

Kardiyovasküler Hastalıklarda Bağırsak Metabolitlerinin Rolü

The Role of Intestinal Metabolites in Cardiovascular Disease

Hande Altun¹, Aşlı Gizem Çapar²

Geliş tarihi/Received: 09.04.2022 • Kabul tarihi/Accepted: 12.08.2022

ÖZET

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya genelinde tüm ölümlerin %30'unu oluşturarak önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Hastalığın başlamasına ve ilerlemesine neden olan değiştirilebilir ve değiştirilemez birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar arasında obezite, hipertansiyon, tip 2 diyabet, dislipidemi, sigara kullanımı, sağlıksız beslenme ve fiziksel inaktivite yer almaktadır. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen trimetilamin-N-oksit (TMAO), kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), safra asitleri ve fenilasetilglutamin (PAGln) gibi metabolitler KVH'nin risk faktörleri arasındadır. Bu nedenle son zamanlarda mikrobiyota ve kardiyovasküler sistem arasındaki ilişki araştırmalara konu olmuştur. Üretilen metabolitler çeşitli mekanizmalar yolu ile KVH sürecini olumlu veya olumsuz yönde etkilemektedir. Bağırsak mikrobiyotasının diyet müdahalesi, probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik kullanımı yolu ile değiştirilmesi önemli tedavi yöntemleri arasındadır. Bağırsak mikrobiyota bileşiminin bu yöntemlerle değiştirilmesinin, KVH dahil birçok hastalık üzerinde olumlu etkisi bulunmaktadır. Bu derlemenin amacı, beslenme ve bağırsak metabolitlerinin kardiyovasküler hastalıklar üzerine olan ilişkisini literatür doğrultusunda özetlemektir.

Anahtar kelimeler: Kalp ve damar hastalıkları, diyet, bağırsak metabolitleri

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading causes of death, accounting for 30% of all deaths worldwide. There are many modifiable and non-modifiable risk factors that cause disease's onset and progression. These include obesity, hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia, smoking, unhealthy diet and physical inactivity. Metabolites such as trimethylamine-N-oxide (TMAO), short-chain fatty acids (SCFA), bile acids and phenylacetylglutamine (PAGln) produced by the gut microbiota are the risk factors for cardiovascular diseases. For this reason, the relationship between the microbiota and the cardiovascular system has recently been the leading research issue. The produced metabolites affect the CVD process positively or negatively through various mechanisms. Changing the intestinal microbiota with dietary intervention and using probiotics, prebiotics and synbiotics are important treatment methods. Changing the intestinal microbiota composition with these methods positively affects many diseases, including CVD. This review aims to summarize the relationship between nutrition and gut metabolites on cardiovascular diseases in the direction of literature.

Keywords: Cardiovascular diseases, diet, gut metabolites

1. **İletişim/Correspondence:** Nuh Naci Yazgan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri, Türkiye
E-posta: altunhande11@gmail.com • <https://orcid.org/0000-0002-2273-8327>

2. Nuh Naci Yazgan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0001-5459-9424>

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), son yıllarda azalmasına rağmen batı ülkelerinde hala önde gelen ölüm nedenleri arasında olup dünyadaki tüm ölümlerin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Kalbi ve kan damarlarını etkileyen bozukluklar olarak tanımlanan KVH; ateroskleroz, hipertansiyon, inme, periferik arter hastalığı, damar hastalıkları gibi türleri ve obezite, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi komorbiditeleri içermektedir (1).

Bağırsak mikrobiyotası, bağırsakta üretilen metabolitler ile beraber fizyolojik ve biyokimyasal işlevlerin gerçekleşmesine yardımcı olan ve insan organizmasında yaşayan farklı virüs, bakteri, arke, mantar türlerini kapsayan mikroorganizmaları tanımlamaktadır. Mikrobiyom terimi ise insan genomunu tanımlamaktadır. İnsan vücudunda, bakterilerin çoğu gastrointestinal sistemde bulunmaktadır (2,3). Bağırsak mikrobiyotasında en fazla; *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Verrucomicrobia* grupları bulunmaktadır. Sağlıklı bireylerin bağırsağındaki *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* filumları, bağırsaktaki bakteri miktarının %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, farklı genetik yapılar ve çevresel faktörlere maruziyet sonrası, bireyler arasında farklılık gösterebilir (3).

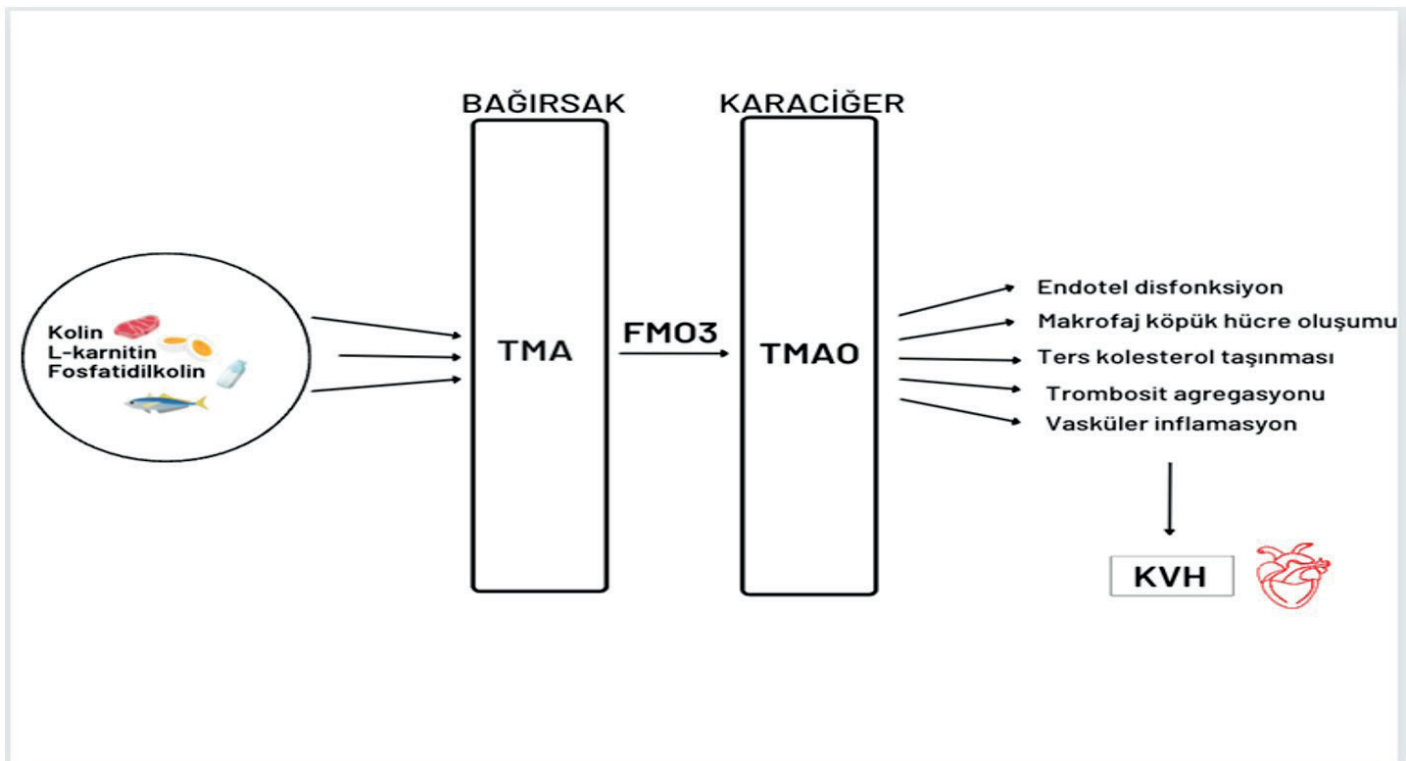
Mikrobiyota çeşitliliğinde azalma veya bakterilerin oranlarında değişiklik olması durumunda denge bozulur ve disbiyoz oluşur. Bağırsak disbiyozuna, bağırsağın anatomisi ve fizyolojisi, uygun olmayan beslenme düzeni, stres, yaşanan bölge ve antibiyotik kullanımı gibi faktörler neden olabilir. *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* bakterilerinin oranı, bağırsak disbiyozu için bir biyobelirteç olarak kabul edilir (2). Bağırsaktaki bakteriler, birbirlerinin hayatta kalmalarını ve türlerinin devam etmesini sağlayarak, simbiyotik bir ilişki içinde yaşarlar (3). Sağlıklı kişilerde genellikle *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı 1:1-1:3 oranında değişmektedir. Disbiyoz; alerji, kanser, astım, inflamatuvar bağırsak hastalığı, lupus,

parkinson hastalığı, multipl skleroz, çölyak hastalığı, tip 2 diyabet, obezite ve KVH gibi birçok hastalık ile bağlantılı bulunmuştur (4). Bağırsak mikrobiyotasının; bağışıklık sisteminin uyarılmasına ve düzenlenmesine yardım etmek, patojenlere karşı doğuştan gelen bağışıklığı desteklemek, patojen mikroorganizmaları yok etmek, bağırsak bariyerlerinin bütünlüğünü ve normal dengesini sürdürmek, çözünmez posa gibi sindirilemeyen besinleri sindirmek, K ve B vitaminlerini ve hormonları üretmek gibi birçok görevi vardır (2-5). Ayrıca bağırsak mikrobiyotası, besinlerin metabolizmasına katılır ve KVH patogenezinde katkıda bulunabilen, trimetilamin-N-oksit (TMAO), kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), fenilasetilglutamin (PAGln) ve safra asitleri gibi metabolitler üretir (2,3). Metabolitlerden bazıları doğrudan sistemik dolaşıma emilebilirken, bazılarının hedef organlarla iletişime geçebilen aktif maddeler haline gelmeden önce konakçı enzimleri tarafından değiştirilmesi gerekir. Yani bağırsak tarafından üretilen metabolitlerin hem hormon hem de prohormon görevi bulunmaktadır (3). KVH'nin risk faktörlerini etkileyen bağırsak metabolitleri diyet içeriğinden etkilenmektedir. Diyette bulunan makro ve mikro besin öğeleri bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve çeşitliliğini etkileyebilir. Sindirilebilir karbonhidratlar KZYA üreten bakteri sayısında azalmaya neden olurken, sindirilemeyen karbonhidratlar KZYA düzeylerinin artması ile ilişkilidir. Proteinlerin mikrobiyota üzerine olan etkisi, hayvansal veya bitkisel kaynaklı olup olmamasına göre değişmektedir. Hayvansal kaynaklı proteinler TMAO düzeylerinde artışa neden olurken, bitkisel kaynaklı proteinlerde artış gözlenmez. Diyetle alınan yağlar ise doymuş ve doymamış yağ asitleri olmalarına göre farklı etkiler gösterebilirler (2,3). Bağırsak mikrobiyotasını değiştiren önemli faktörlerden biri beslenme alışkanlıklarıdır (5). Son zamanlarda, bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen metabolitlerin de, KVH'nin üzerine olan etkisinden dolayı, bağırsak ve kardiyovasküler sistem arasındaki mikrobiyota bağlantısı önem kazanmıştır (5).

Bağırsak Mikrobiyotası Tarafından Üretilen Metabolitler ve Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlişkisi

Trimetilamin-N Oksit: Trimetilamin-N-oksit (TMAO), özellikle kolin, L-karnitin ve fosfatidilkolinin bulunduğu kırmızı et, yumurta, süt ürünleri, balık ve bazı kabuklu deniz ürünlerinde bulunan bir metabolittir. Diyet yoluyla alınan kolin, L-karnitin ve betain temel olarak *Firmicutes* grubundaki bakteriler tarafından trimetilamine (TMA) dönüştürülür. Oluşan TMAO, endotel disfonksiyonunu, makrofaj köpük hücre oluşumunu, ters kolesterol taşınmasını, trombosit agregasyonunu ve vasküler inflamasyonu artırarak, ateroskleroza yol açmaktadır. Daha sonra TMA dolaşıma katılır. Dolaşıma katılan TMA, karaciğerde bulunan hepatik enzim flavin monooksijenaz 3 (FMO3) tarafından TMAO'ya dönüştürülür. Şekil 1'de TMAO'nun dönüşümü özetlenmiştir (5). Ayrıca TMAO, renal disfonksiyona ve fibrozise neden olduğu için, TMAO'nun klirensi azalır, böylelikle serum TMAO düzeyi artar. Bunun sonucunda böbrek fonksiyonları olumsuz etkilenir (3).

Trimetilamin-N-oksit ile ilgili yapılan bir çalışmada, 220 katılımcıya 9 ay boyunca 10 kez diyet danışmanlığı verilmiştir. Bireysel danışmanlık sürecindeki hedefin, yağ alımını toplam enerjinin %30'un altına düşürmek, doymuş yağ alımını toplam yağ alımının %10'un altına düşürmek, posa alımını 15 gram/1000 kkal çıkarmak ve çalışma sırasında %5'ten fazla vücut ağırlığı kaybı elde etmek olduğu belirtilmiştir. Katılımcıların 9 aylık müdahale sonrasında, ortalama toplam enerji alımı 2014±527 kkal'den 1855±393 kkal'e ($p<0.0001$), toplam yağ alımı %33±6'dan %31±5'e ($p<0.0001$) ve doymuş yağ alımı (toplam yağ %44±6'dan %41±4'e, $p<0.0001$) düşmüş, ancak bu parametrelerdeki değişikliklerin TMAO seviyelerindeki değişikliklerle ilişkili bulunmadığı belirtilmiştir (6). Yumurta tüketimi ve TMAO düzeylerinin incelendiği farklı bir araştırmada, yumurta ile alınan toplam kolin miktarının yaklaşık %14'ünün vücutta TMAO'ya dönüştüğü ve yumurta tüketiminin, artan plazma ve idrar TMAO konsantrasyonları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (7). Yumurta tüketimi ile ilgili yapılan bir başka çalışmada, günde 3 adet yumurta



Şekil 1. Diyetle alınan kolin, L-karnitin, fosfatidilkolinin vücutta TMAO'ya dönüşümü (5)

TMA: Trimetilamin, TMAO: Trimetilamin-N-oksit, FMO3: Hepatik enzim flavin monooksijenaz 3, KVH: Kardiyovasküler hastalık

tüketiminin diyastolik kan basıncını azalttığı, kolin konsantrasyonlarını ve HDL kolesterolü arttırdığı bulunmuştur (8). Genç bir popülasyonda, yumurta tüketimi ve kolin takviyesinin, plazma kolin ve TMAO düzeyi üzerine olan etkisinin incelendiği araştırmada, bireylere 4 hafta boyunca günde 3 yumurta veya kolin bitartrat takviyesi (yumurta veya takviyede toplam ~ 400 mg kolin) verilmiştir. Plazma kolin düzeyinin, yumurta tüketimi ile %20 oranında arttığı ancak kolin takviyesi ile herhangi bir değişikliğin gözlemlenmediği belirtilmiştir. Ayrıca, başlangıç ve müdahale sonrası plazma TMAO seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (9). Yapılan diğer bir çalışmada günlük diyetle kişilere önerilen düzeylerin (RDA: 0.8 g/kg/gün) iki katı kadar (1.6 g/kg/gün) verilen proteinin, dolaşımdaki TMAO konsantrasyonlarını arttırdığı bulunmuştur. Bu sonuçlar, yüksek protein alımının TMAO'nun öncü maddelerinde veya serum TMAO düzeylerinde artışa yol açabileceğini düşündürmektedir (10). Kalp yetmezliği olan bireylerin dahil edildiği farklı bir çalışmada ise, beş yıllık takip sonucunda TMAO seviyelerinin, ortalama seviyelerden daha yüksek düzeye çıktığında 3.4 kat artmış ölüm riski ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (11). Kalp yetmezliği olan hastalar ile yapılan benzer bir çalışmada, bireyler beş yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda yüksek kolin, betain ve TMAO seviyelerinin, ölüm veya transplantasyon gibi hayati tehlikeye neden olan olaylar için risk artışını öngördüğü bildirilmiştir (12). Prediyabetli bireyler ile yapılan farklı bir çalışmada, 39 prediyabetli bireyin diyetine 4 ay boyunca 57 g/gün fıstık ilave edilmiştir. Analiz sonucunda, diyetle fıstık ilave edilmesi ile serum TMAO düzeyinin önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (13).

Dolaşımdaki yüksek TMAO seviyelerinin düşürülmesi KVH'ların ilerlemesini engelleyerek terapötik etki gösterebilir (5). Yapılan çalışmalara göre, yüksek TMAO seviyeleri, kardiyometabolik risk faktörlerinin gelişiminde önemli bir biyobelirteçtir (11-13).

Kısa Zincirli Yağ Asitleri: Asetat, bütirat ve propiyonattan oluşan KZYA, posa, dirençli nişasta ve kompleks karbonhidratlar gibi sindirilemeyen

besinlerin fermantasyonu yoluyla üretilmektedir. Üretilen asetat ve propiyonatin çoğu bağırsakta emilirken, bütirat kolonositler tarafından birincil enerji kaynağı olarak kullanılır ve çok az miktarı emilir. KZYA'nın fekal ve plazma seviyeleri, bağırsakta KZYA üreten bakterilerin miktarı ile ilişkilidir. Son yayınlar KZYA ve esterlerinin KVH ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (3,14). Kan dolaşımına enterohepatik dolaşım yoluyla aktif ve pasif olarak emilen KZYA daha sonra spesifik G-protein-bağlı reseptörlere bağlanarak, sinyal molekülleri olarak hareket ederler. Olfaktör reseptör 78 (Olf78) ve G-proteinreseptör41 (GRP41) reseptörlerine bağlanan KZYA, kan basıncı regülasyonunu sağlar. Olf78 reseptörüne bağlanan KZYA, renin enzimi sekresyonunu uyarır ve vasküler tonusu artırarak kan basıncının yükselmesine neden olur. Bunun aksine, GRP41 sadece vasküler endotelde bulunur ve kan basıncının düşürülmesini sağlar (3,15).

Fekal KZYA düzeyleri ile bağırsak mikrobiyota bileşimi ve kardiyometabolik risk faktörleri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, fekal KZYA düzeylerinin, bağırsak mikrobiyom disbiyozu, obezite, hipertansiyon ve kardiyometabolik hastalık risk faktörleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kronik böbrek hastalığı olan 105 çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada, plazma KZYA konsantrasyonları ile kan basıncı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çocukların yaş ortalaması 9.6, üst yaş sınırı ise 14.4 yıl olarak belirtilmiştir. Altı yaşından büyük 65 hasta, ambulatuvar kan basıncı ölçümlerine göre iki gruba ayrılmıştır. Bir yıllık takip sonucunda, kan basıncında artış görülen grupta, plazma bütirat seviyesinin yüksek olduğu ve bu durumun da kan basıncının artması ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (16). Kısa zincirli yağ asitlerinin hipertansiyon ile olan ilişkisini inceleyen başka bir araştırmaya, 29'u hipertansif, 32'si normotansif olan toplamda 61 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcılardan alınan feçes örneklerinde hipertansif grupta asetat, propiyonat, bütirat ve valerat konsantrasyonlarının normotansif gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, sistolik kan basıncı ile fekal asetat, propiyonat

ve bütirat arasında pozitif ilişki olduğu belirtilmiştir (17).

Yapılan çalışmalar sonucunda, kan basıncı yüksek olan bireylerin fekal analizlerinde KZYA düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bu durumun da hipertansiyon gelişimi için bir risk faktörü olduğu görülmüştür (16-18).

Safra Asitleri: Karaciğerde kolesterolden sentezlenen safra asitleri, diyetteki yağların ve yağda çözünen vitaminlerin sindirimini ve emilimini kolaylaştırmaktadır. Toplam safra asidi havuzunun küçük bir bölümünü oluşturan birincil safra asitleri, bağırsakta yeniden emilmeden önce yağda çözünen maddeleri emülsifiye etmek için karaciğerden ince bağırsağa salgıyırlar. Bağırsak mikrobiyotası, birincil safra asitlerini, safra tuzu hidrolizi (safra tuzu hidrolaz enzimleri yoluyla) ve safra asidi 7- α dehidroksilasyonu yoluyla değiştirerek, ikincil safra asitlerine dönüştürür (18). Birincil ve ikincil safra asitleri enterohepatik dolaşım yoluyla kan dolaşımına geri emilirler. Safra asitleri temel olarak farnesoid X reseptörü (FXR) ve G proteini reseptörü (TGR5) olmak üzere iki reseptöre bağlanır. FXR, esas olarak karaciğer, böbrek ve bağırsaklarda üretilir ve kolesterolün bağırsaktan emilimini engelleyerek, plazmadaki kolesterol ve trigliseritleri düşürerek KVH üzerine olumlu etki gösterir. Oluşan safra asitleri, kardiyomiyositleri (kalp kası hücreleri) etkiler. Ayrıca ateroskleroz ve obezite riskini azaltıcı, glukagon benzer peptid-1 (GLP-1)'i ve insülin sekresyonunu modüle edici etkileri de bulunmaktadır (3).

Dolaşımdaki safra asidi düzeyinin, koroner arter hastalığı (KAH) için öngörücü bir metabolit olup olmadığını incelemek amacıyla üç ay boyunca yürütülen çalışmada, serumdaki toplam safra asidi konsantrasyonunun, KAH olan hastalarda (1.021 μ mol/L), KAH olmayan hastalara (2.161 μ mol/L) göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.005$). Çalışma sonucunda serum safra asidi konsantrasyonunun azalmasının KAH için öngörücü olduğu bulunmuştur (19).

Beden kütle indeksi 27 kg/m^2 ve üzerinde olan yetişkinlerde, yüksek miktarda morina veya somon balığı tüketiminin, bağırsak mikrobiyota profili ve serum safra asit düzeyleri üzerine olan etkisini incelemek amacıyla yapılan araştırmaya 76 birey dahil edilmiştir. Bir gruba sekiz hafta boyunca haftada 750 gram morina veya somon balığı tüketilirken, diğer grup hiç balık tüketmemiştir. Çalışma sonucunda, yüksek miktarda morina veya somon balığı tüketiminin bağırsak mikrobiyotasını modüle ettiği, ancak toplam safra asitlerinin serum konsantrasyonlarını etkilemediği belirtilmiştir (20).

Dolaşımdaki safra asitleri, kolesterol ve trigliseritleri azaltarak KVH ve ilişkili hastalıklarda yararlı etkiler gösterebilir. Ayrıca safra asidi seviyelerinin azalması, KAH için bir belirteç olarak kullanılabilir (3,19).

Fenilasetilglutamin: Diyet proteini, fenilalanine, fenilalanin de bağırsaktaki bakteriler tarafından fenilasetik aside dönüştürülür. Oluşan fenilasetik asit kan dolaşımına emilir. Daha sonra karaciğerde glutamin ile konjuge olarak Fenilasetilglutamin (PAGln) oluşur. PAGln, trombosit adrenerjik reseptörlerini aktive ederek etkisini gösterir, bu da artan trombosit yanıtına ve trombotik riske neden olur. Sonuçta ateroskleroz riski artar (3).

Bağırsak mikrobiyotası ile ilgili metabolitleri ve bu metabolitlerin KAH riski ile ilişkisini inceleyen bir araştırmaya, 4241 birey dahil edilmiştir. Çalışmada, bağırsak mikrobiyotası ile 33 metabolit ilişkili bulunmuştur. Ayrıca PAGln'in, kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, gelecekte KAH risk artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (21).

Kardiyovasküler Hastalıkların Tıbbi Beslenme Tedavisinin Mikrobiyota Üzerine Olan Etkisi

Bağırsak mikrobiyota bileşiminin değişmesi, metabolitler ve KVH ile olan ilişkileri, yeni terapötik ajanlar için potansiyel hedefler haline gelmiştir (22). Diyet müdahalesi yoluyla bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi, KVH'nin önlenmesi ve tedavisi için

güçlü, basit ve güvenli yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir (3,22). Konakçı metabolizmasına yapılan diyet müdahalelerinin neden olduğu değişiklikler, kişiye özel olduğu ve tüm bireyler diyete aynı şekilde yanıt vermediği için, bireye özgü beslenme, hastalığın önlenmesi ve kontrolü için terapötik bir kavramdır (23). Hem bağırsak mikrobiyotasının bileşimi üzerine olan etkileri, hem de KVH riskini azaltmasından dolayı, Akdeniz diyeti gibi bazı beslenme modelleri ve diyet posası gibi diyet bileşenlerinin önemi vurgulanmaktadır (24).

Akdeniz Diyeti: Akdeniz diyetinin KVH'ye karşı başlıca faydaları; kan basıncını, lipit profilini ve glukoz metabolizmasını düzeltmesi, aritmi riskini azaltması ve bağırsaktaki mikrobiyal dengeyi sağlamasıdır. Akdeniz diyetinde, sebze, meyve, tam tahıl ve kurubaklagil tüketimlerinin artması KZYA düzeylerini arttırır ve sonucunda kan basıncında azalma görülebilir (1). Akdeniz diyeti, bağırsaktaki *Firmicutes/Bacteroidetes* oranını düşürür böylece bağırsaktaki mikrobiyal dengeyi sağlar ve KVH üzerinde olumlu etki gösterir. Akdeniz diyetinde bulunan besinlerin vitamin, mineral, posa düzeylerinin yüksek olması ve posanın bağırsakta fermentasyona uğraması ile oluşan KZYA'nın, KVH'lerin risk faktörlerinden biri olan kan basıncına etki ederek, KVH üzerinde olumlu etki gösterdiği saptanmıştır (23,24). Yapılan bir araştırmada, Akdeniz diyetinin diyastolik kan basıncını 1.7 mmHg azalttığı, arter sertliğini klinik olarak anlamlı oranda azalttığı ve böylece kardiyovasküler sağlığı olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (24). Yapılan diğer bir çalışmada ise bireyler Akdeniz diyeti uygulayanlar ve uygulamayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Altı ay boyunca 85 kişi Akdeniz diyeti uygularken, 81 kişi ise normal diyetlerine devam etmiştir. Çalışma sonucunda, Akdeniz diyeti uygulayanların, sistolik kan basıncının daha düşük (-1.3 mm Hg) olduğu ve endotel fonksiyonlarının düzeldiği görülmüştür (25). Akdeniz diyetinin, kolon kanseri riski üzerine olan etkisinin incelendiği 115 sağlıklı yetişkinde yapılan bir çalışmada ise Akdeniz diyetinin plazma TMAO seviyesinde veya TMAO'nun öncü bileşiklerinde

önemli bir değişikliğe neden olmadığı belirtilmiştir (26).

Diyet Posası: Diyet posası, sebzeler, meyveler, kabuklu yemişler, kurubaklagiller ve tahıllarda bulunan sindirilemeyen karbonhidrat polimerleri olarak tanımlanmaktadır. Diyet posası, bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edildikten sonra mikrobiyal büyümeyi sağlar (3). Posadan zengin bir diyetin, KVH üzerinde, kan basıncını azaltıcı, kan lipidlerini düşürücü, inflamasyonu azaltıcı, insülin duyarlılığını artırıcı ve bağırsak mikrobiyotasını değiştirici yollar ile etkilerinin olabileceği bulunmuştur. Çözünür posa, gastrik boşalma süresini uzatarak ve besin emilimini etkileyerek doğrudan lipid düzeylerini düşürücü etki gösterebilir. Çözünmez posa ise tokluk hissinin artması ve enerji alımının azalması yoluyla dolaylı etki gösterebilir. Posa, kan basıncını, sempatik sinir sistemi ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAS) yoluyla etkilemektedir. Ayrıca posalı besinlerde bulunan vitamin ve minerallerinde kan basıncını düşürücü etkileri olabilir. Posanın inflamasyonu azaltıcı etkilerine, posalı besinlerde bulunan vitamin, mineral ve fitokimyasalların etki ettiği düşünülmektedir. Posa kaynağı olan besinlerin bulunduğu bir diyet, KVH'nin önlenmesinde hem etkili hem de ekonomik bir yöntemdir (27-29). Tam tahıl, kurubaklagil, sebze ve meyve gibi posadan zengin bir diyet, içerdiği vitamin, mineral, fitokimyasal ve fenolik bileşikler yoluyla KVH ve ilgili komorbiditeler üzerine etki ederek hastalık sürecinde olumlu etkiler gösterebilir (27). BKİ'si 25-35 kg/m² arasında olan hipertansif kadınlar üzerinde yürütülen çalışmada, bireylere 8 hafta boyunca çözünür ve çözünmez posadan oluşan günlük 12 gram posa takviyesi verilmiştir ve çalışma sonucunda kolin seviyelerinin arttığı belirtilmiştir. Kolin, obezite ile ilişkili bir metabolittir ve çalışmaya obez bireylerin dahil edilmesi çalışma sonucunda kolin seviyelerinin artmasını açıklamaktadır. Çalışmada posa takviyesinin, HDL kolesterol düzeylerini arttırdığı, sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerini ise azalttığı görülmüştür (30).

Probiyotikler, Prebiyotikler ve Sinbiyotikler:

Probiyotikler, yeterli miktarlarda uygulandığında konakçı sağlığına olumlu etkileri olan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Probiyotik kaynakları, günlük diyetle alınan yoğurt, kefir, peynir, tarhana ve turşu gibi çok çeşitli fermente ürünlerdir (31). Probiyotiklerin, bağırsak mikrobiyota yapısını, mikrobiyal topluluğu ve konakçı sağlığını farklı mekanizmalar tarafından etkileyebileceği gösterilmiştir (23). Probiyotiklerin bağışıklık sistemi, kanser metastazı, KVH, anksiyete, depresyon, obezite ve tip 2 diyabet üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Probiyotiklerin terapötik dozu, 1 mL veya 1 g üründe 10^8 - 10^9 hücredir. Prebiyotiklerin, bağırsak mikrobiyomunun homeostazını koruyarak sağlığı iyileştirmede önemli rolü vardır. Probiyotik ve prebiyotiklerin birlikte bulunduğu ürünlere sinbiyotik denir. Probiyotik ve prebiyotik alımı, bağırsak florasının yenilenmesinde ve kronik hastalıkların gelişme riskinin azaltılmasında önemli bir faktördür. Prebiyotikler bağırsak mikrobiyotasının dengesini sürdürmek ve homeostaz değiştiğinde dengesini yeniden sağlamak için en çok kullanılan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Prebiyotiklerde sadece mikroorganizma büyümesini uyaran maddeler bulunur. Prebiyotikler; balda, çığ yulafta ve soya fasulyesinde bulunur. Ayrıca, sindirilemeyen karbonhidratlar, polisakkaritler, galaktooligosakkaritler, fruktooligosakkaritler gibi oligosakkaritlerde prebiyotik özelliklere sahiptirler (31).

Yapılan bir araştırmada, *Lactobacillus plantarum* 299v takviyesinin KAH olan erkeklerde nitrik oksit biyoyararlanımını artırarak vasküler endotel fonksiyonunu iyileştirdiği ve inflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki seviyelerini azaltarak sistemik inflamasyonu azalttığı belirtilmiştir (32). Postmenopozal obez kadınlarda, çoklu probiyotik takviyesinin; vasküler disfonksiyonun, hem fonksiyonel hem de biyokimyasal belirteçlerini olumlu şekilde değiştirdiği ve arter sertliğini azalttığı bulunmuştur (33).

Prebiyotiklerle ilgili olarak yapılan bir çalışmada, 7-12 yaş arası, normal vücut ağırlığının üzerinde veya obez olan çocuklar rastgele iki gruba ayrılmıştır. On altı hafta boyunca bir gruba günde bir kez oligofruktozla zenginleştirilmiş inülin (OI; 8 g/gün; n=22), diğer plasebo grubuna ise maltodekstrin (izokalorik doz, kontroller; n=20) verilmiştir. Çalışma sonucunda, prebiyotik tüketimi ile mikrobiyata da *Bacteroides vulgatus*'ta önemli azalma görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca *Bacteroides vulgatus* düzeyinde görülen azalma, vücut yağ yüzdesindeki azalma ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmada, prebiyotiklerin fazla kilolu veya obez olan çocuklarda vücut yağını azaltarak olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (34).

Yapılan farklı bir çalışmada, 75 hemodiyaliz hastası üzerinde, sinbiyotik ve probiyotik takviyesinin vasküler disfonksiyon ve nekroz belirteçleri üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Hastalar sinbiyotik, probiyotik ve plasebo olmak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Çalışmanın sonucu, sinbiyotik takviyesinin, hemodiyaliz hastalarında, KVH için bir risk faktörü olan hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) düzeyini azalttığını, ancak nekroz belirteci üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir. Bu çalışmada görülen sinbiyotik takviyesinin probiyotik takviyesine göre daha fazla etki göstermesi, prebiyotik ve probiyotiklerin bağırsak mikrobiyota homeostazı ve bağırsak ortamındaki sinerjik etkisi ile ilişkili olabilir (35).

Probiyotikler ve prebiyotikler KZYA'nın miktarını dengeleyerek, bağırsak bakterilerindeki değişiklikleri kontrol ederek ve bağırsak mukozasını koruyarak etkilerini gösterirler. Yapılan çalışmalarda probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik takviyelerinin KVH risk faktörleri üzerinde olumlu etki gösterdiği saptanmıştır (32-34). Bu konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılması probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik takviye kullanımının KVH'a olan etkisinin araştırılması için gereklidir (31-35).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Beslenme alışkanlıkları bağırsak mikrobiyotasını etkileyen önemli bir faktördür. Diyetteki yumurta, balık, kırmızı et, süt ürünleri ve kümes hayvanlarında bulunan kolin, L-karnitin ve fosfotidilkolin metaboliti olan TMAO, KVH risk faktörleri üzerinde ve hastalığın ilerlemesinde oldukça etkilidir. Bu besinlerin, serum TMAO düzeylerini artırması nedeniyle, KVH riski olan bireylerde, tüketimlerinin sınırlandırılması önerilmektedir. Ancak yapılan çalışma sonuçlarının çelişkili olması nedeni ile bu besinlerin TMAO öncülleri, dönüşümleri ve TMAO seviyeleri üzerindeki etkinliğini, dozunu ve müdahale süresini değerlendirmek için daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır. TMAO'nun plazma düzeyi, diyet dışında, bağırsaktaki mikrobiyal flora, ilaç kullanımı ve karaciğer FMO aktivitesi gibi çeşitli faktörler tarafından da düzenlenmektedir. KZYA; Olfr78 reseptörüne bağlanarak kan basıncının yükselmesine veya GRP41 reseptörüne bağlanarak kan basıncının düşmesine sebep olurlar. Safra asitlerinin ateroskleroz riskini azaltıcı, fenilasetilglutaminin ise ateroskleroz riskini artırıcı etkileri bulunmaktadır. Akdeniz diyeti, TMAO oluşumunu engelleyerek, sağlık üzerine olumlu etki gösterir. Beslenme düzeninde yapılan değişiklikler, TMAO düzeylerinin kontrolünün sağlanması için güvenilir, kolay ve ekonomik tedavi yöntemidir. Özellikle kalp damar hastalıkları olan veya bu hastalıklar açısından risk gruplarında olan bireylerin diyetleri bu doğrultuda düzenlenmelidir. Ayrıca günlük diyetle alınan besinlerin veya takviyelerin, vücutta ne kadarının TMAO'ya dönüştüğü, doğal besin kaynaklı veya besin desteği olarak verilmesinin vücutta TMAO dönüşümü üzerine olan etkisi ve bu dönüşümün hastalık sürecine olan etkileri gelecekte yapılacak olan çalışmalarla desteklenmelidir.

Yazarlık katkısı • Author contributions: Çalışmanın tasarımı: AGÇ, HA; İlgili literatürün taranması: HA; Makale taslağının oluşturulması: AGÇ, HA; İçerik için eleştirel gözden geçirme: HA; Yayınlanacak versiyonun son onayı: AGÇ • Study

design: AGÇ, HA; Literature review: HA; Draft preparation: AGÇ, HA; Critical review for content: HA; Final approval of the version to be published: AGÇ.

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

KAYNAKLAR

1. Casas R, Castro-Barquero S, Estruch R, Sacanella E. Nutrition and cardiovascular health. *Int J Mol*. 2018;19(12):e1-31.
2. Jin M, Qian Z, Yin J, Xu W, Zhou X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med*. 2019;23(4):2343-7.
3. Chaikijurajai T, Wilcox J, Tang WH. Role of the microbiome in cardiovascular disease. In: Wilkinson MJ, Garshick MS, Taub PR, editors. *Prevention and treatment of cardiovascular disease* [Internet]. USA: Springer Nature Switzerland AG; 2021 [cited 2021 Aug 14]. 225-50 p. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-78177-4_15.
4. Varım P, Vatan MB, Varım C. Kardiyovasküler hastalıklar ve mikrobiyota. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2017;1:141-7.
5. Ünal RN, Gönen B. Kardiyovasküler hastalıklarda bağırsak mikrobiyota metaboliti Trimetilamin N-oksit (TMAO): Önlenme ve tedavi için yeni bir molekül mü? *Akd Tıp D*. 2021;7(3):436-11.
6. Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Wang X, Hoene M, Peter A, Heinzmann SS, et al. Relationship of serum Trimethylamine N-Oxide (TMAO) levels with early atherosclerosis in humans. *Sci Rep*. 2016;6(1):e1-9.
7. Miller CA, Corbin KD, da Costa KA, Zhang S, Zhao X, Galanko JA, et al. Effect of egg ingestion on trimethylamine-N-oxide production in humans: A randomized, controlled, dose-response study. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(3):778-8.
8. DiMarco DM, Missimer A, Murillo AG, Lemos BS, Malysheva OV, Caudill MA, et al. Intake of up to 3 eggs/day increases HDL cholesterol and plasma choline while plasma Trimethylamine-N-oxide is unchanged in a healthy population. *Lipids*. 2017;52(3):255-8.
9. Lemos BS, Medina-Vera I, Malysheva OV, Caudill MA, Fernandez ML. Effects of egg consumption and choline supplementation on plasma choline and Trimethylamine-N-Oxide in a young population. *J Am Coll Nutr*. 2018;37(8):716-7.

10. Mitchell SM, Milan AM, Mitchell CJ, Gillies NA, D'Souza RF, Zeng N, et al. Protein intake at twice the RDA in older men increases circulatory concentrations of the microbiome metabolite Trimethylamine-N-Oxide (TMAO). *Nutrients*. 2019;11(9):e1-14.
11. Tang WH, Wang Z, Fan Y, Levison B, Hazen JE, Donahue LM, et al. Prognostic value of elevated levels of intestinal microbe-generated metabolite Trimethylamine-N-oxide in patients with heart failure: Refining the gut hypothesis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;64(18):1908-6.
12. Tang WH, Wang Z, Shrestha K, Borowski AG, Wu Y, Troughton RW, et al. Intestinal microbiota-dependent phosphatidylcholine metabolites, diastolic dysfunction and adverse clinical outcomes in chronic systolic heart failure. *J Card Fail*. 2016;21(2):91-6.
13. Hernández-Alonso P, Cañueto D, Giardina S, Salas-Salvador J, Cañellas N, Correig X, et al. Effect of pistachio consumption on the modulation of urinary gut microbiota-related metabolites in prediabetic subjects. *J Nutr Biochem*. 2017;45:48-5.
14. Chen XF, Chen X, Tang X. Short-chain fatty acid, acylation and cardiovascular diseases. *Clin Sci*. 2020;134(6):657-76.
15. Ayhan İ, Çam SA, Uysal F, Arslan SO. Yağ asidi kompozisyon değişikliklerinin kalp damar hastalıkları açısından önemi. *Turk J Clin Lab*. 2020;4:323-33.
16. de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Álvarez-Quintero R, Velásquez-Mejía EP, Sierra JA, Corrales-Agudelo V, et al. Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors. *Nutrients*. 2018;11(1):e1-16.
17. Lu PC, Hsu CN, Lin IC, Lo MH, Yang MY, Tain YL. The association between changes in plasma short-chain fatty acid concentrations and hypertension in children with chronic kidney disease. *Front Pediatr*. 2021;8:e1-10.
18. Calderón-Pérez L, Gosálbes MJ, Yuste S, Valls RM, Pedret A, Llauradó E, et al. Gut metagenomic and short chain fatty acids signature in hypertension: A cross-sectional study. *Sci Rep*. 2020;10(1):e1-16.
19. Nguyen CC, Duboc D, Rainteau D, Sokol H, Humbert L, Seksik P, et al. Circulating bile acids concentration is predictive of coronary artery disease in human. *Sci Rep*. 2021;11:e1-10.
20. Bratlie M, Hagen IV, Helland A, Erchinger F, Midttun Ø, Ueland PM, et al. Effects of high intake of cod or salmon on gut microbiota profile, faecal output and serum concentrations of lipids and bile acids in overweight adults: A randomised clinical trial. *Eur J Nutr*. 2021;60(4):2231-17.
21. Ottosson F, Brunkwall L, Smith E, Orho-Melander M, Nilsson PM, Fernandez C, et al. The gut microbiota-related metabolite phenylacetylglutamine associates with increased risk of incident coronary artery disease. *J Hypertens*. 2020;38(12):2427-7.
22. Xu H, Wang X, Feng W, Liu Q, Zhou S, Liu Q, et al. The gut microbiota and its interactions with cardiovascular disease. *Microb Biotechnol*. 2020;13(3):637-19.
23. Sanchez-Rodriguez E, Egea-Zorrilla A, Plaza-Díaz J, Aragón-Vela J, Muñoz-Quezada S, Tercedor-Sánchez L, et al. The gut microbiota and its implication in the development of atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2020;12(3):e1-24.
24. Jennings A, Berendsen AM, de Groot LCPGM, Feskens EJM, Brzozowska A, Sicinska E, et al. Mediterranean-style diet improves systolic blood pressure and arterial stiffness in older adults. *Hypertension*. 2019;73(3):578-8.
25. Davis CR, Hodgson JM, Woodman R, Bryan J, Wilson C, Murphy KJ. A Mediterranean diet lowers blood pressure and improves endothelial function: results from the MedLey randomized intervention trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(6):1305-8.
26. Griffin LE, Djuric Z, Angiletta CJ, Mitchell CM, Baugh ME, Davy KP, et al. A Mediterranean diet does not alter plasma trimethylamine N-oxide concentrations in healthy adults at risk for colon cancer. *Food Funct*. 2019;10(4):2138-11.
27. Uçar E, Erzurum Alim N. Kardiyovasküler hastalıklarda diyet posasının rolü. *TÜSBAD*. 2020;3(1):1-10.
28. Soliman GA. Dietary fiber, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Nutrients*. 2019;11(5):e1-11.
29. Nepali P, Suresh S, Pikale G, Jhaveri S, Avanthika C, Bansal M, et al. Hypertension and the role of dietary fiber. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(7):101203.
30. Dos Santos Fechine CPN, Monteiro MGCA, Tavares JF, Souto AL, Luna RCP, da Silva CSO, et al. Choline metabolites, hydroxybutyrate and HDL after dietary fiber supplementation in overweight/obese hypertensive women: A metabolomic study. *Nutrients*. 2021;13(5):e1-11.
31. Oniszczyk A, Oniszczyk T, Gancarz M, Szymanska J. Role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in the cardiovascular diseases. *Molecules*. 2021;26(4):e1-15.
32. Malik M, Suboc TM, Tyagi S, Salzman N, Wang J, Ying R, et al. Lactobacillus plantarum 299v supplementation improves vascular endothelial function and reduces inflammatory biomarkers in men with stable coronary artery disease. *Circ Res*. 2018;123(9):1091-11.

33. Szulinska M, Łoniewski I, Skrypnik K, Sobieska M, Korybalska K, Suliburska J, et al. Multispecies probiotic supplementation favorably affects vascular function and reduces arterial stiffness in obese postmenopausal women: A 12-week placebo-controlled and randomized clinical study. *Nutrients*. 2018;10(11):e1-18.
34. Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer RA. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology*. 2017;153(3):711-11.
35. Haghghat N, Mohammadshahi M, Shayanpour S, Haghghizadeh MH. Effect of synbiotic and probiotic supplementation on serum levels of endothelial cell adhesion molecules in hemodialysis patients: A randomized control study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019;11(4):1210-8.