

Kardiyovasküler Hastalıklar ve Nutrigenomik Cardiovascular Diseases and Nutrigenomics

Bahar YALÇIN¹ 

¹ Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Özet

Dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olan kardiyovasküler hastalıklar (KVH), çevresel ve genetik faktörlerden etkilenen karmaşık çok faktörlü hastalıklardır. Nutrigenomik, besin uyaranları ile genlerin tepkisi arasındaki moleküler ilişkileri inceleyen multidisipliner bir araştırma alanıdır. Son yıllarda genetik varyasyonların diyetle etkileşiminin kardiyovasküler hastalık riski üzerindeki etkileri sıklıkla çalışılan bir konudur. Tek nükleotid polimorfizmleri, çevre ve insan genomu arasındaki etkileşimden kaynaklanan evrimsel sürecin ayrılmaz bir bileşenidir. Bazı tek nükleotid polimorfizmleri bireysel besin gereksinimlerinin belirleyicileridir, ancak bazıları hastalıklara neden olabilir. Son zamanlarda nutrigenomik alanında yapılan çalışmalar, genotipin, kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilecek diyet faktörlerine veya besin maddelerine yanıt verme üzerindeki etkilerini incelemektedir. Bu araştırmalarının genotip tabanlı kişiselleştirilmiş beslenme için bilimsel kanıtlar sunması beklenmektedir. Bu derlemede, KVH risk faktörlerini etkilediği bilinen bazı genetik polimorfizmlerin ve fenotipik belirteçlerin diyet alımı ile nasıl değiştirilebileceği özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler, genetik, diyet, genetik polimorfizm.

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD), one of the leading causes of morbidity and mortality in the world, are complex multifactorial diseases affected by environmental and genetic factors. Nutrigenomics is a multidisciplinary field of research that studies the molecular relationships between food stimuli and the response of genes. In recent years, the effects of the interaction of genetic variations with diet on cardiovascular disease risk have become a frequently studied subject. Single nucleotide polymorphisms are an integral component of the evolutionary process resulting from the interaction between the environment and the human genome. Some single nucleotide polymorphisms are determinants of individual nutrient requirements, but some can cause disease. Recent studies in the field of nutrigenomics examine the effects of genotype on responsiveness to dietary factors or nutrients that may reduce the risk of cardiovascular disease. These research projects are expected to provide scientific evidence for genotype-based personalized nutrition. In this review are summarized some genetic polymorphisms known to affect CVD risk factors and how their phenotypic manifestations can be modified by dietary intake.

Key Words: Cardiovascular, genetics, diet, genetic polymorphism.

Atıf için (how to cite): Yalçın, B. (2022). Kardiyovasküler Hastalıklar ve Nutrigenomik. Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2022;2(1), 386-394.

1. Giriş / Introduction

Nutrigenomik, besin uyarıcıları ile genlerin tepkisi arasındaki moleküler ilişkileri inceleyen multidisipliner bir araştırma alanıdır. Nutrigenomik, diyetle ilgili hastalıkların meydana gelmesini etkileyen genleri tanımlamaya, bu genetik yatkınlıkların altında yatan mekanizmaları çözmeye ve genetik yapıya özgü beslenme gereksinimlerini belirleyen kişiselleştirilmiş beslenme düzeninin belirlenmesine yardımcı olur. Bunu biyoaktif besin bileşenlerinin genlerle etkileşimlerini ve bunların transkripsiyon faktörleri, protein ekspresyonu ve metabolik profil üzerindeki etkilerini inceleyerek yapar. Son zamanlarda -omik teknolojilerin gelişmesi, nutrigenomik çalışma alanlarını da genişletmiştir (Miggiano ve De Sanctis, 2006; Garg, Sharma ve Jainu, 2015).

İnsan genomu, 46 kromozom ve 25.000 genden oluşur. Bu genler, birçok hücresel işlemde yer alan reseptörler, enzimler ve taşıyıcılar gibi proteinleri kodlar. DNA dizileri arasında bireysel varyasyonlar vardır. Bu genetik varyasyonlar %1 sıklıkta meydana geldiğinde polimorfizm olarak adlandırılır. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) en yaygın genetik varyasyonlardır. Bütün insan genetik çeşitliliğinin yaklaşık %90'ını oluşturur ve bireysel değişikliklerden sorumludur. SNP'ler diyet metabolik tepkilerini değiştirip hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Birçok SNP'nin beslenmeyle ilgili kronik hastalıkları etkilediği bilinmektedir (Attia ve ark, 2009).

Kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz gibi hastalıkların ortaya çıkma riskini arttıran genler mevcuttur. Bu genlerin etkileri, besinlerdeki biyoaktif bileşenler tarafından değiştirilebilir ve hastalığın başlangıcını etkileyebilir. Bu besinler, sağlığı korumak ve kronik hastalıkların başlamasını önlemek için gerekli olan metabolitlerin oluşumuyla ilişkili hücresel süreçleri değiştirir. Yüksek verimli omik teknolojiler, biyoaktif besin bileşenlerinin hücresel ve moleküler düzeyde genomla etkileşimini inceleyerek, diyet ve hastalık ilişkisini ortaya koyar. Omik teknolojiler her bir tipteki molekülün tanımlanmasında, ölçülmesinde ve DNA'daki sayısız varyasyonun ölçümünde yardımcı olur (Rajoka ve ark, 2012).

Kardiyovasküler hastalıkların genetik temelini belirlemek için genom çalışmaları ve aday gen ilişkilendirme çalışmaları kullanılmaktadır. Aday gen ilişkilendirme çalışmaları, yüksek LDL kolesterol veya düşük HDL kolesterol gibi belirli bir özelliği etkileyen genleri tanımlar. Omik temelli beslenme araştırmaları, diyet faktörleri ve/veya spesifik besinlerle ilişkili olduğu saptanan biyobelirteçlere göre kardiyovasküler hastalıkları önlemek amacıyla kişiye özgü beslenme programlarının oluşturulmasına olanak sağlayabilir (Arnett ve ark, 2007; Franchini, Peyvandi ve Mannucci, 2008).

1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Temel olarak kalbi ve kan damarlarını etkileyen hastalıklar olarak tanımlanan KVH; koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve romatizmayı kapsar. Cinsiyet, yaş ve genetik, kardiyovasküler hastalıklar için değişmez risk faktörleri olmakla birlikte, hastalığın meydana gelmesinde ve ilerlemesinde değiştirilebilir risk faktörleri daha önemli bir rol oynar (Mondal ve Panda, 2020). Framingham Çalışma sonuçları, ailede bir KVH öyküsünün olmasının hastalık riskinde 2,2–2,4 kattan daha fazla artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Mahmood, Levy, Vasan ve Wang, 2014).

Değiştirilebilir risk faktörleri arasında hiperlipidemi, obezite, diyabet ve sigara kullanımı yer alır. Bu önemli risk faktörlerinden biri kandaki yüksek kolesterol seviyeleridir. HDL ve LDL kolesterol, sırasıyla iyi ve kötü kolesterol olarak adlandırılan iki tip kolesteroldür. Uygun koşullarda LDL kolesterol, arterlerin duvarlarına yapışarak onları daraltır ve kanın pıhtılaşmasına neden olur. Pıhtının arteri daraltıp bloke etmesi, kalp krizi veya felce neden olabilir. HDL kolesterol vücuttaki lipidleri temizler ve karaciğere geri gönderir. Yüksek HDL kolesterol konsantrasyonu, arterlerde yağ birikimini önler. Böylece LDL'ye göre yüksek HDL seviyesi, kalp hastalığına karşı korur (Rajoka ve ark, 2012). Spesifik genetik polimorfizmler ile diyet ve KVH riski arasındaki ilişkinin belirlenmesi, genotiplere özgü kişiselleştirilmiş diyet danışmanlığı/rehberliği sağlamaya yardımcı olabilir.

1.2. Kardiyovasküler Hastalıklara Nutrigenomik Yaklaşımlar

1.2.1 Apolipoprotein A-1

Apolipoprotein A-1 (APOA1), HDL'nin en büyük yapısal protein bileşenidir. HDL karaciğer ve bağırsak tarafından üretilir ve diğer lipoproteinler, enzimler, transfer proteinleri ve reseptörleri ile bir dizi karmaşık etkileşim yoluyla kolesterolün periferik dokulardan karaciğere taşınmasından sorumludur. Diyetin APOA1 gen ekspresyonunu etkileyebilmesinin bir yolu, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri olarak da adlandırılan esansiyel yağ asitlerinin diyetle alınmasıdır. Kromozom 11'de bulunan APOA1 geni, genin promotör bölgesinde 75. pozisyonda nükleotit guanin (G) veya adenin (A) içerir. APOA1 geninin promotöründe AG'den A'ya geçiş, artan HDL kolesterol konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Ordovas, 2006).

Abdullah ve arkadaşları (2021) 82 obez hasta ile yaptığı ağırlık kaybı çalışmasında, APOA1'de GG genotipi taşıyıcılarının hem başlangıçta hem de 12 haftalık hipokalorik diyet (500 kkal/g) uygulaması sonrasında A allel taşıyıcılarına göre daha düşük serum HDL kolesterol konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir. Ordovas ve arkadaşları (2002) Framingham Çalışmasında yer alan 755 erkek ve 822 kadının, APOA1 genotipi ve çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) alımı arasında HDL kolesterol konsantrasyonu açısından anlamlı bir etkileşim olduğunu gözlemlemiştir. A alelinin taşıyıcısı olan kadınlarda, HDL kolesterol konsantrasyonları artan PUFA alımıyla birlikte önemli ölçüde artmış, G aleli taşıyan kadınlarda PUFA alımı arttıkça, HDL kolesterol konsantrasyonları azalmıştır. Erkeklerde PUFA alımının HDL kolesterol veya APOA1 konsantrasyonları üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. A alelinin taşıyıcısı olan kadınların, HDL kolesterol konsantrasyonlarını arttırmak ve KVH riskini azaltmak için PUFA alımını arttırabileceği bildirilmiştir.

1.2.2. Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (APOE), plazma lipidlerinin metabolizmasında anahtar rol oynayan ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin yüzeyinde bulunan çok işlevli bir proteindir. Üç yaygın APOE aleli (E2, E3 ve E4) ve birçok nadir mutasyon tanımlanmıştır. Bu varyantların sıklıkları popülasyonlar arasında farklılık gösterir (Hubacek ve ark, 2010). E3 aleli en yaygını ve E4 izoformu, en aterojeniktir. E4 alelini taşıyan bireyler, E1, E2 ve E3 alellerini taşıyanlara kıyasla, diyetsel yağ alımının artmasıyla birlikte daha yüksek LDL kolesterol seviyelerine sahiptir. E2 aleli taşıyan kişiler, en yaygın E3 genotipini taşıyanlara göre daha düşük kolesterol seviyelerine sahiptir (Bennet ve ark, 2007; Mondal ve Panda, 2020).

Atilla ve arkadaşlarının (2001) 199 kişiyle yaptığı bir çalışmada, koroner arter hastalarında (KAH) E4 alel sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğu, bu nedenle APO-E4 polimorfizminin Türkiye'nin güneyindeki KAH gelişimi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Atilla ve ark. 2001). APOE genotipleri olanlarda Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) önerilerinin test edildiği bir çalışmada, düşük doymuş yağlı diyet verilen E4 aleli olan erkeklerin, E3 aleli olanlara göre LDL kolesterol düzeyleri önemli ölçüde daha fazla azalmıştır (Lopez-Miranda ve ark, 1994). APOE genotipi ve cinsiyete göre karbonhidrat alımının HDL kolesterol yanıtını inceleyen bir başka çalışmada da, APOE genotipinden bağımsız olarak, erkeklerde artan karbonhidrat alımıyla HDL kolesterolün azaldığı bulunmuştur. Bununla birlikte kadınlarda sadece E4 aleli olan katılımcılarda benzer koşullarda HDL kolesterol azalmıştır. Bu sonuçlar HDL kolesterol düzeylerinde sıklıkla görülen cinsiyet farklılıklarını açıklamak için olası bir mekanizma sağlar (Mosher ve ark, 2008).

Metabolik sendromlu aşırı kilolu ve obez bireylerden oluşan bir kohortta kuersetin takviyesinin etkisini inceleyen bir çalışma, APO-E3 taşıyıcılarından farklı olarak APO-E4 polimorfizmi taşıyan hasta alt grubunda HDL'de önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (Egert ve ark, 2010). Yang ve arkadaşlarının (2007) yaptığı bir başka çalışmada, APO-E3 ve APO-E4 genotipleri, APO-E2 taşıyıcıları ile karşılaştırıldığında yüksek doymuş yağ asitleri (>%10) diyeti uygulayan hastalarda yüksek akut miyokard infarktüsü (MI) riski ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur.

1.2.3. MTHFR

5-10-Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geni, kromozom 1'in kısa kolunda bulunur ve 5,10 metilen tetrahidrofolat'ın (THF) 5-metiltetrahidrofolata indirgenmesini katalize eder. Folat ve homosistein metabolizmasında önemli olan MTHFR enzimini kodlar. Bu enzimin aktivitesindeki azalma, homosistein (HCY) plazma konsantrasyonunda bir artışa neden olur ve bunun sonucunda venöz veya arteriyel tromboz riski ve dolayısıyla kardiyovasküler risk ortaya çıkar (Peña-Romero, Navas-Carrillo, Marín ve Orenes-Piñero, 2018).

5-10-Metilen tetrahidrofolat redüktaz geninin 677 baz çiftinde, çoğu bireyde bir sitozin (C) nükleotidi vardır. Bazı bireylerde, MTHFR geninde bu pozisyonda timin (T) vardır. T varyasyonu için homozigot olan bireyler daha az metionine sahiptir ve diyetle folik asit düşük olduğunda hiperhomosisteinemiye sahip olabilirler. Yüksek homosistein plazma seviyelerinin KVH riskini arttırdığı bilinmektedir. Folik asit ile desteklendiğinde, T/T homozigotları fazla homosisteini metabolize edebilir ve metiyonin seviyelerini normale döndürebilir (Cho ve ark, 2006). Hipertansif hastalarda (KVH olan ve olmayan) yürütülen randomize çalışmalar, homozigot bireylerde (MTHFR 677TT genotipi) hedeflenen riboflavin takviyesinin, antihipertansif ilaçların etkisinden bağımsız olarak sistolik kan basıncını 6 ila 13 mmHg düşürdüğünü göstermektedir. Hipertansif hastalar için riboflavin takviyesinin, MTHFR 677TT genotipi ile tanımlanan kişilerde kan basıncını etkili bir şekilde düşürmek için ilaçsız bir tedavi sunabileceği bildirilmiştir (McNulty, Strai, Hughes ve Ward, 2017).

MTHFR polimorfizmleri genellikle homosistein seviyeleri ile ilgili olarak incelenmesine rağmen, LDL'nin oksidasyonunun artmasıyla da ilişkilendirilmiştir. Akdeniz diyetinin ve MTHFR C677T mutasyonunun diyet-gen etkileşimi, 574 erkek ve kadında incelenmiş ve Akdeniz diyetine uyumun LDL oksidasyon

seviyeleri ile ters ilişkili olduğu belirlenmiştir. Analize genotip eklenirken, diyetle bağıllığın sadece varyant allellerde daha düşük LDL oksidasyonu ile ilişkili olduğu, ancak homozigot CC genotipine sahip bireylerle ilişkili olmadığı saptanmıştır (Pitsavos ve ark, 2006).

1.2.4. PPAR geni

KVH gelişimiyle ilişkili diğer genler PPARs (peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör) ailesidir. PPAR'lar, glikoz ve lipit metabolizmasının, adiposit farklılaşmasının ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde rol oynadıkları için gen-diyet etkileşiminin anahtar düzenleyicileri olarak bilinirler. Lipitlere ve metabolitlerine bağlanarak lipit metabolizması ile ilgili gen ekspresyonunu düzenleyerek lipit metabolizmasında ve yağ asidi oksidasyonunda önemli rol oynarlar. PUFA'lar PPAR'lara bağlanıp lipit metabolizmasıyla ilgili gen ekspresyonunda değişikliklere neden olur (Peña-Romero ve ark, 2018).

KVH'lerle ilişkili en önemli form PPAR- γ 2'dir. PPAR- γ 2 geninin Pro12Ala polimorfizmine bağlı olarak, yüksek KVH riski olan hastalarda 2 yıllık diyet müdahalesinin yağlanma üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, yüksek KVH riski olan 774 kişiye Akdeniz diyeti ve düşük yağlı diyetler uygulanıp 2 yıl takip edilmiştir. Düşük yağlı diyet uygulayan 12Ala aleli taşıyıcılarının, bel çevresinde istatistiksel olarak daha yüksek bir değişiklik olduğu görülmüştür. Bu olumsuz etki, her iki Akdeniz diyet grubunda bulunan 12Ala taşıyıcıları arasında gözlenmemiştir. Akdeniz diyeti, yüksek KVH riskli bireylerde bel çevresini azaltmış ve PPAR- γ 2 geninin 12Ala aleli taşıyıcılarının sahip olduğu olumsuz etkiyi tersine çevirdiği bildirilmiştir (Razquin ve ark, 2009).

Hipertansiyonu Durdurmak için Diyet Yaklaşımları (DASH) diyetinin PPAR- γ gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla, 20-50 yaşları arasında KVH riski taşıyan (BKİ > 25 kg/m² ve düşük fiziksel aktivite) 44 kadın katılımcı 12 hafta boyunca sağlıklı beslenme önerileri içeren düzenli bir diyet (n = 22) veya DASH (n = 22) diyeti uygulamıştır. Çalışmanın sonunda, DASH diyetinin PPAR- γ ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (p=0,004) (Entezari ve ark, 2018). Günlük diyetlerine ek olarak 12 ay boyunca 500 mL/gün yağsız veya yarım yağlı süt tüketen 161 gönüllüde, on dört SNP incelenmiştir. PPAR rs135549 polimorfizmi için bir TT genotipi, 12 aylık yağsız süt alımından sonra toplam kolesterol/HDL ve LDL/HDL oranlarında azalma ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, C alleli taşıyıcılarında süt tüketiminden sonra bir fark gözlenmemiştir. PPARA rs135549'un genetik analizinin, düşük doymuş yağ içeren diyetlerden yararlanma olasılığı daha yüksek olan bireylerin belirlenmesine yardımcı olabileceği belirtilmiştir (Laria-Kohen ve ark, 2014).

1.2.5. CRP

C-reaktif protein (CRP), düşük dereceli sistemik inflamasyonun en yaygın biyobelirtecidir ve ateroskleroz riski ile ilişkilidir. Bazal CRP konsantrasyonu >3 mg/L olan kişilerde kardiyovasküler sorunlar yaşama riski daha yüksektir. Dolaşımdaki CRP konsantrasyonları demografik faktörlerin (yaş, cinsiyet ve etnisite) yanı sıra çevresel faktörlerden (diyet, alkol, sigara, sosyoekonomik durum) etkilenebilir (Myburgh ve ark, 2018). ABD'de dört farklı popülasyon ile yürütülen kesitsel bir çalışmada, üç sistemik inflamasyon belirtecinin (CRP, beyaz kan hücresi sayısı (WBC) ve albümin) ailesel kümelenmesi araştırılmıştır. CRP düzeylerinin yanı sıra WBC ve albümin düzeyleri için %35 ile %40 arasında önemli bir kalıtsallık olduğu gösterilmiştir (Pankow ve ark, 2001). Ayrıca, CRP tek nükleotid

polimorfizmleri ile dolaşımdaki CRP konsantrasyonlarını etkileyen diyet alımı arasında etkileşimler gözlemlenmiştir (Nienaber-Rousseau ve ark, 2014). CRP rs1205 T>C SNP, birçok popülasyonda daha yüksek kan CRP seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Corrêa ve ark, 2020). İspanya'da metabolik sendrom hastalarında 12 aylık Akdeniz diyeti müdahalesinden sonra, yalnızca GG homozigotlarının plazma CRP konsantrasyonunda bir azalma görülmüştür (Gomez-Delgado ve ark, 2014). Kanadalı yetişkinlerle yapılan bir çalışmada, 6 haftalık balık yağı takviyesinden sonra GG taşıyıcılarında plazma CRP konsantrasyonunda benzer bir düşüş gözlenmiştir (Cormier ve ark, 2016).

Diyet faktörlerinden D vitamini ve CRP arasında ters bir ilişki kurulmuştur (Liedaard ve ark, 2015). Diyetle doymuş yağ veya trans yağların yüksek alımı artan CRP konsantrasyonlarıyla, yüksek omega-3 yağ asidi alımı ise daha düşük CRP konsantrasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmalar diyet modifikasyonlarının, CRP genotipleri ile ilişkili CRP konsantrasyonlarını etkileyebileceğini, CRP genotiplerine dayanan kişiselleştirilmiş diyetlerin inflamasyon ve ateroskleroz riskini azaltabileceğini düşündürmektedir (Shen ve Ordovas, 2009).

1.2.6. 5-Lipoksijenaz

5-Lipooksijenaz (5-LO), araşidonik asitten (AA) proinflamatuvar lökotrienlerin üretilmesinden sorumlu enzimdir. 5-LO ile ilişkili gen-diyet etkileşimlerinin, n-6 yağ asitlerinin 5-LO allel varyantı taşıyan alt popülasyonda ateroskleroza yol açarak inflamasyonu arttırdığı, n-3 yağ asitlerinin tam tersi etki sağladığı gösterilmektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada, diyetle daha yüksek miktarlarda araşidonik asit ve linoleik asit alımının, varyant genotipinin aterojenik etkisini önemli ölçüde arttırdığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, artan n-3 yağ asidi alımı bu etkiyi azaltmıştır (Dywer ve ark, 2004). Allayee ve arkadaşlarının (2008) 1885 kişiyle yaptığı çalışmada, diyet AA alımının yüksek olduğu 5-LO alellerinde MI riski daha yüksek bulunmuştur. Bu genetik varyantlar daha yüksek 5-LO ekspresyonu ile sonuçlanır ve araşidonik asitten yüksek bir diyet varlığında KVH veya MI riskini artırabildiği sonucu bildirilmiştir.

2. Sonuç/Conclusion

Nutrigenomik, diyet biyoaktif bileşenlerinin gen ekspresyonunu ve sonuçta fenotipi değiştirmek için genom üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır. Amaç hastalığı önlemeyi, yaşam kalitesini iyileştirmeyi ve sağlıklı yaşlanmayı hedefleyen daha etkili bireysel diyet müdahale stratejileri elde etmektir. Genetik, hastalıkların ortaya çıkışında önemli bir role sahiptir. Çünkü çok sayıda gen ve varyantları farklı yollardan KVH riskini etkileyebilir. Genetik varyasyonlar çevre ile etkileşime girer ve spesifik besin alımı, KVH riskini etkiler. Güncel nutrigenomik çalışmalar, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde önemli sonuçlara ulaşmıştır. Mevcut sonuçlar genotipin, KVH riskini azaltabilecek diyet faktörlerine veya besin maddelerine yanıt verme üzerindeki etkisini göstermektedir. Bu sonuçlar gelecekteki araştırmaların tutarlılığını arttırmak için temel oluşturacaktır. Spesifik genetik polimorfizmler ile diyet ve KVH riski arasındaki etkileşim hakkında yeterli bilgi ile bireylere genotiplerine göre uyarlanmış diyet rehberliği sağlamak mümkün olabilir.

Yazarların Katkısı/Authors Contributions

Konu seçimi, makale yazımı ve gözden geçirme: BY

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Yazarlar arası çıkar çatışması olmadığı beyan edilmiştir.

Kaynakça / References

- Abdullah, M., Vazquez-Vidal, I., Baer, D. J., House, J. D., Jones, P., & Desmarchelier, C. (2021). common genetic variations involved in the inter-individual variability of circulating cholesterol concentrations in response to diets: A narrative review of recent evidence. *Nutrients*, 13(2), 695. <https://doi.org/10.3390/nu13020695>
- Allayee, H., Baylin, A., Hartiala, J., Wijesuriya, H., Mehrabian, M., Lusi, A. J., & Campos, H. (2008). Nutrigenetic association of the 5-lipoxygenase gene with myocardial infarction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(4), 934–940. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.934>
- Arnett, D. K., Baird, A. E., Barkley, R. A., Basson, C. T., Boerwinkle, E., Ganesh, S. K., Herrington, D. M., Hong, Y., Jaquish, C., McDermott, D. A., O'Donnell, C. J. (2007). Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*, 115(22), 2878–2901. <https://doi.org/10.1161/Circulationaha.107.183679>
- Attia, J., Ioannidis, J. P., Thakkinian, A., McEvoy, M., Scott, R. J., Minelli, C., Thompson, J., Infante-Rivard, C., & Guyatt, G. (2009). How to use an article about genetic association: A: Background concepts. *JAMA*, 301(1), 74–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.901>
- Attila, G., Acartürk, E., Eskandari, G., Akpınar, O., Tuli, A., Kanadaşlı, M., & Kayrın, L. (2001). Effects of apolipoprotein E genotypes and other risk factors on the development of coronary artery disease in Southern Turkey. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 312(1-2), 191–196. [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(01\)00624-6](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(01)00624-6)
- Bennet, A. M., Di Angelantonio, E., Ye, Z., Wensley, F., Dahlin, A., Ahlbom, A., Keavney, B., Collins, R., Wiman, B., de Faire, U., & Danesh, J. (2007). Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*, 298(11), 1300–1311. <https://doi.org/10.1001/jama.298.11.1300>
- Cho, S. E., Hong, K. S., Shin, G. J., & Chung, W. S. (2006). The methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation is associated with hyperhomocysteinemia, cardiovascular disease and plasma B-type natriuretic peptide levels in Korea. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 44(9), 1070–1075. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.194>
- Cormier, H., Rudkowska, I., Lemieux, S., Couture, P., & Vohl, M. C. (2016). Expression and sequence variants of inflammatory genes; effects on plasma inflammation biomarkers following a 6-week supplementation with fish oil. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(3), 375. <https://doi.org/10.3390/ijms17030375>
- Corrêa, T., Quintanilha, B. J., Norde, M. M., Pinhel, M., Nonino, C. B., & Rogero, M. M. (2020). Nutritional genomics, inflammation and obesity. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 64(3), 205–222. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000255>
- Dwyer, J. H., Allayee, H., Dwyer, K. M., Fan, J., Wu, H., Mar, R., Lusi, A. J., & Mehrabian, M. (2004). Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 350(1), 29–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025079>
- Egert, S., Boesch-Saadatmandi, C., Wolfram, S., Rimbach, G., & Müller, M. J. (2010). Serum lipid and blood pressure responses to quercetin vary in overweight patients by apolipoprotein E genotype. *The Journal of Nutrition*, 140(2), 278–284. <https://doi.org/10.3945/jn.109.117655>
- Entezari, M. H., Salehi, R., Kazemi, M., Janghorbani, M., & Kafeshani, M. (2018). Comparison of the effect of the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet with usual dietary advice on expression of peroxisome proliferators-activated receptor gamma gene in women: A randomized controlled clinical trial. *ARYA Atherosclerosis*, 14(1), 24–31. <https://doi.org/10.22122/arya.v14i1.1565>
- Franchini, M., Peyvandi, F., & Mannucci, P. M. (2008). The genetic basis of coronary artery disease: from candidate genes to whole genome analysis. *Trends In Cardiovascular Medicine*, 18(5), 157–162. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2008.04.003>

- Garg R., Sharma N & Jainu S. (2015). Nutrigenomics and nutrigenetics: concepts and applications in nutrition research and practice. *Acta Medica International*, 1(2), 124-130. <https://doi.org/10.5530/ami.2014.2.17>
- Gomez-Delgado, F., Alcalá-Díaz, J. F., García-Ríos, A., Delgado-Lista, J., Ortiz-Morales, A., Rangel-Zuñiga, O., Tinahones, F. J., González-Guardia, L., Malagón, M. M., Bellido-Muñoz, E., Ordovas, J. M., Pérez-Jiménez, F., López-Miranda, J., & Pérez-Martínez, P. (2014). Polymorphism at the TNF- α gene interacts with Mediterranean diet to influence triglyceride metabolism and inflammation status in metabolic syndrome patients: From the CORDIOPREV clinical trial. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58(7), 1519–1527. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300723>
- Hubacek, J. A., Peasey, A., Pikhart, H., Stavek, P., Kubinova, R., Marmot, M., & Bobak, M. (2010). APOE polymorphism and its effect on plasma C-reactive protein levels in a large general population sample. *Human Immunology*, 71(3), 304–308. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.01.008>
- Liefaard, M. C., Ligthart, S., Vitezova, A., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., Kiefte-de Jong, J. C., Franco, O. H., Zillikens, M. C., & Dehghan, A. (2015). Vitamin D and C-Reactive Protein: A Mendelian Randomization Study. *Plos One*, 10(7), e0131740. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131740>
- Lopez-Miranda, J., Ordovas, J. M., Mata, P., Lichtenstein, A. H., Clevidence, B., Judd, J. T., & Schaefer, E. J. (1994). Effect of apolipoprotein E phenotype on diet-induced lowering of plasma low density lipoprotein cholesterol. *Journal of Lipid Research*, 35(11), 1965–1975.
- Loria-Kohen, V., Espinosa-Salinas, I., Ramirez de Molina, A., Casas-Agustench, P., Herranz, J., Molina, S., Fonollá, J., Olivares, M., Lara-Villoslada, F., Reglero, G., & Ordovas, J. M. (2014). A genetic variant of PPARA modulates cardiovascular risk biomarkers after milk consumption. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 30(10), 1144–1150. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.02.012>
- Mahmood, S. S., Levy, D., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet (London, England)*, 383(9921), 999–1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)
- McNulty, H., Strain, J. J., Hughes, C. F., & Ward, M. (2017). Riboflavin, MTHFR genotype and blood pressure: A personalized approach to prevention and treatment of hypertension. *Molecular Aspects of Medicine*, 53, 2–9. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.10.002>
- Miggiano, G. A., & De Sanctis, R. (2006). Nutrigenomica: verso una dieta personalizzata [Nutritional genomics: toward a personalized diet]. *La Clinica Terapeutica*, 157(4), 355–361.
- Mondal, S., & Panda, D. (2020). Nutrigenomics: An Interface of Gene-Diet-Disease Interaction. In G. Mózsik, & G. Díaz-Soto (Eds.), *Mineral Deficiencies - Electrolyte Disturbances, Genes, Diet and Disease Interface*. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.94602>
- Mosher, M. J., Lange, L. A., Howard, B. V., Lee, E. T., Best, L. G., Fabsitz, R. R., Maccluer, J. W., & North, K. E. (2008). Sex-specific interaction between APOE genotype and carbohydrate intake affects plasma HDL-C levels: the Strong Heart Family Study. *Genes & Nutrition*, 3(2), 87–97. <https://doi.org/10.1007/s12263-008-0075-4>
- Myburgh, P. H., Towers, G. W., Kruger, I. M., & Nienaber-Rousseau, C. (2018). CRP Genotypes Predict Increased Risk to Co-Present with Low Vitamin D and Elevated CRP in a Group of Healthy Black South African Women. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 15(1), 111. <https://doi.org/10.3390/ijerph15010111>
- Nienaber-Rousseau, C., Swanepoel, B., Dolman, R. C., Pieters, M., Conradie, K. R., & Towers, G. W. (2014). Interactions between C-reactive protein genotypes with markers of nutritional status in relation to inflammation. *Nutrients*, 6(11), 5034–5050. <https://doi.org/10.3390/nu6115034>
- Ordovas, J. M., Corella, D., Cupples, L. A., Demissie, S., Kelleher, A., Coltell, O., Wilson, P. W., Schaefer, E. J., & Tucker, K. (2002). Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 75(1), 38–46. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.1.38>
- Ordovas J. M. (2006). Genetic interactions with diet influence the risk of cardiovascular disease. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 83(2), 443S–446S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.443S>

Pankow J.S., Folsom A.R., Cushman M., Borecki I.B., Hopkins P.N., Eckfeldt J.H., Tracy R.P. (2001). Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: The NHLBI family heart study. *Atherosclerosis*, 215(4):681–689. doi: 10.1016/S0021-9150(00)00586-4.

Peña-Romero, A. C., Navas-Carrillo, D., Marín, F., & Orenes-Piñero, E. (2018). The future of nutrition: Nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*, 58(17), 3030–3041. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1349731>

Pitsavos, C., Panagiotakos, D., Trichopoulou, A., Chrysohoou, C., Dedoussis, G., Chloptsios, Y., Choumerianou, D., & Stefanadis, C. (2006). Interaction between Mediterranean diet and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation on oxidized low density lipoprotein concentrations: the ATTICA study. *Nutrition, Metabolism, And Cardiovascular Diseases: NMCD*, 16(2), 91–99. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.04.004>

Rajoka, M.I., Qadir, M. Pervaiz, N., Ibrahim, Z., Bhukhari, S & Ahmad B. (2012). Nutrigenomics and Its Approaches for Control of Chronic Diseases. *Current Biotechnology*, 1(3), 258-265. DOI:10.2174/2211550111201030258

Razquin, C., Alfredo Martinez, J., Martinez-Gonzalez, M., Corella, D., Santos, J., & Marti, A. (2009). The Mediterranean diet protects against waist circumference enlargement in 12Ala carriers for the PPAR γ gene: 2 years' follow-up of 774 subjects at high cardiovascular risk. *British Journal of Nutrition*, 102(5), 672-679. doi:10.1017/S0007114509289008

Shen, J., & Ordovas, J. M. (2009). Impact of genetic and environmental factors on hsCRP concentrations and response to therapeutic agents. *Clinical Chemistry*, 55(2), 256–264. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.117754>

Yang, Y., Ruiz-Narvaez, E., Kraft, P., & Campos, H. (2007). Effect of apolipoprotein E genotype and saturated fat intake on plasma lipids and myocardial infarction in the Central Valley of Costa Rica. *Human Biology*, 79(6), 637–647. <https://doi.org/10.1353/hub.2008.0010>