

DERLEME

Review

Yazışma adresi

Correspondence address

Eda KESKİN

İstanbul Medipol Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
İstanbul, Türkiye

dyt.edakeskin@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 21 Kasım 2024

Kabul Tarihi / Accepted : 26 Mart 2025

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as

Keskin E.

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer
Hastalığında İnsülin Direnci, Oksidatif Stres
ve Enflamasyon: D Vitamini ve Omega-3
Yağ Asitlerinin Etkileri

Akd Tıp D 2026;12: 1-8

Eda KESKİN

İstanbul Medipol Üniversitesi,
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
İstanbul, Türkiye

Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında İnsülin Direnci, Oksidatif Stres ve Enflamasyon: D Vitamini ve Omega-3 Yağ Asitlerinin Etkileri

Insulin Resistance, Oxidative Stress, and Inflammation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effects of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acids

ÖZ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol tüketmeyen bireylerde karaciğerde aşırı yağ birikimi ile karakterize bir hastalıktır ve dünya çapında en yaygın kronik karaciğer hastalığı olarak tanımlanır. Yağ birikimi artan serbest yağ asitleri, hepatik de novo lipogenez artışı ve yüksek diyetel yağ alımı ile ilişkilidir. NAYKH, basit steatozdan alkolsüz steatohepatite ve ilerleyen aşamalarda siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinomaya kadar ilerleyebilir. Bu hastalığın patogenezinde yer alan mekanizmalar net değildir. Ancak insülin direnci, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon NAYKH patofizyolojisi ve şiddetinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu derlemenin amacı NAYKH'nın risk faktörleri olan insülin direnci, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon üzerinde D vitamini ve omega-3 yağ asitlerinin etkilerini özetlemektir. Son yıllarda, D vitamini ve omega-3 yağ asitleri diyabet ve kanser gibi birçok kronik hastalığın önlenmesi ve tedavisindeki yararlı etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir. NAYKH tedavisi hâlâ tartışmalı bir konudur. Günümüzde ağırlık kaybı önerilen tek tedavi yöntemi olup, NAYKH'da yeni tedavi yaklaşımları araştırılmaktadır. İnsülin sensitizörleri, lipid düşürücü ilaçlar medikal tedavinin bir parçası olsa da omega-3 yağ asitleri ve D vitamini gibi bazı besin desteklerinin NAYKH için önleyici ve tedavi edici ajan olabileceği bildirilmektedir. Çeşitli çalışmalar, omega-3 ve D vitamini kullanımının inflamasyon belirteçlerini azalttığını ve karaciğer steatozunun düzelmesine katkı sağladığını göstermektedir. Bu iki biyoaktif bileşik, oksidatif stres ve inflamasyon üzerinde anti-inflamatuar ve antioksidan etki göstererek NAYKH için alternatif tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar Kelimeler

D vitamini, İnflamasyon, İnsülin direnci, Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Oksidatif stres, Omega-3 yağ asitleri

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease worldwide and is characterized by excessive fat accumulation in the liver in individuals who do not consume alcohol. Hepatic fat accumulation is associated with elevated free fatty acids, increased hepatic de novo lipogenesis, and high dietary fat intake. NAFLD can progress from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and, in advanced stages, to cirrhosis, liver failure, and hepatocellular carcinoma. Although the exact mechanisms underlying the pathogenesis of NAFLD remain unclear, insulin resistance, oxidative stress, and systemic inflammation are recognized as key factors contributing to its development and severity. This review aims to summarize the effects of vitamin D and omega-3 fatty acids on insulin resistance, oxidative stress, and systemic inflammation, which are major risk factors for NAFLD. In recent years, vitamin D and omega-3 fatty acids have attracted considerable attention due to their potential beneficial effects in the prevention and treatment of various diseases, including diabetes and cancer. However, the treatment of NAFLD remains controversial. Currently, weight loss through lifestyle modification is the only widely recommended therapeutic strategy, although novel treatment approaches are under investigation.

While insulin sensitizers and lipid-lowering agents are used as part of medical management, growing evidence suggests that certain nutritional supplements, such as omega-3 fatty acids and vitamin D, may have preventive and therapeutic potential in NAFLD. Several studies have demonstrated that supplementation with omega-3 fatty acids and vitamin D can reduce inflammatory markers and contribute to improvements in hepatic steatosis. Through their anti-inflammatory and antioxidant properties, these bioactive compounds may represent promising adjunctive treatment options for NAFLD.

Key Words

Vitamin D, Inflammation, Insulin resistance, Non-alcoholic fatty liver disease, Oxidative stress, Omega-3 fatty acids

GİRİŞ

Dünya çapında en yaygın kronik karaciğer hastalığı olan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), alkol kullanımı olmayan bireylerin (alkol tüketimi <10 g/gün) karaciğerlerinde aşırı yağ birikimi (karaciğer ağırlığının %5'inden fazlası) olarak tanımlanan bir sağlık sorunudur (1, 2). Günümüzde NAYKH prevalansı dünya genelinde yaklaşık %25-45 olup hızla artmaktadır (3). Hastalığın spektrumu, iyi huylu bir seyre sahip olduğu düşünülen basit steatozdan inflamasyon, hepatosit balonlanması ve apoptoz ile karakterize edilen alkolsüz steatohepatit (NASH)'e kadar uzanır. NAYKH tedavi edilmediğinde, beraberinde fibrozisin eşlik etmesi ile siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinomaya neden olabilmektedir (4).

NAYKH patogeneğinde yer alan mekanizmalar tam olarak açık değildir; ancak insülin direnci, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon bu hastalık için ana risk faktörleridir (5). Karaciğerde yağ birikimi ile sonuçlandığı düşünülen üç mekanizma vardır: (a) yüzeysel ve visseral yağ depolarının lipolizi sonucu oluşan aşırı serbest yağ asitleri (%60), (b) çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) sekresyonunun azalması nedeniyle serbest yağ asitlerinin (SYA) karaciğerden çıkışının azalması ve SYA'nın β oksidasyonunun bozulması sonucu hepatik de novo lipojenezin (DNL) artışı (% 30), (c) artan diyetel yağ alımı (%10). Her ne kadar yağ tüketimi karaciğerde yağ birikiminin en düşük oranını oluştursa da, artan yağ alımı adiponektinin azalmasına, artan periferik lipolize, lipoliz sonucu artan SYA'nın karaciğere taşınmasına ve DNL artışına yol açar. Bu süreçler, NAYKH'nin gelişmesinden ve ilerlemesinden sorumlu bir kısır döngüye neden olur (5, 6).

NAYKH esasen asemptomatik bir genel sağlık sorunudur. Hangi nedene bağlı olarak gelişirse gelişsin yağlı karaciğer hastalığının ilk bulgusu hepatositlerdeki yağ birikimidir. Sağlıklı karaciğerde lipidlerin miktarı, karaciğer ağırlığının %5'ini geçmez ve bunun içerisinde trigliseritler, fosfolipitler, kolesterol ve kolesterol esterleri bulunur. Yağlanmış karaciğerde ise genel olarak lipid miktarının arttığı, özellikle trigliserit birikiminin ön plana çıktığı görülmektedir. Normalde trigliseritler karaciğerdeki lipidlerin yaklaşık %15'ini oluştururken, yağlanmış karaciğerde bu oran %60'lara kadar yükselmektedir (7). Bir diğer semptom olan alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) gibi karaciğer enzimlerinde görülen artışlar, NAYKH'nin ön tanısı için en yaygın kullanılan laboratuvar bulgularıdır. ALT ve AST düzeylerinin inflamasyon ve steatoz gibi bazı histolojik özelliklerle ilişkili olduğu ve bu ilişkinin hastalık şiddetinden etkilendiği bilinmektedir. Karaciğer enzimleri yükseldiğinde ve radyolojik testlerde (ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme) veya altın standart olarak kabul edilen biyopside karaciğer yağlanması belirlendiğinde bireylere NAYKH tanısı konulmaktadır (8, 9).

NAYKH'nin klinik önemi yapılan çalışmalarla gün geçtikçe daha açık şekilde ortaya konmaktadır. Prevalansının giderek artması, NASH oluşumu ve siroz, karaciğer yetmezliği, hepatoselüler karsinoma gibi komplikasyonları beraberinde getirmesi nedeniyle günümüzde karaciğer transplantasyonunun ikinci nedeni haline gelmiştir (10). Bu nedenle, NAYKH için etkili bir tedaviye ihtiyaç vardır. Ancak şimdiye kadar bu hastalığın tedavisi için onaylanmış bir ilaç yoktur ve tedavisi hâlâ tartışmalı bir konudur (1, 11, 12). Günümüzde diyet tedavisi, ağırlık kaybı ve fiziksel aktivite tedavinin standart çizgisidir (13, 14). Bu hastalarda tedavi için beslenme ve yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak, insülin sensitizörleri, lipid düşürücü ilaçlar, omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri, bazı vitaminler (E vitamini vb.) ve fitokimyasallar (silibinin, silymarin, resveratrol vb.) önemli seçenekler haline gelmiştir (15, 16).

Bu derlemede, D vitamini ve omega-3 yağ asitlerinin NAYKH'nin risk faktörleri olan insülin direnci, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon üzerindeki etkilerinin gözden geçirilmesi ve son gelişmelerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Omega-3 Yağ Asitleri

Alfa linolenik asit (ALA), eikozapentaenoik asit (EPA) ve dokozaheksaenoik asit (DHA) birincil omega-3 yağ asitleridir. Bu yağ asitlerinde ilk çift bağ metil uçtan itibaren üçüncü ve dördüncü karbon atomları arasında yer alır. Bu nedenle ALA (18:3 n-3), EPA (20:5 n-3) ve DHA (22:6 n-3) omega-3 (ω -3 veya n-3) yağ asitleri olarak isimlendirilmektedir (17).

Tüm yağ asitleri arasında sadece linoleik asit (LA, 18:2 n-6) ve ALA insan vücudunda sentezlenemedikleri için esansiyel yağ asitleri olarak kabul edilmektedir. ALA, vücutta EPA (20:5 n-3) ve DHA (22:6 n-3)'ya metabolize edilir. Ancak insanlarda ALA'nın EPA ve DHA'ya biyolojik dönüşümü son derece sınırlıdır. Bu nedenle yeterli miktarda EPA ve DHA alımı diyet veya takviye yoluyla dışarıdan sağlanmalıdır (18). Diyetel omega-3 kaynaklarına bakıldığında, ALA keten tohumu, chia tohumu, kanola yağı, ceviz ve yeşil yapraklı sebzeler (semizotu vb.) gibi bitkisel kaynaklı besinlerde, EPA ve DHA ise soğuk derin su balıkları (somon, uskumru, ton balığı gibi yağlı balıklar), diğer deniz ürünleri (bazı algler vb.) ve balık yağında bulunmaktadır. Deniz balıkları, çiftlik balıklardan daha fazla n-3 yağ asitleri içermektedir. Çünkü çoğu deniz balığı bol miktarda n-3 bulunan fitoplankton ve zooplankton ile beslenirken, çiftlik balıkları daha fazla oranda n-6 yağ asidi içeren tahıl ve bitkisel yağlardan oluşan yemlerle beslenmektedir. Balık yağında ise EPA ve DHA, toplam yağ asitlerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır (18, 19). Omega 3 yağ asitlerinin anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle, hem sağlığın korunması hem de kardiyovasküler, gastrointestinal ve nörolojik hastalıklar, enfeksiyon, diyabet, kanser gibi birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olduğu literatürdeki çalışmalarda gösterilmiştir (20). Kesitsel bir araştırma, sağlıklı bireylere kıyasla

NAYKH hastalarında daha düşük omega-3 yağ asidi tüketimi ve daha yüksek diyetel n-6/n-3 oranına işaret etmektedir (21).

D Vitamini

D vitamini, insan organizması için gerekli olan ve yağda çözünen steroid yapıda bir hormon olarak tanımlanmaktadır. D3 vitamini (kolekalsiferol) ve D2 vitamini (ergokalsiferol) olmak üzere iki formu bulunur. D3 vitamini derideki 7-dehidrokolesterolden, takviye kullanımından veya hayvansal besinlerden elde edilirken, D2 vitamini bitkisel besinlerde bulunmaktadır. Endojen olarak, ultraviyole B (UVB) güneş ışınlarına maruz kalma sonucu deri epidermal hücrelerindeki 7-dehidrokolesterol kolekalsiferole dönüşmektedir. Deride gerçekleşen bu sentez, D vitamini elde etmenin ana yoludur ve gereksinimin %80-90'ını karşılamaktadır. Ekzojen olarak, vücuda D vitamini alımı hayvansal (yağlı balıklar, yumurta sarısı, karaciğer) ve bitkisel kaynaklı (mantar, maya) besinlerden sağlanmaktadır. Ancak bu besinler günlük gereksinimi karşılamak için yeterli D vitamini kaynağı olarak kabul edilemez (22, 23).

D3 vitamini ve D2 vitamini biyolojik olarak inaktif formdadır. Aktif form aktivasyonu için iki hidroksilasyon gerekir. İlk hidroksilasyon karaciğerde gerçekleşir ve kolekalsiferol, 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksivitamin D3 [25(OH)D; kalsidiol]'e dönüştürülür. Oluşan 25(OH)D daha sonra, aktif D vitamini formunun üretilmesinden ana sorumlu organ olan böbreklerde 1 α -hidroksilaz enzimi ile 1,25-dihidroksivitamin D3 [1,25(OH)2D; kalsitriol]'e dönüştürülerek ikinci hidroksilasyon gerçekleşir. Böbreklerdeki 1,25(OH)2D sentezi paratiroid hormon (PTH), fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ve serum kalsiyum, fosfor düzeyleri dahil birçok faktörden etkilenmektedir (24, 25).

Günümüzde serum D vitamini seviyesi önemli bir sağlık göstergesi olarak nitelendirilmektedir. Hastalıkların önlenmesi için optimal serum düzeyinin belirlenmesi önemlidir. İnsanlardaki D vitamini seviyelerini belirlemek ve değerlendirmek için 2-3 haftalık yarı ömrü olan, hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı gösteren serum 25(OH)D düzeyine bakılmalıdır. Serum 25(OH)D seviyesi 20 ng/mL'den düşük ise D vitamini eksikliği, 21-29 ng/mL arasında D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise normal düzey ve 125 ng/mL'den yüksek ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir (26). Mevsim, coğrafi konum, giyim, güneş koruyucu losyonların uygulanması, cildin yaşla birlikte yapısal değişiklikleri, 1,25(OH)2D sentezini veya ekzojen kaynakların bağırsak emilimini değiştirebilen karaciğer, böbrek ve/veya bağırsak hastalıkları, D vitamini katabolizmasını değiştirebilen anti-epileptikler, glukokortikoidler, immünoşüpresanlar gibi ilaçlar serum D vitamini seviyesini etkilemektedir (27).

Yaşa bakılmaksızın, D vitamini eksikliği kemik hastalıkları (raşitizm, osteomalazi, kemik deformiteleri) başta olmak üzere sekonder hiperparatroidizm, otoimmün hastalıklar (diyabet, multiple sklerozis vb.), enfeksiyon hastalıkları, irritabl bağırsak sendromu ve bazı kanser türleri (prostat, meme, kolon) gibi çeşitli hastalıkların mekanizmasında rol oynamaktadır (26,28). Epidemiyolojik kanıtlar, NAYKH'li hastalarda D vitamini eksikliği prevalansının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu ve dolaşımdaki D vitamini seviyeleri ile fibrozis derecesi arasındaki ters ilişki varlığını göstermektedir (29-31).

İnsülin Direnci Üzerine Omega-3 Yağ Asitleri ve D Vitaminin Etkisi

NAYKH patogenezi tanımlayan en yaygın teori olan “çift vuruş” modelinde ilk vuruş insülin direnci ile ilişkilidir (32). Normal koşullar altında, pankreas beta hücreleri dolaşımdaki glukoz seviyelerine yanıt olarak insülin salgılar. Adipoz doku da dahil olmak üzere çeşitli metabolik dokular üzerinde etkili olan insülin, yağ asitlerinin esterleşmesi ile yağ depolanmasını teşvik ederken, lipoliz sürecini inhibe eder. Glikojen depolanmasını teşvik etmek, glukoneogenezi inhibe etmek ve DNL düzenleyicilerini aktive etmek insülinin hepatositlerde üç birincil eylemi arasında yer almaktadır (33). İnsülin direncinin gelişimi sonucu hepatik DNL, glukoneojenez ve adipoz dokuda lipoliz artarken; kas tarafından glukoz alımı, β oksidasyon ve hepatik glikojen depolanması azalmaktadır. Artan insülin direncine bağlı olarak karaciğerde trigliserit birikimi de artış gösterir. Adipoz dokudaki artan lipoliz kanda serbest yağ asitleri konsantrasyonunun artmasına neden olur. Yağ dokusundan serbestleşen bu esterleşmemiş yağ asitleri karaciğer trigliseritlerinin ana kaynağıdır (33, 34). İlerleyen süreçlerde sistemik insülin direncine yanıt olarak hiperinsülinemi gelişir. Hiperinsülinemi karaciğerde yağ asitlerinin mitokondriyal β -oksidasyonunu engelleyerek ve glikolizi uyarak yağ sentezini artırır. Aynı zamanda DNL'yi uyarak ve VLDL sekresyonunu azaltarak hepatositlerdeki lipid (TG) birikimini ve depolanmasını arttırmaktadır (35). Hiperinsülinemi ek olarak, karaciğerde transkripsiyon faktörlerini (SREBP-1c ve ChREBP) aktive etmekte, bu da aşırı glukozun yağ asitlerine dönüştürülmesi için gerekli enzimleri aktifleştirmekte ve karaciğerde DNL'yi arttırmaktadır (34).

NAYKH hastalarının karaciğer ve adipoz dokularında insülin duyarlılığının azaldığı ve insülin direnci geliştiği bilinmektedir (36). İnsülin direncini iyileştirmek amacıyla omega 3 yağ asitleri ve D vitamininin etkinliği prelinik ve klinik çalışmalarda incelenmiştir. Yüksek yağlı diyet (%58 yağ) verilen sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, D vitamini takviyesi (750 IU/kg/gün) sıçanların serum HOMA-IR düzeylerini anlamlı şekilde azaltmış ve yağlı diyetin neden olduğu karaciğer hasarına karşı koruyucu etki göstermiştir (37). Benzer sonuçlar C57BL/6 farelerinde yapılan bir çalışmada da belirlenmiştir. Farelere on hafta boyunca uygulanan 10.000 IU/kg D vitamini takviyesi insülin direncini iyileştirmiştir (38). NAYKH ve tip 2

diyabet tanılı 55 hastaya 24 hafta boyunca 2000 IU/gün D vitamini takviyesi verilmesine rağmen, ne karaciğer steatozu ne de inflamasyon ve insülin direnci indeksleri (açlık kan glukoz, HOMA-IR, HbA1c, CRP) azalmamıştır (39). Benzer şekilde, NAYKH'li hastalarda D vitamini takviyesinin metabolik profiller üzerindeki etkilerini değerlendiren bir meta-analizde (7 randomize kontrollü çalışma), D vitamini desteğinin glukoz homeostazı parametrelerini (açlık glukoz, insülin, HOMA-IR), lipid profillerini (TG, total ve LDL kolesterol) ve karaciğer enzimlerini (AST, ALT) etkilemediği bildirilmiştir (40).

Omega-3 yağ asitleri ile ilgili çalışmalara bakıldığında, NAYKH tanılı 108 obez çocuğa kalori kısıtlı beslenme tedavisine ek olarak 12 ay boyunca verilen 1 g/gün omega-3 takviyesinin lipid oksidasyonunu arttırdığı, hepatik steatozu ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği belirlenmiştir (41). İnsanlar üzerinde yapılan on sekiz randomize kontrollü çalışmanın (1424 hasta) bir meta-analizinde, omega 3 yağ asitlerinin (0,25-5 g/gün, 3-18 ay) NAYKH hastalarında insülin direncini iyileştirdiği ve karaciğer yağlanması, karaciğer enzimleri ve lipid profili üzerinde de potansiyel olarak yararlı etki sağladığı bildirilmiştir (42). Benzer sonuçlar, NAYKH tanılı çocuk ve yetişkinlerde gerçekleştirilen çalışmaların meta-analizlerinde de görülmüştür (43, 44). Bu çalışmaların aksine, 12 haftalık omega-3 takviyesinin (1,5 g/gün balık yağı) NAYKH hastalarında insülin direncini, karaciğer enzimlerini, vücut kompozisyonunu ve kardiyometabolik risk faktörlerini değiştirmede saptanmıştır (45). Nogueira ve ark.'nın yaptığı çalışmada da, üç aylık omega-3 tedavisinden (945 mg/gün, 600 mg ALA, 195 mg EPA, 150 mg DHA) sonra açlık serum trigliserit düzeylerinde anlamlı bir azalma belirlenmiş, ancak serum açlık glukoz, HOMA-IR, ALT, AST, lipid profili ve plazma IL-6 düzeylerinde önemli bir değişiklik gözlemlenmemiştir (46).

Özetle, D vitamininin insülin direnci üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalara bakıldığında, olumlu pre-klinik çalışma sonuçlarına rağmen insan çalışmalarında olumsuz sonuçlar saptanmıştır. Prelinik çalışmalarda, pankreas β hücreleri tarafından insülin salınımının D vitaminine duyarlı olduğu, miyositlerde ve adipositlerde glukoz alımını teşvik ederek insülin direncini iyileştirebileceği bildirilmiştir. Her ne kadar bazı klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar belirlense de, meta-analiz çalışmalarında omega-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuar aktiviteleri nedeniyle, NAYKH'da insülin direncini iyileştirici etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

Oksidatif Stres ve İnflamasyon Üzerine Omega-3 Yağ Asitleri ve D Vitaminin Etkisi

NAYKH patogenezi tanımlayan “çift vuruş” teorisinde, oksidatif stres ve inflamasyon ikinci vuruş olarak kabul edilir (32). Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artan miktarı ile organizmanın antioksidatif savunma sistemlerinin tehlikeleri nötralize etme kabiliyeti arasındaki denge kaybı olarak tanımlanır. Yanlış beslenme (yük-

sek trans yağ, doymuş yağ, fruktoz/glukoz, n-6 yağ asitleri tüketimi vb.), kimyasal ajanlar, yaşlanma ve radyasyon gibi çeşitli faktörler vücuttaki oksidan/antioksidan dengesini etkilemektedir (47).

Oksidatif stres ve inflamasyonun, NAYKH patogenezinde katkıda bulunduğu mekanizmalar; artan reaktif oksijen türleri (ROS), mitokondriyal disfonksiyon, kupffer hücrelerinin aktivitesinin artırılması, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) ve mitojenle aktiveleşen protein kinaz (MAPK) yollarının artan aktivasyonudur (32, 48). Oksidatif stres, çeşitli pro-inflamatuar sitokinleri (TNF- α , IL-1, IL-6 vb.) indüklemekte, apoptoz dahil hepatik inflamasyon ve hepatosit hasarına neden olmaktadır (31). Ayrıca stres sonucu artan ROS, inflamasyon ve fibrojenez yol açan stellat hücrelerinin aktivasyonu sonucu lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. Genellikle membranlarda bulunan lipidlerin oksidatif bozunmasını ifade eden lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin ve pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini artırır (49). Bir çalışmada, NAYKH hastalarında malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünleri ve ROS düzeylerinin sağlıklı insanlara göre artış gösterdiği bildirilmiştir (50). Ayrıca, peroksidasyon ürünlerinin ve inflamatuvar belirteçlerin plazma seviyeleri ile NAYKH şiddetinin doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (51, 52).

Oksidatif stres ve inflamasyon süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) gibi endojen antioksidatif enzimler ve/veya antioksidanların ekzojen olarak uygulanması ile ortadan kaldırılabilir. Birçok diyet faktörü oksidanlar veya antioksidanlar olarak kabul edilir (47). Omega-3 yağ asitlerinin ve D vitamininin lipid peroksidasyonunu baskılayarak ve ROS üretimini azaltarak antioksidan etki gösterebileceği belirlenmiştir (53). Aynı zamanda D vitamininin güçlü bir anti-inflamatuar olan adiponektin salgılanmasını teşvik ederek inflamasyonu azaltabileceği bildirilmiştir (54).

Omega-3 yağ asitleri ve D vitamininin oksidatif stres ve inflamasyon üzerindeki etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen, NAYKH hastalarında bu biyoaktif bileşiklerin oksidatif stres ve inflamasyon üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlıdır.

Var olan çalışmaların çoğunda da az sayıda inflamasyon ve oksidatif stres indeksleri değerlendirilmiştir. NASH tanısı konan 78 hastanın 6 ay boyunca diyetine eklenen omega 3 yağ asitleri (günlük diyete 1:1 EPA-DHA oranı ile 50 mL), çalışma sonunda hastaların serum CRP ve MDA seviyelerini anlamlı olarak azaltmıştır. Aynı zamanda, histolojik değerlendirmede steatoz derecesi, fibrozis evresi ve balonlama skorunun büyük ölçüde iyileştiği belirlenmiştir (55). Benzer şekilde başka bir çalışmada, üç ay boyunca günde 4 g balık yağı kapsülü (728 mg EPA ve 516 mg DHA) alan hiperlipidemili NAYKH hastalarının inflamatuvar belirteçlerinin (serum TNF- α , lökotrien B4 ve prostaglandin E2) azaldığı ve anti-enflamatuar adipokin olan adiponektin seviyelerinin arttığı saptanmıştır (56). Omega-3 takviyesinin yanı sıra, sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, D vitamininin p53-p21 sinyal yolunu bloke ederek oksidatif stres ve inflamasyonu azalttığı ve NAYKH'nin ilerlemesini önleyici etki gösterdiği bildirilmiştir (57). Başka bir çalışmada, yüksek doz D vitamini takviyesi alan (50,000 IU/14 günde bir, dört ay) 27 NAYKH'lı hastada, sağlıklı 26 bireye kıyasla, serum CRP ve MDA düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir (58).

Az sayıda çalışma olmasına rağmen, mevcut bulgular omega-3 yağ asitlerinin ve D vitamininin NAYKH hastalarında oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltabileceği konusunda ön kanıt sağlayabilir.

SONUÇ

Derleme gözden geçirilen son kanıtlar, hem D vitamini hem de omega-3 yağ asitlerinin NAYKH hastalarında insülin direnci, inflamasyon ve oksidatif stres üzerinde faydalı etkiler sağlayabileceğini göstermektedir. Mevcut bilgilere dayanarak, bu biyoaktif bileşiklerin NAYKH için yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği düşünülebilir. Ancak farklı çalışma tasarımları, bazı çalışmalardaki düşük örneklem sayısı, verilen takviyelerin doz ve sürelerindeki farklılıklar gibi nedenlerle kesin ve net bir sonuca varılamaz. Bu nedenle, NAYKH hastalarında D vitamini ve omega-3 yağ asitlerinin hastalık ilerlemesi üzerindeki etkisini değerlendiren ve kullanılan takviyelerin optimal dozunu, tedavi süresini ve uzun süreli etkinliklerini inceleyen daha ileri randomize kontrollü girişimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American association for the study of liver diseases, American college of gastroenterology, and the American gastroenterological association. *Hepatology* 2012;55(6):2005-23.
2. Rinella ME. Non-alcoholic fatty liver disease a systematic review. *JAMA - J Am Med Assoc* 2015;313(22):2263-73.
3. Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bel-lentani S. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: what we need in the future. *Liver Int* 2018;38(Suppl 1):47-51.
4. Farrell GC, Larter CZ. Non-alcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43(Suppl 1):99-112.
5. Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol* 2016;150(8):1769-77.
6. Pimentel CFMG, Lai M. Nutrition interventions for chronic liver diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Med Clin North Am* 2016;100(6):1303-27.
7. Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, Mobarhan S. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and the role of antioxidants. *Nutr Rev* 2002;60:289-293.
8. Singh SP, Barik RK. Non-invasive biomarkers in non-alcoholic fatty liver disease: Are we there yet?. *J Clin Exp Hepatol* 2020;10(1):88-98.
9. Kelly N, Wattacheril J. Non-alcoholic fatty liver disease: Evidence-based management and early recognition of nonalcoholic steatohepatitis. *J Am Assoc Nurse Pract* 2019;15(9):622-626.
10. Weiß J, Rau M, Geier A. Non-alcoholic Fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:447-52.
11. Tomaszewicz K, Flisiak R, Halota W, Jaroszewicz J, Lebensztein D, Lisik W, Małkowski P, Pawłowska M, Piekarska A, Simon K, Tronina O. Recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Clin Exp Hepatol* 2018;4(3):153-7.
12. Del Ben M, Polimeni L, Baratta F, Pastori D, Loffredo L, Angelico F. Modern approach to the clinical management of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(26):8341-50.
13. Zelber-Sagi S, Godos J, Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Ther. Adv. Gastroenterol* 2016;9(3):392-407.
14. Geier A, Rau M. Emerging therapies for NASH - the future is now. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10(5):467-469.
15. Patel SS, Siddiqui MS. Current and emerging therapies for non-alcoholic fatty liver disease. *Drugs* 2019;9(1):75-84.
16. Issa D, Patel V, Sanyal AJ. Future therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2018;38 (Suppl 1):56-63.
17. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. *Ann Rev Food Sci Technol* 2018;9:345-381.
18. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - A review. *Life Sci* 2018;203:255-267.
19. Flock MR, Harris WS, Kris-Etherton PM. Long-chain omega-3 fatty acids: time to establish a dietary reference intake. *Nutr Rev* 2013;71(10):692-707.
20. Punia S, Sandhu KS, Siroha AK, Dhull SB. Omega 3-metabolism, absorption, bioavailability and health benefits—A review. *PharmaNutr* 2019;10:100162.
21. Da Silva HE, Arendt BM, Noureldin SA, Therapondos G, Guindi M, Allard JP. A cross-sectional study assessing dietary intake and physical activity in Canadian patients with nonalcoholic fatty liver disease vs healthy controls. *J Acad Nutr Diet* 2014;114(8):1181-94.
22. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol* 2019;60(3):237-44.
23. Charoengam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma* 2019;10(6):1082-93.

24. Malaguarnera L. Vitamin D and microbiota: Two sides of the same coin in the immunomodulatory aspects. *Int Immunopharmacol* 2020;79:106112.
25. Holick MF. Ultraviolet B radiation: the vitamin D connection. *Adv Exp Med Biol* 2017;996:137–154.
26. Wimalawansa SJ, Razzaque MS, Al-Daghri NM. Calcium and vitamin D in human health: hype or real? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;180:4–14.
27. Bendik I, Friedel A, Roos FF, Weber P, Eggersdorfer M. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health, *Front Physiol* 2014;5:248.
28. Lockau L, Atkinson SA. Vitamin D's role in health and disease: How does the present inform our understanding of the past?. *Int J Paleopathol* 2018;23:6-14.
29. Wang D, Lin H, Xia M, Aleteng Q, Li X, Ma H, Pan B, Gao J, Gao X. Vitamin D levels are inversely associated with liver fat content and risk of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese middle-aged and elderly population: the shanghai changfeng study. *PLoS One* 2016;11(6):e0157515.
30. Wang X, Li W, Zhang Y, Yang Y, Qin G. Association between vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: results from a metaanalysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:17221-34.
31. Chung GE, Kim D, Kwak MS, Yang JI, Yim JY, Lim SH, Itani M. The serum vitamin D level is inversely correlated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:146-151.
32. Kelly NS. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in humans. *Metab Syndr Relat Disord* 2016;14(9):417-30.
33. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45(4):639-52.
34. Sangouni AA, Ghavamzadeh S, Jamalzahi A. A narrative review on effects of vitamin D on main risk factors and severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab Syndrome Clin Res Rev* 2019;13(3):2260-5.
35. Perry RJ, Kim T, Zhang XM, Lee HY, Pesta D, Popov VB, Zhang D, Rahimi Y, Jurczak MJ, Cline GW, Spiegel DA, Shulman GI. Reversal of hypertriglyceridemia, fatty liver disease, and insulin resistance by a liver-targeted mitochondrial uncoupler. *Cell Metab* 2013;18(5):740-748.
36. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, Finch J, Gastaldelli A, Harrison S, Tio F, Cusi K. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012;55(5):1389-97.
37. Mazzone G, Morisco C, Lembo V, D'Argenio G, D'Armiento M, Rossi A, Giudice CD, Trimarco B, Caporaso N, Morisco F. Dietary supplementation of vitamin D prevents the development of western diet-induced metabolic, hepatic and cardiovascular abnormalities in rats. *United European Gastroenterol J* 2018;6(7):1056-64.
38. Maia-Ceciliano TC, Dutra RR, Aguila MB, Mandarim-De-Lacerda CA. The deficiency and the supplementation of vitamin D and liver: Lessons of chronic fructose-rich diet in mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019;192:105399.
39. Barchetta I, Del Ben M, Angelico F, Di Martino M, Fraioli A, La Torre G, Saulle R, Perri L, Morini S, Tiberti C, Bertocchini L, Cimini FA, Panimolle F, Catalano C, Baroni MG, Cavallo MG. 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* 2016;14:92.
40. Tabrizi R, Moosazadeh M, Lankarani KB, Akbari M, Heydari ST, Kolahdooz F, Samimi M, Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles and liver function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11 Suppl 2:975-82.
41. Boyraz M, Pirgon Ö, Dündar B, Çekmez F, Hatipoğlu N. Long-term treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids as a monotherapy in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(2):121-7.
42. Yan JH, Guan BJ, Gao HY, Peng XE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(37):e12271.
43. Chena L, Wanga Y, Xu Q, Chen S. Omega-3 fatty acids as a treatment for non-alcoholic fatty liver disease in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2018;37(2):516-21.

44. He XX, Wu XL, Chen RP, Chen C, Liu XG, Wu BJ, Huang ZM. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11(10):e0162368.
45. Shojaasadat F, Ayremlou P, Hashemi A, Mehdizadeh A, Zarrin R. A randomized controlled trial comparing effects of a low-energy diet with n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Res Med Sci* 2019;24:21.
46. Nogueira MA, Oliveira CP, Ferreira Alves VA, Stefano JT, Rodrigues LS, Torrinhas RS, Cogliati B, Barbeiro H, Carrilho FJ, Waitzberg DL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in treating non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2016;35(3):578-86.
47. Heshmati J, Morvaridzadeh M, Maroufizadeh S, Akbari A, Yavari M, Amirinejad A, Maleki-Hajjagha A, Sepidarkish M. Omega-3 fatty acids supplementation and oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res* 2019;149:104462.
48. Ashraf NU, Sheikh TA. Endoplasmic reticulum stress and Oxidative stress in the pathogenesis of Non-alcoholic fatty liver disease. *Free Radic Res* 2015;49(12):1405-18.
49. Polimeni L, Del Ben M, Baratta F, Perri L, Albanese F, Pastori D, Violi F, Angelico F. Oxidative stress: new insights on the association of non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *World J Hepatol* 2015;7(10):1325-36.
50. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quiñones L, Varela N, Contreras J, Lazarte R, Csendes A, Rojas J, Maluenda F, Burdiles P, Diaz JC, Smok G, Thielemann L, Poniachik J. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci* 2014;106(3):261-8.
51. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med* 2012;52(1):59-69.
52. Abiru S, Migita K, Maeda Y, Daikoku M, Ito M, Ohata K, Nagaoka S, Matsumoto T, Takii Y, Kusumoto K, Nakamura M, Komori A, Yano K, Yatsunami H, Eguchi K, Ishibashi H. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2016;26(1):39-45.
53. Dongiovanni P, Lanti C, Riso P, Valenti L. Nutritional therapy for nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem* 2016;29:1-11.
54. Elangovan H, Chahal S, Gunton JE. Vitamin D in liver disease: Current evidence and potential directions. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2017;1863(4):907-916.
55. Li YH, Yang LH, Sha KH, Liu TG, Zhang LG, Liu XX. Efficacy of poly-unsaturated fatty acid therapy on patients with nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21(22):7008-13.
56. Qin Y, Zhou Y, Chen SH, Zhao XL, Ran L, Zeng XL, Wu Y, Chen JL, Kang C, Shu FR, Zhang QY, Mi MT. Fish oil supplements lower serum lipids and glucose in correlation with a reduction in plasma fibroblast growth factor 21 and prostaglandin E2 in nonalcoholic fatty liver disease associated with hyperlipidemia: A randomized clinical trial. *PLoS One* 2015;10(7):e0133496.
57. Ma M, Long Q, Chen F, Zhang T, Wang W. Active vitamin D impedes the progression of non-alcoholic fatty liver disease by inhibiting cell senescence in a rat model. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020;44(4):513-523.
58. Sharifi N, Amani R, Hajiani E, Cheraghian B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine* 2014;47(1):70-80.