
AKADEMİK PERSPEKTİFTEN TIBBİ BİYOKİMYA

Editör: Doç.Dr.Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN



yaz
yayınları

Akademik Perspektiften Tıbbi Biyokimya

Editör

Doç.Dr. Ayşegül OĞLAKÇI İLHAN

yaz
yayınları

2025

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-5596-82-6

Haziran 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

İÇİNDEKİLER

Aralıklı Oruç ve Diyabet Hastalığı	1
<i>Muhammed Mehdi ÜREMİŞ</i>	
NRF2'nin Biyolojik Rolü ve Önemi	18
<i>Mehmet Ali GÜL</i>	
Kardiyovasküler Hastalıklar ve Mikrobiyota Üzerine Güncel Bakış	27
<i>Levent SARIYILDIZ, Turan AKDAĞ</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

ARALIKLI ORUÇ VE DİYABET HASTALIĞI

Muhammed Mehdi ÜREMİŞ¹

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) yüksek morbiditeye sahip metabolik bir hastalıktır ve temel özelliği kronik hiperglisemidir (Banday, Sameer, & Nissar, 2020). Hastalığın patogenezi; bozulmuş insülin salgılaması, insülin etkisinde azalma veya her iki mekanizmanın bir arada işlev kaybı göstermesine dayanır. Günümüzde tip 2 DM'li (T2DM) bireylerin %90'ından fazlası aşırı kilolu veya obezdir (Grant, Sandelson, Agyemang-Prempeh, & Zalin, 2021). Aşırı kalori alımı ve hareketsiz yaşam tarzı bu tabloyu destekleyerek periferik dokularda insülin sinyal iletimini bozar (Ruze ve ark., 2023). Sonuçta dolaşımdaki glukoz ve serbest yağ asidi düzeylerinin yükselmesi, kas, adiposit, pankreatik β -hücre ve hepatositlerde insülin reseptörlerinin etkinliğini azaltır. İnsülin sinyalinin kaybı, glukoz alımının gerilemesine; buna bağlı olarak karaciğer glikojen sentezinin ve yağ dokusunun lipolizinin artmasına yol açar. Adipoz dokunun depolama kapasitesi aşıldığında ektopik yağ birikimi ortaya çıkar ve bu durum kas, karaciğer ve kalp dokularında insülin direncini daha da şiddetlendirir (Galicia-Garcia ve ark., 2020). Hastalık ilerledikçe β -hücre apoptozu gelişir, insülin eksikliği artar ve hiperglisemi kronikleşir (Costes, Bertrand, & Ravier, 2021). Neyse ki, enerji alımının kısıtlanması ve kilo kaybı ile insülin

¹ Arş. Gör. Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kahramanmaraş/Türkiye, e-mail: mmuremis@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-2296-2422.

duyarlılığı yeniden kazanılabilir; bu da glisemik kontrolün iyileştirilmesi ve hastalığın seyri üzerinde olumlu etki sağlar.

Modern diyabet yönetiminde farmakoterapinin yanı sıra yaşam tarzı müdahaleleri de kritik öneme sahiptir. Beslenme düzeni, fiziksel aktivite ve kilo kontrolü glisemik parametreleri doğrudan etkiler. Bu bağlamda aralıklı oruç (AO), belirli sürelerle gıda ve sıvı alımını kısıtlama esasına dayanan bir beslenme modeli olarak öne çıkmıştır (Mattson, Longo, & Harvie, 2017). En sık uygulanan protokoller; günlük 16 saatlik oruç periyodu, dönüşümlü günlerde 24 saatlik açlık veya haftada iki ardışık olmayan gün 24 saatlik oruç şeklindedir. Oruç dönemlerinde kalori alımı normal ihtiyacın %0–25'i arasında tutulurken, beslenme periyodunda kısıtlı veya serbest tüketim mümkündür. AO, tek başına veya diğer diyet stratejileriyle kombinasyon halinde uygulanabilir (Welton ve ark., 2020). 1960'lerden beri obezite ve ilişkili komorbiditelerin yönetiminde başarıyla kullanılmış; kilo kaybının ötesinde inflamasyon, oksidatif stres ve metabolik markörlerde de iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Wilhelmi de Toledo, Grundler, Sirtori, & Ruscica, 2020). Medyanın desteğiyle son yıllarda popülerliği artan AO, günlük yaşam rutini içine kolayca entegre edilebilmesi ve uzun süreli bir beslenme davranışı olarak benimsenebilir olması nedeniyle dikkat çekmektedir (Morales-Suarez-Varela, Collado Sanchez, Peraita-Costa, Llopis-Morales, & Soriano, 2021).

2. TİP 2 DİYABETTE ARALIKLI ENERJİ KISITLAMASI

Aralıklı enerji kısıtlama yaklaşımlarının T2DM hastalarda uzun dönem etkinliğini inceleyen klinik bir çalışmada, haftada iki ardışık olmayan günde 500–600 kcal alımıyla gerçekleştirilen modifiye alternatif gün orucu rejimi 12 ay boyunca uygulanmıştır. Bu çalışmada hemogloblin A1c (HbA1c)

düzeylerinde belirgin bir düşüş ve eş zamanlı olarak vücut ağırlığında anlamlı azalma gözlenmiş; elde edilen bulgular, aralıklı enerji kısıtlamasının diyabet yönetiminde etkili ve sürdürülebilir bir alternatif diyet stratejisi olduğunu göstermiştir (Carter, Clifton, & Keogh, 2018).

Karaciğer ile adipoz doku, beslenme dönemlerinde birincil enerji depoları olarak hareket eder; açlık dönemlerinde ise metabolik aktivitenin devamı için yedek enerji kaynağı sağlarlar (Vernon, 2005). Ancak kronik aşırı beslenme, bu dokularda ektopik yağ birikimine ve sonuçta insülin direncine zemin hazırlayarak T2DM için temel risk faktörü olan obezitenin gelişimine yol açar (Janssen, 2024). AO gibi enerji alımını sınırlayan beslenme rejimleri, bu ektopik birikimi önleyerek kilo kaybı ve enerji metabolizmasındaki düzenlemeler yoluyla glukoz homeostazını iyileştirir; dolaşımdaki insülin seviyesini düşürür, yağ kütleini azaltır ve yaşa bağlı metabolik bozuklukların ortaya çıkma riskini azaltır (Msane, Khathi, & Sosibo, 2024).

Enerji açığı durumunda hücre içi ATP seviyesinin düşmesi, ADP ve AMP birikimini tetikler; artan AMP, hücrenel enerji uyararı olarak görev yapan AMP-aktif protein kinazı (AMPK) aktive eder (Hardie, 2011). Aktive AMPK, ATP üreten glukoz alımı ve yağ asidi oksidasyonu yollarını aktive ederek ATP tüketen lipogenez sürecini Asetil-CoA Karboksilazın (ACC) fosforilasyonu yoluyla baskılar (Goransson, Kopietz, & Rider, 2023). Bu düzenlemeyle hücreler enerji tasarrufu sağlayan katabolik mekanizmaları aktive ederek kas, karaciğer ve adipoz dokularda insülin duyarlılığını artırmak ve glisemik kontrolü desteklemek amacıyla GLUT4 taşıyıcılarının hücre zarına taşınmasını tetikler (Angin, Beauloye, Horman, & Bertrand, 2016).

Açlık sırasında hepatositler, glikojenoliz ve glukoneogenez yoluyla dolaşıma glukoz temin ederken, keton

cisimleri ve yağ asitleri de kas ve karaciğer gibi kritik organlar için alternatif yakıt olarak kullanılır. Aşırı beslenme ve obezite, artan glukoz, yağ asidi ve amino asit düzeyleri aracılığıyla AMPK sinyalini baskılayarak insülin direncini ve T2DM riskini artırır (Canbolat & Cakiroglu, 2023).

T2DM prevalansı dünya genelinde artış gösterirken, insülin direnci ve pankreatik beta hücre disfonksiyonu hiperglisemiye yol açar. Kronik enerji fazlalığı pankreas adacık hücrelerinin aşırı insülin salgılamasını tetikler; bu süreç beta hücre tükenmesine, insülin eksikliğine ve nihayetinde kalıcı hiperglisemiye neden olur (Cerf, 2013). Dolayısıyla, enerji alımını kısıtlayan stratejiler, insülin duyarlılığını artırmak ve diyabet progresyonunu yavaşlatmak açısından umut vadeder.

Sonuç olarak, tip 2 diyabette aralıklı enerji kısıtlaması hem hücrel hem sistemik düzeyde otofaji, AMPK aktivasyonu, inflamasyon baskılanması ve mikrobiyota modülasyonu gibi çoklu mekanizmalarla metabolik faydalar sağlar. Uzun dönem güvenilirlik, ideal uygulama süreleri ve bireysel yanıt farklılıklarının aydınlatılması için ileri klinik ve deneysel çalışmaların yapılması gerekmektedir.

3. ARALIKLI ORUÇ TÜRLERİ

Oruç, kalori içeren yiyecek veya içeceklerin periyodik olarak kısıtlanması veya tamamen durdurulması olarak tanımlanır ve hem sağlık parametreleri hem de yaşam süresi üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmektedir (Di Francesco, Di Germanio, Bernier, & de Cabo, 2018). Bununla birlikte, günlük sürekli kalorik kısıtlama protokollerinin uzun vadede sürdürülmesi zordur. AO terimi, bu nedenle enerjinin belirli aralıklarla kısıtlanmasını ve klasik gece orucunun ötesinde uzatılmış açlık dönemlerini tanımlamak için kullanılır. AO'da genel yaklaşım, oruç dönemlerinde toplam enerji alımının %75–100 oranında

azaltılmasını, beslenme dönemlerinde ise “normal” kalori alımına dönülmesini içerir (Brogi, Tabanelli, Puca, & Calderone, 2024).

Aralıklı orucun en yaygın uygulama biçimlerinden biri periyodik oruç olup, haftada bir veya iki gün boyunca tam açlık (24 saat) uygulanmasını öngörür. Alternatif gün orucu modelinde, oruç günlerinde hiçbir kalori alınmazken, arada normal beslenme günleri yer alır. Bu protokolün hafifletilmiş versiyonu olan modifiye alternatif gün orucunda ise oruç günlerinde yalnızca temel enerji gereksiniminin %25’i kadar (yaklaşık 500–600 kcal) tüketilmesine izin verilir. Bir diğer popüler yaklaşım ise zaman kısıtlanmalı beslenmedir; bu yöntemde tüm kalori alımı günün belirlenmiş birkaç saatlik penceresiyle sınırlanır (örneğin 8 saatlik yemek penceresi, 16 saatlik açlık) ve beslenme dışındaki sürede yalnızca su, kahve veya çay gibi kalorisiz sıvılar tüketilir (Persynaki, Karras, & Pichard, 2017).

Bu farklı AO modellerinin temel amacı, sık ve tekrarlanan açlık periyotlarına maruziyet sağlayarak enerji metabolizmasında esneklik oluşturmak, hücresel onarım süreçlerini tetiklemek ve glikoz ile lipid homeostazını iyileştirmektir. Hangi protokolün tercih edileceği, bireysel yaşam tarzı, tıbbi durum ve uyum kapasitesine bağlı olarak değişebilir; ancak hepsinde ortak nokta, dikkatli planlama ve sürdürülebilir açlık-beslenme döngüsüdür.

4. RAMAZAN ORUCU VE ARALIKLI ORUÇ

Ramazan orucu, AO açısından gözlemlendiğinde pratikteki en yaygın dini oruç biçimlerinden biridir (Lessan & Ali, 2019). Yetişkin Müslümanlar için hicri takvimin dokuzuncu ayı boyunca uygulanması zorunlu bir oruçtur. Ramazan ayında tutulan oruç, dünya genelinde 1,5 milyardan fazla Müslüman tarafından uygulanmaktadır ve şu anda dini oruçlar içerisinde en kapsamlı şekilde incelenmiş oruç biçimlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Madkour ve ark., 2023). Gün doğumundan gün

batımına kadar birbirini takip eden 29 veya 30 gün boyunca tutulan bu dini oruçta herhangi bir sıvı veya katı tüketimi yoktur ve oruç saatleri boyunca tam olarak kalori kısıtlaması bulunmaktadır. Ramazan orucu sayesinde, çok sayıda faydalı antropometrik, metabolik ve enflamatuar etki belirlenmiştir. Bu faydalı etkiler arasında vücut kütlelerinin azalması, metabolik sendrom bileşenlerinin iyileşmesi, enflamatuar ve oksidatif stres belirteçlerinin azalması, kan glukoz düzeylerinin normalleşmesi ve karaciğer fonksiyon testlerindeki iyileşmeler yer almaktadır (Aliasghari, Izadi, Gargari, & Ebrahimi, 2017; Ibrahim, Habib, Jarrar, & Al Baz, 2008; Sadiya, Ahmed, Siddieg, Babas, & Carlsson, 2011). Ramazan ayı boyunca gıdalarda herhangi bir kısıtlama olmaksızın, akşam saatleri itibariyle genellikle 7-12 saatlik bir süre boyunca serbestçe yemeye izin verilir. Yapılan bir araştırmada gün doğumundan gün batımına kadar 14 saatlik Ramazan orucu tutmak, kanser, obezite, diyabet, metabolik sendrom, inflamasyon, Alzheimer ve çeşitli nöropsikiyatrik hastalıklara karşı koruyucu bir etki gösterdiği belirlenmiştir (Mindikoglu ve ark., 2020).

5. ARALIKLI ORUCUN METABOLİK PARAMETRELER ÜZERİNDEKİ MEKANİSTİK ANALİZİ

Aralıklı oruç (AO), tip 2 diyabet mellitus (T2DM) ve metabolik sendromun yönetiminde etkili bir diyet yaklaşımı olarak dikkat çekmektedir. Hem hayvan modellerinde hem de klinik çalışmalarda, çeşitli AO protokollerinin insülin duyarlılığını artırdığı, glukoz metabolizmasını iyileştirdiği, HbA1c düzeylerini düşürdüğü ve açlık glukoz seviyelerini aşağıya çektiği gösterilmiştir. Bu etkilerin altında yatan moleküler ve fizyolojik mekanizmaların anlaşılması, AO'nun diyabet tedavisinde farmakolojik olmayan, sürdürülebilir bir

tamamlayıcı strateji olarak kullanılabilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

5.1. İnsülin Duyarlılığının Artışı

AO, insülin direncini azaltarak HOMA-IR ve açlık insülin düzeylerinde iyileşmelere yol açmaktadır (Fatahi ve ark., 2021; Nowosad & Sujka, 2021; Xiaoyu, Yuxin, & Li, 2024). Bu fayda, hücrel hasarlı yapıları temizleyen otofajinin tetiklenmesi sayesinde insülin reseptör sinyal iletiminin güçlenmesi, AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPK) aracılığıyla yağ asidi oksidasyonunun artması ve kas glukoz alımının yükselmesiyle ortaya çıkar (Munoz-Hernandez, Marquez-Lopez, Mehta, & Aguilar-Salinas, 2020; Paoli ve ark., 2024; Patterson & Sears, 2017). Ayrıca, AO kronik düşük dereceli inflamasyonu pro-inflamatuvar sitokinlerin baskılanması ve anti-inflamatuvar yol aktivasyonu yoluyla hafifleterek insülin direncini daha da düşürür (Paoli ve ark., 2024; Yuan ve ark., 2022). Bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek kısa zincirli yağ asitleri üreten faydalı bakteri popülasyonlarını desteklemesi de insülin duyarlılığını olumlu yönde etkileyen bir diğer önemli mekanizmadır (Munoz-Hernandez ve ark., 2020; Patterson & Sears, 2017). İnsan kalori azaltma rejimlerinden zaman kısıtlamalı beslenme ve alternatif gün orucu protokolleri, eşit kalorik kısıtlamaya kıyasla insülin duyarlılığında daha belirgin artışlar göstermiştir (Khalafi, Maleki, Ehsanifar, Symonds, & Rosenkranz, 2025; Wen, Xiao, & Lai, 2024).

5.2. Glukoz Metabolizmasının Düzenlenmesi

AO, karaciğerde AMPK aktivasyonu ve mTOR yolunun inhibisyonu yoluyla glukoneogenez genlerinin ekspresyonunu azaltırken, iskelet kasında GLUT4 taşıyıcılarının arttırılmasıyla periferik glukoz alımını hızlandırır (Paoli ve ark., 2024; Zheng ve ark., 2024). Açlık döneminde metabolik fleksibilitenin artması, enerji için yağ oksidasyonuna yönelimi destekleyerek glukoz

bağımlılığını azaltır ve kan şekeri düzeylerinin stabil kalmasına katkıda bulunur (Paoli ve ark., 2024; Patterson & Sears, 2017). Ayrıca, NKX6.1 ve PDX1 gibi transkripsiyon faktörlerinin yükselmesi, pankreatik β -hücre fonksiyonunu güçlendirerek insülin salgılama kapasitesini artırır (Patel, Yan, & Remedi, 2024). Klinik çalışmalarda, 5:2 protokolünün metforminle karşılaştırıldığı çalışmada açlık glukozu ve HbA1c düzeylerinde anlamlı azalmalar görülmüş; metabolik sendrom hastalarında yapılan sistematik incelemeler de benzer sonuçları desteklemiştir (Guo ve ark., 2024; Yuan ve ark., 2022).

5.3. Uzun Vadeli Glisemik Kontrol (HbA1c)

AO'nun uzun vadeli glisemik kontrol belirteci HbA1c üzerindeki düşürücü etkisi, insülin duyarlılığının artması ve insülin salınımındaki iyileşme sayesinde ortalama kan glukoz seviyelerinin azalması; karaciğerde glukoz üretiminin baskılanması ve kilo kaybı gibi faktörlerin sinerjisiyle gerçekleşir (Khalafi ve ark., 2025; Munoz-Hernandez ve ark., 2020; Paoli ve ark., 2024; Zheng ve ark., 2024). Randomize kontrollü araştırmalar, AO'nun metformin ve empagliflozine kıyasla %1,9'a varan HbA1c indirimi sağladığını; sistematik incelemeler ise ortalama %0,08'lik düşüş bildirmiştir (Guo ve ark., 2024; Obermayer ve ark., 2023; Yuan ve ark., 2022).

5.4. Açlık Glukoz Seviyeleri

AO, açlık glukoz seviyelerindeki düşüşü; periferik dokularda artan glukoz alımı, hepatic glukoneogenez genlerinin baskılanması ve açlık sırasında yağ oksidasyonunun yükselmesi gibi birbirini destekleyen mekanizmalar aracılığıyla sağlar (Munoz-Hernandez ve ark., 2020; Patterson & Sears, 2017; Zheng ve ark., 2024). Klinik kalori kısıtlamanın uygulandığı AO protokolleri, konvansiyonel diyetlere kıyasla açlık glukozunu %4 civarında daha fazla azaltırken; meta-analizler ortalama 0,14

mmol/L’lik düşüşler bildirmiştir (Fatahi ve ark., 2021; Khalafi ve ark., 2025; Sukkriang & Buranapin, 2024).

6. SONUÇ

AO, T2DM’li bireylerde hem moleküler hem de klinik düzeyde önemli faydalar sağlamaktadır. Çeşitli AO uygulamalarının karşılaştırıldığı çalışmalarda;

- İnsülin duyarlılığında artış gözlenmiş, HOMA-IR değerleri belirgin şekilde düşmüş ve açlık insülin düzeyleri ortalama %15–25 oranında azalmıştır.
- Glukoz metabolizması düzenlenmiş; açlık glukozu önemli derecede düşmüş, insülinle düzenlenen doku alımı artmış, karaciğer glukoneogenezi baskılanmıştır.
- Uzun vadeli glisemik kontrol (HbA1c) parametresi, AO uygulayan gruplarda önemli derece azalma göstermiştir.
- Kilo ve yağ kütlelerinde anlamlı azalma, visseral yağ oranında düşüş ve obeziteye bağlı kardiyometabolik risk faktörlerinin iyileşmesi rapor edilmiştir.

Moleküler düzeyde otofajinin indüksiyonu, AMPK aktivasyonu, mTOR baskılanması, bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu ve pankreas β -hücre fonksiyonunun iyileştirilmesi bu klinik sonuçların temelini oluşturmaktadır. Ramazan orucu da benzer bulguları destekleyerek hem metabolik hem de enflamatuvar profilde düzelme sağlamış; pratik olarak AO’nun yoğunluk ve süre farklılıklarının bile genellikle faydalı olduğunu göstermiştir.

Özetle, aralıklı oruç protokolleri; ilaç dışı, sürdürülebilir ve maliyet açısından uygulanabilir bir tamamlayıcı strateji olarak T2DM yönetiminde umut vadetmektedir. Gelecekte, ideal oruç rejimleri, bireysel yanıt farklılıklarının mekanizmaları ve

kombine yaşam tarzı müdahaleleri üzerine yapılacak randomize kontrollü çalışmalar, AO'nun klinik rehberlerde net bir şekilde konumlandırılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Aliasghari, F., Izadi, A., Gargari, B. P., & Ebrahimi, S. (2017). The Effects of Ramadan Fasting on Body Composition, Blood Pressure, Glucose Metabolism, and Markers of Inflammation in NAFLD Patients: An Observational Trial. *J Am Coll Nutr*, 36(8), 640-645. doi:10.1080/07315724.2017.1339644
- Angin, Y., Beauloye, C., Horman, S., & Bertrand, L. (2016). Regulation of Carbohydrate Metabolism, Lipid Metabolism, and Protein Metabolism by AMPK. *Exp Suppl*, 107, 23-43. doi:10.1007/978-3-319-43589-3_2
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna J Med*, 10(4), 174-188. doi:10.4103/ajm.ajm_53_20
- Brogi, Simone, Tabanelli, Rita, Puca, Sara, & Calderone, Vincenzo. (2024). Intermittent Fasting: Myths, Fakes and Truth on This Dietary Regimen Approach. *Foods*, 13(13), 1960.
- Canbolat, E., & Cakiroglu, F. P. (2023). The importance of AMPK in obesity and chronic diseases and the relationship of AMPK with nutrition: a literature review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 63(4), 449-456. doi:10.1080/10408398.2022.2087595
- Carter, S., Clifton, P. M., & Keogh, J. B. (2018). Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Netw Open*, 1(3), e180756. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.0756

- Cerf, M. E. (2013). Beta cell dysfunction and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 4, 37. doi:10.3389/fendo.2013.00037
- Costes, S., Bertrand, G., & Ravier, M. A. (2021). Mechanisms of Beta-Cell Apoptosis in Type 2 Diabetes-Prone Situations and Potential Protection by GLP-1-Based Therapies. *Int J Mol Sci*, 22(10). doi:10.3390/ijms22105303
- Di Francesco, A., Di Germanio, C., Bernier, M., & de Cabo, R. (2018). A time to fast. *Science*, 362(6416), 770-775. doi:10.1126/science.aau2095
- Fatahi, S., Nazary-Vannani, A., Sohouli, M. H., Mokhtari, Z., Kord-Varkaneh, H., Moodi, V., Tan, S. C., Low, T. Y., Zanghelini, F., & Shidfar, F. (2021). The effect of fasting and energy restricting diets on markers of glucose and insulin controls: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 61(20), 3383-3394. doi:10.1080/10408398.2020.1798350
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martin, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*, 21(17). doi:10.3390/ijms21176275
- Goransson, O., Kopietz, F., & Rider, M. H. (2023). Metabolic control by AMPK in white adipose tissue. *Trends Endocrinol Metab*, 34(11), 704-717. doi:10.1016/j.tem.2023.08.011
- Grant, B., Sandelson, M., Agyemang-Prempeh, B., & Zalin, A. (2021). Managing obesity in people with type 2 diabetes. *Clin Med (Lond)*, 21(4), e327-e231. doi:10.7861/clinmed.2021-0370
- Guo, L., Xi, Y., Jin, W., Yuan, H., Qin, G., Chen, S., Zhang, L., Liu, Y., Cheng, X., Liu, W., & Yu, D. (2024). A 5:2

- Intermittent Fasting Meal Replacement Diet and Glycemic Control for Adults With Diabetes: The EARLY Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 7(6), e2416786. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.16786
- Hardie, D. G. (2011). Energy sensing by the AMP-activated protein kinase and its effects on muscle metabolism. *Proc Nutr Soc*, 70(1), 92-99. doi:10.1017/S0029665110003915
- Ibrahim, W. H., Habib, H. M., Jarrar, A. H., & Al Baz, S. A. (2008). Effect of Ramadan fasting on markers of oxidative stress and serum biochemical markers of cellular damage in healthy subjects. *Ann Nutr Metab*, 53(3-4), 175-181. doi:10.1159/000172979
- Janssen, Jamjl. (2024). Overnutrition, Hyperinsulinemia and Ectopic Fat: It Is Time for A Paradigm Shift in the Management of Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci*, 25(10). doi:10.3390/ijms25105488
- Khalafi, M., Maleki, A. H., Ehsanifar, M., Symonds, M. E., & Rosenkranz, S. K. (2025). Longer-term effects of intermittent fasting on body composition and cardiometabolic health in adults with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*, 26(2), e13855. doi:10.1111/obr.13855
- Lessan, N., & Ali, T. (2019). Energy Metabolism and Intermittent Fasting: The Ramadan Perspective. *Nutrients*, 11(5). doi:10.3390/nu11051192
- Madkour, M. I., Islam, M. T., Tippetts, T. S., Chowdhury, K. H., Lesniewski, L. A., Summers, S. A., Zeb, F., Abdelrahim, D. N., AlKurd, R., Khraiwesh, H. M., AbuShihab, K. H., AlBakri, A., Obaideen, K., & Faris, M. E. (2023). Ramadan intermittent fasting is associated with ameliorated inflammatory markers and improved plasma

sphingolipids/ceramides in subjects with obesity: lipidomics analysis (vol 13, 17322, 2023). Scientific Reports, 13(1). doi:10.1038/s41598-023-48849-0

Mattson, M. P., Longo, V. D., & Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*, 39, 46-58. doi:10.1016/j.arr.2016.10.005

Mindikoglu, A. L., Abdulsada, M. M., Jain, A., Choi, J. M., Jalal, P. K., Devaraj, S., Mezzari, M. P., Petrosino, J. F., Opekun, A. R., & Jung, S. Y. (2020). Intermittent fasting from dawn to sunset for 30 consecutive days is associated with anticancer proteomic signature and upregulates key regulatory proteins of glucose and lipid metabolism, circadian clock, DNA repair, cytoskeleton remodeling, immune system and cognitive function in healthy. *Journal of Proteomics*, 217. doi:10.1016/j.jprot.2020.103645

Morales-Suarez-Varela, M., Collado Sanchez, E., Peraita-Costa, I., Llopis-Morales, A., & Soriano, J. M. (2021). Intermittent Fasting and the Possible Benefits in Obesity, Diabetes, and Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Nutrients*, 13(9). doi:10.3390/nu13093179

Msane, S., Khathi, A., & Sosibo, A. (2024). Therapeutic Potential of Various Intermittent Fasting Regimens in Alleviating Type 2 Diabetes Mellitus and Prediabetes: A Narrative Review. *Nutrients*, 16(16). doi:10.3390/nu16162692

Munoz-Hernandez, L., Marquez-Lopez, Z., Mehta, R., & Aguilar-Salinas, C. A. (2020). Intermittent Fasting as Part of the Management for T2DM: from Animal Models to Human Clinical Studies. *Curr Diab Rep*, 20(4), 13. doi:10.1007/s11892-020-1295-2

- Nowosad, K., & Sujka, M. (2021). Effect of Various Types of Intermittent Fasting (IF) on Weight Loss and Improvement of Diabetic Parameters in Human. *Curr Nutr Rep*, 10(2), 146-154. doi:10.1007/s13668-021-00353-5
- Obermayer, A., Tripolt, N. J., Pferschy, P. N., Kojzar, H., Aziz, F., Muller, A., Schauer, M., Oulhaj, A., Aberer, F., Sourij, C., Habisch, H., Madl, T., Pieber, T., Obermayer-Pietsch, B., Stadlbauer, V., & Sourij, H. (2023). Efficacy and Safety of Intermittent Fasting in People With Insulin-Treated Type 2 Diabetes (INTERFAST-2)-A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 46(2), 463-468. doi:10.2337/dc22-1622
- Paoli, A., Tinsley, G. M., Mattson, M. P., De Vivo, I., Dhawan, R., & Moro, T. (2024). Common and divergent molecular mechanisms of fasting and ketogenic diets. *Trends Endocrinol Metab*, 35(2), 125-141. doi:10.1016/j.tem.2023.10.001
- Patel, S., Yan, Z., & Remedi, M. S. (2024). Intermittent fasting protects beta-cell identity and function in a type-2 diabetes model. *Metabolism*, 153, 155813. doi:10.1016/j.metabol.2024.155813
- Patterson, R. E., & Sears, D. D. (2017). Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr*, 37, 371-393. doi:10.1146/annurev-nutr-071816-064634
- Persynaki, A., Karras, S., & Pichard, C. (2017). Unraveling the metabolic health benefits of fasting related to religious beliefs: A narrative review. *Nutrition*, 35, 14-20. doi:10.1016/j.nut.2016.10.005
- Ruze, R., Liu, T., Zou, X., Song, J., Chen, Y., Xu, R., Yin, X., & Xu, Q. (2023). Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and

- treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 14, 1161521. doi:10.3389/fendo.2023.1161521
- Sadiya, A., Ahmed, S., Siddieg, H. H., Babas, I. J., & Carlsson, M. (2011). Effect of Ramadan fasting on metabolic markers, body composition, and dietary intake in Emiratis of Ajman (UAE) with metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 4, 409-416. doi:10.2147/DMSO.S24221
- Sukkriang, N., & Buranapin, S. (2024). Effect of intermittent fasting 16:8 and 14:10 compared with control-group on weight reduction and metabolic outcomes in obesity with type 2 diabetes patients: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig*, 15(9), 1297-1305. doi:10.1111/jdi.14186
- Vernon, R. G. (2005). Lipid metabolism during lactation: a review of adipose tissue-liver interactions and the development of fatty liver. *J Dairy Res*, 72(4), 460-469. doi:10.1017/S0022029905001299
- Welton, S., Minty, R., O'Driscoll, T., Willms, H., Poirier, D., Madden, S., & Kelly, L. (2020). Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. *Can Fam Physician*, 66(2), 117-125.
- Wen, X. Y., Xiao, Y. X., & Lai, L. (2024). The effects of different intermittent fasting regimens in people with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 11. doi:10.3389/fnut.2024.1325894
- Wilhelmi de Toledo, F., Grundler, F., Sirtori, C. R., & Ruscica, M. (2020). Unravelling the health effects of fasting: a long road from obesity treatment to healthy life span increase and improved cognition. *Ann Med*, 52(5), 147-161. doi:10.1080/07853890.2020.1770849

- Xiaoyu, W., Yuxin, X., & Li, L. (2024). The effects of different intermittent fasting regimens in people with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Front Nutr*, 11, 1325894. doi:10.3389/fnut.2024.1325894
- Yuan, X., Wang, J., Yang, S., Gao, M., Cao, L., Li, X., Hong, D., Tian, S., & Sun, C. (2022). Effect of Intermittent Fasting Diet on Glucose and Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Patients with Impaired Glucose and Lipid Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*, 2022, 6999907. doi:10.1155/2022/6999907
- Zheng, D., Hong, X., He, X., Lin, J., Fan, S., Wu, J., Liang, Z., Chen, S., Yan, L., Ren, M., & Wang, W. (2024). Intermittent Fasting-Improved Glucose Homeostasis Is Not Entirely Dependent on Caloric Restriction in db/db Male Mice. *Diabetes*, 73(6), 864-878. doi:10.2337/db23-0157

NRF2'NİN BİYOLOJİK ROLÜ VE ÖNEMİ

Mehmet Ali GÜL¹

1. GİRİŞ

KEAP1-NRF2 (KEAP1: Kelch benzeri ECH ilişkili protein 1, NRF2: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2) sistemi hücrelerin ve organizmaların oksidatif ve elektrofilik streslere karşı en önemli savunma sistemlerinden biridir.

Elektrofilik bileşikler maruz kalan hücreler, elektrofiliğe karşı saldırı yanıtı oluşturur. Bu yanıt sürecinde, NRF2 hücre savunma genlerinin ekspresyonunu düzenleyen ana transkripsiyon faktörü olarak görev alır. NRF2, KEAP1 tarafından normal koşullarda baskılanır, ancak elektrofilik stres varlığında serbest kalır ve koruyucu genleri aktive eder. NRF2'nin çevresel streslere karşı hücre savunmasının en önemli etkenlerinden biridir. NRF2 yolunun kontrollü aktivasyonu, çeşitli hastalıklardan korunmada oldukça önemlidir.(Yamamoto, Kensler, & Motohashi, 2018)

KEAP1-NRF2 sisteminin stres yanıtının yanında hücre çoğalması, farklılaşma ve genel hücre koruması gibi karmaşık rolleri de son araştırmalarda gösterilmiştir. Hem hastalıkların moleküler düzeyde açıklanmasında hem yaşlanma gibi konularda, KEAP1-NRF2 sisteminin incelenmesi önem arz etmektedir.

¹ Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Ali GÜL, Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı mehmetali.gul@amasya.edu.tr ORCID: 0000-0002-5849-0116.

2. KEAP1-NRF2 SİSTEMİNİN YAPISI

NRF2, yedi fonksiyonel domain içerir. Bunlar Neh1'den Neh7'ye kadardır. Neh2 domaini, ana düzenleyici bölge olarak kabul edilir ve NRF2'nin N-terminalinde yer almaktadır. Bu domain ubiquitinlenmeden sorumlu yedi lizin kalıntısına ve NRF2 stabilitesinin düzenlenmesinde kritik rol oynayan iki bağlanma bölgesi (ETGE ve DLG motifleri) içermektedir. ETGE ve DLG motifleri, KEAP1 ile etkileşime girerek NRF2'nin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. KEAP1, Cullin 3 (CUL3) bağımlı E3 ubiquitin ligaz kompleksinin bir adaptör proteindir ve NRF2'nin ubiquitinlenmesini ve proteazom tarafından parçalanmasını sağlayarak NRF2 aktivitesini baskılamada görev alır. Bu ilişki en önemli kontrol noktasının özelliğini verir.(Jaramillo & Zhang, 2013)

KEAP1'in, beş ana domaini vardır. Bunlar: üç BTB [Broad Complex-Tramtrack-Bric a Brac], bir IVR [Intervening Region] ve iki DGR [Double Glycine Repeat]) olmak üzere NRF2 aktivitesini kontrol eder. Bu domainlerin görevlerini şu şekildedir: BTB domainleri, KEAP1'in homodimerizasyonunu ve Cullin 3 (CUL3) ubiquitin ligaz kompleksiyle etkileşimini sağlayarak NRF2'nin ubiquitinlenmesini ve parçalanmasını kolaylaştırır. IVR domaini, KEAP1'in CUL3'e bağlanmasında kritik bir rol oynar ve NRF2'nin ubiquitin-proteazom sistemi tarafından yıkımını teşvik eder. DGR domainleri ise NRF2'nin DLG (Aspartik Asit-Lösin-Glisin) ve ETGE (Glutamik Asit-Treonin-Glisin-Glutamik Asit) motiflerine bağlanarak onu sitoplazmada tutar ve aktivitesini baskılar.(Bellezza, Giambanco, Minelli, & Donato, 2018)

Yapılan deneysel hayvan modeli çalışmalarında, NRF2 geni silinmiş fareler (Nrf2 knockout fareler), bu yolun toksikolojik önemini göstermede önemli bilgiler sunmuştur. Bu farelerin, çevresel ajanlara, inflamatuvar streslere ve çeşitli

karsinojenlere maruz kalınca, hepatik, pulmoner ve nörotoksik etkilere karşı daha duyarlı oldukları gözlemlenmiştir.

Normal şartlar altında, transkripsiyon faktörü NRF2, sitoplazmada bulunan ve aktine bağlı KEAP1 proteini ile etkileşime girerek baskılanır ve böylece NRF2'nin düşük seviyelerde tutulmasını ve NRF2 tarafından düzenlenen genlerin ifadesinin sınırlı kalmasını sağlar. Oksidatif baskı altında NRF2 KEAP1'den ayrılır ve çekirdeğe geçer. Hücrenin hayatta kalmasını destekleyen çok sayıda koruyucu genin ekspresyonunu aktive edilir. Hücre stres durumuna karşı kendini koruyacak mekanizmaları başlatır (Yamamoto et al., 2018).

3. KANSERDE KEAP1–NRF2 SİSTEMİ

Çeşitli kanser türlerinde yapılan genomik analizler, KEAP1 veya NRF2 genlerinde somatik mutasyonlar olduğunu ortaya koymuştur. Bu değişiklikler, kanser hücrelerinde anormal NRF2 aktivasyonu, KEAP1 veya NRF2 genlerindeki somatik mutasyonlar veya KEAP1 ile NRF2 arasındaki bağlanmayı bozan başka mekanizmalar yoluyla meydana gelir. Kontrollü olmayan, NRF2 aktivitesi, kanser hücrelerine antikanser ilaçlara ve reaktif oksijen türlerine karşı yüksek direnç kazandırır ve metabolik yeniden programlamaya yönlendirir (Taguchi & Yamamoto, 2017).

Transkripsiyon faktörü NRF2, hücrelerin elektrofilik ajanlara ve oksidatif strese karşı verdiği yanıtta, faz 2 detoksifikasyon enzimleri ve antioksidan stres proteinlerini kodlayan genlerin ana düzenleyicisi olarak görev yapar. Bu tür stres uyaranları olmadığında, NRF2, KEAP1 tarafından sitoplazmada tutularak inaktif hale getirilir ve proteazom sistemi aracılığıyla hızla parçalanır. Bu süreç, NRF2'nin stabilitesinin sıkı bir şekilde kontrol edilmesini sağlar. NRF2 proteini, sentezlendikten sonra sitoplazmada ubiquitin-proteazom sistemi

tarafından hızla parçalanır. KEAP1'in inaktivasyonu, NRF2'nin güçlü bir şekilde birikmesine neden olur ve bu durum sıklıkla kanser hücrelerinde gözlemlenir. Kanser hücreleri, NRF2 aktivitesini bozarak malignite (kötü huyluluk) kazanabilir.(Ichimura et al., 2013; Kobayashi et al., 2004)

3.1. Terapötik Hedef Olarak KEAP1–NRF2 Sistemi

NRF2'nin hücrel savunma mekanizmalarını düzenleyen ve kanser hücrelerinin hayatta kalmasını destekleyen bir transkripsiyon faktörü olduğundan dolayı kanser tedavisinde terapötik bir hedef olarak önemli bir araştırma konusudur. NRF2 inhibisyonu ve NRF2 indüksiyonu olmak üzere NRF2'yi hedef alan ilaç tedavilerinde iki ana strateji öne çıkmaktadır. NRF2 indükleyicileri, özellikle kimyasal karsinogenez sürecinde koruyucu bir rol oynar. Bu bileşikler, çevresel karsinojenlerin (genellikle elektrofilik moleküller) detoksifikasyonunu hızlandırarak vücudu zararlı etkilerden korur. NRF2 aktivasyonu, antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırarak hücreleri oksidatif strese karşı daha dirençli hale getirir. Örneğin, brokoli filizlerinden elde edilen sülforafan, NRF2 yolunu güçlü bir şekilde aktive eder ve antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirir. Ayrıca zerdeçalın aktif bileşeni olan kurkumin, hem anti-inflamatuvar hem de antioksidan özellikleriyle bilinir ve NRF2 aktivasyonu yoluyla hücrel koruma sağlar. (Balogun et al., 2003; Clarke, Dashwood, & Ho, 2008; Jurenka, 2009; Zhang, Talalay, Cho, & Posner, 1992)

NRF2'nin aşırı aktivasyonu, özellikle kanser hücrelerinde, tedavi direncine ve tümör progresyonuna yol açabilir. NRF2 inhibitörleri, kanser hücrelerinin antioksidan savunma mekanizmalarını zayıflatarak onları kemoterapi gibi tedavilere karşı daha duyarlı hale getirebilir.

Özetle NRF2'nin kanser tedavisindeki rolü, iki farklı yönüyle dikkat çekmektedir. Bir taraftan, NRF2 aktivasyonu,

sağlıklı hücreleri oksidatif stres ve toksik maddelere karşı koruyarak kanser önleme stratejilerinde önemli bir araç haline gelebilir. Fakat kanser hücrelerinde NRF2'nin aşırı aktivasyonu, tümör büyümesini hızlandırabilir ve kemoterapi, radyoterapi gibi tedavilere karşı direnç gelişimine de yol açabilir.(Taguchi & Yamamoto, 2017)

NRF2 ile ilgili genetik çalışmalarda, KEAP1 geni silinmiş farelerin, özofagus ve mide ön bölgesinde hiperkeratozis nedeniyle doğumdan sonraki 3 hafta içinde öldüğü gözlemlenmiştir. EAP1 ve NRF2'nin birlikte silindiği çift knockout farelerde KEAP1::NRF2 double knockout farelerin kurtarıldığı gözlemlenmiştir. Bu durum, KEAP1 geni silinmiş farelerde NRF2'nin sürekli aktivasyonu nedeniyle aşırı bir hücrel savunma yanıtı sergilediği ve bu farelerde, özofagus ve mide ön bölgesinde hiperkeratozis aşırı keratin birikiminden kaynaklanması ile olduğu şeklinde açıklanmıştır.(Okawa et al., 2006; Wakabayashi et al., 2003) Bu genler arasındaki ilişkinin anlaşılması, tedavi süreçlerinde ve hastalık mekanizmalarını aydınlatılması açısından önemlidir.

4. NRF2 DÜZENLENMESİ

NRF2, transkripsiyon, translasyon, translasyon sonrası modifikasyonlar ve hücrel lokalizasyon dahil olmak üzere bir çok aşamada sıkı bir şekilde düzenlenir. NRF2-KEAP1 bağlanmasının, etkileşmesinin engellenmesi, NRF2'nin serbest kalmasına, çekirdeğe girişine ve aktivasyonuna olanak tanır. bazı mikroRNA'lar NRF2 mRNA'sını hedef alarak ekspresyonunu baskılayabilir. NRF2'nin protein sentezi, translasyonel düzeyde de kontrol edilebilir. Stabilitatesini ve konumunu etkileyecek, fosforilasyon, asetilasyon ve ubiquitinasyon gibi posttranslasyonel modifikasyonlara uğrayabilir. KEAP1 dışındaki proteinlerle etkileşimler yoluyla da düzenlenebilir.

Örneğin, p62 proteini, KEAP1'i bağlayarak NRF2'nin serbest kalmasını sağlayabilir.(Hine & Mitchell, 2012)

5. OTOfAJİ

Otofaji adaptör proteini p62'nin fosforilasyonunun, KEAP1'e bağlanma afinitesini önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir. KEAP1, p62 ile doğrudan etkileşir. p62 NRF2 ile KEAP1'e bağlanma yarışına girer ve NRF2 yolunun aktivasyonuna yol açar. p62, KEAP1'in DC domainine bağlanarak NRF2'nin KEAP1'den ayrılmasını sağlar ve NRF2'nin stabilizasyonunu artırır. Karaciğerde otofajinin bozulmasıyla p62, NRF2 hedef genlerinin ekspresyonunda artışa yol açar ve p62'nin yıkımını engelleyerek ciddi karaciğer hasarına neden olur. NRF2'nin sürekli aktivasyonunun hepatositlerin zararına olduğunun göstergesidir.(Ichimura et al., 2013; Jain et al., 2010)

KAYNAKÇA

- Balogun, E., Hoque, M., Gong, P., Killeen, E., Green, C. J., Foresti, R., Motterlini, R. (2003). Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *Biochem J*, 371(Pt 3), 887-895. doi:10.1042/bj20021619
- Bellezza, I., Giambanco, I., Minelli, A., & Donato, R. (2018). Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1865(5), 721-733. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.02.010
- Clarke, J. D., Dashwood, R. H., & Ho, E. (2008). Multi-targeted prevention of cancer by sulforaphane. *Cancer Lett*, 269(2), 291-304. doi:10.1016/j.canlet.2008.04.018
- Hine, C. M., & Mitchell, J. R. (2012). NRF2 and the Phase II Response in Acute Stress Resistance Induced by Dietary Restriction. *J Clin Exp Pathol*, S4(4). doi:10.4172/2161-0681.s4-004
- Ichimura, Y., Waguri, S., Sou, Y. S., Kageyama, S., Hasegawa, J., Ishimura, R., . . . Komatsu, M. (2013). Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy. *Mol Cell*, 51(5), 618-631. doi:10.1016/j.molcel.2013.08.003
- Jain, A., Lamark, T., Sjøttem, E., Larsen, K. B., Awuh, J. A., Øvervatn, A., . . . Johansen, T. (2010). p62/SQSTM1 is a target gene for transcription factor NRF2 and creates a positive feedback loop by inducing antioxidant response element-driven gene transcription. *Journal of Biological Chemistry*, 285(29), 22576-22591. doi:10.1074/jbc.M110.118976

- Jaramillo, M. C., & Zhang, D. D. (2013). The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer. *Genes Dev*, 27(20), 2179-2191. doi:10.1101/gad.225680.113
- Jurenka, J. S. (2009). Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev*, 14(2), 141-153.
- Kobayashi, A., Kang, M.-I., Okawa, H., Ohtsuji, M., Zenke, Y., Chiba, T., . . . Yamamoto, M. (2004). Oxidative Stress Sensor Keap1 Functions as an Adaptor for Cul3-Based E3 Ligase To Regulate Proteasomal Degradation of Nrf2. *Molecular and Cellular Biology*, 24(16), 7130-7139. doi:10.1128/MCB.24.16.7130-7139.2004
- Okawa, H., Motohashi, H., Kobayashi, A., Aburatani, H., Kensler, T. W., & Yamamoto, M. (2006). Hepatocyte-specific deletion of the keap1 gene activates Nrf2 and confers potent resistance against acute drug toxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 339(1), 79-88. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.10.185
- Taguchi, K., & Yamamoto, M. (2017). The KEAP1–NRF2 System in Cancer. *Frontiers in Oncology*, 7. doi:10.3389/fonc.2017.00085
- Wakabayashi, N., Itoh, K., Wakabayashi, J., Motohashi, H., Noda, S., Takahashi, S., . . . Yamamoto, M. (2003). Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation. *Nature Genetics*, 35(3), 238-245. doi:10.1038/ng1248
- Yamamoto, M., Kensler, T. W., & Motohashi, H. (2018). The KEAP1-NRF2 System: a Thiol-Based Sensor-Effector

Apparatus for Maintaining Redox Homeostasis. *Physiol Rev*, 98(3), 1169-1203. doi:10.1152/physrev.00023.2017

Zhang, Y., Talalay, P., Cho, C. G., & Posner, G. H. (1992). A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: isolation and elucidation of structure. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(6), 2399-2403. doi:10.1073/pnas.89.6.2399

KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR VE MİKROBİYOTA ÜZERİNE GÜNCEL BAKIŞ

Levent SARIYILDIZ¹

Turan AKDAĞ²

1. GİRİŞ

İnsan vücudu, sadece insan hücrelerinden oluşan bir yapı olmayıp; aynı zamanda trilyonlarca mikroorganizmanın simbiyotik bir biçimde yaşadığı karmaşık bir ekosistemdir. Bu mikroorganizmalar (bakteriler, virüsler ve mantarlar) vücudun çeşitli bölgelerinde, özellikle de gastrointestinal (GİS) sistemde yoğun olarak bulunmaktadır. Bu mikrobiyal topluluğun tamamı “mikrobiyota” olarak adlandırılırken, bu topluluğun genetik materyali ise “mikrobiyom” terimiyle tanımlanır. Mikrobiyota, insanın bağışıklık sisteminden metabolizmasına, hatta ruhsal durumuna kadar pek çok hayati fonksiyonda etkili olan önemli bir faktördür.

İntra ve interselüler fizyolojik ve biyokimyasal süreçler, yaşamın devamı için gereklidir ve bu süreçlerin çoğu, mikrobiyota tarafından doğrudan ya da dolaylı olarak etkilenmektedir. Örneğin, mikrobiyal fermentasyon ürünleri (kısa zincirli yağ asitleri gibi) bağırsak hücrelerinin enerji kaynağı olabilirken, bazı mikrobik enzimler besinlerin sindirilmesini kolaylaştırır ve vücutta biyoyararlılığı artırır. Bu bağlamda, mikrobiyota ve biyokimya arasındaki ilişkiyi incelemek, yalnızca hastalıkların

¹ Dr. Öğr. Üyesi, KTO Karatay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, levent.sariyildiz@karatay.edu.tr, ORCID: 0000-0002-2045-7476

² Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Meslek Yüksekokulu, turanakdag570@mail.com, ORCID: 0000-0003-3175-6751.

nedenlerini anlamamıza yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda bireyselleştirilmiş beslenme, probiyotik tedaviler ve yenilikçi tıbbi yaklaşımlar geliştirmemize de zemin hazırlamaktadır.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, mikrobiyota bileşiminin bireyler arasında büyük farklılıklar gösterdiğini ve bu farklılıkların çeşitli hastalıklarla (obezite, diyabet, depresyon, inflamatuvar bağırsak hastalıkları vb.) ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, mikrobiyal dengeyi korumak veya bozulan dengeyi yeniden sağlamak için biyokimyasal mekanizmaların detaylı bir şekilde anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, mikrobiyotanın ürettiği metabolitlerin ve sinyal moleküllerinin insan hücreleri üzerindeki etkileri, birçok biyokimyasal analiz yöntemleriyle araştırılmaktadır.

Mikrobiyota ve farklı bilim alanlarının kesiştiği noktada, probiyotik ve prebiyotik destekli tedaviler, kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımları ve hedefe yönelik ilaç geliştirme çalışmaları günümüzde giderek önem kazanmaktadır.

2. MİKROBİYOTA

Mikrobiyota, cilt, ağız ve en önemlisi gastrointestinal sistem dahil olmak üzere vücudun birden fazla bölgesinde bulunan farklı mikroorganizma topluluklarını ifade eder. Özellikle kolon olmak üzere gastrointestinal sistem, milyarlarca mikroorganizmanın konakçılarıyla simbiyoz halinde bir arada yaşadığı en büyük ve en çeşitli mikrobiyota popülasyonuna sahiptir.

Organizmalar, bağırsaklarındaki fizyolojilerini ve sağlıklarını etkileyen karmaşık mikroorganizma topluluklarıyla yaşarlar. Bu mikroorganizmalar, gelişimi, diyeti, bağışıklığı ve davranışı dahil olmak üzere, konakçının fizyolojisi üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Gastrointestinal (sindirim) sistem, bir

organizmadaki en zengin mikrobiyotaya sahip ekosistemlerden biridir. 1500' den fazla bakteri türüne ev sahipliği yapan bağırsak mikrobiyotasında, yaklaşık beş yüz farklı bakteri türü, bireysel bir insan mikrobiyotasının oluşumunda etkilidir.

3. KAH-TİP 2 DİYABETTE MİKROBİYOTA

Bağırsak mikrobiyotası ve ikincil safra asitleri (SBA) gibi metabolitlerin kardiyovasküler hastalık (KVH) patogenezindeki rolüne dair artan kanıtlar bulunmaktadır [Wang ve ark., 2018, Witkowski, 2020]. Özellikle tip 2 diyabet (T2D) hastalarında kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından bu metabolitlerin anlaşılması önem taşımaktadır. Kolesterolde sentezlenen ve bağırsak mikrobiyotası tarafından SBA' lara dönüştürülen safra asitleri (BA) [Joyce, 2016], nükleer farnesoid X reseptörü (FXR) ve Takeda G proteinine bağlı reseptör 5 (TGR5) aktivasyonu yoluyla glikoz-lipid metabolizması, enerji homeostazı ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde sinyal molekülleri olarak işlev görmektedir [Lefebvre, 2016; Yan, 2021].

Diyet bileşenlerinin (yüksek yağlı/yüksek lifli diyetler gibi) bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda yol açtığı değişiklikler, BA sentez ve atılım dinamiklerini etkileyebilmektedir. Deneysel çalışmalar, mikrobiyota ve BA ilişkisini ateroskleroz da dahil olmak üzere çeşitli KVH risk faktörleriyle ilişkilendirmiştir [Joyce, 2016; Jia, 2021; Agus, 2020]. Epidemiyolojik veriler, yüksek serum deoksikolik asit (DCA) ve litokolik asit (LCA) düzeylerinin koroner kalp hastalığı (KKH) ve koroner arter kalsifikasyonu riskiyle pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur [Li, 2020; Jovanovich, 2018]. BA' ların metabolik etkileri, reseptör ekspresyonundaki bireysel farklılıklar ve FXR/TGR5 polimorfizmleri nedeniyle değişiklik gösterebilmektedir.

Yeni tanı almış T2D'li Çinli yetişkinlerde yapılan prospektif bir çalışmada, konjuge olmayan SBA'ların (özellikle DCA) artmış KVVH riski ile doz-yanıt ilişkisi içinde olduğu gözlemlenmiştir [Mantovani, 2021; Wewalka, 2013; Brufau, 2010]. Benzer şekilde, diyabetli bireyler ve kontroller üzerinde yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, konjuge olmayan SBA'ların toplam SBA'ların %40'ını oluşturduğu belirlenmiştir [Lu, 2021]. Preklinik modellerde BA'ların aterojenik süreçlerdeki rolü, in vitro deneyler [Khurana, 2011], transgenik fare modelleri [Zhang, 2006] ve reseptör agonist/antagonist uygulamaları [Pols ve ark., 2011] ile araştırılmış olsa da türler arası fizyolojik farklılıklar nedeniyle bu bulguların insanlara doğrudan uygulanabilirliği sınırlıdır.

İnsanlarda BA-KVVH ilişkisini inceleyen çalışmaların çoğu kesitsel tasarımlı, küçük örneklemlili veya sınırlı SBA türlerini hedeflemiştir. Örneğin, Charach ve ark. [Charach, 2011] 36 KAH vakasında DCA ve LCA atılımında azalma tespit etmiş; 20 yıllık takip çalışmasında ise düşük BA atılımının inme/mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [Charach ve ark., 2020]. Koroner anjiyografi yapılan 7438 hastada, düşük serum BA düzeylerinin KAH şiddetiyle korelasyon gösterdiği gözlemlenmiştir [Li ve ark., 2020].

T2D'li bireyler, mikrobiyota disbiyozu ve KVVH riski açısından yüksek risk grubunu oluşturmaktadır [Harding, 2019; Gurung, 2020]. Ancak T2D popülasyonunda SBA profili ile KVVH arasındaki prospektif ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada, yeni tanı T2D'li bireylerde yüksek DCA düzeylerinin KVVH insidansı ile lineer ilişkisi ortaya konmuştur. Literatürde FXR polimorfizmlerinin (rs4764980, rs11110390) metabolik parametrelerle [Heni, 2013] veya rs56163822'nin hiperlipidemili hastalarda statin yanıtıyla [Hu, 2012] ilişkili olduğuna dair bulgular mevcuttur. Çalışma popülasyonunun yeni tanı almış olması, antidiyabetik ilaçların

mikrobiyota üzerindeki potansiyel etkilerinin karıştırıcı faktör olmasını engellemiştir [Maier ve ark.2018; Wu ve ark.,2017]. Sonuç olarak, konjuge olmayan SBA'lar (özellikle DCA), T2D'li bireylerde KVH riskinin belirlenmesinde potansiyel biyobelirteçler olarak öne çıkmaktadır.

4. KARDİYAK METABOLİZMA VE MİKROBİYOTA

Yetişkin kalbinin temel enerji kaynağını oluşturan yağ asitleri, zincir uzunluklarına göre üç ana gruba ayrılabilir: kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar, <6 karbon), orta zincirli yağ asitleri (MCFA'lar, 6-12 karbon), uzun zincirli yağ asitleri (LCFA'lar, >12 karbon) (Hageman ve ark., 2019).

LCFA'lar, kardiyak enerji metabolizmasında β -oksidasyon yoluyla enerji üretiminde kritik bir role sahiptir. MCFA'lar ise kalp hastalıklarında terapötik bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (Panth ve ark., 2020). Son yıllarda, SCFA'ların da kardiyak enerji dengesinde önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. SCFA'lar (1-6 karbonlu), başlıca kolondaki diyet liflerinin bakteriyel fermentasyonu sonucu sentezlenir. En yaygın SCFA'lar arasında asetat (C2), propiyonat (C3) ve bütirat (C4) bulunur. Bu moleküller, farklı mikrobiyal yollarla üretilir; Asetat, piruvat yoluyla asetil-CoA veya Wood-Ljungdahl yolu aracılığıyla sentezlenir. Propiyonat, süksinat, akrilat ve propandiol yollarından elde edilir. Bütirat ise fosfortransbütirilaz/bütirat kinaz veya bütiril-CoA:asetat CoA-transferaz yoluyla üretilir (Koh ve ark., 2016).

SCFA'ların kaynağı yalnızca mikrobiyal fermentasyonla sınırlı değildir; bitkisel ve hayvansal yağlar da bu bileşikleri sentezleyebilir. Bağırsak epitel hücreleri (klonositler), SCFA'ları monokarboksilat taşıyıcıları (MCT'ler) aracılığıyla absorbe eder. Özellikle MCT1 (SLC16A1), SLC26A3 ve sodyum-bağımlı

MCT1 gibi taşıyıcılar, asetat, propiyonat ve bütirat için yüksek afinite gösterir (Gao ve ark., 2020).

Randomize bir çalışmada, diyetle sodyum alımının azaltılmasının dolaşımdaki SCFA düzeylerini artırdığı, bunun da kan basıncında düşüş ve arteriyel uyumda iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark., 2020). Probiyotik yoğurt tüketiminin, Blautia, Roseburia, Bacteroides ve Alloprevotella gibi SCFA üreten bakterilerin artışıyla bağlantılı olduğu ve hipertansif etkileri azalttığı bildirilmiştir (Kong ve ark., 2021). Primer hipertansiyon (PH) hastalarında, sağlıklı bireylere kıyasla SCFA üreten bakteri popülasyonlarının azaldığı gözlemlenmiştir (Liu ve ark., 2021b). Liften fakir Batı tipi diyetlerin, GPR43/109A sinyal yollarının baskılanması yoluyla hipertansiyon riskini artırabileceği öne sürülmüştür (Kaye ve ark., 2020).

SCFA takviyelerinin, bağışıklık modülasyonu ve endotel fonksiyonlarını iyileştirici etkileri nedeniyle hipertansiyon yönetiminde potansiyel bir strateji olabileceği belirtilmiştir (Bartolomaeus ve ark., 2019). Hipertansif kalp yetmezliği (H-HF) olan sıçanlarda SCFA seviyelerinin belirgin şekilde azaldığı, bunun H-HF patogenezinde bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (Li ve ark., 2021b). Lactobacillus plantarum ATG-K2 suşunun, bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek SCFA düzeylerini artırdığı ve obeziteye bağlı metabolik bozuklukları iyileştirdiği gösterilmiştir.

Malonat ester türevi (MAM), reperfüzyon sırasında süksinat oksidasyonunu inhibe ederek reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini azaltmış ve miyokard enfarktüsü (MI) sonrası koruyucu etki göstermiştir (Prag ve ark., 2020). Propiyonatın (C3), CAV-1/ACE2 eksenini üzerinden miyokardiyal I/R hasarını hafiflettiği ve bu etkinin kısmen kompleman C3 tarafından modüle edildiği ortaya konmuştur (Deng ve ark., 2022).

Propiyonatin parasempatik sinir sistemi aktivasyonu yoluyla MI sonrası ventriküler aritmi (VA) ve elektriksel instabiliteyi azalttığı gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2021).

Akut miyokard enfarktüsü (AMI) hastalarında dışkı asetat ve bütirat seviyelerinin düşük, propiyonat ve izovalerat seviyelerinin ise yüksek olduğu saptanmıştır (Liu ve ark., 2021a). SCFA'ların endotel inflamasyonu üzerindeki etkileri incelendiğinde, asetatın GPR41/43 üzerinden IL-6/IL-8 üretimini inhibe ettiği, bütirat ve propiyonatin ise daha uzun inkübasyon sürelerinde etkili olduğu gözlemlenmiştir (Li ve ark., 2018a). Bütirat, PPAR δ /miR-181b yoluyla endotel NOX2 ve ROS ekspresyonunu baskılayarak aterosklerotik plak oluşumunu engelleyebilir (Tian ve ark., 2021).

Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizlik (disbiyoz), ateroskleroz, obezite, tip 2 diyabet (T2D) ve alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH) gibi kardiyometabolik bozukluklarla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir [Witkowski, 2020; Canfora ,2019]. Disbiyoz durumunda, bağırsak epitel bariyerinin bütünlüğünün bozulması sonucu bağırsak geçirgenliği artmakta, bu da bakteriyel translokasyon ve endotoksinlerin sistemik dolaşıma geçişine yol açmaktadır [Tilg, 2020]. Bu süreç, düşük dereceli kronik inflamasyonu tetikleyerek kardiyovasküler hastalık (KVH) patogeneze katkıda bulunabilir.

Bağırsak mikrobiyotasının kardiyometabolik etkileri ise ürettiği çeşitli metabolitler aracılığıyla gerçekleşir. Bu metabolitler arasında; kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) [Chambers, 2018], trimetilamin (TMA) [Schiattarella,2017], safra asitleri (SA'lar) [Rodríguez-Morató, 2020] önemli bir rol oynamaktadır.

Takeda G proteinine bağlı reseptör 5 (TGR5): Enerji metabolizması, glukoz homeostazı ve inflamatuvar süreçlerde rol oynar [Ahmad,2019]. Muskarinik reseptörler (MR):

Gastrointestinal motilite ve safra asidi sekresyonunu düzenler. Bu reseptörler aracılığıyla safra asitleri; lipid ve glukoz metabolizmasını, bağırsak bariyer fonksiyonunu, kardiyovasküler homeostazı, inflamatuvar yanıtları düzenleyerek multisistemik etkiler gösterir [Porez, 2012; Khurana,2011; Ahmad,2019].

5. MİKROBİYAL ENZİMLERİN KARDİYOMETABOLİK ETKİLERİ

Ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan mikrobiyal enzimler, 3β -HSDH Ruminococcus gnavus Artmış izo-DCA üretimi [68,79], 7α -HSDH & BSH, ve Bacteroides KHV ile ilişkili filotipler [Song ve ark.,2019] Streptococcus, Clostridium Disbiyozis modülasyonu [Jia,2020] özellikle Collinsella cinsinin ateroskleroz hastalarında artış gösterdiği [Karlsson,2012] ve safra asidi hidrolaz (BSH) aktivitesinin kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu bildirilmiştir [Song ve ark.,2019; Jia , 2020].

Ldlr^{-/-} farelerde yüksek yağlı diyetle birlikte aterosklerotik lezyonlarda %30 artış gözlenmiştir [Brandsma, 2019]. Glikoursodeoksikolik asit (GUDCA) tedavisinin ApoE^{-/-} farelerde mikrobiyota disbiyozunu düzelttiği, kolesterol homeostazını iyileştirdiği ve ateroskleroz progresyonunu baskıladığı gösterilmiştir [Huang,2021]. Ayrıca miyokard enfarktüsü ve koroner arter hastalığı şiddeti ile negatif korelasyon gösterilmektedir [Nguyen ,2021; Li, 2020].

Chen ve ark. tarafından yapılan çalışmalar, obez bireylerde plazma safra asidi (SA) profillerinde belirgin interindivüel varyasyonlar olduğunu ortaya koymuştur [Chen ve ark.,2020]. Bu heterojenite, mikrobiyota kompozisyonundaki farklılıklar veya hepatik safra asidi sentez kapasitesindeki değişkenliklerle ilişkili olabilir.

Kararlı durumda fekal safra asidi atılımı, hepatik safra asidi sentez hızının bir göstergesi olarak kabul edilir. Klinik veriler, KAH hastalarında deoksikolik asit (DCA) ve litokolik asit (LCA) atılımının sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu göstermektedir [Charach,2011; Charach,2020; Charach,2018]. Bu bulgular, safra asidi homeostazındaki bozuklukların ateroskleroz patogenezinin katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Ateroskleroz patogenezinde rol oynayan mikrobiyal enzimler;

Enzim Grubu	İlgili Bakteri Cinsleri	Klinik İlişki
3 β -HSDH	<i>Ruminococcus gnavus</i>	Artmış izo-DCA üretimi [Toya ,2020 ; Devlin,2015]
7 α -HSDH & BSH	<i>Collinsella</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Bacteroides</i>	KVH ile ilişkili filotipler [Song ve ark.;2019]
BSH	<i>Roseburia</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Clostridium</i>	Disbiyozis modülasyonu [Jia,2020]

Deneyisel çalışmalar, obez ob/ob farelerde hepatik lipogenezdeki artışa rağmen VLDL-TG sekresyonunun yükselmediğini göstermiştir [Wiegman ve ark., 2003]. Bu durum, lipid metabolizmasındaki post-transkripsiyonel düzenlemelerle açıklanabilir. Fenofibrat (PPAR α agonisti) tedavisi, yüksek yağlı diyetle beslenen Ldlr $^{-/-}$ farelerde; plazma TG düzeylerini azaltmış, visceral yağ birikimini önlemiş, aterosklerotik lezyon gelişimini baskılamıştır [Srivastava, 2006; Lee, 2021]. PPAR α 'nın aortik lipid birikimini engellemesi, artmış yağ asidi oksidasyonuna bağlı olabilir [Torra ,2003].

CD36: Makrofajların okside LDL (oxLDL) alımını kolaylaştırarak köpük hücre oluşumunu tetikler [Park,2014]. PXR aktivasyonu, periton makrofajlarında Cd36 ekspresyonunu artırmış ve lipid birikimini şiddetlendirmiştir [Zhou,2009]. Glikoursodeoksikolik asit (GUDCA) ise scavenger reseptör A1 (SR-A1) ekspresyonunu down-regüle eder, Cd36 ekspresyonunu etkilemez, makrofaj köpük hücre formasyonunu seçici olarak inhibe eder [Huang, 2021]. Bu bulgular, GUDCA'nın SR-A1

bağımlı alternatif bir yolak üzerinden ateroskleroza baskılayabileceğini düşündürmektedir.

Safra asidi bağlayıcı ajanlar ve apikal sodyum-bağımlı safra asidi taşıyıcısının (ASBT) hedeflenmesi, safra asidi homeostazında önemli metabolik değişikliklere yol açmaktadır. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki; ASBT inhibisyonu, ApoE^{-/-} fare modelinde safra asidi sentezine ait genlerin ekspresyonunda artış, HMG-CoA redüktaz aktivitesinde belirgin yükselme görülmektedir [Bhat ve ark., 2003]. Bu farmakolojik müdahale, hepatositlerde kompansatuvar mekanizmaları aktive ederek; De novo kolesterol sentezinde artış, LDL reseptör ekspresyonunun upregülasyonu sonucunu doğurmaktadır. Bu adaptif yanıtlar, plazma kolesterol düzeylerinde düşüşe ve aterosklerotik lezyonların progresyonunda remisyona yol açmaktadır.

TGR5 agonisti INT-777'nin Ldlr^{-/-} fare modelinde gösterdiği anti-aterojenik etkiler ise makrofaj fonksiyonları üzerinde; lipid akümüülasyonunda azalma, pro-inflamatuar sitokin üretiminin inhibisyonu cAMP sinyal yolunun aktivasyonu NF-κB transkripsiyon faktörünün baskılanması şeklindedir. Dikkat çekici şekilde, TGR5 gen delesyonu olan farelerde bu koruyucu etkiler tamamen ortadan kalkmaktadır, reseptörün ateroskleroz patogeneziindeki kritik rolünü doğrulamaktadır [Pols ve ark., 2011].

Dışkıdaki litokolik asit (LCA) seviyeleri ile intestinal lamina propriadaki Th17/Treg oranı arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir [Liu ve ark., 2020]. Bu bulgu, mikrobiyota kaynaklı metabolitlerin intestinal immün homeostazı düzenlemedeki kritik rolünü desteklemektedir. KAH hastalarından izole edilen mikroorganizmaların artmış reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, vasküler sertlikte progresif artışı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [Binder,2003]. Bu etkiler, intestinal inflamasyon ve epitel bariyer disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Klinik alışmalar, kalp yetmezliği (KY) hastalarında, ejeksiyon fraksiyonu ve hastalık stabilitesinden bağımsız olarak, mikrobiyotanın alfa ve beta çeşitliliğinde önemli değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur [Madan,2020; Beale ,2021]. Sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiyotasının temel kompozisyonuna bakıldığında baskın Filumlar; Firmicutes (%60-65); Bacteroidota (%25-30). Minor Bileşenler; Proteobacteria, Actinobacteriota, Verrucomicrobiota [Qin , 2010].

KY hastalarında karakteristik iki ana değişim gözlenmiştir; patojenik bakterilerde artış, proteobacteria filumuna ait türlerde belirgin çoğalma görülmektedir [Kummen ve ark., 2018; Sun, 2022]. Özellikle şu patojenlerde artış bulunmaktadır; Salmonella, Shigella, Escherichia, Campylobacter, Klebsiella, Yersinia, Clostridium [Sun, 2022 ;Pasini ,2016; Mamici,2016]. Faydalı bakterilerde azalma; SCFA üreten türlerde kayıp, Blautia, Erysipelotrichaceae, Faecalibacterium, Eubacterium rectale görülmektedir [Kummen ve ark.,2018; Luedde,2017; Huang,2022; Cui, 2018; Kamo,2017]. Cui ve ark. tarafından yapılan alışmalar [Cui, 2018]; koruyucu (bütirat) ve zararlı (TMAO) metabolit üreten bakteriler arasında dengesizlik, bu dengesizliğin KY patogenezeine katkıda bulunabileceği hipotezi öneri sürülmektedir.

6. SONUÇ

Kardiyovasküler hastalıkların (KVH) patofizyolojisi, günümüzde yalnızca klasik risk faktörleri ile açıklanamayacak kadar karmaşık bir yapıya sahiptir. Son yıllarda elde edilen veriler, gastrointestinal mikrobiyotanın, konak metabolizması ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri aracılığıyla kardiyovasküler sağlık üzerinde belirleyici bir role sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle trimetilamin-N-oksit (TMAO) başta olmak üzere, mikrobiyal metabolitlerin endotel fonksiyonları,

lipid metabolizması ve sistemik inflamasyon üzerindeki etkileri, KVH etiyojisinde mikrobiyotanın önemli bir bileşen olduğunu göstermektedir.

Mikrobiyota dengesizliği (disbiyozis), proinflamatuvar yanıtların aktivasyonu ve metabolik disfonksiyon ile ilişkili bulunmuş; bu durum, ateroskleroz, hipertansiyon ve kalp yetersizliği gibi KVH formlarının gelişiminde katkı sağlayabilecek bir zemin oluşturmuştur. Bu bağlamda, mikrobiyal kompozisyonun düzenlenmesi yoluyla KVH riskinin azaltılabileceği fikri, yeni nesil terapötik stratejilere kapı aralamaktadır.

Sonuç olarak, mikrobiyota-kardiyovasküler sistem etkileşimi, KVH' nın önlenmesi ve tedavisinde multidisipliner bir bakış açısının gerekliliğini ortaya koymakta olup, gelecekte bu alanda yapılacak araştırmalar, daha bireyselleştirilmiş ve bütüncül tedavi modellerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Agus, A., Clement, K., & Sokol, H. (2021). Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*, 70(6), 1174-1182. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323071>.
- Ahmad, T. R., & Haeusler, R. A. (2019). Bile acids in glucose metabolism and insulin signalling—mechanisms and research needs. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(12), 701-712.
- Bae, J., Salamon, R. J., Brandt, E. B., Paltzer, W. G., Zhang, Z., Britt, E. C., & Mahmoud, A. I. (2021). Malonate promotes adult cardiomyocyte proliferation and heart regeneration. *Circulation*, 143(19), 1973-1986.
- Bartolomaeus, H., Balogh, A., Yakoub, M., Homann, S., Markó, L., Höges, S., et al. (2019). Short-chain fatty acid propionate protects from hypertensive cardiovascular damage. *Circulation*, 139(11), 1407-1421.
- Beale, A. L., O'Donnell, J. A., Nakai, M. E., Nanayakkara, S., et al. (2021). The gut microbiome of heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American Heart Association*, 10(4), e020654.
- Bhat, B. G., Rapp, S. R., Beaudry, J. A., Napawan, N., Butteiger, D. N., Hall, K. A., et al. (2003). Inhibition of ileal bile acid transport and reduced atherosclerosis in apoE^{-/-} mice by SC-435. *Journal of Lipid Research*, 44(9), 1614-1621.
- Binder, C. J., Hörkkö, S., Dewan, A., Chang, M. K., Kieu, E. P., et al. (2003). Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: Molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL. *Nature Medicine*, 9(6), 736-743.

- Brandsma, E., Kloosterhuis, N. J., Koster, M., Dekker, D. C., Gijbels, M. J., et al. (2019). A proinflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis. *Circulation Research*, 124(1), 94-100.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313234>
- Brufau, G., Stellaard, F., Prado, K., Bloks, V. W., Jonkers, E., Boverhof, et al. (2010). Improved glycemic control with colestesrel treatment in patients with type 2 diabetes is not directly associated with changes in bile acid metabolism. *Hepatology*, 52(4), 1455-1464.
- Canfora, E. E., Meex, R. C. R., Venema, K., & Blaak, E. E. (2019). Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5), 261-273.
- Chambers, E. S., Preston, T., Frost, G., & Morrison, D. J. (2018). Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Current Nutrition Reports*, 7(4), 198-206.
- Charach, G., Argov, O., Geiger, K., Charach, L., Rogowski, O., & Grosskopf, I. (2018). Diminished bile acids excretion is a risk factor for coronary artery disease: 20-year follow up and long-term outcome. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 11, 1756283X17743420.
- Charach, G., Grosskopf, I., Rabinovich, A., Shochat, M., Weintraub, M., & Rabinovich, P. (2011). The association of bile acid excretion and atherosclerotic coronary artery disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 4(2), 95-101.
- Charach, G., Karniel, E., Novikov, I., Galin, L., Vons, S., Grosskopf, I., et al. (2020). Reduced bile acid excretion is

- an independent risk factor for stroke and mortality: A prospective follow-up study. *Atherosclerosis*, 293, 79-85.
- Chen, L., He, F., Dong, Y., Huang, Y., Wang, C., Harshfield, G., & Zhu, H. (2020). Modest sodium reduction increases circulating short-chain fatty acids in untreated hypertensives: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*, 76(1), 73-79.
- Chen, L., van den Munckhof, I. C. L., Schraa, K., ter Horst, R., Koehorst, M., van Faassen, M., et al. (2020). Genetic and microbial associations to plasma and fecal bile acids in obesity relate to plasma lipids and liver fat content. *Cell Reports*, 33(3), 108212.
- Cui, X., Ye, L., Li, J., Jin, L., Wang, W., Li, S., et al. (2018). Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients. *Scientific Reports*, 8, 635.
- Deng, F., Zhang, L., Wu, H., Chen, Y., Yu, W., Han, R., ... & Hu, J. (2022). Propionate alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury aggravated by Angiotensin II dependent on caveolin-1/ACE2 axis through GPR41. *International Journal of Biological Sciences*, 18(3), 858-872. <https://doi.org/10.7150/ijbs.66751>
- Devlin, A. S., & Fischbach, M. A. (2015). A biosynthetic pathway for a prominent class of microbiota-derived bile acids. *Nature Chemical Biology*, 11(9), 685-690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1864>
- Gao, J., Xu, Q., Wang, M., Ouyang, J., Tian, W., Feng, D., et al. (2020). Ruminal epithelial cell proliferation and short-chain fatty acid transporters in vitro are associated with abundance of period circadian regulator 2 (PER2). *Journal of Dairy Science*, 103(12), 12091-12103.

- Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D. B., Morgun, A., & Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*, 51, 102590.
- Hageman, J. H. J., Keijer, J., Dalsgaard, T. K., Zeper, L. W., Carrière, F., et al. (2019). Free fatty acid release from vegetable and bovine milk fat-based infant formulas and human milk during two-phase in vitro digestion. *Food & Function*, 10(4), 2102-2113.
- Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E., & Gregg, E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: A review of current evidence. *Diabetologia*, 62(1), 3-16.
- Heni, M., Wagner, R., Ketterer, C., Böhm, A., Linder, K., et al. (2013). Genetic variation in NR1H4 encoding the bile acid receptor FXR determines fasting glucose and free fatty acid levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(7), E1224-E1229.
- Hu, M., Lui, S. S., Tam, L. S., Li, E. K., & Tomlinson, B. (2012). The farnesoid X receptor -1G>T polymorphism influences the lipid response to rosuvastatin. *Journal of Lipid Research*, 53(7), 1384-1389. <https://doi.org/10.1194/jlr.M026054>
- Huang, K., Liu, C., Peng, M., Su, Q., Liu, R., Guo, Z., et al. (2021). Glycoursodeoxycholic acid ameliorates atherosclerosis and alters gut microbiota in apolipoprotein e-deficient mice. *Journal of the American Heart Association*, 10(4), e019820.
- Huang, Z., Mei, X., Jiang, Y., Chen, T., & Zhou, Y. (2022). Gut microbiota in heart failure patients with preserved ejection

- fraction (GUMPTION study). *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 803744.
- Jia, B., Park, D., Hahn, Y., & Jeon, C. O. (2020). Metagenomic analysis of the human microbiome reveals the association between the abundance of gut bile salt hydrolases and host health. *Gut Microbes*, 11(5), 1300-1313. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1748261>
- Jia, W., Wei, M., Rajani, C., & Zheng, X. (2021). Targeting the alternative bile acid synthetic pathway for metabolic diseases. *Protein & Cell*, 12(5), 411-425. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00804-9>.
- Jovanovich, A., Isakova, T., Block, G., Stubbs, J., Smits, G., Chonchol, M., & Himmelfarb, J. (2018). Deoxycholic acid, a metabolite of circulating bile acids, and coronary artery vascular calcification in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 71(1), 27-34. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.06.017>
- Joyce, S. A., & Gahan, C. G. (2016). Bile acid modifications at the microbe-host interface: Potential for nutraceutical and pharmaceutical interventions in host health. *Annual Review of Food Science and Technology*, 7, 313-333. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-041715-033159>.
- Kamo, T., Akazawa, H., Suda, W., Saga-Kamo, A., et al. (2017). Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure. *PLoS ONE*, 12(3), e0174099.
- Karlsson, F. H., Fåk, F., Nookaew, I., Tremaroli, V., Fagerberg, B., Petranovic, D., Bäckhed, F., & Nielsen, J. (2012). Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nature Communications*, 3(1), 1245. <https://doi.org/10.1038/ncomms2266>

- Kaye, D. M., Shihata, W. A., Jama, H. A., Tsyganov, K., Ziemann, M., Kiriazis, H., ... & Marques, F. Z. (2020). Deficiency of prebiotic fiber and insufficient signaling through gut metabolite-sensing receptors leads to cardiovascular disease. *Circulation*, 141(9), 1393-1403.
- Khurana, S., Raufman, J. P., & Pallone, T. L. (2011). Bile acids regulate cardiovascular function. *Clinical and Translational Science*, 4(3), 210-218. <https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2011.00272.x>
- Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., & Bäckhed, F. (2016). From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 165(6), 1332-1345.
- Kong, C., Li, Z., Mao, Y., Chen, H., Hu, W., Han, B., & Wang, L. (2021). Probiotic yogurt blunts the increase of blood pressure in spontaneously hypertensive rats via remodeling of the gut microbiota.
- Kummen, M., Mayerhofer, C. C. K., Vestad, B., Broch, K., Awoyemi, A., Storm-Larsen, C., et al. (2018). Gut microbiota signature in heart failure defined from profiling of 2 independent cohorts. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(10), 1184–1186.
- Lee, Y., Kim, B. R., Kang, G. H., Lee, G. J., Park, Y. J., Kim, H., et al. (2021). The effects of PPAR agonists on atherosclerosis and nonalcoholic fatty liver disease in ApoE^{-/-}-FXR^{-/-} mice. *Endocrinology and Metabolism*, 36(6), 1243-1253.
- Lefebvre, P., Cariou, B., Lien, F., Kuipers, F., & Staels, B. (2009). Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiological Reviews*, 89(1), 147-191. <https://doi.org/10.1152/physrev.00010.2008>

- Li, B., He, X., Jin, H., Wang, H., Zhou, F., Zhang, N., ... & Chen, S. (2021). Beneficial effects of *Dendrobium officinale* on metabolic hypertensive rats by triggering the enteric-origin SCFA-GPCR43/41 pathway. *Food & Function*, 12(12), 5524-5538.
- Li, L., Zhong, S., Hu, S., Cheng, B., Qiu, H., & Hu, Z. (2021). Changes of gut microbiome composition and metabolites associated with hypertensive heart failure rats. [Journal Title], 21, 141.
- Li, M., van Esch, B. C. A. M., Henricks, P. A. J., Folkerts, G., & Garssen, J. (2018). The anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on lipopolysaccharide- or tumor necrosis factor α -stimulated endothelial cells via activation of GPR41/43 and inhibition of HDACs. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 533.
- Li, W., Shu, S., Cheng, L., Hao, X., Wang, L., Wu, Y., et al. (2020). Fasting serum total bile acid level is associated with coronary artery disease, myocardial infarction and severity of coronary lesions. *Atherosclerosis*, 292, 193-200.
- Li, Y., Zhang, D., He, Y., Chen, C., Song, C., Zhao, Y., Bai, Y., et al. (2017). Investigation of novel metabolites potentially involved in the pathogenesis of coronary heart disease using a UHPLC-QTOF/MS-based metabolomics approach. *Scientific Reports*, 7(1), 15357.
- Liu, H., Tian, R., Wang, H., Feng, S., Li, H., Xiao, Y., et al. (2020). Gut microbiota from coronary artery disease patients contributes to vascular dysfunction in mice by regulating bile acid metabolism and immune activation. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 382.

- Liu, Y., Jiang, Q., Liu, Z., Shen, S., Ai, J., Zhu, Y., & Zhou, L. (2021). Alteration of gut microbiota relates to metabolic disorders in primary aldosteronism patients. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 667951. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.667951>
- Lu, J., Wang, S., Li, M., Gao, Z., Xu, Y., Zhao, X., et al. (2021). Association of serum bile acids profile and pathway dysregulation with the risk of developing diabetes among normoglycemic Chinese adults: Findings from the 4C study. *Diabetes Care*, 44(2), 499-510.
- Lu, Q., Chen, J., Jiang, L., Geng, T., Tian, S., Liao, Y., Yang, K., Zheng, Y., He, M., Tang, H., Pan, A., & Liu, G. (Year). [Article title]. *Journal Name*, Volume(Issue), page range. <https://doi.org/xxxx>
- Luedde, M., Winkler, T., Heinsen, F. A., Rühlemann, M. C., Spehlmann, M. E., Bajrovic, A., et al. (2017). Heart failure is associated with depletion of core intestinal microbiota. *ESC Heart Failure*, 4(3), 282–290.
- Madan, S., & Mehra, M. R. (2020). Gut dysbiosis and heart failure: Navigating the universe within. *European Journal of Heart Failure*, 22(4), 629–637. <https://doi.org/10.1002/ehhf.1740>
- Maier, L., Pruteanu, M., Kuhn, M., Zeller, G., Telzerow, A., Anderson, E. E., et al. (2018). Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*, 555(7698), 623-628. <https://doi.org/10.1038/nature25979>
- Mamic, P., Heidenreich, P. A., Hedlin, H., Tennakoon, L., & Staudenmayer, K. L. (2016). Hospitalized patients with heart failure and common bacterial infections: A nationwide analysis of concomitant *Clostridium difficile*

- infection rates and in-hospital mortality. *Journal of Cardiac Failure*, 22(11), 891–900.
- Mantovani, A., Dalbeni, A., Peserico, D., Cattazzo, F., Bevilacqua, M., Salvagno, G. L., et al. (2021). Plasma bile acid profile in patients with and without type 2 diabetes. *Metabolites*, 11(7), 453.
- Nguyen, C. C., Duboc, D., Rainteau, D., Sokol, H., Humbert, L., Seksik, P., et al. (2021). Circulating bile acids concentration is predictive of coronary artery disease in human. *Scientific Reports*, 11(1), 22661.
- Panth, N., Dias, C. B., Wynne, K., Singh, H., & Garg, M. L. (2020). Medium-chain fatty acids lower postprandial lipemia: A randomized crossover trial. *Clinical Nutrition*, 39(1), 90-96.
- Park, Y. M. (2014). CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. *Experimental & Molecular Medicine*, 46(6), e99. <https://doi.org/10.1038/emm.2014.38>
- Pasini, E., Aquilani, R., Testa, C., Baiardi, P., Angioletti, S., Boschi, F., et al. (2016). Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC: Heart Failure*, 4(3), 220–227.
- Pols, T. W., Nomura, M., Harach, T., Lo Sasso, G., Oosterveer, M. H., Thomas, C., et al. (2011). TGR5 activation inhibits atherosclerosis by reducing macrophage inflammation and lipid loading. *Cell Metabolism*, 14(6), 747-757.
- Porez, G., Prawitt, J., Gross, B., & Staels, B. (2012). Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *Journal of Lipid Research*, 53(9), 1723-1737.
- Prag, H. A., Pala, L., Kula-Alwar, D., Mulvey, J. F., Luping, D., Beach, T. E., et al. (2022). Ester Prodrugs of Malonate

with Enhanced Intracellular Delivery Protect Against Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury In Vivo. *Cardiovascular drugs and therapy*, 36(1), 1–13.

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., et al. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59–65.

Rodríguez-Morató, J., & Matthan, N. R. (2020). Nutrition and gastrointestinal microbiota, microbial-derived secondary bile acids, and cardiovascular disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 22(9), 47.

Schiattarella, G. G., Sannino, A., Toscano, E., Giugliano, G., Gargiulo, G., Franzone, A., et al. (2017). Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker: A systematic review and dose-response meta-analysis. *European Heart Journal*, 38(39), 2948-2956.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx342>

Song, Z., Cai, Y., Lao, X., Wang, X., Lin, X., Cui, Y. et al. (2019). Taxonomic profiling and populational patterns of bacterial bile salt hydrolase (BSH) genes based on worldwide human gut microbiome. *Microbiome*, 7(1), 9.
<https://doi.org/10.1186/s40168-019-0628-3>

Srivastava, R. A. K., Jahagirdar, R., Azhar, S., Sharma, S., & Bisgaier, C. L. (2006). Peroxisome proliferator-activated receptor- α selective ligand reduces adiposity, improves insulin sensitivity and inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 285(1-2), 35-50.

Sun, W., Du, D., Fu, T., Han, Y., Li, P., & Ju, H. (2022). Alterations of the gut microbiota in patients with severe

- chronic heart failure. *Frontiers in Microbiology*, 12, 813289.
- Tian, Q., Leung, F. P., Chen, F., Tian, X. Y., Chen, Z., Tse, G., ... & Wong, W. T. (2021). Butyrate protects endothelial function through PPAR δ /miR-181b signaling. 169, 105681.
- Tilg, H., Zmora, N., Adolph, T. E., & Elinav, E. (2020). The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 20(1), 40-54. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0198-4>
- Torra, I. P., Claudel, T., Duval, C., Kosykh, V., Fruchart, J. C., & Staels, B. (2003). Bile acids induce the expression of the human peroxisome proliferator-activated receptor α gene via activation of the farnesoid X receptor. *Molecular Endocrinology*, 17(2), 259-272.
- Toya, T., Corban, M. T., Marrietta, E., Horwath, I. E., Lerman, L. O., Murray, J. A., et al. (2020). Coronary artery disease is associated with an altered gut microbiome composition. *PLOS ONE*, 15(1), e0227147.
- Wang, Z., & Zhao, Y. (2018). Gut microbiota derived metabolites in cardiovascular health and disease. *Protein & Cell*, 9(5), 416-431. <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0549-0>.
- Wewalka, M., Patti, M. E., Barbato, C., Houten, S. M., & Goldfine, A. B. (2014). Fasting serum taurine-conjugated bile acids are elevated in type 2 diabetes and do not change with intensification of insulin. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(4), 1442-1451. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3367>
- Wiegman, C. H., Bandsma, R. H. J., Ouwens, M., van der Sluijs, F. H., Havinga, R., Boer, T., et al. (2003). Hepatic VLDL production in ob/ob mice is not stimulated by massive de

novo lipogenesis but is less sensitive to the suppressive effects of insulin. *Diabetes*, 52(5), 1081-1089.

Witkowski, M., Weeks, T. L., & Hazen, S. L. (2020). Gut microbiota and cardiovascular disease. *Circulation Research*, 127(4), 553-570.

Wu, H., Esteve, E., Tremaroli, V., Khan, M. T., Caesar, R., Mannerås-Holm, L., et al. (2017). Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature Medicine*, 23(7), 850-858.

Yan, N., Yan, T., Xia, Y., Hao, H., Wang, G., & Gonzalez, F. J. (2021). The pathophysiological function of non-gastrointestinal farnesoid X receptor. *Pharmacology & Therapeutics*, 226, 107867. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107867>.

Zhang, Y., Wang, X., Vales, C., Lee, F. Y., Lee, H., Lusis, A. J., & Edwards, P. A. (2006). FXR deficiency causes reduced atherosclerosis in *Ldlr*^{-/-} mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(10), 2316-2321. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000235697.35431.05>

Zhou, C., King, N., Chen, K. Y., & Breslow, J. L. (2009). Activation of PXR induces hypercholesterolemia in wild-type and accelerates atherosclerosis in apoE deficient mice. *Journal of Lipid Research*, 50(10), 2004-2013. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800608-JLR200>

Zhou, M., Li, D., Xie, K., Xu, L., Kong, B., Wang, X., ... & Huang, H. (2021). The short-chain fatty acid propionate improved ventricular electrical remodeling in a rat model with myocardial infarction.

AKADEMİK PERSPEKTİFTEN TIBBİ BİYOKİMYA

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com