

Osmangazi Journal of Medicine
e-ISSN: 2587-1579

Hipertansiyon ve Nutrigenetik

Hypertension and Nutrigenetics

¹İlsu Aldatmaz, ¹Rumeysa Sultan Çevik, ²Ahmet Murat Günel

¹Okan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye
²Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ORCID ID of the authors
İA. [0000-0002-9915-9825](https://orcid.org/0000-0002-9915-9825)
RSC. [0009-0009-2536-1631](https://orcid.org/0009-0009-2536-1631)
AMG. [0000-0001-9109-1080](https://orcid.org/0000-0001-9109-1080)

Correspondence / Sorumlu yazar:

İlsu ALDATMAZ

Okan Üniversitesi

e-mail: ilsualdatmaz1@gmail.com

Abstract: Hypertension is a multifactorial disease characterized by systolic blood pressure values of 140 mmHg or more and/or diastolic blood pressure values exceeding 90 mmHg and is caused by a complex interaction of genetic and environmental factors. Dietary habits play a critical role among these environmental factors and can significantly affect the risk of hypertension in interaction with genetic predisposition. Recent nutrigenetic research has revealed in more detail the different responses of individuals' genetic makeup to nutrient intake and the effects of these responses on the development of hypertension. Genetic polymorphisms, especially single nucleotide polymorphisms, may affect risk levels by modulating the physiological responses of individuals to nutrients and thus hypertension. Therefore, personalized nutritional approaches tailored to individuals' genetic profiles are considered an effective strategy for the prevention and management of hypertension. This approach has the potential to make significant contributions to the development of more individualized and targeted treatment methods by taking into account the complex interaction between genetics and nutrition.

Keywords: Hypertension, Nutrigenetics, Polymorphism

Etik Bilgiler

Etik Bilgiler Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Yazar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: LG. Konsept: LG. Tasarım: LG. Veri Toplama veya İşleme: LG. Analiz veya Yorum: LG. Literatür Taraması: LG. Yazma: LG.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Özet: Hipertansiyon, 140 mmHg veya daha yüksek sistolik ve/veya 90 mmHg'yi aşan diyastolik kan basıncı değerleriyle tanımlanan, genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalıktır. Beslenme alışkanlıkları, bu çevresel faktörler arasında kritik bir rol oynamakta ve genetik yatkınlıkla etkileşim halinde hipertansiyon riskini önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Son yıllarda yapılan nutrigenetik araştırmalar, bireylerin genetik yapılarının besin alımına verdiği farklı yanıtları ve bu yanıtların hipertansiyon gelişimi üzerindeki etkilerini daha detaylı bir şekilde ortaya koymaktadır. Genetik polimorfizmler, özellikle tek nükleotid polimorfizmleri, bireylerin besinlere ve dolayısıyla hipertansiyona karşı gösterdikleri fizyolojik yanıtları modüle ederek risk düzeylerini etkileyebilmektedir. Bu nedenle, bireylerin genetik profillerine uygun kişiselleştirilmiş beslenme yaklaşımları, hipertansiyonun önlenmesi ve yönetimi için etkili bir strateji olarak değerlendirilmektedir. Bu yaklaşım, genetik ve beslenme arasındaki kompleks etkileşimi dikkate alarak, daha bireyselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayabilme potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Nutrigenetik, Polimorfizm

Received 14.01.2025

Accepted : 12.03.2025

Published 14.03.2025

How to cite/ Atıf için: Aldatmaz İ, Çevik RS, Günel AM, Hipertansiyon ve Nutrigenetik, Osmangazi Journal of Medicine, 2025;47(3):504-513

1. Giriş

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2024 kılavuzlarına göre hipertansiyon (HT), sistolik kan basıncı (SKB)'nin ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı (DKB)'nin ≥ 90 mmHg değerleriyle tanımlanmaktadır. Buna ek olarak, "Yüksek Kan Basıncı" adında yeni bir kategori tanımlanmıştır. Bu kategori, 120-139 mmHg SKB veya 70-89 mmHg DKB'ye sahip bireyleri kapsamaktadır (1). Genetik, çevre, yaşam tarzı gibi çeşitli faktörlerden etkilenen bir durum olan HT, esansiyel veya sekonder olarak kategorize edilmektedir. Esansiyel hipertansiyon (EH), hipertansif popülasyonun yaklaşık %95'ini oluşturur ve belirgin bir tanımlanabilir neden olmaksızın yüksek tansiyonla ilgilidir. Buna karşılık sekonder HT vakaların %5-15'ini oluşturur ve altta yatan spesifik bir nedene bağlı bir komplikasyon olarak ortaya çıkmaktadır (2). EH, yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye neden olan yaygın bir hastalık olmakla birlikte, koroner kalp hastalığı, serebral enfarktüs ve diğer çeşitli kardiyovasküler ve serebrovasküler rahatsızlıklar için önemli bir risk faktörüdür. Dünya çapında EH nedeniyle yılda yaklaşık 7,5 milyon ölüm meydana gelmektedir (3). 2025 yılında, HT'den etkilenen yetişkin sayısının yaklaşık %60 oranında artarak toplam 1,56 milyar kişiye ulaşacağı öngörülmekte olup HT'nin yaşlı popülasyon arasında yaygın olduğu vurgulanmaktadır (4). Hastalıkların yaygın bir belirtisi olan yüksek kan basıncına sahip olması nedeniyle, EH artan bir şekilde bir hastalık yerine bir sendrom olarak kabul edilmektedir. (5). Beslenme, genlerle etkileşime geçen önemli bir çevresel faktör olarak kabul edilmekle birlikte, makro ve mikro besin öğelerine ilişkin genel önerilerin her bireyi aynı şekilde etkilemediği gözlemlenmiştir. Bu nedenle, genom ile besin maddeleri arasındaki etkileşimlerin moleküler düzeyde bilinmesi, nutrigenomik ve nutrigenetik bilimlerinin ortaya çıkmasına yol açmıştır (6). Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), insan genetik dizisindeki yaklaşık %90'lık bir varyasyondan sorumlu olan DNA'nın tek bir bazında meydana gelen değişiklikleri ifade etmektedir (7).

Nutrigenetik, bireyin genetik geçmişinin beslenmeyi nasıl etkilediğini anlama sürecini ifade etmekte ve SNP çalışmaları, Nutrigenetik alanında kategorize edilmektedir (8). HT'nin Mendel formları ile ilişkili birçok gen tanımlanmış ve ilişkili patofizyolojik mekanizmalar çözülmüş, bu da hedefe yönelik tedavilere yol açmıştır (9). Birçok genom çapında ilişkilendirme çalışması (GWAS), HT'yi nicel bir özellik olarak değerlendirmiş ve hipertansif hastalarda SNP'lerin insidansını incelemiştir.

İncelemeler sonucunda, yüksek tansiyonla ilişkili görünen 90'dan fazla farklı genetik polimorfizm tespit edilmiştir. Genetik polimorfizmlerle ilişkilendirilen HT konusundaki en çok ilgi, sodyum taşıma ile ilişkili genlere, vazoaaktif hormonların veya sempatik-parasempatik aktivitenin düzenlenmesine katkı sağlayan genlere ya da renin-angiotensin sistemi gibi vasküler tonusunu düzenleyen diğer sistemlere odaklanmıştır (10).

Bu derleme, HT'nin genetik bileşenleri ile beslenme arasındaki etkileşimi anlamayı ve bu etkileşimlerin kişisel beslenme yaklaşımlarına nasıl yansyabileceğini inceleyerek nutrigenetik temelli yeni bakış açıları sunmayı amaçlamaktadır.

2. Hipertansiyonla İlgili Gen Polimorfizmleri

Renin-angiotensin (RAS) ve kallikrein-kinin (KKS) sistemlerindeki genetik varyasyonlar, her iki sistemin regülasyondaki rolü göz önünde bulundurularak, kan basıncı düzenlenmesiyle ilişkilendirilmiştir (11). Bu anlamda RAS, kan basıncının normal düzeyin altına düşmesiyle tetiklenen ve böbreklerden salgılanan renin enziminin aktivasyonu ile başlamaktadır. Renin'in birincil etkisi, karaciğer tarafından salgılanan anjiyotensinojenin (AGT) anjiyotensin I'e dönüştürülmesini içermektedir. Daha sonra, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye (Ang II) dönüşümünü sağlamaktadır. Ang II ise kan damarı duvarlarını kaplayan düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyonu indükleyerek kan basıncının yükselmesinde görev almaktadır. Ayrıca Ang II, adrenal bezlerde bulunan zona glomerulosa hücrelerinden aldosteron salınımını tetikleyerek vücuttaki sıvı ve elektrolit dengesinin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (3). AGT geni polimorfiktir ve 20'den fazla varyantı tespit edilmiştir. Bu varyantlar arasında en yaygın olan iki nokta mutasyonunun T174M ve M235T polimorfizmleri olduğu bildirilmiştir. Bu polimorfizmler, genin 702. bazında meydana gelen T-C değişikliği ile 235. pozisyonda metiyoninin treonin ile değiştirilmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Farklı çalışmalar, AGT plazma seviyeleri ve genetik polimorfizmi ile EH arasında bir ilişki bulunduğunu göstermiştir (12).

Kallikrein-kinin, bradikinin B2 reseptörleri (BDKRB2) aracılığıyla etki gösteren ve vazodilatasyona neden olan bradikinin yoluyla çalışmaktadır. G proteinine bağlı BDKRB2 reseptörleri, her ikisi de güçlü vazodilatörler olan

prostaglandinlerin ve nitrik oksitin salınımını teşvik ederek bir dizi reaksiyonu başlatmaktadır. KKS sistemi için en çok incelenen polimorfizmlerden biri, ürününün transkripsiyonunu etkileyen BDKRB2 geninin rs1799722 polimorfizmidir. Burada C alleli, reseptörün azalmış ekspresyonu ile ilişkilendirilmektedir (11). Hipertansiyon gelişimi için potansiyel aday olarak gösterilen başka bir genetik varyant, NOS3 Glu298Asp'dir. Araştırmalar, NOS3 geninin A alelinin endotel hücrelerinde ve vasküler dokularda proteolitik parçalanmaya daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Bu durumun fonksiyonel eNOS seviyelerinin azalmasına neden olabileceği bildirilmektedir. Vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonu dengeleyerek kan basıncının korunması için Ang II ve nitrik oksit (NO) arasında homeostaz gerekli olup bu olaylar AGT ve NOS3 genlerinin etkisiyle düzenlenmektedir (13).

Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz

Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), homosisteini metionine dönüştürerek serum homosistein seviyesini düşürmekten sorumlu bir enzim olarak ifade edilmektedir. Metiltetrahidrofolat, homosisteinin remetilasyon metabolizmasında metil grubu donörü olarak yer almaktadır. 5,10-metilentetrahidrofolat'ın 5-metiltetrahidrofolata indirgenmesindeki düzenleyici enzim olan MTHFR genindeki mutasyonlar gibi genetik faktörlerin, hiperhomosisteinemiden sorumlu olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte B12 vitamini ve folat eksikliği gibi beslenme faktörleri, serum homosistein seviyelerindeki yükselme ile ilişkilendirilmiştir. Bunun nedeninin homosisteinin metionine metilasyonunda sırasıyla koenzim ve metil grubu donörü olarak yer almaları olduğu bildirilmiştir (14). Toplam 16.571 katılımcının (4.830 EH olgusu) yer aldığı 11 çalışma derlenmiştir. Meta-analiz bulguları, yüksek plazma homosistein düzeylerinin EH riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir (15). MTHFR C677T/A1298C polimorfizmlerinin EH riski üzerindeki etkilerinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında C677T polimorfizmi için 5207 vaka ve 5383 kontrol içeren 30 çalışma; A1298C polimorfizmi için 1009 vaka ve 994 kontrol içeren 6 çalışma incelenmiştir. Yapılan meta-analiz sonuçları, MTHFR C677T polimorfizminin EH riskini artırdığını gösterirken MTHFR A1298C polimorfizmi ile EH riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (16). Yapılan bir başka çalışmanın sonuçları, kardiyovasküler hastalıklar için bilinen bir risk faktörü olan hiperhomosisteineminin,

folat/vitamin B12 beslenme eksikliği ile C677T (rs1801133) ve A1298C (rs1801131) MTHFR gen polimorfizmleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (14).

Katekol-O-metiltransferaz

Katekol-O-metiltransferaz (COMT), S-Adenozil Metiyonin'den dopamin, epinefrin ve norepinefrin gibi katekol nörotransmitterlere metil grubu aktaran yaygın bir enzimdir. COMT'un genetik varyantları, bazı popülasyonlarda EH ile ilişkilendirilmiştir (17). İnsanlardaki COMT geni, 22. kromozom üzerinde bulunur ve 158. kodondaki ekson 4'te, valin-metiyonin amino asit değişimine yol açan SNP'leri içermektedir. Genin işlevini etkilemesi nedeniyle bu değişikliğin önemli olduğu ifade edilmektedir. Met/Met taşıyıcıları, Val/Val taşıyıcılarına kıyasla belirli kimyasalları (dopamin gibi) parçalama konusunda yaklaşık üç ila dört kat daha az yetenek göstermekte dolayısıyla dopamin kullanılabilirliğinin artmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte Met/Val heterozigotları orta düzey enzimatik aktivite göstermektedir. Japon erkekleri ile yapılan bir çalışmada, Met/Met taşıyıcısı olma ile HT prevalansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (18).

DHCR7 Geni

Yapılan çalışmalar D vitamini yetersizliğinin de HT için risk faktörü olduğunu göstermektedir (19). DHCR7 geni, 7-dehidrokolesterol redüktaz (DHCR7) adı verilen bir enzimi kodlamaktadır. Endoplazmik retiküler/nükleer transmembran enzimi olan DHCR7, 7-dehidrokolesterol'den kolesterol sentezinde görev almaktadır. 7-dehidrokolesterol aynı zamanda D vitamininin bir formu olan 25(OH)D3 sentezinin öncüsüdür. DHCR7 aktivitesi, kolesterol yapımı ile D vitamini oluşumu arasında geçiş görevi görmektedir. DHCR7 enzimatik aktivitesi yüksek olduğunda, D vitamini sentezi için 7-dehidrokolesterol'ün substrat bolluğu azalmaktadır (20). D vitamininin aktif formu olan kalsitriol'e dönüşümü iki hidroksilasyon reaksiyonunu içermektedir. Başlangıçta karaciğerde D vitamini, CYP2R1 enzimi tarafından 25(OH)-D vitamini [25(OH)D]’ye metabolize edilmektedir. Daha sonra böbrekte CYP27B1 enzimi, 25(OH)D'nin hidroksilasyonunu katalize ederek 1,25(OH)2-vitamin D (kalsitriol) olarak bilinen biyolojik olarak aktif formu üretmektedir (21). Yapılan bir çalışmada, CYP2R1'in rs70141657 ve D vitamini bağlayıcı proteinin rs7041T/G ve rs4588C/A genetik polimorfizmleri, sağlıklı Ürdünlü bireylerde D

vitamini eksikliği riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (22). Diğer yandan, NAD sentaz 1 enzimi (NADSYN1), NAD adlı bir koenzimin sentezini katalizlemektedir. Bu koenzim, 25(OH)D'nin de novo sentezinde ve hidroksilasyonunda görev almaktadır. Genom çapında yapılan birçok araştırma, DHCR7/NADSYN1 genetik bölgesindeki bazı SNP'lerin 25(OH)D seviyelerini etkilediğini ve HT, kardiyovasküler hastalıklar, raşitizm, romatoid artrit ve kanser gibi bir dizi hastalığı da etkilediğini bildirmiştir (20). 26 ila 84 yaş aralığındaki bireyleri içeren çift-kör ve randomize bir klinik çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmaya D vitamini eksikliği veya yetmezliği olan hastalar dahil edilmiş ve bireyler rastgele olarak D vitamini takviyesi veya plasebo olmak üzere gruplara ayrılmışlardır. Müdahaleden önce ve müdahaleden bir ve iki ay sonra, katılımcıların SKB ve DKB'leri ölçülmüştür. Bulgulara göre, D vitamini takviyesinin SKB üzerindeki etkisi müdahaleden sonraki birinci ve ikinci ayda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. DKB üzerindeki etkisi ise müdahaleden sonraki ilk ayda anlamlıyken, ikinci ayda anlamlı etki gözlenmemiştir (23).

Apolipoprotein E

Hipertansiyonun büyük ölçüde dislipidemi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Apolipoprotein E (ApoE), lipid metabolizmasında çeşitli roller üstlenir; şilomikron kalıntılarının temizlenmesi, plazma kolesterol seviyeleri ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) dahil olmak üzere lipid metabolizmasında görev almaktadır. ApoE, LDL reseptörü ve ApoE'ye özgü bir reseptör için ana bağlayıcı olarak işlev görmektedir. ApoE geni, kromozom 19'da bulunur ve üç yaygın alele ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 4$) ve altı farklı genotipe ($\epsilon 2/2$, $\epsilon 2/3$, $\epsilon 2/4$, $\epsilon 3/3$, $\epsilon 3/4$ ve $\epsilon 4/4$) sahiptir. En yaygın izoform olan $\epsilon 3/3$ genotipi, ApoE'nin yaklaşık %70-80'ini oluştururken, diğer genotipler mutant olarak kabul edilmektedir (24). ApoE alelleri ile genotiplerini vakalar ile kontroller arasında karşılaştıran 28 çalışma incelenmiştir. ApoE polimorfizmi ile HT arasında bir ilişki bulunmuştur: $\epsilon 2$ aleli taşıyan genotipler koruyucu bir faktör olabilirken, ApoE $\epsilon 4$ aleli ve $\epsilon 4$ aleli taşıyan genotiplerin HT için bir risk faktörü olabileceği ifade edilmiştir (24). Yapılan bir çalışmada $\epsilon 4$ genotipi taşıyan bireyler, daha yüksek oksidatif hasar ve kardiyovasküler risk faktörlerine rağmen biyoaktif bitki bileşenleri (örneğin, polifenoller, flavonoidler, karotenoidler gibi antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bitkisel bileşikler) gibi potansiyel olarak koruyucu

diyet faktörlerine verilen yanıtta $\epsilon 3$ aleli taşıyıcılarına kıyasla daha düşük yanıt gösterdikleri bildirilmiştir. Veriler APOE3'ün çevresel değişikliklere daha esnek bir şekilde uyum sağlayabileceğini ve mikro besin alımı gibi çevresel faktörlere daha iyi yanıt verebileceğini göstermektedir (25).

Kromogranin A

Kromogranin A (CHGA) geni, başta adrenal medulla ve postganglionik sempatik aksonlardan eksprese olan bir gen olup katekolaminlerin depolanması ve salınımını düzenleyen intrasellüler ve ekstrasellüler mekanizmalarla ilişkilidir. EH'sı olan 50 hasta ile 32 sağlıklı bireyin periferik kan örnekleri alınarak CHGA geninin belirli polimorfizmlerinin incelendiği bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, CHGA geni promotor bölgesindeki T-1014C, T-988G, G-462A ve T-415C polimorfizmlerinin hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır (26).

CHRM3 Geni

CHRM3 reseptöründe meydana gelen mutasyonlar, vasküler düz kas hücrelerinde vazodilatasyonun azalmasıyla sonuçlanarak vasküler kasılma ve tonusun artmasına yol açmaktadır. Bu durum tuza duyarlı modellerde kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır (27). Çin popülasyonunda önceden belirlenmiş bir kohort üzerinde, CHRM3 geninin belirli genetik varyantlarının tuz duyarlılığı, kan basıncı değişiklikleri ve HT gelişimi ile ilişkisini 14 yıllık takip süresi ile araştıran bir çalışma gerçekleştirilmiştir. CHRM3 genindeki SNP rs10802811 düşük tuz tüketiminin neden olduğu kan basıncı değişiklikleriyle bağlantılı bulunmuştur. Bunun yanı sıra, rs58359377 ve rs619288 polimorfizmlerinin kan basıncındaki değişikliklerle ve HT riskiyle bağlantılı olduğu saptanmıştır. Çalışmanın bulguları, CHRM3 geninin tuz duyarlılığı, kan basıncı düzenlenmesi ve HT gelişiminde potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermektedir (28).

CYP11B2 ve ADD1 Geni

CYP11B2 ve ADD1, su-elektrolit metabolizmasında önemli bir rol oynayan iki aday gendir. Bu biyolojik sürecin bozulması, EH'nın önemli bir patojenik faktörü olarak kabul edilmektedir. CYP11B2 geni, sitokrom P450 enzim süper ailesinin bir üyesini kodlamaktadır. Sitokrom P450 proteinleri, ilaç metabolizmasında ve kolesterol, steroidler ve diğer

lipitlerin sentezinde rol alan birçok reaksiyonu katalize eden monooksijenazlar olarak bilinmektedir. Ek olarak, aldosteronun sentezi ve lizisi, aldosteron sentaz (CYP11B2) kullanılarak gerçekleşmektedir (29). ADD1 geni, sinyal iletimi ve renal sodyum taşınmasında rol oynayan α -adducin adlı bir hücre iskeleti proteinini kodlamaktadır. İnsanlarda, ADD1 geni kromozom 4p16.3'te lokalizedir. Özellikle, ADD1 p.G460W varyantı, renal sodyum-potasyum pompası aktivitesindeki artış, renal sodyum retansiyonu ve tuza duyarlı HT ile ilişkilendirilmektedir (30,31).

SLC4A5 Geni ve Kaveolinler

SLC4A5 geni, elektrojenik sodyum bikarbonat ortak taşıyıcısı olan NBCe2'yi kodlamaktadır (32). SLC4A5 genindeki SNP'ler sonucunda hiperaktif NBCe2'nin varlığı, tuza duyarlı bireylerin bir alt

grubunda, SLC4A5 rs1017783 gibi NBCe2 polimorfizmleri ile ilişkili olarak renal sodyum bikarbonat yeniden emiliminde bir artışa neden olmaktadır. Bazı tuza duyarlı bireylerde artan renal sodyum yeniden emilimini hafifletmek için, NBCe2'nin artan sentezi ve/veya aktivitesinin engellenmesi yeni bir yaklaşım olarak düşünülmektedir (33).

Kaveolinler (Cav), kolesterol ve kalsiyum homeostazı ile t-tübül oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. Membran proteini olan Cav-1, CAV1 geninde kodlanmaktadır. CAV1 geninin 2. intronunda bulunan rs3807990 (22285 C>T) polimorfizminin HT ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (34). Hipertansiyon ile ilişkili bazı genetik polimorfizmler ve bu polimorfizmlerin hipertansiyon üzerindeki etkileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hipertansiyon ile İlişkili Genetik Polimorfizmler ve Etkileri

Gen	Polimorfizm (SNP)	Etkilenen Fonksiyon	Klinik Önemi	Kaynak
ACE	I/D (rs4646994)	Anjiyotensin dönüştürücü enzim aktivitesi	ACE inhibitörü tedavisine yanıtı etkileyebilir	Wang ve ark. (3)
AGT	M235T (rs699)	Anjiyotensinojen seviyeleri	Anjiyotensin reseptör blokerleri tedavisine yanıtı etkileyebilir	Kılınç ve ark. (12)
ADD1	G460W (rs4961)	Sodyum taşıma ve kan basıncı düzenlemesi	Düretik tedavisine yanıtı etkileyebilir	Zhang ve ark. (29)
MTHFR	C677T (rs1801133)	Homosistein metabolizması	Folat ve B12 vitamini takviyesine yanıtı etkileyebilir	Wu ve ark. (16)
COMT	Val158Met (rs4680)	Katekolamin metabolizması	Katekolaminerjik ilaçlara yanıtı etkileyebilir	Chi Htun ve ark. (18)
ApoE	ϵ 4	Lipid metabolizması	Statin tedavisine yanıtı etkileyebilir	Shi ve ark. (24)
CHGA	T-1014C (rs4242432)	Katekolamin depolama ve salınımı	Sempatik sinir sistemi aktivitesini etkileyen ilaçlara yanıtı etkileyebilir	Eser ve ark. (26)
CHRM3	rs10802811	Muskarinik reseptör sinyalizasyonu	Tuz kısıtlaması ve diüretik tedavisine yanıtı etkileyebilir	Zhang ve ark. (28)
SLC4A5	rs1017783	Sodyum bikarbonat kotransportu	Diüretik tedavisine yanıtı etkileyebilir	Gildea ve ark. (32)
CAV1	rs3807990	Kaveolin-1 ekspresyonu	Kalsiyum kanal blokerleri tedavisine yanıtı etkileyebilir	Kurnaz Gömleksiz ve ark. (34)

3. Hipertansiyonla İlgili Gen Polimorfizmleri ve Beslenme

D Vitamini

Güneş ışığı maruziyeti ve ardından diyetin dolaşımdaki 25-hidroksi D vitamini konsantrasyonları üzerinde belirleyici olduğu düşünülse de artan kanıtlar genetik faktörlerin de D vitamini düzeylerini etkileyebileceğini göstermektedir (35). Yaşlı kadınlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, D3 vitamini takviyesinin inflamatuvar belirteçleri azalttığı ve D vitamini eksikliği olan bireylerde toplam antioksidan kapasiteyi artırdığı gözlemlenmiştir. D vitamini reseptörü (VDR) geninin BB/Bb genotipine sahip olan bireyler, bb genotipine sahip olanlarla karşılaştırıldığında takviyeye karşı daha fazla duyarlılık göstermiştir (35). Nutrigenetik bir değerlendirmenin, HT yönetiminde D vitamini takviyesini kişiselleştirerek uygulamak için ek bir araç olabileceği bildirilmektedir (36).

B9 ve B12 Vitamini

Plazma homosistein, tek karbon metabolizmasının entegre bir belirleyicisidir. Homosistein düzeyleri ile B6, B12 vitaminleri ve folat alımı arasında ters bir ilişki bulunmaktadır (37). Hiperhomosisteinemisi olan bireyler üzerinde yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, folat metabolizmasıyla ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin folik asit takviyesinin etkinliğini nasıl değiştirdiği değerlendirilmiştir. Katılımcılara 90 gün boyunca günde 5 mg folat verilerek tedavi öncesinde ve sonrasında homosistein düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca, MTHFR ve MTRR genlerindeki SNP'ler incelenmiştir. Folat takviyesinin homosistein seviyelerini düşürmedeki etkinliğinin, tedavi sonrasında, MTHFR'de rs1801133 ve rs1801131 SNP'lerini ve MTRR'de rs1801394 ve rs162036 SNP'lerini taşıyan katılımcılarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (38). Danimarka'da üç toplum temelli çalışmadan (Inter99, Health2006 ve Dan-MONICA10) 12,532 yetişkinin dahil edildiği bir araştırma gerçekleştirilmiştir. Çalışmada, B12 vitamini ve folata ilişkin genetik risk skorlarının (GRS'lerin), kan basıncı ve lipidler arasındaki ilişkisi incelenmiştir. Serum B12 vitamini ve folat için oluşturulan GRS'ler, ilgili serum değerleriyle ilişkilendirilmiştir. Yapılan kombine analizler sonucunda, B12 vitamini GRS'leri ile kan basıncı ve lipidler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Folatı artıran alellerin sayısının artması, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol konsantrasyonlarıyla ilişkilendirilirken, kan basıncı, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein ve toplam

kolesterol düzeyleri arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (39).

Omega-3

Kısa vadeli randomize kontrollü çalışmalar ve uzun vadeli kohort çalışmaları, hipertansif bireylerde ω -3 PUFA (omega-3 yağ asitleri) tüketiminin artması ile düşük kan basıncı arasındaki ilişkileri belirlemiştir (40). 450 metabolik sendromlu birey üzerinde yapılan bir çalışma, 12 hafta süren bir diyet yağ modifikasyonunun potansiyel NOS3 gen-besin etkileşimlerini anlamayı amaçlamıştır. Çalışmada, çeşitli genotip grupları arasında farklı inflamasyon ve dislipidemi belirteçleri tespit edilmiştir. NOS3 genindeki rs1799983 SNP'si ve plazma triağılglicerol (TAG) konsantrasyonları ile plazma n-3 PUFA durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bulgular, bu bireylerin plazma TAG konsantrasyonlarını azaltmak için n-3 PUFA tüketiminin daha büyük fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir (41). Vallée Marcotte ve arkadaşlarının sağlıklı bireyler üzerinde yaptığı bir çalışmada, katılımcılara 6 hafta süresince 5 gram balık yağı ile tedavi uygulanmıştır. Bu tedaviyi alan 208 katılımcı üzerinde yapılan çalışmada, omega-3 yağ asitleri takviyesine yanıt vermemeye neden olan trigliserit düzeylerinin kontrolüyle ilişkili altı gen üzerinde 31 SNP saptanmıştır (42).

Tuz

Yüksek kan basıncı, kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olup farmakolojik ve diyetel müdahaleleri gerektirmektedir. Yapılan çalışmalarda, tuz duyarlılığı kavramının ve bireylerin sodyuma farklı tepkiler verebilecek olmasının göz ardı edildiği bildirilmektedir. Çoğu diyet müdahalesi, kan basıncını düşürmek için sodyum alımını azaltmaya odaklanırken, tuz duyarlılığı fenotipinin dikkate alınması önemlidir. Bu kavram, her bireyin tuz konusunda aynı derecede duyarlı olduğunu varsaymak yerine, bireyler arasındaki farklılıkları vurgulamaktadır. (43). Genetik faktörlerle beslenme alışkanlıkları arasındaki etkileşimin, kan basıncı üzerindeki etkilerini normotansif yetişkinlerde doğrulamayı amaçlayan bir araştırmaya 335 yetişkin dahil edilmiş olup genetik polimorfizmler ile besin tüketimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada, rs699 polimorfizmi için G aleline sahip bireylerin, sodyum ve magnezyum tüketiminin artmasının kan basıncını etkilediği saptanmıştır. Ayrıca, bu alele sahip olanların, AA homozigotlarına kıyasla daha yüksek

SKB'ye sahip olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, rs1799722 polimorfizmine sahip bireylerin T aleli ile daha yüksek kalsiyum alımının, CC homozigotlarına göre daha yüksek SKB ve DKB seviyeleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (11).

Diyet Modeli

DASH diyeti, HT'nin yönetilmesi ve kardiyovasküler sağlığın geliştirilmesi için önemli bir beslenme stratejisi olarak bilinmektedir. Bu diyetle meyve, sebze, tam tahıllar, yağsız protein ve az yağlı süt ürünleri tüketimi teşvik edilirken sodyum, şekerli içecekler ve işlenmiş gıdaların alımı azaltılmaktadır. DASH diyetine uyumun sağlanması, bireylerin optimal kan basıncı seviyelerine ulaşmalarına ve bunu sürdürmelerine yardımcı olmaktadır (44).

4. Nutrigenetik Yaklaşımın Kapsamı ve Sınırlamaları

Nutrigenetik ve nutrigenomik alanlarının temel amacı, bireylerin genetik farklılıklarına bağlı olarak diyetin fenotipik etkilerini popülasyon düzeyinde incelemektir. Genetik çeşitlilik, vücudun metabolizmasını, bağırsak mikrobiyotasını ve besin emilim süreçlerini etkileyerek, insanların genel sağlık durumlarını ve yaşam kalitelerini şekillendirmektedir (45). İnsanların biyolojik özelliklerine uygun beslenerek sağlık avantajı elde edebilecekleri fikri, umut verici bir geleceği işaret etmektedir. Bu gelişim, klinik ve halk sağlığı alanlarında çalışan uzmanlar için önemlidir. Çünkü bu alandaki temel zorluklardan biri, genetik verilere dayalı kişiye özel beslenmeyi, bireylerin tercihlerine, yeme alışkanlıklarına, yaşam tarzlarına ve sosyokültürel faktörlere entegre etmektir. Bu konuda bir diğer önemli sonuç, sağlık profesyonellerinin konuya dair eğitim almasının gerekli olduğudur (46). Nutrigenetik alanında elde edilen verilerin klinik uygulamaya dönüştürülebilmesi için gen-besin etkileşimlerine dair daha fazla kanıta ihtiyaç duyulmaktadır. Öncelikle, kişiselleştirilmiş diyet gereksinimlerinin tanımının netleştirilmesinin önemli olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca, belirli genetik profillere sahip bireyler için en uygun besin alım kombinasyonlarının belirlenmesi önemlidir. Epidemiyolojik verilerin daha iyi anlaşılması, çeşitli diyet müdahaleleri sonrasında farklı popülasyonlarda gözlemlenen tepkilerin kaynaklarının anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Bunun yanı sıra, optimize edilmiş müdahale ve önleme stratejileri geliştirmek, nutrigenetiğin halk

sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini ortaya koymak açısından kritik öneme sahiptir (37).

5. Mevcut Bulguların Yorumlanması

Danimarka merkezli bir araştırmada, B12 vitamini GRS'leri ile kan basıncı ve lipitler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Folatı artıran alellerin sayısının artması, yüksek yoğunluklu HDL kolesterol konsantrasyonlarıyla ilişkilendirilirken, kan basıncı, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein ve toplam kolesterol düzeyleri arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (39). Geleneksel gözlemsel analizler, genç yetişkinlerde homosistein konsantrasyonu ile kan basıncı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Ancak, Mendelyen randomizasyon analizleri, genetik olarak artmış homosistein seviyelerinin kan basıncı, özellikle de SBP ile ilişkili olduğuna dair güçlü bir kanıt sunmamıştır. Homosisteinin kan basıncındaki artışın bir nedeni mi yoksa yalnızca bir belirteci mi olduğu sorusunun önemli olduğu düşünülmektedir. Çünkü kan homosistein seviyeleri, B6, B9 ve B12 vitamini takviyeleri gibi güvenli ve düşük maliyetli müdahalelerle etkili bir şekilde düşürülebilmektedir (47).

Yapılan bir çalışmada, yaşlı kadınlarda D3 vitamini takviyesinin, inflamatuvar belirteçleri azalttığı ve D vitamini eksikliği olan bireylerde toplam antioksidan kapasiteyi artırdığı saptanmıştır. Ayrıca, VDR geninin BB/Bb genotipine sahip bireylerin, bb genotipine sahip bireylere göre takviyeye daha duyarlı olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular, D3 vitamininin potansiyel terapötik etkilerini ve genetik faktörlerin takviye cevabındaki rolünü vurgulamaktadır (35). Aksine, bir başka çalışmada, serum D vitamini (25(OH)D) düzeyleri ile kan SBP, DBP ve hipertansiyon riski arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Norveç Trøndelag Sağlık Çalışması'ndan elde edilen verilerle yapılan kesitsel analizler, 25(OH)D'deki artışın SBP, DBP ve hipertansiyon prevalansında azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak prospektif analizler ve Mendelyen randomizasyon yöntemleri, bu ilişkilerin nedensel olmadığını ve 25(OH)D düzeyleri ile kan basıncı arasında herhangi bir nedensel bağlantı bulunmadığını ortaya koymuştur (48). D vitamini takviyesinin farklı sağlık parametreleri üzerindeki etkilerini inceleyen bu iki çalışma, literatürdeki çelişkili bulguları yansıtmaktadır. Bir yandan, yaşlı kadınlarda D3 vitamini takviyesinin inflamatuvar belirteçleri azaltması ve antioksidan kapasiteyi artırması, özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde potansiyel terapötik etkilerini ortaya koymaktadır.

Diğer yandan, geniş kapsamlı bir popülasyonda yapılan analizler, serum D vitamini düzeyleri ile kan basıncı arasında nedensel bir ilişki olmadığını göstermektedir. Bu farklı sonuçlar, D vitamininin etkilerinin karmaşıklığını ve bireysel farklılıkların önemini vurgulamaktadır. Özellikle, genetik faktörler, yaş, cinsiyet ve altta yatan sağlık koşulları gibi değişkenlerin, D vitamini takviyesine verilen cevabı etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. NOS3 genindeki rs1799983 SNP'si ile plazma triaçilgliserol konsantrasyonları arasındaki ilişki, n-3 PUFA alımının bu bireyler için plazma TAG seviyelerini azaltmada daha büyük bir etki sağlayabileceğini göstermektedir (41). Bununla birlikte, Dumont ve arkadaşlarının rs174546 genetik varyantının PUFA alımından bağımsız olarak plazma trigliseritleri ve nonHDL-C seviyelerini düşürmesi, genetik çeşitliliğin beslenme stratejilerine olan etkisini desteklemektedir (49). RAS ve KKS sistemlerine ait genlerdeki fonksiyonel varyantların, kan basıncı modülasyonunda rol oynadığı daha önce belirtilmiştir. Ancak, mevcut literatürde bu varyantların nutrigenetik perspektiften incelendiği çalışmalar sınırlıdır.

6. Sonuç

Nutrigenetik araştırmalar, genetik ve beslenme arasındaki karmaşık etkileşimin, HT gibi kronik hastalıkların yönetimindeki kritik önemini vurgulamaktadır. HT, genetik yatkınlıklar ve çevresel faktörlerin dinamik etkileşimiyle karakterize edilen multifaktöriyel bir hastalıktır. Beslenme alışkanlıkları, çevresel bir faktör olarak, gen ekspresyonunu modüle ederek HT'nin patogenezi ve yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Genetik polimorfizmler, bireylerin HT'ye olan yatkınlıklarını belirlemede temel bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Bu bağlamda, bireylerin genetik profillerine dayalı olarak tasarlanan kişiselleştirilmiş beslenme stratejileri, HT'nin önlenmesi ve tedavisinde yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır. Gelecekteki araştırmalar, genetik testlerin ve özelleştirilmiş beslenme yaklaşımlarının klinik uygulamalara entegrasyonunu ve bu yaklaşımların kardiyovasküler hastalıkların yönetimindeki etkinliğini daha kapsamlı bir şekilde değerlendirmelidir. Bu gelişmeler, bireye özgü tedavi planlarının oluşturulmasında ve hastalık risklerinin azaltılmasında önemli bir potansiyel barındırmaktadır.

KAYNAKLAR

- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;1–107.
- Povlsen AL, Grimm D, Wehland M, Infanger M, Krüger M. The Vasoactive Mas Receptor in Essential Hypertension. *J Clin Med*. 2020;9(1):267.
- Wang L, Song TT, Dong CW. Association between Interactions among ACE Gene Polymorphisms and Essential Hypertension in Patients in the Hefei Region, Anhui, China. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2023, 1159973.
- Xu J, Boström AE, Saeed M, Dubey RK, Waeber G, Vollenweider P, et al. A genetic variant in the catechol-O-methyl transferase (COMT) gene is related to age-dependent differences in the therapeutic effect of calcium-channel blockers. *Med (United States)*. 2017;96(30).
- Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocr Rev*. 2019;40(3):825–56.
- Peña-Romero AC, Navas-Carrillo D, Marín F, Orenes-Piñero E. The future of nutrition: Nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(17):3030–41.
- Mahapatra NR, Ghosh S, Mahata M, Bandyopadhyay GK, Mahata SK. Naturally Occurring Single Nucleotide Polymorphisms in Human Chromogranin A (CHGA) Gene: Association with Hypertension and Associated Diseases. 2017;195–211.
- Farhud D, Yeganeh MZ, Yeganeh MZ. Nutrigenomics and Nutrigenetics. *Iran J Public Health*. 2010;39(4):1.
- Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Williams TA, et al. Is There a Role for Genomics in the Management of Hypertension? *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1131.
- Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. Genetic Polymorphisms in Hypertension: Are We Missing the Immune Connection? *Am J Hypertens*. 2019;32(2):113–22.
- Giovanella J, Wollinger LM, Capra L, Dresch F, Genro JP, Contini V. Diet-gene interaction: effects of polymorphisms in the ACE, AGT and BDKRB2 genes and the consumption of sodium, potassium, calcium, and magnesium on blood pressure of normotensive adult individuals. *Mol Cell Biochem*. 2021;476(2):1211–9.
- Kılınç K, Bedir A, Nurol A. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda m235t anjiyotensinojen gen polimorfizmi anjiyotensinojen gen polimorfizmi in patients with essential hypertension. 2016;5(2):56–63.
- Gatti RR, Santos PS, Sena AAS, Marangoni K, Araújo MA, Goulart LR. The interaction of AGT and NOS3 gene polymorphisms with conventional risk factors increases predisposition to hypertension. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2013;14(4):360–8.
- Shivkar RR, Gawade GC, Padwal MK, Diwan AG, Mahajan SA, Kadam CY. Association of MTHFR C677T (rs1801133) and A1298C (rs1801131) Polymorphisms with Serum Homocysteine, Folate

- and Vitamin B12 in Patients with Young Coronary Artery Disease. *Indian J Clin Biochem.* 2022;37(2):224–31.
15. Zhong F, Zhuang L, Wang Y, Ma Y. Homocysteine levels and risk of essential hypertension: A meta-analysis of published epidemiological studies. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(2):160–7.
 16. Wu Y Le, Hu CY, Lu SS, Gong FF, Feng F, Qian ZZ, et al. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2014;63(12):1503–11.
 17. Albar MG. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda katekol o-metilttransferaz polimorfizmlerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyofizik Anabilim Dalı, 2019.
 18. Chi Htun N, Miyaki K, Song Y, Ikeda S, Shimbo T, Muramatsu M. Association of the Catechol-O-Methyl Transferase Gene Val158Met Polymorphism With Blood Pressure and Prevalence of Hypertension: Interaction With Dietary Energy Intake. *Am J Hypertens.* 2011;24(9):1022–6.
 19. Mokhtari E, Hajhashemy Z, Saneei P. Serum Vitamin D Levels in Relation to Hypertension and Pre-hypertension in Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Front Nutr.* 2022;9:829307.
 20. Elbehairy MM, Abdelnasser HY, Hanafi RS, Hassanein SI, Gad MZ. An intronic DHCR7 genetic polymorphism associates with vitamin D serum level and incidence of acute coronary syndrome. *Steroids.* 2021;169:108825.
 21. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319–29.
 22. Lafi ZM, Irshaid YM, El-Khateeb M, Ajlouni KM, Hyassat D. Association of rs7041 and rs4588 Polymorphisms of the Vitamin D Binding Protein and the rs10741657 Polymorphism of CYP2R1 with Vitamin D Status Among Jordanian Patients. 2015;19(11):629–36.
 23. Sheikh V, Mozaianimonfared A, Gharakhani M, Poorolajal J, Ph.D. Effect of vitamin D supplementation versus placebo on essential hypertension in patients with vitamin D deficiency: a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Hypertens.* 2020;22(10):1867–73.
 24. Shi J, Liu Y, Liu Y, Li Y, Qiu S, Bai Y, et al. Association between ApoE polymorphism and hypertension: A meta-analysis of 28 studies including 5898 cases and 7518 controls. *Gene.* 2018;675:197–207.
 25. Huebbe P, Rimbach G. Evolution of human apolipoprotein E (APOE) isoforms: Gene structure, protein function and interaction with dietary factors. *Ageing Res Rev.* 2017;37:146–61.
 26. Eser M, Şanlıalp M, Tepeli E, Tufan LŞ, Kaftan A, Semerci CN, et al. Esansiyel hipertansiyonlu olgularda CHGA geni promotor bölge polimorfizmlerinin araştırılması. *Pam Med J.* 2015; 1: 23-30.
 27. Alves-Lopes R, Neves KB, Touyz RM. Muscarinic Receptor Type-3 in Hypertension and Cholinergic-Adrenergic Crosstalk: Genetic Insights and Potential for New Antihypertensive Targets. *Can J Cardiol.* 2019;35(5):555–7.
 28. Zhang X, Yao S, Bao P, Du M, Hu G, Chu C, et al. Associations of genetic variations in the M3 receptor with salt sensitivity, longitudinal changes in blood pressure and the incidence of hypertension in Chinese adults. *J Clin Hypertens.* 2024;26(1):36–46.
 29. Zhang Y, Chang P, Liu Z. ADD1 Single Nucleotide Polymorphisms Are Associated With Essential Hypertension Among Han and Mongolian Population in Inner Mongolia Area. *Front Genet.* 2022;13:931803.
 30. Zhang JR, Hu WN, Li CY. A Review of the Epidemiological Evidence for Adducin Family Gene Polymorphisms and Hypertension. *Cardiol Res Pract.* 2019;2019(1):7135604.
 31. McDonough CW. Pharmacogenomics in Cardiovascular Diseases. *Curr Protoc.* 2021;1(7):e189.
 32. Gildea JJ, Xu P, Carlson JM, Gaglione RT, Wang DB, Kemp BA, et al. The sodium-bicarbonate cotransporter NBCE2 (slc4a5) expressed in human renal proximal tubules shows increased apical expression under high-salt conditions. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2015;309(11):R1447–59.
 33. Felder RA, Jose PA, Xu P, Gildea JJ. The Renal Sodium Bicarbonate Cotransporter NBCE2: Is It a Major Contributor to Sodium and pH Homeostasis? *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(9):1–9.
 34. Kurnaz Gömleksiz Ö, İlikay S, Buğra Z, Öztürk O, Yılmaz-Aydoğan H. Koroner Kalp Hastalarında Cav1 Rs3807990 Varyasyonunun Lipid Profilinde Diyabetik Koşullara Göre Farklı Etkileri. *İstanbul Tıp Fakültesi Derg.* 2020;83(1):23–9.
 35. Voruganti VS. Nutritional Genomics of Cardiovascular Disease. *Curr Genet Med Reports.* 2018;6(2):98–106.
 36. Alathari BE, Bodhini D, Jayashri R, Lakshmi priya N, Rani SS, Sudha V, et al. A Nutrigenetic Approach to Investigate the Relationship between Metabolic Traits and Vitamin D Status in an Asian Indian Population. *Nutr.* 2020;12(5):1357.
 37. Barrea L, Annunziata G, Bordonì L, Muscogiuri G, Colao A, Savastano S. Nutrigenetics—personalized nutrition in obesity and cardiovascular diseases. *Int J Obes Suppl.* 2020;10(1):1–13.
 38. Du B, Tian H, Tian D, Zhang C, Wang W, Wang L, et al. Genetic polymorphisms of key enzymes in folate metabolism affect the efficacy of folate therapy in patients with hyperhomocysteinaemia. *Br J Nutr.* 2018;119(8):887–95.
 39. Husemoen LLN, Skaaby T, Thuesen BH, Grarup N, Sandholt CH, Hansen T, et al. Mendelian randomisation study of the associations of vitamin B12 and folate genetic risk scores with blood pressure and fasting serum lipid levels in three Danish population-based studies. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(5):613–9.
 40. Bercea CI, Cottrell GS, Tamagnini F, McNeish AJ. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and hypertension: a review of vasodilatory mechanisms of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid. *Br J Pharmacol.* 2021;178(4):860–77.
 41. Ferguson JF, Phillips CM, McMonagle J, Pérez-Martínez P, Shaw DI, Lovegrove JA, et al. NOS3

- gene polymorphisms are associated with risk markers of cardiovascular disease, and interact with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):539–44.
42. Marcotte BV, Guénard F, Lemieux S, Couture P, Rudkowska I, Calder PC, et al. Fine mapping of genome-wide association study signals to identify genetic markers of the plasma triglyceride response to an omega-3 fatty acid supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(1):176–85.
 43. Dong OM. Excessive dietary sodium intake and elevated blood pressure: a review of current prevention and management strategies and the emerging role of pharmaconutrigenetics. *BMJ Nutr Prev Heal*. 2018;1(1):7.
 44. Onwuzo C, Olukorode J o, Omokore OA, Odunaike OS, Omiko R, Osaghae O w, et al. DASH Diet: A Review of Its Scientifically Proven Hypertension Reduction and Health Benefits. *Cureus*. 2023;15(9):e44692.
 45. Singh V. Current challenges and future implications of exploiting the omics data into nutrigenetics and nutrigenomics for personalized diagnosis and nutrition-based care. *Nutrition*. 2023;110:112002.
 46. Ceriani F, Montalvan M, Quintero B, Suárez R, Bautista-Valarezo E, Frias-Toral E. Ethics of the clinical practice of nutrigenetics and nutrigenomics. *Clin Nutr Open Sci*. 2023;49:58–66.
 47. Borges MC, Hartwig FP, Oliveira IO, Horta BL. Is there a causal role for homocysteine concentration in blood pressure? A Mendelian randomization study. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(1):39–49.
 48. Jiang L, Sun YQ, Denos M, Brumpton BM, Chen Y, Malmo V, Et Al. Investigating the relationship of serum vitamin D levels with blood pressure and hypertension risk in the HUNT study: using traditional observational and mendelian randomization approaches. *Medrxiv*. 2024.
 49. Dumont J, Huybrechts I, Spinneker A, Gottrand F, Grammatikaki E, Bevilacqua N, et al. FADS1 genetic variability interacts with dietary α -linolenic acid intake to affect serum non-HDL-cholesterol concentrations in European adolescents. *J Nutr*. 2011;141(7):1247–53.