



SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

CURRENT PERSPECTIVES ON
HEALTH SCIENCES

ICPHS



Review

Genetic Research and The Future of Nutrition Therapy

Genetik Araştırmalar ve Beslenme Tedavisinin Geleceği

Tuğba KAHVECİOĞLU MUNGAN¹, Funda ELMACIOĞLU²¹Doktora Öğrencisi, İstinye Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.²Prof. Dr., İstinye Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Received 31 July 2024

Accepted 1 November 2024

Published Online 30 April 2025

Article Code CPHS2025-6(1)-23-30.

Keywords

epigenetics
genetic tests
nutrigenomics
precision nutrition

Anahtar kelimeler

epigenetik
genetik testler
kişiselleştirilmiş beslenme
nutrigenetik

Corresponding Author

Tuğba KAHVECİOĞLU MUNGAN
tkahve@gmail.com

ORCID

T KAHVECİOĞLU MUNGAN
0000-0003-0864-7506F ELMACIOĞLU
0000-0001-8887-4615

Abstract

Following the completion of the Human Genome Project in 2001, research has increasingly explored the interplay between genetics and biological processes, particularly in nutrition. Despite this interest, studies published in Turkish examining the relationship between genetics and nutrition remain limited. This review aims to synthesize current literature on the intersections of genetics, disease, and nutrition, focusing on how genetic structures influence nutritional needs and how diets can affect gene expression. It discusses the uses and limitations of genetic testing, noting their restricted utility in predicting complex disease risks. To enhance patient care, training curricula for healthcare providers must incorporate clinical genetics, molecular testing, and nutritional genomics. An evidence-based approach is essential to ensure that personalized dietary recommendations informed by genetic insights offer health benefits without causing harm. Ultimately, future research in nutrigenetics and nutrigenomics should investigate how dietary patterns affect gene expression, aiding clinicians in categorizing obese patients and managing weight loss stages. Although nutrigenomic profiling tests lack validation for clinical use currently, they hold potential for improving patient outcomes through targeted genetic counseling in the future.

Öz

İnsan Genomu Projesi'nin sonuçlarının 2001 yılında yayınlanmasından sonraki çalışmalar genetik bilgilerin biyolojik süreçleri nasıl etkilediği üzerine odaklanmıştır. Bu tarihten günümüze kadar Türkçe yayımlanmış, beslenmeyle ilintisini ortaya koyan çalışma sayısı yetersizdir. Bu derlemede genetik alanında önemli kavramlar açıklanarak genetik, hastalık ve beslenme ilintisi genetik yapının beslenme üzerindeki etkisi ve diyetin gen ifadesi üzerindeki etkileri hakkında güncel literatürün yorumlanması amaçlanmıştır. Genetik testlerin kullanım alanları ve sınırlılıkları tartışılmış, özellikle genetik testlerin karmaşık hastalıkların risk tahmininde sınırlı fayda sağladığı görülmüştür. Sağlık hizmeti sağlayıcılarının eğitim müfredatları klinik genetik, moleküler testler ve beslenme genomu konusunda güçlendirilmelidir. Beslenme genomundan elde edilen bilgiyle kişiselleştirilmiş önerilerin bireylere sağlık açısından fayda sağladığını ve zarar vermediğini doğrulamak için kanıta dayalı bir yaklaşım sergilenmelidir. Sonuç olarak beslenme ve beslenme örüntülerinin gen ekspresyonunu nasıl etkilediğini inceleyecek gelecekteki nutrigenetik ve nutrigenomik çalışmaları, klinisyenlere obez hastaları alt tiplere ayırmada ve akut veya uzun süreli ağırlık kaybının farklı aşamalarını tanımlamada rehberlik edebilir. Her ne kadar nutrigenomik ve gen profili oluşturma testleri klinik uygulama açısından doğrulanmamış olsa da, gelecekte bu testler hedefe yönelik nutrigenetik danışmanlık sağlanarak hastalık tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

To cite this article:

Kahvecioğlu Mungan T, Elmacioğlu F. Genetic Research and The Future of Nutrition Therapy. Curr Perspect Health Sci. 2025;6(1):23-30

GİRİŞ

İnsan genomunun ilk taslağı, başlangıcından tamamlanmasına kadar 20 yıl süren ve 3 milyar dolara mal olan “İnsan Genomu Projesi” adı verilen uluslararası bir çabayla 2001 yılında yayınlanmıştır (1). İnsan Genomu Projesi'nin tamamlanmasından bu yana en küçük bakteriden en büyük memeliye kadar yüzlerce genom dizilenmiştir (2). Genler, canlı bir organizmayı oluşturmak ve sürdürmek için gereken tüm biyolojik bilgileri içermektedir. Genler;

- Protein oluşumundan ve metabolik fonksiyondan sorumludur.

- Çekirdeğin hormonlar ve enzimler gibi iç faktörlerden ve diyet gibi dış/çevresel faktörlerden aldığı metabolik sinyallere yanıt olarak açılıp kapatılırlar (3).

Gen çeşitliliği insanlar arasında çoğunlukla aynıdır, ancak genlerin %1'inden azı insanlar arasında farklılık gösterir, bu da 3 milyon bazlık bir fark anlamına gelmektedir. Bu farklılıklara “polimorfizm” adı verilir. En yaygın polimorfizm türü, tek bir baz çiftinde oluşan varyasyondur ve tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) olarak bilinmektedirler (3).

Genetik Alanında Kullanılan Kavramlar

- **DNA metilasyonu:** Genlerin belirli bölgelerinde metil gruplarının bulunma veya bulunmama derecesi (4,5).

- **Epigenetik:** Genetik yapıyı değiştirmeden gen aktivitesinin ifadesinin düzenlenmesindeki değişiklikler (4,5).

- **Gen susturulması (sessizleşmesi):** Bir genin ifadesinin transkripsiyon veya translasyon düzeylerinde kesintiye uğraması veya baskılanması (4,5).

- **Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS):** GWAS, belirli bir hastalığı olan kişilerde, hastalığı olmayan kişilere göre daha sık ortaya çıkan küçük varyasyonları veya SNP'leri genomda arar. Her çalışma aynı anda yüzlerce veya binlerce SNP'ye bakabilir. Bu çalışmalar, belirli bir hastalığın gelişme riskine katkıda bulunabilecek genleri tanımlamaktadır (4).

- **Multigenik:** Belirli bir özelliğe veya hastalığa neden olan, çoğu zaman belirtilmeyen bir veya daha fazla genin ve çoğu zaman bilinmeyen çevresel faktörlerin birleşik katkısı (5).

- **Poligenik:** Birden fazla genin alellerinin kombine etkisinden kaynaklanan genetik bozukluk (örn. kalp

hastalığı, diyabet ve bazı kanserler). Bu tür bozukluklar kalıtsal olsa da, birçok alelin aynı anda varlığına bağlıdır; dolayısıyla kalıtsal kalıplar genellikle tek gen bozukluklarından daha karmaşıktır (5).

- **Nutrigenomik,** diyet bileşenleri ile genom arasındaki etkileşimleri ve gen ekspresyonunu etkileyen proteinler ve diğer metabolitlerde ortaya çıkan değişiklikleri kapsar. Bu tanımlamalara rağmen, nutrigenomik genellikle beslenme genomu ile eşanlamlı olarak kullanılmaktadır (6).

- **Nutrigenetik,** belirli besinlere karşı klinik tepkileri açısından denekler arasındaki genetik farklılıkların incelenmesiyle ilgilenen beslenme genomunun bir parçası olarak tanımlanabilir (7).

Beslenme epigenomiği, DNA dizisini değiştirmeden diyetin gen ifadesindeki değişiklikler üzerindeki etkisini ifade etmektedir. Diğer omik alanlar beslenmeye yanıt olarak değiştirilir. Bunlar arasında transkriptomik (transkriptomun incelenmesi, herhangi bir zamanda genom tarafından üretilen RNA transkriptlerinin tamamı), proteomik (protein ekspresyonu ve fonksiyonunun incelenmesi) ve metabolomik (hücrelerde bulunan düşük molekül ağırlıklı moleküllerin ve biyolojik sistemlerin incelenmesi) yer almaktadır. Bu yaklaşımlar besin-genom etkileşimlerini anlamamıza yardımcı olacaktır (7).

Bu derlemede nutrigenomik, beslenme epigenomiği gibi genetik alanında önemli kavramlar açıklanarak genetik-hastalık ilintisi ve diyetin gen ifadesi üzerindeki etkileri hakkında güncel literatürün yorumlanması amaçlanmıştır. Ancak, SNP'ler dışında kalan kromozomal bozukluklar, tek gen hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar ve somatik hücre genetik bozuklukları tamamen ayrı bir konu olduğu için bu derlemede bahsedilmemiştir.

Beslenmeyle İlişkili Hastalıkların Tanısında Kullanılan Genetik Testler

Nutrigenetiğin en bilinen örneği, fenilalanin hidroksilaz genindeki mutasyonların neden olduğu klasik fenilketonüridir (PKU). PKU'nun birincil tedavisi düşük fenilalanin diyetidir. PKU, doğumdan kısa bir süre sonra uygulanan beslenme tedavisinin ciddi bilişsel bozukluk fenotipini ve bir dizi tıbbi sorunu iyileştirdiği, besin metabolizmasının nadir, otozomal resesif metabolik bozukluklarından oluşan küçük bir grup arasındadır (8). Yakın zamanda yapılmış olan çok merkezli bir çalışmada takip edilen çocuk ve yetişkinlerin uyumu için hala iyileştirilmeler yapılması gerektiği vurgulanmıştır (9).

PKU'nun aksine, kardiyovasküler hastalık (KVH), hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, diyabet ve kanser gibi çoğu kronik bozukluk multigenetik ve multifaktöriyeldir (10-12).

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) genindeki C677T polimorfizm, yaygın olarak görülen bir SNP'dir (13). Bu SNP enzim verimliliğini azaltır, bu nedenle folik asit takviyesi olmayan birçok popülasyonda, TT genotipine sahip bireylerin kan folat seviyeleri daha yaygın olan CC genotipine sahip olanlara göre daha düşük düzey gösterirken %20 daha yüksek homosistein seviyelerine sahiptirler (14). Gebelerle yürütülen son çalışmalar maternal folik asit alımı ve sebze tüketiminin plasentada TT genotipi görülmesiyle negatif ilişkili olduğu (15) ve TT genotipine sahip gebelerde ortaya çıkan gestasyonel diyabette 200 mcg'a kıyasla 400 mcg folik asit alımı daha hızlı gestasyonel diyabet iyileşmesi ile ilişkili bulunmuştur (16). MTHFR genindeki meydana gelen polimorfizmlere göre mevcut folat alım önerilerini ve diyet referans alımlarını farklılaştırmak için yeterli kanıt yoktur (17).

Yeterli kolin içermeyen bir beslenme, karaciğer ve kas hasarıyla birlikte geri dönüşümlü olarak karaciğer yağlanması neden olmaktadır (18). Kadınlarda fosfatidiletanolamin N-metiltransferaz (PEMT) geni östrojen tarafından indüklenir ve endojen kolin sentezini katalize eden bir enzimi kodlamaktadır. PEMT'de SNP'ye sahip premenopozal kadınlar, düşük kolinli bir diyetle beslendiklerinde karaciğer ve kas fonksiyon bozukluğu geliştirme riskleri artmaktadır. Metilentetrahidrofolat dehidrojenaz 1 (MTHFD1) geninde SNP bulunan premenopozal kadınların, düşük kolinli diyetle kolin eksikliği belirtileri geliştirme olasılığı, SNP'si olmayanlara göre 15 kat daha fazla görülmüştür (19). Genler ve besinler arasındaki etkileşimi daha iyi anlamak ve kişiselleştirilmiş beslenme planlamak için nutrigenetik testler yakında özel gruplar için önemli bir yaklaşım haline gelebilir (20).

Apolipoprotein E (ApoE), kolesterol ve trigliserit metabolizması ve temizlenmesinde rol oynayan bir proteindir. ApoE'nin üç gen aleline karşılık gelen üç izoformu (E2, E3 ve E4) vardır; başlarda E3 normal, E2 ve E4 ise işlevsiz aleller olarak tanımlanmıştır (21). Sonraki çalışmalarda E4 aleline sahip bireylerin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri, ortak E3/E3 genotipine sahip bireylere göre daha yüksek, E2 aleline sahip olanlar ise daha düşük LDL düzeylerine sahip oldukları görülmüştür (22). E4 aleline sahip kişilerde kolin ve folat eksikliği olması durumunda non-alkolik yağlı karaciğer görülme

riskinde artış bulunmuştur (23). Non-alkolik yağlı karaciğer tablosu oluşumunda potansiyel olarak etkisi olabilecek 10 farklı gen tanımlanmıştır (24).

Kardiyovasküler hastalık (KVH) riskine bağlı diğer bir gen varyantı ise apolipoprotein A5'tir. Bu SNP, daha yüksek trigliserit konsantrasyonları ile ilişkilidir ve diyetle n-6 çoklu doymamış yağ asidi alımı, trigliserit seviyelerini artırmaktadır (25). Apolipoprotein A5'te SNP'si bulunan kişilere düşük yağlı diyet uygulandığında total kolesterol ve LDL kolesterolde azalma görülmüştür (26). Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada genotipe dayalı kişiselleştirilmiş beslenme tavsiyelerinin risk genotipi hakkında bilgilendirilen katılımcıların yaşam tarzı ve besin seçimlerinde olumlu değişiklikler ortaya çıkarabileceğini göstermiştir; fakat Apolipoprotein A5 genotipine dayalı beslenme danışmanlığı sunulabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (27).

Apolipoprotein E4, geç başlangıçlı alzheimer ve demans gibi nörodejenatif hastalıklardaki bilişsel gerileme ve prognozunda en çok bilinen risk genidir (28). Sağlıksız yaşam tarzı faktörleri, Apo E4'ten bağımsız olarak daha yüksek bilişsel bozukluk riskiyle ilişkilendirilmiş ve yaşam tarzı ile genetik riskin sinerjistik etkileşimleri olduğu görülmüştür (29). Apo E4 bazlı beslenme kavramsal olarak umut verici görünmektedir, ancak daha geniş gruplarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (30).

Yağ kütlesi ve obeziteyle ilişkili genlerdeki (FTO-fat mass and obesity-associated gene) varyasyon, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında obezite ile ilişkilendirilmiştir. FTO'nun SNP'li genotipine sahip yetişkinlerin, risk aleli taşımayanlara göre obez olma olasılığı daha yüksektir (31). FTO geninin A alelinin taşınması obezite riskini artırmaktadır ancak risk, fiziksel aktivite veya enerji alımının azaltılmasıyla değiştirilebilmektedir (32).

FTO geninin A alelini taşıyan kişilerde yüksek yağ (33,34) ve yüksek karbonhidrat (35) alımı sonucu obezite riski artarken, T alelini taşıyan kişilerde Akdeniz diyetine uyumun düşük olması sonucunda tip 2 diyabet riskinde artış olabileceği görülmüştür (36). FTO geninin A alelini taşıyan kişilerde yüksek protein alımı daha fazla ağırlık kaybıyla ilişkiliyken (37), düşük yağ alımı insülin ve HOMA-IR'de azalmayla ilişkili bulunmuştur (38). Bir diğer açıdan bakıldığında beden kütle indeksi (BKİ), bel çevresi ve bel-kalça oranı dahil olmak üzere obeziteyle ilişkili bulunan antropometrik ölçümlerle potansiyel olarak 20'den fazla gen ilişkili bulunmaktadır (39).

Epigenetik, genlerin nasıl ve ne zaman susturulup etkinleştirileceğini düzenleyen süreçtir; epigenetik, bir hücredeki epigenetik değişikliklerin analizini ifade etmektedir (40). Beslenme, belirli genleri açıp kapatabilen epigenetik değişikliklere neden olabilmekte ve sonuçta hücrenin işlevi ve metabolizmayı etkileyebilmektedir (41). Maruziyet sonucu oluşan spesifik erken genetik mutasyonun bir örneği karaciğer kanserinde aflatoksin maruziyeti sonucunda oluşan p53 geni kodon 249'daki mutasyondur. Bu mutasyon aflatoksin maruziyeti olmadan meydana gelmemektedir ve aynı genin diğer bölgelerindeki mutasyonlar bu maruziyetle ilişkili bulunmamıştır (42).

1944-1945'teki Hollanda Açlık Kışı sırasında gebeler kıtlığa maruz kaldıktan altmış yıl sonra çocuklarında anneden damgalanan insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF-2) geninin DNA metilasyonu daha az görülmüştür. Bu durum aynı koşullara maruz kalmayan aynı cinsiyetteki yaşlılarıyla karşılaştırıldığında insan büyüme ve gelişmesi ile ilişkili önemli bir faktör olarak görülmüştür (43). Gelecekteki epigenetik araştırmalar muhtemelen obezitenin etiyolojisi ve gelişiminde epigenetik düzenlemenin önemini ve süreçlerde yer alan genlerin karakterizasyonunun ölçülmesine odaklanacaktır (44).

Genetik- Hastalık İltisı

Şu anda klinik ortamlarda kullanılmak üzere yaklaşık 2000 genetik test bulunmaktadır ve bunların çoğu nadir tek gen bozukluklarını tespit etmek için uygulanmaktadır (45). Kanser, KHV ve diyabet gibi karmaşık hastalıklara genetik ve çevresel faktörler neden olmaktadır ve genetik mutasyonlar riskin yalnızca kısmen öngörüsünde bulunabilir (46). Belirli bir hastalığın gelişimine katkıda bulunan tüm SNP ilişkileri ve diğer faktörler bilinmediğinden, SNP ilişkilendirme testlerinden elde edilen mutlak riskler düşüktür ve şu anda bakım standardını değiştirme yönünde önemli bir fayda sağlamamaktadır (47).

Tüm yenidoğanlar için 31 temel durumu içeren yenidoğan tarama paneli, belirli meme veya yumurtalık kanseri öyküsü olan kadınlar için meme kanseri tip 1/2 duyarlılık proteini (BRCA1/2) analizi, Lynch sendromu taraması, Ailesel hiperkolesterolemi (AH)'li kişilerin akrabaları arasında AH, insan immün yetmezlik virüsü olan hastalarda abakavir duyarlılığına yönelik insan lökosit antijen testi (HLA) ve invaziv meme kanseri olan hastalarda insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) mutasyon testi dışındaki durumlarda genetik test uygulamasının kanıt düzeyi düşüktür (46-48).

Beslenme uzmanları genomik analiz dışında danışanlarıyla ilgili medikal bilgiyle de risk tahmini yapabilmektedir. Aile öyküsü, biyokimyasal parametreler, obezite, hipertansiyon veya hiperlipidemi gibi hastalık için risk faktörlerinin varlığı ve genetik testlerden elde edilen sonuçlar, bireyin hastalığa yakalanma riski hakkında yararlı bilgiler sağlayabilir (42).

Aile öyküsü; kalıtsal hastalık riskini belirlemek için önemli bir tarama aracıdır. Aile öyküsü, akrabaların ortak olarak paylaştığı genler, davranışlar ve çevresel etkiler hakkında sağlık profesyoneline bilgi sağlayabilmektedir (49). Aile öyküsü, klinik uygulamada risk değerlendirmesi yapabilmek için kullanılan en iyi uygulamadır (50). Fakat Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün düzenlediği son konferansta, kronik hastalık riskinin değerlendirilmesinde ve müdahalelerin hedeflenmesinde aile öyküsünün yararlılığı sınırlı bulunmuştur. Bunun sebepleri arasında;

- Tam bir aile öyküsü alınmasının 15-20 dakika sürmesi ve bu sürenin aile ziyaretleriyle gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar için uzun bir süre olması
- Tele-konferans yoluyla yapılan epidemiyolojik çalışmalarda görüşme sırasında hatırlama oranının düşük olabilmesi veya katılımcıda alzheimer veya demans varlığı
- Aile öyküsü alınırken katılımcının tıbbi terimleri yeterince anlayamama riski yer almıştır (51).

Epidemiyolojik çalışmaların büyük olması ve makul güç için binlerce vaka ve kontrol içermesi gerekmektedir –ki o zaman bile birçok yanlış negatif sonuç ortaya çıkmaktadır. Yaygın hastalıkların çoğunda, genotiple hastalık arasındaki ilişki 1,2 veya daha düşük düzeyde rölaf riskte sahiptir. Katılımcıların yalnızca küçük bir yüzdesi çok düşük veya yüksek genetik risk kategorilerinde bulunmaktadır. Bu nedenle, yüksek rölaf risk çoğu zaman nüfusa atfedilebilir kayda değer bir risk anlamına gelmemektedir. Genom çapında ilişkilendirme yaklaşımı genom boyunca rastgele seçilmiş SNP'leri işaretleyici olarak kullandığından, şimdiye kadar tanımlanan lokusların çoğunun gerçek nedensel değişkenler olması pek olası değildir. Bu çalışmaların sınırlılıklarına bakıldığında genellikle önceden hipotezler kurulmadan yürütülmüştür ve çok sayıda potansiyel olarak yanlış pozitif ilişki, istatistiksel anlamlılık için p değerinin ayarlanmasıyla elde edilmiştir. Etkileşimleri değerlendirmek için benzer bir yaklaşım kullanıldığında genotiplerin sayısı incelenen

beslenme faktörlerinin sayısıyla çarpılacağından yanlış pozitiflik oranı çok daha büyük olacaktır. İstatistiksel analizlerde kullanılan Bonferroni düzeltmesi çoğu durumda beslenme faktörleri ve SNP'ler arasındaki korelasyonlar nedeniyle fazla dar görüşlüdür. Çoklu test sorununu çözmeye yönelik alternatif yaklaşımlar arasında permütasyona göre ayarlanmış p değerleri, yanlış bulgu oranları (False Discovery Rate, FDR) ve Bayes teoremine dayalı yöntem yer almaktadır (42).

Genetik test sonucu verilen kişiselleştirilmiş önerilerin bireyde beklenen sağlık yararını sağlayıp sağlamadığını test etmek için nutrigenetik bazlı rehberliği 'omik' biyobelirteçlerle birleştirmek gereklidir (52). Lisans eğitim müfredatındaki kısıtlılıklar genetik testlerin anlaşılması ve yorumlanması açısından sağlık profesyonellerinde bilgi eksikliği oluşturmaktadır (53). Beslenmenin giderek koruyucu hekimlik ile entegre hale gelmesi nedeniyle, genetik uzmanları, diyetisyenler ve sağlık profesyonellerinin nutrigenetik/ nutrigenomik alanında uygun eğitim almaları doğru tıbbi danışmanlık sunmaları için çok önemlidir (52). Türkiye'deki lisans beslenme ve diyetetik programlarında genetik dersi ve uygulamalarda genetik uygulamaları zorunlu değildir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, diyabet ve kanser gibi çoğu kronik hastalık multigenetik ve multifaktöriyeldir. Genom çapında ilişkilendirilme çalışmaları sonucunda bunlardan bazıları bazı genlerle ilişkilendirilebilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklarla apolipoprotein A5, non-alkolik yağlı karaciğerle ApoE protein ailesi, nörodejeneratif hastalıklarla Apolipoprotein E4, obeziteyle FTO geninin A aleli arasında ilişki bulunmuştur. Apolipoprotein E4 aleline sahip kişilerde aynı zamanda kolin ve folat eksikliği olması durumunda non-alkolik yağlı karaciğer görülme riskinde artış bulunmaktadır. Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada genotipe dayalı kişiselleştirilmiş beslenme tavsiyelerinin risk genotipi hakkında bilgilendirilen katılımcıların yaşam tarzı ve besin seçimlerinde olumlu değişiklikler ortaya çıkarabileceğini göstermiştir (27). Beslenme ve beslenme örüntülerinin gen ekspresyonunu nasıl etkilediğini inceleyecek gelecekteki nutrigenomik çalışmalar, klinisyenlere obez hastaları genotipe göre alt gruplara ayırmada ve akut/uzun süreli ağırlık kaybının farklı aşamalarını tanımlamada rehberlik edebilir.

Her ne kadar nutrigenomik ve gen profili oluşturma testleri klinik uygulama açısından doğrulanmamış olsa da, gelecekte bu testler farklı obezite tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Beslenme genomu, gelecekte diyetisyenlerin genel halk sağlığı mesajlarından çıkıp kişiselleştirilmiş sağlık önerileri verebilmesini sağlayarak bu eksikliğin giderilmesine yardımcı olabilir. Beslenme genomundan elde edilen bilgilerle kişiselleştirilmiş önerilerin bireylere sağlık açısından fayda sağladığını ve zarar vermediğini doğrulamak için kanıta dayalı bir yaklaşım gerektirmektedir. Hekimler ve beslenme uzmanları moleküler testler konusunda eğitilmiş değildir ve hastalık riskini tartışma konusunda sınırlı beceriye sahiptir. Bu becerinin kazandırılması için uygulama eğitimleri ve ders müfredatlarına beslenme genomunun eklenmesi gereklidir.

Yazarlık katkısı ▪ Author contributions:

Çalışmanın tasarımı: FE, TKM; İlgili literatürün taranması: TK; Makale taslağının oluşturulması: TK; İçerik için eleştirel gözden geçirme: FE, TKM; Yayınlanacak versiyonun son onayı: FE, TKM. ▪ Study design: FE, TKM; Literature review: TKM; Draft preparation: TKM; Critical review for content: FE, TKM; Final approval of the version to be published: FE, TKM.

Çıkar çatışması ▪ Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. ▪ The authors declare that they have no conflict of interest.

Maddi destek ▪ Financial support: Yazarlar maddi destek almadıklarını beyan ederler. ▪ The authors declare that they received no financial support.

KAYNAKLAR

1. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004;431(7011):931-945.
2. Broad Institute. Elephant Genome Project. Available from: <https://www.broadinstitute.org/elephant/elephant-genome-project> Accessed June 12, 2024.
3. US National Library of Medicine. Cells and DNA. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/basic/s/> Accessed June 12, 2024.
4. Kauwell GP. Epigenetics: what it is and how it can affect dietetics practice. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(6):1056-1059.

5. Genetics home reference. Direct-to-Consumer Genetic Testing. Bethesda: Lister Hill National Center for Biomedical Communications, U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, 2019. Available from: <https://www.genome.gov/dna-day/15-ways/direct-to-consumer-genomic-testing>. Accessed June 12, 2024.
6. Nasir A, Bullo MMH, Ahmed Z, Imtiaz A, Yaqoob E, Jadoon M et al. Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(8):1375-1387.
7. Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2016;9(1):12-27.
8. Sousa C, Almeida MF, Sousa Barbosa C, Martins E, Janerio P, de Almeida IT, et al. The European Phenylketonuria Guidelines and the challenges on management practices in Portugal. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32(6):623-629.
9. Chiesa A, Spécola N, Poubel M, Vela-Amieva M, Jurecki E, Vilela DR et al. Adherence to PKU guidelines among patients with phenylketonuria: A cross-sectional national multicenter survey-based study in Argentina, Brazil, and Mexico. *Mol Genet Metab Rep*. 2023;38:101026.
10. Zulyniak MA, de Souza RJ, Mente A, Kandasamy S, Nundy M, Desai D et al. A randomized controlled trial of the effects of a prudent diet on cardiovascular risk factors, gene expression, and DNA methylation - the Diet and Genetic Intervention (DIGEST) Pilot study. *BMC Nutr* 2016;2: 34.
11. Borrego-Yaniz G, Terrón-Camero LC, Kerick M, Andrés-León E, Martin J. A holistic approach to understanding immune-mediated inflammatory diseases: bioinformatic tools to integrate omics data. *Comput Struct Biotechnol J*. 2023;23:96-105.
12. Gkouskou KK, Grammatikopoulou MG, Lazou E, Sanoudou D, Goulis DG, Eliopoulos AG. Genetically-Guided Medical Nutrition Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus and Pre-diabetes: A Series of n-of-1 Superiority Trials. *Front Nutr*. 2022;9:772243.
13. Uğuz N, Erden G, Güngör O, Bal C, Yıldırımkaaya M. MTHFR geninde c677t ve/veya a1298c polimorfizmi tespit edilen bireylerde bu polimorfizm sıklıklarının incelenmesi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2012;3(4): 472-476.
14. Yang Q, Bailey L, Clarke R, Flandes WD, Liu T, Yesupriya A et al. Prospective study of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) variant C677T and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality among 6000 US adults. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(5):1245-1253.
15. Ying J, Zhang J, Li P, Liu L, Li Y, Lau WWY et al. Enhanced recovery in patients with gestational diabetes mellitus and MTHFR 677 TT genotype after taking high-dose folic acid supplements during mid-late pregnancy: an open-label interventional study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1007192.
16. Diaz-Garcia H, Vilchis-Gil J, Castro-Cerritos KV, Rivera-Susunaga LE, Klünder-Klünder M, Granados-Rivron JT et al. Association between maternal diet, smoking, and the placenta MTHFR 677C/T genotype and global placental DNA methylation. *Placenta*. 2024;146:17-24.
17. Clarke, R., Bennett, D. A., Parish, S., Verhoef, P., Dötsch-Klerk, M., MTHFR Studies Collaborative Group. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias. *PLoS medicine*, 2012;9(2): e1001177.
18. Zeisel SH. The Nutrigenetics of Choline. *Principles of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. (ed: de Caterina, R, Martinez JA, Kohlmeier M.) Academic Press. 2020 Available from: https://zarrinparlab.org/wp-content/uploads/2020/03/Chapter-in-Principles-of-Nutrigenetics-and-Nutrigenomics-CATERINA_9780128045879.pdf Accessed June 12, 2024.
19. Wu CH, Chang TY, Chen YC, Huang RS. PEMT rs7946 Polymorphism and Sex Modify the Effect of Adequate Dietary Choline Intake on the Risk of Hepatic Steatosis in Older Patients with Metabolic Disorders. *Nutrients*. 2023;15(14):3211.
20. Micheletti C, Madeo G, Macchia A, Donato K, Cristoni S, Ceccarini MR et al. Nutrigenomics: SNPs correlated to vitamins' deficiencies. *Clin Ter*. 2023;174(Suppl 2(6)):173-182.
21. Bennet AM, Di Angelantonio E, Ye Z, Wensley F, Dahlin A, Ahlbom A et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*. 2007;298(11):1300-1311.
22. Packard CJ, Boren J, Taskinen MR. Causes and Consequences of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:252.

23. Tryndyak VP, Han T, Fuscoe JC, Ross SA, Beland FA, Pogribny IP. Status of hepatic DNA methylome predetermines and modulates the severity of non-alcoholic fatty liver injury in mice. *BMC Genomics* 2016;17:298.
24. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, Chmurzynska A, Choi MS, Curi R et al. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2017;10(1-2):43-62.
25. Lai CQ, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Adiconis X, Zhu Y et al. Dietary intake of n-6 fatty acids modulates effect of apolipoprotein A5 gene on plasma fasting triglycerides, remnant lipoprotein concentrations, and lipoprotein particle size: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2006;113(17):2062-2070.
26. Zhang X, Qi Q, Bray GA, Hu FB, Sacks FM, Qi L. APOA5 genotype modulates 2-y changes in lipid profile in response to weight-loss diet intervention: the Pounds Lost Trial. *Am J Clin Nutr* 2012;96:917–922.
27. King A, Saifi S, Smith J, Pilic L, Graham CAM, da Silva Anastacio V et al. Does personalised nutrition advice based on apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase genotype affect dietary behaviour?. *Nutr Health*. 2022;28(3):467-476.
28. Jiang J, Hong Y, Li W, Wang A, Jiang S, Jiang T et al. Chain Mediation Analysis of the Effects of Nutrition and Cognition on the Association of Apolipoprotein E ϵ 4 with Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2023;96(2):669-681.
29. Duan H, Zhou D, Xu N, Yang T, Wu Q, Wang Z et al. Association of Unhealthy Lifestyle and Genetic Risk Factors With Mild Cognitive Impairment in Chinese Older Adults. *JAMA Netw Open*. 2023;6(7):e2324031.
30. Norgren J, Sindi S, Matton A, Kivipelto M, Kåreholt I. APOE-Genotype and Insulin Modulate Estimated Effect of Dietary Macronutrients on Cognitive Performance: Panel Analyses in Nondiabetic Older Adults at Risk of Dementia. *J Nutr*. 2023;153(12):3506-3520.
31. Lan N, Lu Y, Zhang Y, Pu S, Xi H, Nie X et al. FTO - A Common Genetic Basis for Obesity and Cancer. *Front Genet*. 2020;11:559138.
32. Naja F, Itani L, Hammoudeh S, Manzoor S, Abbas N, Radwan H et al. Dietary Patterns and Their Associations With the FTO and FGF21 Gene Variants Among Emirati Adults. *Front Nutr*. 2021;8:668901.
33. Sonestedt E, Roos C, Gullberg B, Ericson U, Wirfält E, Orho-Melander M. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1418–1425.
34. Lappalainen T, Lindström J, Paananen J, Eriksson JG, Karhunen L, Tuomilehto J et al. Association of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Br J Nutr* 2012;108:1859–1865.
35. Vimalleswaran KS, Bodhini D, Lakshmipriya N, Ramya K, Anjana RM, Sudha V et al. Interaction between FTO gene variants and lifestyle factors on metabolic traits in an Asian Indian population. *Nutr Metab (Lond)* 2016;13:39.
36. Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio EM, Coltell O, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J et al. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:137.
37. Zhang X, Qi Q, Zhang C, Smith SR, Hu FB, Sacks FM et al. FTO genotype and 2-year change in body composition and fat distribution in response to weight-loss diets: the POUNDS LOST Trial. *Diabetes* 2012;61: 3005–3011.
38. Zheng Y, Huang T, Zhang X, Rood J, Bray GA, Sacks FM et al. Dietary fat modifies the effects of FTO genotype on changes in insulin sensitivity. *J Nutr* 2015;145:977–982.
39. Bouchard C. Genetics of Obesity: What We Have Learned Over Decades of Research. *Obesity (Silver Spring)*. 2021;29(5):802-820.
40. Gali Ramamoorthy T, Begum G, Harno E, White A. Developmental programming of hypothalamic neuronal circuits: impact on energy balance control. *Front Neurosci*. 2015;9:126.
41. Fenech M, El-Sohemy A, Cahill L, Ferguson LR, French TAC, Tai ES et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011;4(2):69-89.

42. Willett, W. 'Genetics in Dietary Analyses', Nutritional Epidemiology, 3rd edn, Monographs in Epidemiology and Biostatistics (2012; online edn, Oxford Academic, 24 Jan. 2013).
43. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(44):17046-17049.
44. Zheng T, Ni Y, Li J, Chow BKC, Panagiotou G. Designing Dietary Recommendations Using System Level Interactomics Analysis and Network-Based Inference. *Front Physiol*. 2017;8:753.
45. Oh B. Direct-to-consumer genetic testing: advantages and pitfalls. *Genomics Inform*. 2019;17(3):e33.
46. Franzago M, Santurbano D, Vitacolonna E, Stuppia L. Genes and Diet in the Prevention of Chronic Diseases in Future Generations. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2633.
47. National Research Council (US) and Institute of Medicine (US) Roundtable on Translating Genomic-Based Research for Health. Direct-To-Consumer Genetic Testing: Summary of a Workshop. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010.
48. Centers for Disease Control and Prevention Office of Public Health Genomics, The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Available from: https://www.cdc.gov/genomics/gtesting/file/print/EGAPP_factsheet.pdf Accessed June 12, 2024.
49. Pyeritz RE. The family history: the first genetic test, and still useful after all those years?. *Genet Med*. 2012;14(1):3-9.
50. Hickey KT, Katapodi MC, Coleman B, Reuter-Rice K, Starkweather AR. Improving Utilization of the Family History in the Electronic Health Record. *J Nurs Scholarsh*. 2017;49(1):80-86.
51. Berg AO, Baird MA, Botkin JR, Driscoll DA, Fishman PA, Guarino PD et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Family History and Improving Health. *Ann Intern Med*. 2009;151(12):872-877.
52. Agrawal P, Kaur J, Singh J, Rasane P, Sharma K, Bhadariya V et al. Genetics, Nutrition, and Health: A New Frontier in Disease Prevention. *J Am Nutr Assoc*. 2024;43(4):326-338.
53. Castle D, Ries NM. Ethical, legal and social issues in nutrigenomics: the challenges of regulating service delivery and building health professional capacity. *Mutat Res*. 2007;622(1-2):138-143.