.
6. Plauth, M., Bernal, W., Dasarathy, S., Merli, M., Plank, L. D., Schütz, T., et al. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clinical Nutrition*, *38*(2), 485-521.
7. Xia, Y., Wang, X., Zhang, S., Zhang, Q., Liu, L., Meng, G., et al. (2019). Daily tea drinking is not associated with newly diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults: the Tianjin chronic low-grade systemic inflammation and health cohort study. *Nutr J*, *18*(71), 1-8.
8. Chakravarty, M. V., Waddell, T., Banerjee, R., & Guess, N. (2020). Nutrition and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, *49*(1), 63-94.
9. 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.
10. Pickett-Blakely, O., Young, K., & Carr, R. (2018). Micronutrients in nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, *6*(4), 451-462.
11. Shiota, G., & Kanki, K. (2013). Retinoids and their target genes in liver functions and diseases. *J Gastroenterol Hepatol*, *28* (Suppl 1), 33-37.
12. Raza, S., Tewari, A., Rajak, S., & Sinha, R. A. (2021). Vitamins and non-alcoholic fatty liver disease: A molecular insight. *Liver Research*, *5*(2), 62-71.
13. Abe R. A. M., Masroor, A., Khorochkov, A., Prieto, J., Singh, K. B., Nnadozie, M. C., et al. (2021). The role of vitamins in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Cureus*, *13*(8), e16855-e16855.
14. Allam, A. S., Salama, M. M., Nasser, H. M., Kabieli, W. A. Y., & Elsayed, E. H. (2020). Comparison between NAFLD fibrosis score and retinoic acid serum level in NAFLD. *Egyptian Liver Journal*, *10*(2), 1-7.
15. Liu, Y., Chen, H., Wang, J., Zhou, W., Sun, R., & Xia, M. (2015). Association of serum retinoic acid with hepatic steatosis and liver injury in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*, *102*(1), 130-137.
16. Wang, X., Chen, X., Zhang, H., Pang, J., Lin, J., Xu, X., et al. (2020). Circulating retinol-binding protein 4 is associated with the development and regression of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes & Metabolism*, *46*(2), 119-128.
17. Coelho, J. M., Cansanção, K., Perez, R. M., Leite, N. C., Padilha, P., Ramalho, A., et al. (2020). Association between serum and dietary antioxidant micronutrients and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: an observational study. *PeerJ*, *8*(2), e9838.
18. Lotfi, A., Saneei, P., Hekmatdost, A., Salehisahlabadi, A., Shiranian, A., & Ghiasvand, R. (2019). The relationship between dietary antioxidant intake and physical activity rate with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A case-control study. *Clinical Nutrition ESPEN*, *34*, 45-49.

19. Gropper, S. A. S., & Smith, J. L. (2013). *Advanced nutrition and human metabolism*. Sixth edition. Belmont, CA: Wadsworth/Cengage Learning.
20. Barchetta, I., Del Ben, M., Angelico, F., Di Martino, M., Fraioli, A., La Torre, G., et al. (2016). No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med*, *14*, 92.
21. Wei, Y., Wang, S., Meng, Y., Yu, Q., Wang, Q., Xu, H., et al. (2020). Effects of vitamin D supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Endocrinol Metab*, *18*(3), p. e97205.
22. Borges-Canha, M., Neves, J. S., Mendonça, F., Silva, M. M., Costa, C., Cabral, P. M., et al. (2021). The impact of vitamin D in non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study in patients with morbid obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*, *14*, 487-495.
23. Ampong, I., Watkins, A., Gutierrez-Merino, J., Ikwuobe, J., & Griffiths, H. R. (2020). Dietary protein insufficiency: an important consideration in fatty liver disease? *Br J Nutr*, *123*(6), 601-609.
24. Perumpail, B. J., Li, A. A., John, N., Sallam, S., Shah, N. D., Kwong, W., et al. (2018). The role of vitamin E in the treatment of NAFLD. *Diseases (Basel, Switzerland)*, *6*(4), 86.
25. Ivancovsky, W. D., Fliss-Isakov, N., Salomone, F., Webb, M., Shibolet, O., Kariv, R., et al. (2019). Dietary vitamin E and C intake is inversely associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*, *51*(12), 1698-1705.
26. Podszun, M. C., Alawad, A. S., Lingala, S., Morris, N., Huang, W. –C. A., Yang, S., et al. (2020). Vitamin E treatment in NAFLD patients demonstrates that oxidative stress drives steatosis through upregulation of de-novo lipogenesis. *Redox Biology*, *37*, 101710.
27. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., et al. (2017). The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *67*(1), 328-357.
28. Federico, A., Dallio, M., Caprio, G. G., Gravina, A. G., Picascia, D., Masarone, M., et al. (2017). Qualitative and quantitative evaluation of dietary intake in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrients*, *9*(10), 1074.
29. Chen, L., Shu, Y., Liang, X., Chen, E. C., Yee, S. W., Zur, A. A., et al. (2014). OCT1 is a high-capacity thiamine transporter that regulates hepatic steatosis and is a target of metformin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *111*(27), 9983-9988.
30. Kalyesubula, M., Mopuri, R., Asiku, J., Rosov, A., Yosefi, S., Edery, N., et al. (2021). High-dose vitamin B1 therapy prevents the development of experimental fatty liver driven by overnutrition. *Dis Model Mech*, *14*(3), dmm048355.
31. Vranešić Bender, D., Nutrizio, M., Jošić, M., Ljubas Kelečić, D., Karas, I., Premužić, M., et al. (2017). Nutritional status and nutrition quality in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Clin Croat*, *56*(4), 625-634.

32. Ganji, S. H., Kashyap, M. L. & Kamanna, V. S. (2015). Niacin inhibits fat accumulation, oxidative stress, and inflammatory cytokine IL-8 in cultured hepatocytes: Impact on non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 64(9), 982-990.
33. Linder, K., Willmann, C., Kantartzis, K., Machann, J., Schick, F., Graf, M., et al. (2019). Dietary niacin intake predicts the decrease of liver fat content during a lifestyle intervention. *Sci Rep*, 9(1), 1303.
34. Heemskerck, M. M., van den Berg, S. A. A., Pronk, A. C. M., van Klinken, J. B., Boon, M. R., Havekes, L. M. et al. (2014). Long-term niacin treatment induces insulin resistance and adrenergic responsiveness in adipocytes by adaptive downregulation of phosphodiesterase 3B. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 306(7), E808-E813.
35. Yao, M., Qv, L., Lu, Y., Wang, B., Berglund, B., & Li, L. (2020). An update on the efficacy and functionality of probiotics for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Engineering*, 7(5), 679-686.
36. Mazidi, M., Katsiki, N., Mikhailidis, D., & Banach, M. (2019). Adiposity may moderate the link between choline intake and non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of the American College of Nutrition*, 38(7), 633-639.
37. Radziejewska, A., Muzsik, A., Milagro, F. I., Martinez, J. A., & Chmurzynska, A. (2020). One-carbon metabolism and nonalcoholic fatty liver disease: The crosstalk between nutrients, microbiota, and genetics. *Lifestyle Genom*, 13(2), 53-63.
38. Guerrerio, A. L., Colvin, R. M., Schwartz, A. K., Molleston, J. P., Murray, K. F., Diehl, A., et al. (2012). Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr*, 95(4), 892-900.
39. Kessoku, T., Kobayashi, T., Tanaka, K., Yamamoto, A., Takahashi, K., Iwaki, M., et al. (2021). The role of leaky gut in nonalcoholic fatty liver disease: A novel therapeutic target. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8161.
40. Ferolla, S. M., Ferrari, T. C. A., Lima, M. L. P., Reis, T. O., Tavares, W. C., Couto, O. F. M., et al. (2013). Dietary patterns in Brazilian patients with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 68(1), 11-17.
41. Kobayashi, T., Kessoku, T., Ozaki, A., Iwaki, M., Honda, Y., Ogawa, Y., et al. (2021). Vitamin B6 efficacy in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, single-arm, single-center trial. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 68(2), 181-186.
42. Ferro, Y., Carè, I., Mazza, E., Provenzano, F., Colica, C., Torti, C., et al. (2017). Protein and vitamin B6 intake are associated with liver steatosis assessed by transient elastography, especially in obese individuals. *Clin Mol Hepatol*, 23(3), 249-259.
43. Kim, M. Y., & Choi, S. W. (2021). Can walnut serve as a magic bullet for the management of non-alcoholic fatty liver disease? *Applied Sciences*, 11, 218.
44. Vahedi, H., Bavafaetousi, N., Zolfaghari, P., Yarmohammadi, M., & Sohrabi, M. B. (2020). Association between serum folate levels and fatty liver disease. *Clinical Nutrition Experimental*, 29, 30-35.
45. Mahamid, M., Mahroum, N., Bragazzi, N. L., Shaalata, K., Yavne, Y., Adawi, M., et al. (2018). Folate and B12 levels correlate with histological severity in NASH patients. *Nutrients*, 10(4), 440.

46. Xin, F. Z., Zhao, Z. H., Zhang, R. N., Pan, Q., Gong, Z. Z., Sun, C., et al. (2020). Folic acid attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis via deacetylase SIRT1-dependent restoration of PPAR α . *World J Gastroenterol*, 26(18), 2203-2220.
47. Moretti, R., Caruso, P., & Gazzin, S. (2019). Non-alcoholic fatty liver disease and neurological defects. *Ann Hepatol*, 18(4), 563-570.
48. Li, J., Cordero, P., Nguyen, V., & Oben, J. A. (2016). The role of vitamins in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Integrative Medicine Insights*, 11, 19-25.
49. Sharma, C. & Badyal, A. (2021). Association between vitamin B12 and non-alcoholic fatty liver disease: a case control study in Katra Jammu. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 10(6), 726.
50. Polyzos, S. A., Kountouras, J., Patsiaouro, K., Katsiki, E., Zafeiriadou, E., Deretzi, G., et al. (2012). Serum homocysteine levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*, 11(1), 68-76.
51. Longo, M., Meroni, M., Paolini, E., Macchi, C., & Dongiovanni, P. (2021). Mitochondrial dynamics and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): new perspectives for a fairy-tale ending? *Metabolism*, 117, 154708.
52. Costa, D. S., Guahnon, M. P., Seganfredo, F. B., Pinto, L. P, Tovo, C. V., & Fernandes, S. A. (2021). Vitamin B12 and homocysteine levels in patients with NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *Arq Gastroenterol*, 58(2), 234-239.
53. Wei, J., Lei, G. H., Fu, L., Zeng, C., Yang, T., & Peng, S. F. (2016). Association between dietary vitamin C intake and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study among middle-aged and older adults. *PLoS One*, 11(1), e0147985.
54. He, Z., Li, X., Yang, H., Wu, P., Wang, S., Cao, D., et al. (2021). Effects of oral vitamin C supplementation on liver health and associated parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Front Nutr*, 8, 745609.
55. Vahid, F., Hekmatdoost, A., Mirmajidi, S., Doaei, S., Rahmani, D., & Faghfoori, Z. (2019). Association between index of nutritional quality and nonalcoholic fatty liver disease: the role of vitamin D and B group. *The American Journal of the Medical Sciences*, 358(3), 212-218.