



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKDENİZ DİYETİNE BAĞLILIK VE  
KAN TMAO DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

MELİKE ŞEYMA DENİZ  
DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2021





ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AKDENİZ DİYETİNE BAĞLILIK VE  
KAN TMAO DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

MELİKE ŞEYMA DENİZ  
DOKTORA TEZİ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Murat Baş

İSTANBUL-2021

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

29/11/2021

Melike Şeyma Deniz

İmza

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca yol gösteren, her zaman desteğini hissettiren ve çok değerli kazanımlar edinmemi sağlayan sevgili hocam Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanı Prof. Dr. Murat BAŞ'a,

Çalışmamın yürütülmesinde hem tıbbi hem manevi destekleriyle her zaman yanımda olan Dr. Fahri Fatih TİPİ ve Nuran KÜÇÜK'e,

Acıbadem Fulya Hastanesi laboratuvar ve kan alma bölümünde görev alan, araştırmam boyunca beni destekleyen çalışma arkadaşlarıma,

Lisans eğitimine başladığım ilk günden beri yanımda olan, doktora sürecimde beni yüreklendiren, varlıklarıyla güç veren, çalışmam boyunca her aşamada desteklerini esirgemeyen kıymetli arkadaşlarım Gözde DURLU BİLGİN ve Şaziye Ecem ÖRKÜ'ye,

Hem iyi hem kötü zamanlarımda sevgileriyle ve anlayışlarıyla yanımda olan arkadaşlarım Eldem ERDEM ve Müge ÖZYURT'a,

Çalışmama katılan ve çalışmamın eksiksiz tamamlanmasında benim kadar heyecanlanan ve özverili davranan tüm katılımcılara,

Her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER .....	v
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ .....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT .....	2
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2 GENEL BİLGİLER .....	5
2.1 Akdeniz Diyeti ve Akdeniz Diyeti Piramidi.....	5
2.1.1 Akdeniz diyetinin sağlık etkileri.....	9
2.1.1.1 Akdeniz diyeti ile diyabet.....	10
2.1.1.2 Akdeniz diyeti ile obezite .....	13
2.1.1.3 Akdeniz diyeti ile kardiyovasküler hastalıklar .....	15
2.2 Akdeniz Diyetinin Sağlık Etkilerinin Olası Mekanizmaları .....	18
2.2.1 Lipit düşürücü etki .....	19
2.2.2 Oksidatif strese, inflamasyona ve trombosit agregasyonuna karşı koruma 20	
2.2.3 Metabolik sağlığı etkileyen metabolitlerin bağırsak mikrobiyota aracılı üretimi.....	22
2.2.4 Diğer olası etki mekanizmaları.....	23
2.3 Akdeniz Diyetine Uyumun Değerlendirilmesi.....	24
2.4 Trimetilamin N-Oksit (TMAO).....	25
2.4.1 TMAO metabolizması .....	25
2.4.2 TMAO düzeyindeki varyasyonlar .....	27
2.4.3 Akdeniz diyetinin TMAO üzerine etkisi.....	30
2.4.4 TMAO ve hastalıklar.....	31
2.4.4.1 Kardiyovasküler hastalıklar.....	31
2.4.4.2 Böbrek hastalıkları.....	32
2.4.4.3 Tip 2 diyabet .....	33
2.4.5 Bakterilerle TMA oluşumu .....	34
3 GEREÇ VE YÖNTEM .....	36
3.1 Araştırmanın Amacı ve Hipotezleri .....	36
3.2 Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....	36

3.3	Araştırmanın Genel Planı .....	37
3.4	Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi .....	39
3.4.1	Kişisel özellikler .....	39
3.4.2	Antropometrik ölçümler .....	39
3.4.3	Beslenme alışkanlıkları ve besin tüketim kaydı .....	40
3.4.4	Akdeniz diyetine bağlılığın değerlendirilmesi.....	40
3.4.5	Biyokimyasal bulgular.....	41
3.4.6	Verilerin değerlendirilmesi .....	41
4	BULGULAR .....	43
4.1	Katılımcılara İlişkin Genel Özellikler.....	43
4.1.1	Demografik özellikler .....	43
4.1.2	Genel sağlık bilgileri .....	43
4.1.3	Genel alışkanlıklar .....	44
4.1.4	Antropometrik ölçümler .....	46
4.1.5	Biyokimyasal parametreler.....	46
4.1.6	Beslenme alışkanlıkları .....	47
4.1.6.1	Öğün düzeni .....	47
4.1.6.2	Enerji, makrobesin ve bazı mikrobesin ögesi alımları.....	49
4.1.6.3	Akdeniz diyetine bağlılık ölçeği (MEDAS).....	50
4.2	Katılımcıların Genel Özellikleri ile Kan TMAO Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	50
4.2.1	Çeşitli değişkenler ve kan TMAO düzeyi .....	50
4.2.2	Biyokimyasal parametreler ve kan TMAO düzeyi.....	51
4.2.3	Antropometrik ölçümler ve kan TMAO düzeyi.....	52
4.2.4	Enerji ve bazı makrobesin ögesi dağılımları ve kan TMAO düzeyi .....	52
4.3	Akdeniz Diyeti Müdahalesi Yapılan Gruba İlişkin Değerlendirmeler .....	53
4.3.1	Katılımcılara ilişkin genel özellikler .....	53
4.3.1.1	Demografik özellikler .....	53
4.3.1.2	Genel sağlık bilgileri.....	53
4.3.1.3	Genel alışkanlıklar .....	54
4.3.1.4	Antropometrik ölçümler .....	55
4.3.1.5	Biyokimyasal parametreler .....	56
4.3.1.6	Beslenme alışkanlıkları .....	57
4.3.1.6.1	Öğün düzeni .....	57
4.3.1.6.2	Enerji, makrobesin ve bazı mikrobesin ögesi alımları.....	58
4.3.2	Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası antropometrik ölçümlerde meydana gelen değişiklikler.....	59
4.3.3	Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası biyokimyasal parametrelerde meydana gelen değişiklikler .....	60
5	TARTIŞMA.....	61
5.1	Katılımcıların Genel Özellikleri ile Kan TMAO Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi .....	62
5.1.1	Çeşitli değişkenler ve kan TMAO düzeyi .....	62
5.1.1.1	Cinsiyete göre kan TMAO düzeyinin değerlendirilmesi.....	62
5.1.1.2	Yaşa göre TMAO düzeyinin değerlendirilmesi .....	63

5.1.1.3	Fiziksel aktivite süresi ve kan TMAO düzeyinin değerlendirilmesi .....	64
5.1.1.4	Alkol ve sigara kullanımı ile kan TMAO düzeyinin değerlendirilmesi	65
5.1.2	Antropometrik ölçümler ve kan TMAO düzeyinin değerlendirilmesi ....	66
5.1.3	Biyokimyasal parametreler ve kan TMAO düzeyinin değerlendirilmesi	67
5.1.4	Beslenme alışkanlıkları ve kan TMAO düzeyinin değerlendirilmesi.....	68
5.1.4.1	Enerji, makrobesin ve bazı mikrobesin ögesi alımlarına göre değerlendirme .....	69
5.1.5	MEDAS puanına göre değerlendirme.....	71
5.2	Akdeniz Diyeti Müdahalesi Yapılan Gruba İlişkin Değerlendirmeler .....	72
5.2.1	Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası antropometrik ölçümlerde meydana gelen değişiklikler .....	72
5.2.2	Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası biyokimyasal parametrelerde meydana gelen değişiklikler .....	76
5.2.2.1	Kan TMAO düzeyi değerlendirilmesi .....	76
5.2.2.2	Diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi .....	81
6	SONUÇ .....	86
7	KAYNAKLAR.....	93
8	EKLER .....	112
EK 1.	Aydınlatılmış Onam Formu .....	112
EK 2.	Etik Kurul Onayı.....	115
EK 3.	Bir Haftalık Akdeniz Diyeti Örneği.....	117
EK 4.	Akdeniz Diyeti Bilgilendirme Broşürü .....	125
EK 5.	Demografik Anket .....	128
EK 6.	Besin Tüketim Sıklığı Anketi.....	132
EK 7.	Yedi Günlük Besin Tüketim Kaydı .....	134
EK 8.	MEDAS.....	137
EK 9.	Biyokimyasal Verilere İlişkin Referans Değerler .....	138
EK 10.	Besin Grupları ile Kan TMAO Düzeyi.....	139
9	ÖZGEÇMİŞ .....	140

## KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

<b>ADA</b>	Amerikan Diyabet Birliği
<b>AHA</b>	Amerikan Kalp Birliği
<b>ALT</b>	Alanin Aminotransferaz
<b>AST</b>	Aspartat Aminotransferaz
<b>BİA</b>	Bioelektrik İmpedans Analizi
<b>BKİ</b>	Beden Kütle İndeksi
<b>COX-2</b>	Siklooksijenaz-2
<b>Da</b>	Dalton Ölçü Birimi
<b>DASH</b>	Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımları
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>FMO</b>	Flavin Monooksijenaz
<b>GFR</b>	Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>GGT</b>	Gama Glutamil Transferaz
<b>GLP-1</b>	Glukagon Benzeri Peptit-1
<b>HbA1c</b>	Glikolize Hemoglobin
<b>HDL</b>	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>IL-6</b>	İnterlökin-6
<b>KIDMED</b>	Akdeniz Diyeti Kalite İndeksi
<b>LDL</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>MEDA</b>	Akdeniz Diyetine Bağlılık Ölçeği
<b>NAFLD</b>	Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
<b>NF-κB</b>	Nükleer faktör-κB
<b>NLRP3</b>	Nod Benzeri Reseptör Proteini
<b>PREDIMED</b>	Akdeniz Diyeti ile Kardiyovasküler Hastalıklardan Temel Korunma Çalışması
<b>PYY</b>	Peptit-YY
<b>SESAMED</b>	Akdeniz Diyetine Bağlılık ve Öz Yeterlik Ölçeği
<b>SR-A1</b>	Çöpçü Reseptör Sınıf B tip 1
<b>TMA</b>	Trimetilamin
<b>TMAO</b>	Trimetilamin-N-Oksit
<b>TÜBER</b>	Türkiye Beslenme Rehberi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Akdeniz diyeti piramidi .....	6
Şekil 2. TMA ve TMAO oluşum yolları.....	27
Şekil 3. Çalışmanın akış şeması.....	38



## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Demografik özelliklerin dağılımı.....	43
Tablo 2. Genel sağlık bilgileri.....	44
Tablo 3. Genel alışkanlıklar .....	45
Tablo 4. Antropometrik ölçümler .....	46
Tablo 5. Biyokimyasal parametreler .....	47
Tablo 6. Öğün düzeni .....	48
Tablo 7. Enerji, makrobesin ve bazı mikrobesein ögesi alımları.....	49
Tablo 8. Akdeniz diyetine bağlılık ölçeği (MEDAS) .....	50
Tablo 9. Çeşitli değişkenler ve kan TMAO düzeyi.....	51
Tablo 10. Biyokimyasal parametreler ve kan TMAO düzeyi .....	51
Tablo 11. Antropometrik ölçümler ve kan TMAO düzeyi .....	52
Tablo 12. Enerji ve bazı makrobesin ögesi dağılımları ve kan TMAO düzeyi.....	52
Tablo 13. Demografik özellikler .....	53
Tablo 14. Genel sağlık bilgileri.....	54
Tablo 15. Genel alışkanlıklar .....	55
Tablo 16. Antropometrik ölçümler .....	56
Tablo 17. Biyokimyasal parametreler .....	56
Tablo 18. Öğün düzeni .....	57
Tablo 19. Enerji, makrobesin ve bazı mikrobesein ögesi alımları.....	58
Tablo 20. Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası antropometrik ölçümlerde meydana gelen değişiklikler .....	59
Tablo 21. Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası kan TMAO düzeyinde meydana gelen değişiklikler.....	60

Tablo 22. Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası biyokimyasal parametrelerde meydana gelen değişiklikler ..... 60





## ÖZET

### **Akdeniz Diyetine Bağlılık ve Kan TMAO Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

Son yıllarda kronik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilen kan trimetilamin-N-oksit (TMAO) üzerine çalışmalar artmaktadır. Diyet, kan TMAO düzeyini direkt etkileyen faktörlerden biridir ve diyet modellerinin kan TMAO düzeyi üzerine etkilerini anlamak önem kazanmıştır. Bu çalışma ile Akdeniz diyetine bağlılık ile kan TMAO düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma Haziran-Ağustos 2021 tarihleri arasında Acıbadem Fulya Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran 19-65 yaş arası yetişkin, sağlıklı, beden kütle indeksi (BKİ) normal aralıkta ( $18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$ ) veya fazla kilolu aralıkta ( $24.9-29.9 \text{ kg/m}^2$ ) olan 53 gönüllü ile yürütülmüştür. Katılımcılara demografik özelliklerinin, genel alışkanlıklarının ve beslenme alışkanlıklarının sorgulandığı anket formları ve Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (MEDAS) uygulanmış, antropometrik ölçümler ve açlık kan şekeri, toplam kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-K), düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K), trigliserit, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) parametrelerini içeren biyokimyasal kan analizleri yapılmıştır. MEDAS ölçeği değerlendirmesine göre; Akdeniz diyetine bağlılığı düşük bulunan 20 gönüllü birey 4 haftalık Akdeniz diyeti programına alınmış, süreç boyunca besin alımları günlük geri bildirimler ile takip edilmiş ve 4 haftanın sonunda antropometrik ölçümler ve biyokimyasal kan analizleri tekrarlanmıştır. Çalışmanın sonucunda; Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin kan TMAO düzeyi anlamlı şekilde düşmüştür ( $p<0,001$ ). Toplam kolesterol, LDL-K, trigliserit ve ALT erkeklerde anlamlı farklılık gösterirken ( $p<0,05$ ), kadınlarda kan TMAO düzeyi dışında biyokimyasal parametrelerde herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde; erkeklerde ağırlık, BKİ, yağ, kas kütlesi, bel, kalça çevresi ölçümlerinde anlamlı farklılık bulunmuş ( $p<0,05$ ), kadınlarda herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Anahtar Sözcükler:** Akdeniz diyeti, TMAO, Kardiyovasküler hastalıklar, MEDAS, Mikrobiyata.

## **ABSTRACT**

### **Evaluation of the Relationship Between Adherence to the Mediterranean Diet and Blood TMAO Level**

Studies on blood trimethylamine-N-oxide (TMAO), which has been shown to be associated with chronic diseases in recent years, have been increasing. Diet is one of the factors that directly affect the blood TMAO level, and it has become important to understand the effects of dietary patterns on blood TMAO levels. The aim of this study was to evaluate the relationship between adherence to the Mediterranean diet and blood TMAO levels. The study was conducted for 3 months (June-August 2021) with healthy adults aged between 19 and 65 years, who applied to Acibadem Fulya Hospital Cardiology Outpatient Clinic, with body mass index (BMI) in the normal range (18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>) or overweight (24.9-29.9 kg/m<sup>2</sup>) and was carried out with 53 volunteers. A questionnaire form with the demographic characteristics, general habits and dietary habits of the participants and the Mediterranean diet adherence scale (MEDAS) were applied, anthropometric measurements were made and biochemical analyzes including fasting blood sugar, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglyceride, ALT, AST parameters were performed. According to the MEDAS scale evaluation 20 volunteers with low adherence to the Mediterranean diet were included into the 4-week Mediterranean diet program, their food intake was followed with daily feedback throughout the process, anthropometric measurements and biochemical analyzes were repeated at the end of 4 weeks. As a result of the study the blood TMAO level of individuals following the Mediterranean diet was significantly lower ( $p < 0,001$ ). Among other biochemical parameters, total cholesterol, LDL-C, triglyceride and ALT differed significantly in men compared to the pre-Mediterranean diet intervention ( $p < 0,05$ ) and in women no significant difference was found in biochemical parameters other than blood TMAO level ( $p > 0,05$ ). Also in men, significant differences were found in weight, BMI, fat mass, muscle mass, waist and hip circumference measurements compared to pre-diet ( $p < 0,05$ ). No significant difference was observed in anthropometric measurements in women ( $p > 0,05$ ).

**Keywords:** Mediterranean diet, TMAO, Cardiovascular diseases, MEDAS, Microbiota.

# 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Akdeniz diyeti; Akdeniz ülkelerinin yeme kültürlerine ait yüksek düzeyde zeytin yağı ve zeytin, sebze, meyve, rafine edilmemiş tahıllar, baklagiller, kuruyemişler, orta düzeyde balık ve süt ürünleri ve düşük düzeyde et ve et ürünleri tüketimi gibi ortak özellikleri temel alan, çeşitliliğin öne çıktığı ve yalnızca bir diyet şekli olarak değil bir yaşam şekli olarak ifade edilen bir terimdir (1). Akdeniz diyetinin kardiyovasküler hastalıklar, inme, obezite, diyabet, hipertansiyon, çeşitli kanser türleri, alerjik hastalıklar, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklardan koruyucu olabileceğini gösteren birçok çalışma mevcuttur ve Akdeniz diyeti uzun ömür ile ilişkilendirilmektedir (2).

Bağırsak mikrobiyotasının sağlık ve hastalıkta önemli bir rolü olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Son yıllarda; bağırsak mikrobiyotası ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya yönelik çalışmalar ilgi odağı olmuştur. Bu çalışmalarda bazı safra asitleri, kısa zincirli yağ asitleri ve trimetilamin-N-oksit (TMAO) gibi bağırsak metabolitlerinin kardiyovasküler risk gelişiminde ve ilerlemesinde rolü olabileceği tartışılmaktadır (3). Wang ve diğerleri; fosfatidilkolin, kolin, betain, L-karnitin bağırsakta trimetilamine (TMA) dönüştüğü, bağırsakta alınan veya üretilen TMA'nın çoğunun pasif difüzyon ile hızla portal dolaşıma emildiği ve daha sonra flavin içeren monooksijenazlar FMO3 ve FMO1 etkisiyle TMAO'ya oksitlendiğini gösteren bir metabolik yolak olduğunu bulmuşlardır (4). Diyetler, TMA ve TMAO üretmek için besin öncüllerini sağladığı için TMAO üretiminde kilit rol oynamaktadır (3).

İdrar ve/veya plazma TMAO düzeylerinin, TMA açısından zengin hayvansal kaynaklı yiyeceklerin tüketimi ile ilişkisi üzerine yapılan araştırmalar, TMAO üretiminin bireyler arasında geniş varyasyonlar gösterdiğini bulmuştur. TMAO düzeyi; diyet türü, karaciğer FMO aktivitesi ve böbrek fonksiyonu gibi bir dizi faktör tarafından belirlenmektedir. Sağlıklı kişilerde genetik faktörlerin daha küçük bir etkiye sahip olduğu, TMA ve/veya TMAO öncülü olan yiyeceklerin ve bağırsak

mikrobiyotası arasındaki karşılıklı ilişkilerin TMAO varyasyonunu üzerinde daha etkili olduğu düşünülmektedir (5).

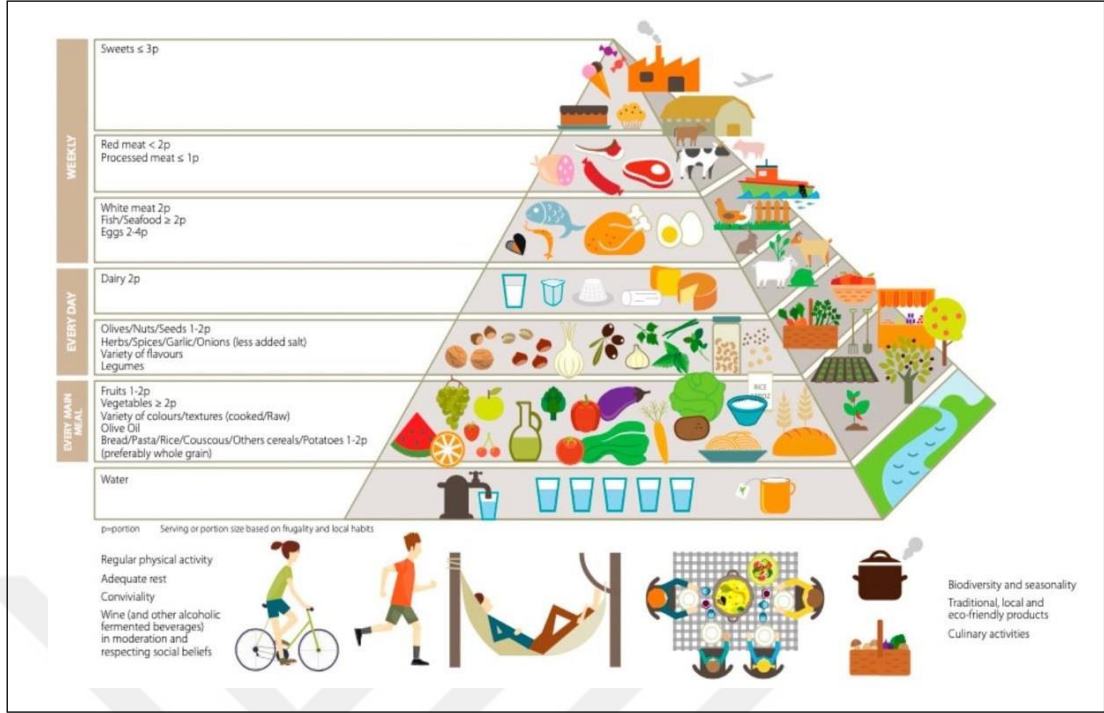
Kan TMAO düzeyi yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere çeşitli hastalıklar için bir belirteç olarak kullanılabilceği fikri TMAO düzeyinin düşürülmesi için potansiyel stratejiler belirlenmesi gerekliliği doğurmuştur. Bu stratejilerin başında fosfatidilkolin, kolin, betain, L-karnitin gibi TMAO öncüllerinin beslenme programlarında alımının azaltılması gelmektedir (6). Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde Akdeniz diyetinin etkilerini araştıran kapsamlı bir derleme çalışmasında Akdeniz diyetinin olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (7). Bu durumda Akdeniz diyeti uygulayan kişilerin kan TMAO düzeylerinin daha düşük olması ve kardiyovasküler hastalıkların görülme riskinin azalması beklenir.

Bu araştırma yetişkinlerde Akdeniz diyetine bağlılık ve kan TMAO düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçlamıştır. Çalışmanın ilk aşamasında katılımcıların kan TMAO düzeyinin belirlenmesi ve ikinci aşamasında Akdeniz diyetine uyumu düşük olarak belirlenen katılımcıların 4 haftalık Akdeniz diyeti programına alınması ve bu diyet müdahalesinin antropometrik ölçümler, belirli biyokimyasal kan parametreleri ve kan TMAO düzeyi üzerine etkisinin saptanması hedeflenmiştir. Farklı diyet modellerinin kan TMAO düzeyi üzerine etkilerine yakın geçmişte çalışılmaya başlanmıştır ve bu çalışmada Akdeniz diyetinin kan TMAO düzeyi üzerine etkisinin belirlenmesinin önemli olacağı düşünülmektedir. Bu çalışmanın normal ve/veya fazla kilolu aralıkta olan, sağlıklı yetişkinlerde kan TMAO düzeyinin değerlendirilmesi ve diyet müdahalesinin kan TMAO düzeyi üzerine etkinliğinin saptanması özellikleri ile literatüre katkı sağlaması beklenmektedir.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Akdeniz Diyeti ve Akdeniz Diyeti Piramidi

Akdeniz Diyeti tanımı Ancel Keys tarafından yürütülmüş olan Yedi Ülke Araştırması sonrasında yapılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri, Finlandiya, Hollanda, İtalya, Yugoslavya, Yunanistan ve Japonya'da 40-59 yaş arası katılımcıların beslenme davranışı, yaşam şekli ve genel sağlık durumları takip edilmiş, Akdeniz havzası çevresindeki katılımcıların diğer ülkelere göre kalp hastalığına yakalanma riskinin daha düşük olduğu ve yaşam sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır (8). Akdeniz Diyeti 1960'larda sağlıklı beslenme alışkanlıklarını ifade ederken günümüzde sürdürülebilir bir beslenme düzenine doğru evrilmiş; beslenme, yiyecek, kültür, insan, çevre ve sürdürülebilirlik kavramlarını da içine alan bir model haline gelmiştir. Akdeniz diyeti; zeytin yağı, zeytin, sebze, meyve, rafine edilmemiş tahıllar ve kuruyemişlerin yüksek düzey tüketimi, balık, süt ve süt ürünlerinin orta düzey tüketimi ve et ve et ürünlerinin düşük düzey tüketimi ve dini ve sosyal normlara uygun olduğu sürece ılımlı düzeyde şarap tüketimini temel alarak ülkelerin kültürlerine göre adapte edilebilen bir beslenme şeklidir. Tek bir Akdeniz diyetinden söz etmek mümkün değildir (1). Besinlerin yaklaşık olarak tüketim miktarlarının ve sıklıklarının gösterildiği "Geleneksel Akdeniz Diyeti Piramidi" ilk olarak 1995 yılında oluşturulmuş (9) zaman içerisinde değişen beslenme alışkanlıkları, çevresel faktörler ve yaşam tarzı ile birlikte yeniden değerlendirilerek 2011 yılında güncellenmiştir (10). Akdeniz diyetinin birleşik bir temsilini sağlamak için halk sağlığı beslenmesi, gıda bilimleri, diyetetik, sosyal antropoloji, sosyoloji, kültürel miras, aile ve tüketici bilimleri, tarım, kaynak yönetimi ve çevre bilimlerindeki bilim adamları ve uzmanlar ile multidisipliner bir yaklaşım oluşturularak, Akdeniz diyeti piramidi 2020 yılında Akdeniz bölgesindeki farklı ülkeler tarafından coğrafi, sosyoekonomik ve kültürel bağlamlarına, beslenme gereksinimlerine ve yemek kalıplarına uyarlanacak basitleştirilmiş bir piramit çerçevesi olarak revize edilmiştir (11). Akdeniz diyeti piramidi Şekil 2.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Akdeniz diyeti piramidi

Öneriler 18-65 yaş arası sağlıklı yetişkin popülasyonu hedeflemektedir ve çocukların, hamile kadınların, yaşlıların ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sağlık sorunları olan bireylerin özel beslenme ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde değiştirilmelidir. Piramitte, yiyecek grupları günlük, haftalık ve nadir tüketilmesi gereken yiyecekler olarak gösterilmiştir. Fiziksel aktivite, su, bitki çayı tüketimi, biyoçeşitlilik, mevsimine uygun beslenme, çevre dostu ürünler, uyku ve dinlenme, mutfak aktiviteleri gibi başlıkların üzerinde durulmuştur (11).

Güncellenen piramidin tabanını düzenli fiziksel aktivite, su ve bitki çayı tüketimi oluşturmaktadır. Piramidin temelinde sebze, meyve, tahıllar ve zeytin yağı gibi yiyecekler bulunurken yukarıya çıkıldıkça hayvansal kaynaklı yiyecekler ve yağ, şeker içeriği zengin olan yiyeceklerin ölçülü tüketimi görülmektedir. Sağlıklı ve dengeli bir diyet oluşturabilmek adına yiyecekler öğünlük, günlük ve haftalık olarak tüketilmesi gerekenler şeklinde sınıflandırılmıştır (11).

**Her gün tüketilmesi önerilenler;**

**Tahıllar:** Her öğünde bir veya iki porsiyon olacak şekilde ekmek, makarna, pirinç, kuskus gibi bir tahıl grubu olmalı, bu grup tercihen tam tahıllı olarak seçilmeli ve bu sayede yüksek lif içeriği ve magnezyum, demir gibi mineraller ve vitamin alımı sağlanmalıdır.

**Sebzeler:** Her öğünde bir veya iki porsiyon sebze tüketilmeli, günlük vitamin ve mineral alımını sağlamak için en az bir porsiyonun sebzenin çiğ tüketilmesine dikkat edilmelidir.

**Meyveler:** Her öğünde bir veya iki porsiyon meyve tüketilmeli, bireylerin tatlı ihtiyaçları için meyve tercih edilmelidir. Meyvelerden alınan antioksidan ve koruyucu bileşiklerin çeşitliliğini sağlayabilmek için meyvelerin renk ve dokusundaki çeşitliliğe önem verilmelidir.

**Su:** Günlük su tüketimi 1.5-2 lt (yaklaşık 6 su bardağına denk) olacak şekilde planlanmalıdır. Su ihtiyacı yaş, fiziksel aktivite, kişisel farklılıklar, hava durumuna göre değişebilir. Suya ek olarak günlük ihtiyacın karşılanabilmesi için şekerli bitki çayları, düşük sodyumlu az yağlı çorbalar tüketilebilir.

**Süt ve süt ürünleri:** Günlük iki porsiyon az yağlı olarak tüketilmesi önerilmektedir. Süt ve süt ürünleri kalp sağlığı ve kemik sağlığı için önemli olan kalsiyum açısından zengin olsa da doymuş yağ oranı nedeniyle orta düzeyde tüketilmelidir.

**Zeytinyağı:** Zeytinyağı piramidin merkezini oluşturmaktadır. Özellikle sızma zeytinyağı yüksek besin kalitesine sahiptir ve alınan yağ çeşitleri içerisinde başta gelmelidir. Sebzelerin, bitkisel kaynaklı yiyeceklerin pişirilmesinde, hazırlanmasında zeytinyağı kullanılmalıdır. Zeytinyağının bazı kanser türleri ve kan lipitleri ve kardiyovasküler sistem üzerine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu faydanın; zeytinyağında tekli doymamış yağ asidi oleik asit ve yüksek miktarda antioksidan bileşik bulunması ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir.

**Yağlı tohumlar:** Zeytin, ceviz, fındık gibi seçenekler sağlıklı yağ, protein, vitamin, mineral, lif kaynağıdır ve sağlıklı atıştırmalık olarak günlük bir avuç tüketilmelidir.

**Baharatlar, otlar, sarımsak, soğan:** Baharatlar, otlar, sarımsak ve soğan yiyeceklerde lezzet arttırıcı olarak kullanılırken tuz tüketiminin azaltılmasına katkı sağlar.

**şarap ve fermente içecekler:** Dini ve sosyal inançlara göre kadınlar günde bir kadeh, erkekler günde iki kadeh şarap veya fermente içecek tüketebilir.

#### **Haftalık tüketilmesi nerilenler;**

**Balık, kabuklu deniz ürünleri, beyaz et, yumurta:** Balık ve kabuklu deniz ürünleri en az iki porsiyon, beyaz et iki porsiyon, yumurta iki-dört porsiyon olarak tüketilebilir. Balık, beyaz et ve yumurta yüksek kalite protein sağlayıcılarıdır. Balık ve kabuklu deniz ürünleri iyi kalite protein ve yağ kaynağıdır. Özellikle balık tüketiminde çeşitlilik sağlanması önemlidir.

**Kırmızı et:** Kırmızı et tüketimi haftada iki kere veya daha az olacak şekilde yağsız olarak önerilmektedir. İşlenmiş et tüketimi bazı kronik hastalıklarla ilişkilidir ve haftada bir kereden az olmalıdır.

**Baklagiller:** Et alternatifi olarak, kalite bitkisel protein ve yağ kaynağı olarak baklagiller en az iki porsiyon tüketilmelidir.

**Patates:** Patates; özellikle geleneksel et ve balık yemeklerinde bulunmaktadır ancak yüksek glisemik indeksi nedeniyle haftalık tüketimi en fazla üç porsiyon olacak şekilde düzenlenmelidir.

### **Ara sıra tüketilmesi önerilenler;**

Piramidin en tepesinde şekerden ve sağlıksız yağlardan zengin olan yiyecekler bulunmaktadır. Şeker, şekerlemeler, hamur işi yiyecekler, şekerli içecekler yüksek kaloriye sahiptir ve ağırlık kazanıma neden olurlar. Bu yiyeceklerin ara sıra tüketilmesi, mümkünse özel günlere bırakılması önerilmektedir.

### **Akdeniz Diyeti Piramidi'ne ilişkin diğer özellikler;**

Akdeniz Diyeti Piramidi yapılan güncellemeler ile birlikte yemek pişirme, sosyalleşme, mevsimsel beslenme, biyoçeşitlilik, çevre dostu, geleneksel ve yerel yiyecekler, sürdürülebilirlik gibi noktaların üzerinde ayrıca durmuş ve günlük en az 30 dakikalık fiziksel aktivite önerisinde bulunmuştur.

Bu piramit uluslararası bir konsensüsün ve beslenme ve sağlık alanında yapılan bilimsel çalışmaların bir sonucudur. Akdeniz diyeti için bir çerçeve oluşturulmuş ve ülkelerin kendi özelliklerine göre adaptasyonu için yol gösterici olmuştur.

#### **2.1.1 Akdeniz diyetinin sağlık etkileri**

Akdeniz diyetine uyumluluk çeşitli kronik hastalıkların gelişim riskinin azalması ve yaşam süresinin artması ile ilişkilendirilmektedir. Çeşitli toplum temelli ve prospektif epidemiyolojik çalışmalar Akdeniz diyetine uyumun kardiyovasküler hastalıklar, inme, obezite, diyabet, hipertansiyon, çeşitli kanser türleri, alerjik hastalıklar ve Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklardan koruyucu olabileceğini göstermektedir (12). Büyük ölçekli bir epidemiyolojik çalışmada; 22,043 kadın ve erkek incelenmiş ve Akdeniz diyetine uyumun artmasının kardiyak, kanser ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Yaşları 70-90 arasında değişen 2339 kadın ve erkeğin incelendiği başka bir çalışmada Akdeniz diyetine bağlılık tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında %23'lük bir düşüş ile ilişkilendirilmiştir (14).

### 2.1.1.1 Akdeniz diyeti ile diyabet

Tip 2 diyabet temel bir halk sağlığı problemidir ve 2017 yılında tanı almış 425 milyon tip 2 diyabet hastası olduğu tespit edilmiştir ve bu sayının 2045 yılında 629 milyonu bulması beklenmektedir (15). Günümüzde diyabetik bireylerin yaşam kalitelerini etkileyen kronik mikro ve makrovasküler komplikasyonlara eğilimli oldukları iyi bilinmektedir. Ayrıca diyabetik bireylerin yaşam sürelerinin daha kısa olabileceği (16) ve kardiyovasküler hastalıklar ve bilişsel bozukluklara eğilimlerinin daha yüksek olabileceği gösterilmiştir (17, 18). Genetik ve başta diyet olmak üzere yaşam tarzı faktörleri tip 2 diyabetin önemli belirleyicileridir. Yaşam tarzı faktörleri değiştirilebilir olması nedeniyle tip 2 diyabete yakalanma riskini azaltmada odak noktası olmalıdır (19). Çeşitli randomize kontrollü çalışmaların sistematik derlemeleri ve meta analizlerinde diyet kalitesini değiştiren ve/veya fiziksel aktivite düzeyini arttıran müdahalelerin hastalığın oluşumunu geciktirebileceği gösterilmiştir (20-22). Genel popülasyonda diyet faktörleri ve fiziksel aktivite düzeyi gibi yaşam tarzı faktörleri ve tip 2 diyabet riski arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır ve incelenen diyetler DASH (Hipertansiyonu durdurmak için diyet yaklaşımları) diyeti, Akdeniz diyeti gibi çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır (23).

Diyabet tanısını yeni almış bireyler öğün düzenlerini sağlama konusunda zorluklarla karşılaşmaktadır. Her hasta için tek bir yiyecek önerisi olamayacağı gibi bazı genel önerilerin bazı hastalara uymaması da problemlere neden olmaktadır. Ancak; kişiye özel planlanmış belirli yiyecek türlerini temel alan diyetlerin glikolize hemoglobin (HbA1c) değerinde anlamlı düşüş sağlayacağı konusunda fikir birliği vardır (24).

The Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet (PREDIMED) çalışması hem belirli bir beslenme düzeninin sağlıklı olduğuna dair kanıtlar sunan hem de bazı yiyecek türlerinin metabolizmaya olumlu etkileri olduğunu gösteren devrim niteliğinde sayılan bir çalışmadır. Bununla birlikte, çalışmanın belirli teknik ve protokolleri nedeniyle bulgularından şüphe duyulması

nedeni ile geri çekilmiş ancak yeniden yayınlandığından beri modern tıbbı önemli katkılar sağlayan bir çalışma olarak sayılmıştır (25).

Bu çalışma, sızma zeytinyağı veya kuruyemişlerle desteklenmiş Akdeniz diyeti uygulayan bireylerin daha popüler olan düşük yağlı diyet yapan bireylerle karşılaştırıldığında kardiyovasküler olaylara yakalanma riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca PREDIMED çalışması, kuruyemiş içeren bir Akdeniz diyetinin metabolik sendromlu kişilerin %13,7'sinin durumlarını tersine çevirmesine yardımcı olduğunu göstermiştir (25).

Bu verilere ek olarak PREDIMED çalışması, Akdeniz diyetinin çalışmanın başında diyabeti olmayan hastalarda tip 2 diyabet gelişme riskini %52 oranında azalttığını kesin olarak göstermiştir (26).

Ajala ve diğerleri (27) tarafından 2013 yılında yapılan farklı diyet yaklaşımlarının tip 2 diyabet yönetiminde kullanılmasını inceleyen sistematik bir derleme ve meta analiz çalışmasında Akdeniz diyeti, düşük glisemik indeksli diyet, düşük karbonhidratlı diyet, yüksek proteinli diyet gibi çeşitli diyet tiplerinin diyabetik bireyler üzerinde etkili olduğu ve kardiyovasküler risk belirteçlerini olumlu yönde değiştirdiğini göstermiştir. Bu derlemede diyetlerin HbA1C, ağırlık kaybı farkı, HDL-K ve LDL-K ve trigliserit düzeylerine etkilerine de bakılmıştır. Sonuçlar bahsi geçen diyetlerin glisemik kontrol sağlamaya yardımcı olduğunu göstermiştir. Akdeniz diyeti diğer diyetlerle karşılaştırıldığında HbA1C düzeyinde %0.47'lik bir düşüşle anlamlı bir farklılık göstermiştir. Buna ek olarak; ortalama 1.84 kg ağırlık kaybı ile Akdeniz diyeti ağırlık kaybında da anlamlı farklılığa sahip olarak bulunmuştur. Ayrıca; Akdeniz diyeti trigliserit düzeyini düşürmüş ve HDL-K düzeyinde iyileşme sağlamıştır. HbA1c düzeyinin azalması ile daha iyi bir glisemik kontrol sağlayan, ağırlık kaybına yardımcı olan ve HDL-K düzeyinin paralel yükselişle trigliserit düzeyini azaltan Akdeniz diyeti bu derlemede diyabetik bireyler için diğer diyet şekillerine göre üstün olarak kabul edilmiştir.

Koloverou ve diğeri; 2014 yılında yaptıkları meta analiz çalışmasında Akdeniz diyetinin tip 2 diyabet üzerindeki etkilerini araştırmıştır ve Akdeniz diyetine yüksek uyumun tip 2 diyabet gelişim riskini %23'e kadar düşürdüğü bulunmuştur (28).

Başka bir sistematik derleme çalışmasında; Esposito ve diğeri (29) Akdeniz diyeti ve kontrol diyetinin (temelde düşük yağlı diyet) tip 2 diyabet tedavisinde ve prediyabette etkinliğini araştırmış, glisemik kontrol, kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom remisyonunu değerlendirmiştir. Toplanan veriler, Akdeniz diyetinin kontrol diyetine göre daha iyi bir glisemik kontrol sağladığı, kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde daha olumlu etkileri olduğunu göstermiş ve Akdeniz diyetinin tip 2 diyabet yönetiminde uygun olduğu kanısına varılmıştır.

Martinez-Lacoba ve diğeri, Akdeniz diyetinin farklı sağlık getirileri üzerine etkilerini özetleyen bir sistematik derleme yayınlamıştır (30). Bu derlemede; Akdeniz diyetine uyumluluk ile kardiyovasküler hastalıklar, sağlık ilintili yaşam kalitesi, hipertansiyon, metabolik sendrom, obezite, vücut ağırlığı ve beden kütle indeksi (BKİ) ve tip 2 diyabet arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçlar Akdeniz diyetinin ideal vücut ağırlığı, tip 2 diyabet ve metabolik sendromdan korunmada yararlı olduğunu göstermiştir.

Ayrıntılı bir meta analiz çalışması Akdeniz diyetinin tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli bir rolü olduğunu ortaya koymuştur. Sonuçlar, Akdeniz diyetinin diyabetli hastalarda toplam kardiyovasküler hastalık insidansı ve tip 2 diyabetli kişilerde toplam miyokart enfarktüsü insidansı üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Akdeniz diyetine en yüksek bağlılığa sahip olan grubun genel kardiyovasküler hastalık mortalitesi ile en düşük ilişkiyi gösterdiği bulunmuştur (31).

Çalışmanın türü, yayın yılı veya katılımcı sayısı ne olursa olsun, bahsedilen tüm analizler ve incelemeler, tip 2 diyabetin önlenmesi ve tedavisinde Akdeniz diyetinin önemli bir araç olabileceğini göstermektedir. American Diabetes Association

(ADA) tarafından yapılan beslenme tedavisi önerileri; HbA1c, kan basıncı ve lipid seviyelerinin optimum olması için çalışırken sağlıklı vücut ağırlığına sahip olmaya odaklanmıştır. Bu hedeflere ulaşmak için, diyabet riski taşıyan veya diyabeti olan kişilerin sağlık yararları bilinen kişiselleştirilmiş bir beslenme düzenine ihtiyacı vardır ve Akdeniz diyetinin bu amaca hizmet ettiği anlaşılmaktadır (32).

### 2.1.1.2 Akdeniz diyeti ile obezite

Obezitenin küresel prevalansı son yıllarda artmıştır ve ortalama BKİ değerleri yetişkinlerde 1975 yılında  $22 \text{ kg/m}^2$  iken 2014 yılında  $24 \text{ kg/m}^2$  değerine yükselmiştir. Buna bağlı olarak; obezite oluşumu erkeklerde %3.2'den %10.8'e, kadınlarda %6.4'ten %14.9'a çıkmıştır (32). Bu yükselme endişe vericidir çünkü BKİ değerinin  $30 \text{ kg/m}^2$  olması diyabet (33), koroner arter hastalıkları (34) gibi hastalıkların morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır (34, 36, 37).

Ağırlık kaybını etkileyen faktörler; yaş, cinsiyet, vücut kompozisyonu, dini ve kültürel alışkanlıklar, yiyeceğe erişim, diyet içeriği, kullanılan ilaçlar, genetik, bağırsak mikrobiyotası, ghrelin, leptin gibi hormonlar, insülin direnci, insülin duyarlılığı gibi pek çok farklı açıdan değerlendirilebilir (38).

Yayınlanmış 1000'den fazla zayıflama diyeti vardır ve bu diyetler medyada da düzenli olarak yer almaktadır. Zayıflama diyetlerinin çok sayıda olması ağırlık kaybının sağlanması ve sürdürülebilirliğinde başarılı olunamadığını düşündürülebilir. Doğru diyet programlarının kuvvetli bilimsel kanıtlarla desteklenmesi ve ağırlık kaybı ilkelerini sağlaması gerekmektedir. Bir veya birden fazla yiyeceğin beslenme programından çıkarıldığı veya tek tip beslenmenin teşvik edildiği zayıflama diyetlerinin literatürde herhangi bir destekleyici kanıtı yoktur (38).

Akdeniz diyetinin obezite ilişkili hastalıklardan korunmada diğer diyet çeşitlerine göre en etkili diyet olduğu düşünülmektedir (39). Akdeniz diyeti

yetişkinlerde düşük kardiyovasküler mortalite (40-42) ve koroner hastalıklar (43), obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmektedir (44, 45).

Romaguera ve diğerleri, tarafından yürütülen prospektif kohort çalışmasında 10 Avrupa ülkesinden yaşları 25-70 arasında değişen 373,803 yetişkin 5 yıl süreyle takip edilerek Akdeniz diyetine uyum ve obezite ilişkisi araştırılmıştır. Akdeniz diyetine uyumu yüksek olan bireylerde 0,16 kg ağırlık kaybı gözlenmiş ve Akdeniz diyetine uyumu düşük olan bireylere kıyasla fazla kilolu veya obez olma riskleri %10 daha düşük bulunmuştur. Bu sonuç; Akdeniz diyetinde düşük et tüketimi ile ilişkilendirilmiştir (46).

PREDIMED çalışmasında; 7447 katılımcı değerlendirilmiş ve Akdeniz diyetine bağlılığı ölçen MEDAS ölçeği puanı ile abdominal obezite arasında güçlü bir ters ilişki bulunmuştur (47).

Japonya'da 2016 yılında yapılan bir çalışmada Japon diyetine uyarlanmış bir Akdeniz diyeti uyumluluk ölçeği geliştirilmiş ve ölçek puanlaması ile aşırı kiloluluk/obezite riski değerlendirilmiştir. Yaşları 18-68 yaş arasında değişen 645 erkek ve 403 kadın olmak üzere 1048 katılımcı çalışmaya dahil edilmiş, 58 soruluk kendi kendine uygulanan diyet geçmişi anketi ve Akdeniz diyeti ile ilişkili 13 bileşene odaklanan bir Akdeniz diyeti uyumluluk değerlendirmesi yapılmış ve bu değerlendirmeler puanlanarak düşük, orta, yüksek uyum puanı aralıkları belirlenmiştir. Japon diyetine uyarlanmış Akdeniz diyetine uyumluluğun düşük olması ile aşırı kiloluluk/obezite artışı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (48).

EPIC-İtalya çalışmasında; İtalyan Akdeniz Diyeti İndeksi puanının artışı ile ağırlık kazanımının ve bel çevresi ölçümlerinin düşüşü arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur (49).

Buckland ve diğerleri, Akdeniz diyeti ve ağırlık arasındaki ilişkiyi araştıran 21 epidemiyolojik çalışmayı (7 kesitsel, 3 kohort, 11 müdahale çalışması) incelemiş ve bu çalışmaların 13 tanesinde Akdeniz diyetine uyumun fazla kiloluluk veya obezite

riski ile arasında anlamlı ters ilişki olduğunu saptamıştır. Sekiz çalışmada Akdeniz diyeti ile ağırlık arasında herhangi bir ilişki bulunamadığı görülmüş bu durum çalışmaların metodolojik farklılıklarına bağlanmıştır. Farklı sonuçlar çıksa da Akdeniz diyetinin fizyolojik mekanizmalarının obezite ve obezite ilişkili hastalıklardan koruyuculuğunu açıklayabileceği düşünülmüştür (50).

Dinu ve diğerleri, Akdeniz diyetine uyumluluğu ölçmek için geliştirdikleri ve validasyonunu yaptıkları Medi-Lite ölçeği ile obezite arasındaki ilişkiyi incelemek için 208 hastayı değerlendirmiştir. Abdominal yağlanmaya sahip 126 kişinin Medi-Lite puanının daha düşük olduğunu bulmuştur. Yapılan skorlamaya göre; Medi-Lite puanı  $\leq 9$  olanların abdominal obeziteye sahip olma riski puanı  $>9$  olanlara göre 3.5 kat daha yüksek bulunmuştur (51).

Akdeniz diyeti ile ilgili yapılan çalışmalarda; Akdeniz diyetinin tanımlanması, diyetle uyum ölçeklerinin içerik, miktar, değerlendirme ölçütlerindeki farklılar kohort ve kesitsel çalışmalar için önemli bir konudur. Müdahale çalışmalarında da müdahale süresi, katılımcıların diyet ile ilgili bilgi düzeyi, diyet ile birlikte fiziksel aktivite programı uygulanıp uygulanmadığı gibi faktörler çalışmaların sonucunu değiştirmektedir. Ayrıca; kontrol grubuna ek bir diyet müdahalesinde bulunulmaması da Akdeniz diyeti etkinliği ile kontrol grubunu karşılaştırmada kafa karıştırıcı olabilmektedir. Çalışmalar; Akdeniz diyeti ile obezite arasındaki ilişkiyi belirlerken net sonuçlar vermese de Akdeniz diyetinin fazla kiloluluk ve obeziteyi arttırabileceğini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Akdeniz diyetinin hastalıklardan koruyucu etkileri göz önünde bulundurulduğunda fazla kiloluluk ve obezite ile ters bir ilişki içerisinde olabileceği söylenebilir ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (50).

### **2.1.1.3 Akdeniz diyeti ile kardiyovasküler hastalıklar**

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde ölümlerin en önde gelen nedeni olarak kabul edilmektedir ve 2015 verilerine göre tüm küresel ölümlerin %31'ini

oluşturmaktadır (52). Bugüne kadar elde edilen kanıtlar; yüksek kan basıncı, yüksek kolesterol seviyeleri, diyabet kontrolü, obezite, sağlıksız yaşam şekli gibi iyi bilinen risk faktörleriyle mücadele edilerek kardiyovasküler hastalıkların önlenebileceğini göstermektedir (53). Epidemiyolojik ve randomize kontrollü çalışmalar sağlıklı bir beslenme düzeninin dahil olduğu yaşam tarzı değişikliklerinin kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde önemli bir rolü olduğunu altını çizmektedir (54). Akdeniz diyeti son yıllarda birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde öne çıkan sağlıklı bir diyet modeli olarak görünmektedir ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ile ilgili yapılan diyet çalışmalarının da odağında yer almaktadır (55).

Akdeniz diyeti teriminin ortaya çıkmasını sağlayan öncü Yedi Ülke Çalışması; Akdeniz ülkelerinde koroner kalp hastalıklarından ölüm oranlarının düşük olduğunu göstermiştir (8). Bu çalışmadan sonra birçok araştırmacı Akdeniz diyeti ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde çalışmaya başlamıştır. Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma Akdeniz diyetine uyumun diyabet ve metabolik sendrom insidansı üzerinde etkili olduğu gibi kan basıncı, trigliserit düzeyi, LDL-K ve vücut ağırlığı üzerinde de yararlı etkilerini göstermiştir (55).

Diyet müdahalesi ile ilişkili güçlü bir kardiyovasküler hastalık koruması bildiren ilk randomize çalışma Lyon Diyet Kalp Çalışması'dır. Miyokart enfarktüsü öyküsü olan 605 kişi rastgele gruplara ayrılarak, Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından önerilen düşük yağlı diyet ve Akdeniz diyeti verilmiş ve 27 ay boyunca takip edilmiştir. Akdeniz diyeti verilen gruba; daha fazla sebze, meyve, balık ve ekmek yemeleri ve kırmızı eti azaltmaları, tereyağı ve krema yerine alfa linolenik asitten zengin margarin kullanmaları önerilmiştir. Sonuçlar; Akdeniz diyeti grubunda kardiyovasküler hastalık tekrarlanmasının %73 azaldığı yönünde bulunmuştur (56).

Akdeniz diyeti ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar ele alınırken sonuçlar birincil ve ikincil getiriler olarak değerlendirilebilir (7). Akdeniz diyetinin birincil getirileri:

- Kardiyovasküler mortalite
- Tüm nedenlere bağlı mortalite

- Ölümcül olmayan noktalar (Miyokart enfarktüsü, koroner arter bypass greft, anjina, inme, perkütan koroner girişimler vb.)
- İkincil getiriler:
- Toplam kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserit ve kan basıncı düzeyinde değişiklikler
- Kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan tip 2 diyabet oluşumu
- Sağlık ilişkili yaşam kalitesi

Örneğin; 4,172,412 katılımcıyı içeren gözlemsel prospektif çalışmaların kapsamlı bir meta-analizinde, Akdeniz diyetine bağlılık puanında iki puanlık bir artış, genel mortalitede %8'lik ve kardiyovasküler hastalık riskinde %10'luk bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (57).

PREDIMED çalışmasında yüksek kardiyovasküler hastalık riski taşıyan 55-80 yaş arası 7447 kişi üç gruba ayrılmış ve oluşturulan sızma zeytin yağı içeren Akdeniz diyeti (1 litre/hafta), kuruyemiş içeren Akdeniz diyeti (30 g/gün) ve az yağlı kontrolü diyeti gruplarına dağıtılmıştır. İçeriği sızma zeytin yağı ve kuruyemişlerle zenginleştirilen her iki Akdeniz diyeti grubunda da kardiyovasküler hastalık ve mortalite riski daha düşük olarak bulunmuştur (25).

Yapılan 3 farklı gözlemsel çalışmanın meta-analizinde (41, 58, 59) ve 2 farklı randomize kontrollü klinik çalışmada (58, 60) Akdeniz diyetine uyum ile inme riski arasında anlamlı ilişki bulunmuş, Akdeniz diyetinin faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır. Gözlemsel çalışmaların meta-analizleri, çalışma tasarımı açısından heterojen olsa da sonuçlar tutarlı görünmektedir ve Akdeniz diyetine uyumun en yüksek ve en düşük kategorileri karşılaştırıldığında inme riskinin yaklaşık %30 daha düşük olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar klinik çalışmaların meta-analizleri ile doğrulanmıştır ancak her iki analize de az sayıda ve farklı çalışma dahil edilmiştir. Ortalama değerlere göre; Akdeniz diyetine uyumluluk inme riskini yaklaşık %35 oranında azaltmıştır.

Üç prospektif kohort çalışmasının meta-analizinde Akdeniz diyetine uyum ile miyokart enfarktüsü arasında ilişki değerlendirilmiş ve Akdeniz diyetine uyumu düşük olan grubun miyokart enfarktüsü geçirme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (58).

Yapılan başka prospektif kohort çalışmalarının bir meta-analizinde, Akdeniz diyetine daha düşük bir uyumla karşılaştırıldığında daha yüksek uyumun, çalışmalar arası heterojenlik kanıtı olmaksızın kalp yetmezliği riski ile %8 daha düşük ilişkili olduğunu bildirmiştir (61).

Çalışmalar değerlendirildiğinde; Akdeniz diyetine daha iyi uyum, koroner kalp hastalığı, inme ve toplam kardiyovasküler hastalık oranlarında klinik olarak anlamlı azalmalar dahil olmak üzere daha iyi kardiyovasküler sağlık sonuçları ile ilişkili görünmektedir (62).

## **2.2 Akdeniz Diyetinin Sağlık Etkilerinin Olası Mekanizmaları**

Akdeniz diyetinin tip 2 diyabet, obezite gibi metabolik rahatsızlıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer rahatsızlıkların gelişme riskini azaltmada yararlı etkilerini sağlayan mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir. Birbiriyle ilişkili ve örtüşen birçok faktörün rol oynadığı varsayılmaktadır. Akdeniz diyetinin sağlık ve uzun ömür etkilerini açıklayabilecek en önemli mekanizmalardan üç tanesi aşağıdaki gibidir:

- Lipit düşürücü etki
- Oksidatif strese, inflamasyona ve trombosit agregasyonuna karşı koruma
- Metabolik sağlığı etkileyen metabolitlerin bağırsak mikrobiyota aracılı üretimi (5).

### 2.2.1 Lipit düşürücü etki

Hiperkolesterolemi, miyokart enfarktüsü vakalarının yaklaşık %90'ının, inmenin %60'ının, çoğu kronik kalp yetmezliği vakasının, periferik arter hastalığı ve vasküler demansın altında yatan neden olan ateroskleroza teşvik etmede kilit risk faktörlerinden biridir (63). Toplum temelli ve prospektif epidemiyolojik çalışmalar, doymuş yağ alımının azalmasının, özellikle doymuş yağın, çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ ile değiştirildiğinde daha düşük plazma kolesterol seviyeleri ve düşük koroner kalp hastalığı insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (64). Doymuş yağlardan alınan enerjinin %5'ini aynı oranda çoklu doymamış yağlar, tekli doymamış yağlar veya tam tahıllardan alınan karbonhidratlarla değiştirmenin, sırasıyla %25, %15 ve %9 daha düşük koroner kalp riski ile ilişkili olduğu tahmin edilmektedir. Tam tersi durumda ise; örneğin tam tahıllardan gelen karbonhidratın yerine doymuş yağ koyulduğunda koroner kalp hastalığı riski artmaktadır (65).

Et, süt ve tereyağının çok düşük tüketimi nedeniyle, Akdeniz diyetinde doymuş yağ alımı düşüktür (alınan enerjinin yaklaşık %8'i), ancak göreceli olarak yüksek toplam yağ alımı (alınan enerjinin %25-35'i) ağırlıklı olarak sızma zeytinyağından, çok çeşitli kuruyemişlerden, tohumlardan ve tam tahıllardan gelmektedir. Kuruyemişler, özellikle badem, ceviz, fındık ve çam fıstığı, LDL kolesterolü ve koroner kalp hastalığı riskini düşürmeye katkıda bulunabilecek çok iyi bir omega-6 ve omega-3 yağ asitleri ve bitki sterollerini kaynağıdır. Prospektif çalışmalar; haftada 5 porsiyon kuruyemiş tüketmenin koroner kalp hastalıklarını %40 ile %60 arasında düşürdüğünü göstermiştir (66, 67).

Ek mekanizmalar, Akdeniz diyeti uygulayan bireylerde daha düşük plazma kolesterol seviyelerini açıklayabilir. Tam tahıllar, baklagiller ve kuru meyveler açısından zengin tipik bir geleneksel Akdeniz diyeti, günde 1.000 kkal için en az 14 g bitkisel lif sağlar; bu, birçok sanayileşmiş ülkede her gün tüketilenin iki katından fazladır. Özellikle, randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler, suda çözünür liflerin (fasulye ve meyvelerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan) yüksek tüketiminin önemli bir kolesterol düşürücü etkiye sahip olduğunu göstermektedir;

diyetteki ilave her bir gram suda çözümlü lif, plazma LDL kolesterol konsantrasyonlarını yaklaşık 1,12 mg/L düşürür (68, 69). Suda çözümlü lif ince bağırsakta kolesterol ve safra asitlerinin (yeniden) emilimini azaltır. Ek olarak, diyet lifi açısından zengin düşük glikemik yiyeceklerin, insülin üretimini düşürdüğü ve lif fermantasyonu ile üretilen kısa zincirli yağ asitlerinin seviyelerini arttırdığı ve bunların her ikisinin de kolesterol sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (69). Ayrıca; kuruyemişler, tohumlar, tam tahıllar, sebzeler ve meyvelerden yüksek miktarda fitosterol alımı, bağırsak kolesterol emilimi ile rekabet ederek plazma kolesterol düzeylerini düşürmede önemli bir rol oynayabilir (70).

## **2.2.2 Oksidatif strese, inflamasyona ve trombosit agregasyonuna karşı koruma**

Yüksek düzey sebze, tam tahıllar, baklagiller, meyveler, kuruyemiş, tohum ve sızma zeytinyağı ve orta düzeyde kırmızı şarap tüketimini içeren geleneksel Akdeniz diyeti, antioksidan vitaminler ( $\beta$ -karoten, C vitamini, E vitamini), doğal folat, fitokimyasallar (flavonoidler) ve selenyum gibi minerallerden zengindir. Örneğin, geleneksel bir Akdeniz diyetinin toplam ortalama diyet beta-karoten eşdeğerleri (Provitamin A karotenoidlerinden türetilmiştir.), E vitamini (toplam  $\alpha$ -tokoferol), doğal folat, flavonoid ve selenyum alımı sırasıyla yaklaşık 6.000  $\mu$ g/gün, 17 mg/gün, 400  $\mu$ g/gün, 300 mg/gün ve 120  $\mu$ g/gün olarak hesaplanmaktadır (5).

Oksidatif stresin artışı kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve demansın da dahil olduğu kronik hastalıkların patogenezinde yol oynamaktadır. Büyük bir vaka kontrol çalışması olan INTERHEART çalışmasında diyetle alınan antioksidanların koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (71).

Diyetle antioksidanlarının yetersiz alımı, lipoprotein oksidasyonundaki değişiklikler nedeniyle aterosklerotik plakların gelişme riskini artırabilir. Okside LDL-K plazma seviyesi, sağlıklı bireylerde ve koroner kalp hastalığı olan hastalarda akut koroner kalp hastalığı gelişimi hakkında fikir veren, subklinik ateroskleroz için prognostik bir belirteçtir (72). Randomize kontrollü bir klinik çalışmada; sızma

zeytin yağı ile zenginleştirilmiş Akdeniz diyeti yapan bireylerde okside LDL-K seviyesi ve inflamasyon belirteçleri anlamlı şekilde düşmüştür (73, 74). Oksidatif ve inflamatuvar hasar kesinlikle birbiriyle ilişkilidir ve her ikisi de ateroskleroz patogeneğinde önemli bir erken adımı temsil eden endotel disfonksiyonunun patogeneğinde etkili görünmektedir.

Akdeniz diyetinde bulunan hangi yiyeceğin veya hangi besin ögesinin anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğu bilinmemekle birlikte yiyecek çeşitliliğinden gelen çoklu besin öğelerinin sinerjik etki yaratarak inflamasyonun azalmasında etkili olduğunu düşünülmektedir. Aslında, farklı diyet bileşenlerinin etkisi tespit edilemeyecek kadar küçük olabilir, ancak bunların toplam etkisi fark edilebilecek kadar büyük olabilir. Bu hipotezi destekler şekilde, çeşitli epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, daha kaliteli diyetler tüketen kişilerin, klasik kardiyometabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak daha düşük inflamasyona sahip olduğunu göstermektedir (74, 75). Öte yandan, bazı yiyecekler ve besin öğeleri inflamasyonu diyetten bağımsız şekilde arttırabilir. Örneğin; trans yağ asidi alımı yükselmiş inflamasyon belirteçleri ve tip 2 diyabet gelişim riski artışı ile ilişkilidir (76, 77). Buna karşılık, omega-3 yağ asidi alımı dolaşımdaki inflamatuvar belirteçler ve trigliserit seviyeleri ile ters orantılıdır. Omega-3 yağ asitlerinin anti-inflamatuvar etkilerine, G-protein-bağlı reseptör 120'ye bağlanma ve Nod benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3) inflamatuvar aktivitesinin inhibisyonu aracılık ediyor gibi görünmektedir (78, 79).

Tam tahıllı yiyeceklerde ve sızma zeytin yağında bulunan çeşitli fitokimyasallar anti-inflamatuvar ve antioksidan etkilere sahiptir (80). Örneğin; tam tahılların ruşeymi, sineklerde, nematodlarda, kemirgenlerde ve insan hücrelerinde kronolojik yaşam süresini uzattığı gösterilen spermidin adı verilen bir poliamin içerir. Spermidinin, oksidatif strese karşı daha yüksek dirençle sonuçlanan histon asetiltransferazları inhibe ettiği, otofajiyi arttırdığı ve ayrıca yaşlanma sırasında subklinik inflamasyonu ve hücre nekrozu oranlarını önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir (81).

Bunlara ek olarak; yaklaşık 7 yemek kaşığı zeytin yağı her ikisi de güçlü antioksidanlar olan 25 mg  $\alpha$ -tokoferol ve 1-2 mg karotenoid, ayrıca 20-500 mg oleuropein ve 98-185 mg fitosterol içermektedir. (80). Bu dozlar, tek başına güçlü bir anti-inflamatuvar etki uygulamak için yeterli değildir, ancak trombosit agregasyonuna ve koroner tromboza karşı koruma sağlamak için yeterince yüksek olabilir (5).

### **2.2.3 Metabolik sağlığı etkileyen metabolitlerin bağırsak mikrobiyota aracılı üretimi**

Diyet bağırsak mikrobiyotası biyolojisinde temel etkiye sahiptir (82). Biriken metagenomik veriler, spesifik besinlerin, özellikle protein ve çözünmeyen liflerin, bağırsak mikrobiyota yapısı, işlevi ve bağışıklık fonksiyonunu ve çoklu metabolik ve inflamatuvar yolları modüle eden metabolitlerin salgılanması üzerinde etkileri olduğunu göstermektedir (83-85). Örneğin; kırmızı et, yumurta ve peynirde bol miktarda bulunan kolin ve L-karnitin geleneksel Akdeniz diyetinde tipik bir Batı diyetine göre %50'den daha az bulunmaktadır. Son zamanlarda, diyet kolin ve L-karnitinden TMAO bağırsak mikrobiyal üretiminin, geleneksel kardiyometabolik risk faktörlerinden bağımsız olarak hem farelerde hem de insanlarda kardiyovasküler hastalık geliştirme riskini arttırdığı gösterilmiştir (86). Yüksek TMAO seviyesi, hem kemirgenlerde hem de insanlarda çoklu agonistlere karşı trombosit aşırı duyarlılığını artırarak vasküler inflamasyonu ve doğrudan protrombotik etkiyi indükleyebilir, obezite ve tip 2 diyabetin patogenezinde rol oynayabilir (87, 88).

Akdeniz diyetinin bir diğer önemli özelliği, çok yüksek lif içeriği ve biyoyararlanımıdır ve özellikle çözünmeyen lif normal bir Batı diyetinden 2 kat daha fazladır (Batı diyetinde 14 g/gün, Akdeniz diyetinde 30 g/gün). Kemirgenlerde ve insanlarda diyetle yüksek lif alımının bağırsak modifikasyonu sağladığı, Firmicutes azalışı ve asetat, propionat ve bütirat içeren kısa zincirli yağ asidi üretimini artıran Bacteroidetes (özellikle *Bacteroides acidifaciens*) artışı sağladığı gösterilmiştir. Deneysel hayvan verileri, diyet lifinden bu kısa zincirli yağ asitlerinin bağırsak

mikrobiyal üretiminin çeşitli inflamatuvar, otoimmün ve alerjik hastalıkların gelişimini baskılayabildiğini göstermektedir (89).

Yakın zamanda yapılan randomize kontrollü bir klinik çalışmada; obez bireylere Akdeniz diyeti verilmiş ve 2 yıl takip edilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının yeniden şekillendiği; sakkarolitik aktivite ve karbonhidratlardan kısa zincirli yağ asidi metabolize etme kapasitesi ile bilinen *Bacteroides*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Parabacteroides distasonis* ve *Faecalibacterium prausnitzii* gibi bakteri çeşitlerinin arttığı bulunmuştur (90). Başka bir çalışmada, Akdeniz diyetine yüksek düzeyde bağlılık, *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* zenginleşmesi ve fekal kısa zincirli yağ asidi seviyelerinde bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık; Akdeniz diyetine bağlılığın düşük olması artan *L-Ruminococcus* ve *Streptococcus* bakterileri ve daha yüksek idrar TMAO konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur (91).

#### 2.2.4 Diğer olası etki mekanizmaları

Malnütrisyon olmaksızın kalori kısıtlamasının kemirgenlerde ve maymunlarda kanserin önlenmesinde son derece etkili olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda kalori kısıtlamasının ise çok sayıda yaygın kanserin patogenezinde ve yaşlanmanın biyolojisinde yer alan çeşitli metabolik ve hormonal faktörlerin önemli ölçüde azalmasına neden olduğu düşünülmektedir (92). Akdeniz diyetine uymak kişinin kalori saymasını ve kasıtlı olarak enerji alımını azaltmasını gerektirmese de, randomize klinik çalışmalardan elde edilen veriler, Batı diyet modeline özgü rafine ve işlenmiş (yüksek glisemik indeksli) yiyecekler yerine minimal işlenmiş bitkisel yiyecekler tercih edilmesinin ağırlık kaybı sağladığını düşündürmektedir (93). Akdeniz diyetinde bulunan yüksek miktarda dirençli nişasta ve oligosakkaritlerin bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitlerinin, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) ve peptit-YY (PYY) gibi bağırsak hormonlarının artan üretimi yoluyla mide boşalmasını engelleyerek tokluğu indükleyebileceği varsayılmıştır (94).

Akdeniz diyetinin olası etki mekanizmalarından biri de protein kalitesi üzerinden olabilir. Hayvansal ve bitkisel protein oranlarının farklı olması nedeniyle, bazı esansiyel amino asitlerin içeriği Batı ve Akdeniz diyeti arasında çok farklıdır. Örneğin, geleneksel Akdeniz diyetinde diyetle metiyonin alımı ortalama olarak %40 daha düşüktür. Bu önemlidir, çünkü sığırcılar ve fareler dahil olmak üzere çoklu model organizmalarda, diyet metiyonin kısıtlamasının sürekli olarak ortalama ve maksimum yaşam süresini uzattığı ve özellikle kanser olmak üzere birçok kronik hastalığa karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (95). Sadece metiyonin değil, aynı zamanda lösin, izölösün, valin ve triptofan gibi diğer esansiyel amino asitlerin alımı da geleneksel Akdeniz diyetinde et, yumurta ve süt açısından zengin Batı diyetine göre %20 ile %30 arasında daha düşüktür. İlginç bir şekilde, şimdiki kadarki veriler dallı zincirli amino asitler olan lösin, izölösün ve valinin insülin duyarlılığını modüle etmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Dallı zincirli amino asitlerin dolaşımdaki konsantrasyonları, insüline dirençli insanlarda ve kemirgenlerde yükselir ve yüksek miktarda lösin, izölösün, valin tüketimi, üç büyük prospektif kohort çalışmasında tip 2 diyabet riskinin %11-13 oranında artmasıyla ilişkili bulunmuştur (96). Buna karşılık, yakın tarihli bir kemirgen çalışmasından elde edilen veriler, dallı zincirli amino asitlerin diyet alımının seçici olarak azaltılmasının glikoz toleransını,  $\beta$  hücre metabolik stresini ve vücut kompozisyonunu önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir (97).

### **2.3 Akdeniz Diyetine Uyumun Değerlendirilmesi**

Akdeniz diyetinin sağlık üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılmasına yönelik zorluklardan birisi bireysel düzeyde uyumu doğru bir şekilde ölçecek araçların olmamasıdır. Diyete bağlılığı derecelendirmek için tasarlanmış anketler, genellikle, daha sonra bir puana veya yarı nicel bir ölçüye dönüştürülen sıklık ve porsiyon büyüklüğü hakkında bilgi almak adına hazırlanan sorulardan oluşmaktadır (98). Trichopoulou ve diğerleri, tarafından 1995 yılında önerilen (99) ve daha sonra 2003 yılında revize edilen (6) Akdeniz diyetine bağlılık ölçeğinden bu yana, PREDIMED çalışmasında doğrulanan "Akdeniz Diyetine Bağlılık Ölçeği (MEDAS)" ölçeği

geliştirilmiştir (25). Ayrıca; 2018 yılında ‘‘Akdeniz Diyetine Bağlılık ve Öz Yeterlik Ölçeği (SESAMED)’’ (100), Medi-lite ölçeği (51), çocuk ve adölesanlarda kullanılan Akdeniz Diyeti Kalite İndeksi (KIDMED) (101) gibi farklı ölçekler bulunmaktadır.

## 2.4 Trimetilamin N-Oksit (TMAO)

Trimetilamin N-oksit (TMAO), bağırsak mikrobiyal metabolizması yoluyla kolin, betain ve karnitinden üretilen bir moleküldür. Plazma TMAO düzeyi; diyet, bağırsak florası, çeşitli ilaç kullanımları ve karaciğer flavin monooksijenaz aktivitesi dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (102). Birçok çalışma TMAO düzeyi ile çeşitli hastalıkların gelişmesi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu hastalıklar; ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik inme, atrial fibrilasyon, kalp yetmezliği, akut miyokart enfarktüs, kronik böbrek hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyorenal bozukluklar, diyabet, metabolik sendrom, mide ve kolon kanserleri ve nörolojik hastalıklar olarak sıralanabilir (103). Yapılan çalışmalar TMAO ve insan sağlığı ve hastalıkları arasında bir ilişki olabileceğini gösterse de mekanizmalar henüz netleşmemiştir ve TMAO'nun diyetle alımı ve metabolik yollarını anlamak hastalıkların oluşum süreçlerindeki rolünü anlamaya ve bu sayede terapötik yaklaşımlar belirlemeye yardımcı olacaktır (102).

### 2.4.1 TMAO metabolizması

TMAO; amin oksit sınıfına ait olan renksiz bir bileşiktir (104) ve bağırsak mikrobiyotasında trimetilamin (TMA) oksidasyonu ile oluşmaktadır. TMA; betain, L-karnitin,  $\gamma$ -bütirobetain, kolin ve kolin içeren diğer bileşiklerden türemektedir. Bu öncüller çeşitli enzimler aracılığı ile TMA'ya dönüşmektedir (105).

Kolin hayvansal kaynaklı yiyecekler başta olmak üzere birçok yiyecekte serbest kolin olarak veya çeşitli bileşiklerin (fosfatidilkolin, fosfokolin, sfingomyelin, vb.) bir parçası olarak bulunabilir. Kolin içeren ana bileşiklerden biri, lesitin olarak da

bilinen ve Fosfolipaz D enzimi tarafından koline dönüştürülebilir fosfatidilkolindir. Kolin, kolin kinaz tarafından lesitine dönüşebilir ve kolin lesitin dönüşümü çift yönlüdür. Kolin, kolin TMA liyaz enzimi aracılığı ile TMA'ya dönüştürülürken, çoğunlukla bitkilerde bulunan betain, bir elektron alıcısı olarak görev yaptığı indirgeme-oksidasyon reaksiyonunda betain redüktaz tarafından TMA'ya indirgenmektedir. Betain ayrıca betain homosistein metiltransferaz yolunda bir metil donörü olarak önemli bir rol oynamaktadır. Bunlara ek olarak; kolin iki enzimin (kolin dehidrojenaz ve betain aldehit dehidrojenaz) sıralı etkisiyle betaine dönüşebilmektedir. Kolin dışında, TMA'nın diğer ana öncüsü L-karnitindir. L-karnitin TMA'ya dönüştürülmesinden sorumlu ana enzim karnitin oksidoredüktazdır. Ayrıca; karnitin, kolin, betain ve  $\gamma$ -bütirotetainden karnitin TMA liyazı adı verilen bir enzimle TMA üretimi katalizlenebilmektedir. Diğer bir TMA kaynağı; mantar, bazı et ürünleri (esas olarak karaciğer ve böbrek) ve çeşitli fasulye türleri gibi bazı diyet kaynaklarından elde edilebilen biyojenik bir amin (bir histidin türevi) olan ergotioneindir. Ergotiyoneinin ergotiyonaz enzimi tarafından parçalanması TMA üretmektedir. Son olarak, TMAO ve TMA balık gibi bazı yiyeceklerde doğal bir şekilde bulunabilir. Alınan TMAO'nun yaklaşık %50'si değişmeden emilir ve daha sonra idrarla atılırken, kalanı TMAO redüktazın etkisiyle bağırsakta TMA'ya dönüştürülmektedir. TMA, bazı bağırsak mikroorganizmalarında bulunan TMA monooksijenazın etkisiyle tekrar TMAO'ya oksitlenebilir (102).

Bağırsakta alınan veya üretilen TMA'nın çoğu, pasif difüzyon ile hızla portal dolaşıma emilir ve daha sonra monooksijenazlar FMO3 ve FMO1 içeren hepatik flavin etkisiyle TMAO'ya oksitlenir. TMA ve TMAO oluşum yolları Şekil 2.4.'te gösterilmiştir. FMO1, karaciğerde FMO3'e göre on kat daha düşük spesifik aktiviteye sahiptir, bu nedenle FMO3, TMA-TMAO dönüşümünden sorumlu ana enzimdir (102). Beş üyesi olan FMO ailesinin en aktif formu FMO3; karaciğer dışında akciğer, adrenaller ve aorttan eksprese edilmektedir.



Menstrüasyon başlangıcında ve devamında trimetilaminüri nedeniyle TMAO düzeyi azalmaktadır (105).

İnsanlarda TMAO atılımı idrarla, terle ve nefesle gerçekleşmektedir. Bu nedenle; TMAO düzeyini etkileyen faktörlerden biri de böbrek ve akciğer fonksiyonlarının çalışması ve atılım kapasitesidir (108). Örneğin; TMAO küçük bir moleküldür (75.1 Da) ve böbrekler tarafından kolaylıkla filtre edilmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastaların dolaşımdaki TMAO konsantrasyonlarının böbrek fonksiyonu azaldıkça arttığı ve anormal derecede yüksek olan TMAO konsantrasyonlarının böbrek nakli sonrasında düzeldiği gösterilmiştir (109).

Diyet TMAO oluşumunda önemli bir rol oynar. Örneğin, *Brassicaceae* familyasında bulunan sebzelerin FMO3 aktivitesini azaltabileceği düşünülmektedir. Dahası, vejetaryenler omnivorlardan farklı bir bağırsak mikrobiyotasına sahiptir ve L-karnitinden TMA üretme yetenekleri daha azdır (110). TMA içeren bileşikler fosfotidilkolin, L-karnitin, betain kırmızı et, süt ürünleri, yumurta, balık, kümes hayvanlarında bol miktarda bulunmaktadır (111). TMAO veya öncüllerini içeren besinler kan ve idrar TMAO düzeylerini artırmaktadır (107). Diyetle alınan protein miktarı ile idrarla atılan TMAO arasında yüksek bir pozitif korelasyon olduğu düşünülmektedir (111). Ayrıca, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda uygulanan düşük proteinli diyet daha düşük plazma TMAO düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (113). Hem protein hem TMA öncülleri içeren veya TMAO kaynağı olan yiyeceklerin TMAO düzeyi üzerine etkileri üzerine çalışılan konulardan biridir. Plazma TMAO, kolin, betain konsantrasyonlarının ölçüldüğü, 18 yaş üzeri 271 bireyin katıldığı bir çalışmada; kırmızı et, yumurta, balık tüketimi TMAO düzeyi ile ilişkili bulunmazken süt ve diğer süt ürünlerinin tüketiminin TMAO düzeyini yükselttiği bulunmuştur (114). TMAO düzeyi ile yiyeceklerin ilişkisini araştıran kapsamlı bir derlemenin sonuçlarına göre (115);

**Balık:** Balık tüketimi ile TMAO düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen 15 çalışma değerlendirilmiş ve 13 çalışmada idrar veya plazma TMAO ve/veya TMA düzeyi ile balık tüketimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (116-128). Farklı balık türlerinin

TMAO ve/veya TMA üzerindeki ilişkisini araştıran 4 çalışma olmuş ve tuzlu su balıkları ile kabuk deniz ürünlerinin tatlı su balıklarına göre TMAO düzeyini yükselttiği bulunmuştur. (117, 121, 126, 127). Bir alışma pişirme yöntemlerini değerlendirmiş ve TMAO değerinin derin yağda kızartılmış balık tüketimi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (121).

**Yumurta:** Yumurta tüketimi ile artmış TMAO düzeyi arasındaki korelasyonu değerlendiren 17 çalışma incelenmiştir. Bu çalışmaların 6 tanesinde güçlü bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (76, 123, 127, 129-131). Pignanelli ve diğerleri, yumurta sarısı alımının plazma TMAO düzeyini önemli ölçüde etkilediğini bulmuştur (131). Yumurta sarısındaki fosfatidilkolin, bağırsak mikrobiyomunun etkisiyle, TMAO üretimini arttırabilir. Tang ve diğerleri, tarafından yapılan çalışmada; iki katı haşlanmış yumurta tüketimi sonrasındaki etkiler incelenmiş ve TMAO düzeyi en yüksek çeyrekte yer alan hastaların 3 yıllık miyokard enfarktüsü veya inme riskinde **2.5** kat artış olduğu sonucuna varılmıştır (76). Öte yandan; yumurta tüketiminin TMAO düzeyi üzerinde çok az etkisi olduğu veya hiç etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (114, 117, 132-134).

**Et:** Et tüketimi ile artmış TMAO düzeyi arasında olası bir korelasyondan bahseden 12 çalışma değerlendirilmiştir (114, 117-119, 121-124, 127, 128, 135, 136). Yedi çalışmada et tüketimi sonrası idrar veya plazma TMAO ve/veya TMA düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Çalışmalarda; kırmızı et, beyaz et, işlenmiş et gibi farklılıklar incelenmemiştir. Yu ve diğerleri, tarafından yapılan çalışmada TMAO ile derin yağda kızartılmış et arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (121). Plazma veya idrar TMAO düzeyi ile et tüketimi arasında herhangi bir ilişkinin gösterilmediği çalışmalar da mevcuttur (126, 128-130, 134).

**Süt rnleri:** Fermente ve fermente edilmemiş süt ürünleri tüketimi ile artan TMAO düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendiren sekiz çalışma incelenmiştir. İki makalede (114, 137) süt ürünleri tüketimi ile plazma TMAO konsantrasyonları arasında pozitif bir ilişki olduğunu gstemiştir. Fermente süt tüketiminde fermente

edilmemiş süt tüketimine oranla dolaşımda ve idrarda daha düşük düzey TMAO saptanmıştır (137).

### 2.4.3 Akdeniz diyetinin TMAO üzerine etkisi

Akdeniz diyeti, kronik hastalık risklerinin azalmasıyla ilişkilidir ve artan TMAO oluşumunun pro-inflamatuar etkileri ortadan kaldıracabileceği düşünülmektedir. Akdeniz diyetinin TMAO düzeyi üzerindeki etkisi belirsizliğini korusa da yapılan bazı çalışmalar TMAO düzeyinin düşürülmesine yardımcı olabileceğini göstermiştir (138). Filippis ve diğerleri, İtalya’da vegan, vejetaryen ve omnivorlardan oluşan bir grupta Akdeniz diyetine uyum ile idrar TMAO düzeyi arasında önemli bir ters korelasyon olduğunu göstermiştir (139). PREDIMED çalışmasının bir alt popülasyonunda, İspanyollar’da Akdeniz diyetinin düşük yağlı diyetle karşılaştırıldığında idrar TMAO düzeyini önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur (140). Kesitsel bir çalışmada; sızma zeytin yağı ile zenginleştirilmiş Akdeniz diyetine uyumun artmasıyla serum TMAO düzeyinin düştüğü gösterilmiştir (141). Diğer taraftan; Griffin ve diğerleri, artmış kolon kanseri riski artmış 115 sağlıklı katılımcıya diyet müdahalesinde bulunarak, TMAO düzeylerini ölçmüş ancak TMAO düzeyi veya TMAO’nun öncü bileşiklerinde önemli bir değişiklik gözlemlenmemişlerdir (138). Kühn ve diğerleri, sebze, meyve ve kabuklu yemişler gibi Akdeniz diyetinde öne çıkan yiyeceklerin yüksek tüketiminin, dolaşımdaki en düşük TMAO düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Akdeniz diyetinde daha düşük miktarlarda tüketilmesi önerilen kırmızı et, balık gibi hayvansal kaynaklı yiyeceklerin tüketiminin ise en yüksek TMAO düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (142). TMAO ile ilgili çalışmalar genellikle tek bir besine veya besin ögesine dayandırılmıştır. Ancak diyet çeşitli besinlerin kombinasyonudur ve bu nedenle diyetlerin etkisini araştırmak daha karmaşıktır. Sınırlı sayıda insan çalışması; hayvansal proteinler, hayvansal yağlar ve basit karbonhidratlar açısından yüksek ve lif ve rafine edilmemiş karbonhidratlar açısından düşük diyet modellerinin mikrobiyota çeşitliliğinin azalması, istenmeyen bakterilerin ve TMAO’yu da içeren

toksik metabolitlerin göreceli bolluğunun artması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (143).

#### **2.4.4 TMAO ve hastalıklar**

İnsanlarda, TMAO başlangıçta sadece kolin metabolizmasının atık bir ürünü olarak düşünülmüştür. Daha sonra ise bu molekülün biyolojik olarak aktif olduğu, hem lipit hem de glukoz homeostazının modülasyonunda etkin olabileceği ve bu nedenlerle ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalıkları, diyabet dahil olmak üzere birçok kronik hastalığı şiddetlendirebileceği düşünülmektedir (144).

##### **2.4.4.1 Kardiyovasküler hastalıklar**

Dolaşımdaki TMAO düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riski ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin artışı arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (145, 146).

Başlangıçta spesifik olmayan bir metabolik etkiye sahip atık bir ürün olarak tanımlanan TMAO daha sonra olumsuz kardiyovasküler olayların artışıyla ilişkili bulunmuştur. TMAO ile ilişkili olduğu düşünülen kardiyovasküler olaylar; endotel disfonksiyon (144), akut kalp yetmezliği (147), köpük hücre oluşumu (4), enfarktüsli koroner arterler (148), ters kolesterol aktarımının azalması (110), inflamasyonun aktivasyonu (149, 150) ve vasküler yaşlanma (151) olarak sıralanabilir. Kanıtlara rağmen, TMAO'nun gerçek mediyatör mü yoksa hastalığın ilerlemesinde sadece bir seyirci mi olduğu konusunda hala sorular vardır (6). Bazı raporlarda TMAO'nun bir allosterik değiştirici olabileceği ve protein stabilitesi sağlayabileceği veya bir reseptör ile doğrudan etkileşime girebileceği gösterilmektedir (3).

Bir dizi çalışma; plazma TMAO düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ile korele olduğunu göstermektedir. Kesitsel bir çalışmada; koroner kalp hastalığı olan kişilerde plazma TMAO düzeylerinin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (152). İskemik inme geçirmiş olan 593 hastayı kapsayan prospektif bir çalışmada; yüksek TMAO düzeylerinin sonraki kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (153). PREDIMED çalışmasında da yüksek TMAO düzeyi ile artmış kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (154).

TMAO'nun pro-aterojenik özelliği nedeniyle; kolesterol ve sterol metabolizmasını olumsuz etkileyebileceği, makrofajlarda kolesterol birikimini arttırabileceği, trombosit aktivasyonunu tetikleyebileceği düşünülmektedir (155).

Ateroskleroz ve aterosklerozun sonucunda ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıkların insan sağlığını ciddi bir biçimde tehdit etmesi bu konuda birçok çalışma yapılmasına ve son zamanlarda çalışmaların ateroskleroz ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin araştırılmasına odaklanmasıyla sonuçlanmıştır. Ateroskleroz oluşumunda görülen temel değişiklik köpük hücre oluşumudur ve köpük hücre oluşumu oksidatif stres ve inflamasyonu arttırmaktadır. Köpük hücre oluşumunda görevli olan çöpçü reseptör CD36 ve çöpçü reseptör sınıf B tip 1 (SR-A1) TMAO ile artmaktadır. TMAO'nun bir diğer etkisinin nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) sinyallerini aktive etmek olduğu ve bunun da inflamatuvar sitokinler, adezyon molekülleri, kemokinleri içeren proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu arttırmakla sonuçlandığı düşünülmektedir. Bunlara ek olarak; nod benzeri reseptör proteini 3 (NLRP3) aktivasyonunda, interlökin-6 (IL-6), siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi inflamatuvar proteinlerin uyarılmasında TMAO'nun rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (156).

#### **2.4.4.2 Böbrek hastalıkları**

TMAO ve böbrek hastalıkları arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar iki farklı temele dayanmaktadır. Birincisi; böbrek hastalığına yakalanma riski yüksek olan

kişilerin yüksek TMAO düzeyine sahip olması, ikincisi ise dışarıdan TMAO verilen farelerde böbrek hastalığı gelişmesi olarak açıklanabilir (105). Bozulmuş böbrek fonksiyonlarına sahip olan kişilerin plazma TMAO düzeyinin yüksek olduğu bulunmuştur (157, 158). Serum TMAO konsantrasyonu, glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ile ters orantılı ve diyaliz alan hastalarda belirgin şekilde daha yüksek olarak gösterilmiştir (159). Yüksek TMAO düzeyi böbrek hastalığına bağlı mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada; 521 stabil böbrek hastası incelenmiş ve açlık plazma TMAO düzeyi ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (158). Bazı çalışmalar ise; böbrek hastalığına veya tüm nedenlere bağlı mortalite ile TMAO düzeyi arasında herhangi bir ilişki bildirmemiştir. Örneğin, hemodiyaliz veya periton diyalizi gerektiren son dönem böbrek hastalığı olan 235 hastadan oluşan prospektif bir kohort çalışmasında; serum TMAO konsantrasyonları ile tüm nedenlere bağlı ölüm veya kardiyovasküler sonuçlar arasında hiçbir ilişki gözlenmemiştir (159).

Renal klirens, TMAO konsantrasyonlarının bir belirleyicisi olduğundan, TMAO böbrek hasarına neden olmasa bile böbrek fonksiyonu ve TMAO arasında korelasyon olması beklenmektedir. Mevcut fare çalışmaları da yüksek TMAO düzeyinin böbrek hasarına yol açabileceği hipotezini destekliyor görünmektedir ancak mekanizmaların netleşmesi ve bir nedensellik ilişkisi kurulabilmesi için daha fazla insan çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır (105).

#### **2.4.4.3 Tip 2 diyabet**

Yapılan son çalışmalar; bağırsak disbiyozisi ile insülin direnci ve tip 2 diyabet arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (86). Bağırsak metabolitlerin biri olan TMAO ve diyabet ilişkisine yoğunlaşan çalışmalar; diyabetik db/db farelerinin, diyabetik olmayan db/L farelerine göre yaklaşık 10 kat daha yüksek TMAO düzeyine sahip olduğu bildirmiştir. Diyetle TMAO alımının artışının, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde bozulmuş glukoz toleransını olumsuz etkilediği, hepatik insülin sinyal transdüksiyonunu engellediği ve yağ dokusu inflamasyonunu tetiklediği

gösterilmiştir. Bu çalışmalar; bozulmuş glukoz toleransının yüksek TMAO düzeyi ile ilişkili olduğu sonucuna bağlanabilir (160). Kapsamlı bir meta analiz çalışmasında (161); 12 çalışmadan 15,051 kişi incelenmiş ve dolaşımdaki yüksek TMAO düzeyinin artan diyabet prevalansı ile ilişkili olduğu, daha yüksek TMAO düzeyine sahip kişilerin daha düşük TMAO düzeyine sahip olan kişilere göre diyabetik olma riskinin yaklaşık %50 daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada; TMAO düzeyi ile diyabet arasında doza bağımlı doğrudan bir ilişki olduğu, diyabet prevalansının plazma TMAO düzeyindeki her 5  $\mu\text{mol L}^{-1}$  artış başına %54 ve serum TMAO düzeyindeki her 5  $\mu\text{mol L}^{-1}$  artış başına %13 arttığı sonucuna varılmıştır. Yüksek TMAO düzeyi diyabet için bir risk faktörü gibi görünmektedir ancak potansiyel ilişkinin altında yatan mekanizmalar için daha fazla araştırma yapılmasını gerekmektedir.

#### 2.4.5 Bakterilerle TMA oluşumu

TMAO, TMA'dan oluşmaktadır ve TMA da diyetle kolin, kolin içeren bileşikler, betain, L-karnitin alımı veya bağırsaktan geri dönüşümü ile oluşmaktadır. Bu bileşiklerin TMA'ya dönüştürülmesi için bağırsak mikrobiyotasının gerekli olduğu bilinmektedir çünkü gnotobiyotik fareler TMA üretmez (162, 163) ve standart farelerin antibiyotik tedavisi TMA oluşumunu azaltır (162). Ayrıca; sıçanlarda ve insanlar yapılan bazı çalışmalar da Ciprofloxacin, Vancomycin veya Metronidazole gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımıyla TMA ve TMAO üretimi neredeyse tamamen baskılamaktadır. Bununla birlikte antibiyotiklerin kesilmesinden bir ay sonra TMAO düzeyinin önceki haline döndüğü gösterilmiştir. Gnotobiyotik farelerin kolin dönüştürücü bakterilerle kolonizasyonu sadece çekal TMA üretimini arttırmakla kalmaz, aynı zamanda serum kolin konsantrasyonunu da düşürür (163). TMA üretiminin çoğu çekum ve kolonda oluşsa da oral flora (*Streptococcus sanguis*) da kolinden TMA oluşturabilir (164). Bazı araştırmalar, Cut kümesinde bulunan CutC ve CutD genlerinin, kolini TMA'ya dönüştürmek için *Desulfovibrio alaskensis* ve *Desulfovibrio desulfuricans* için vazgeçilmez olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca *Acinetobacter* ve *Serratia* cinsi bazı bakterilerde, CntA ve

CntB genleri, L-karnitini TMA'ya dönüştürmek için gerekli olan oksidoredüktaz enziminin iki alt birimini kodlamaktadır (165). Öte yandan, YeaW/YeaX, kolin, betain, karnitin ve GBB için substrat karışıklığı olan bazı oksijenaz ve oksidoredüktaz enzimlerini kodlayan başka bir gen çiftidir. Bu genler, CntA/CntB ve YeaW/YeaX gen çiftlerinin ortolog ve homologlarına ek olarak, bağırsakta bulunan çok çeşitli bakterilerde bulunabilir. Bu bakterilerden bazıları *Gammaproteobacteria*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia* ve *Shigella*, *Betaproteobacteria (Achromobacter)*, *Firmicutes (Sporosarcina)* ve *Actinobacteria* olarak sıralanmaktadır. Öte yandan; *Bacteroidetes* cinsine ait bakterilerin diyet bileşiklerinden TMA üretmediği görülmüştür (166).



### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Araştırmanın Amacı ve Hipotezleri

Bu araştırma; yetişkinlerde Akdeniz diyetine bağlılık ve kan TMAO düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçlamıştır.

Hipotezler;

1. MEDAS ölçeğine göre Akdeniz diyetine bağlılığı düşük olan bireylerin kan TMAO düzeyi, Akdeniz diyetine kabul edilebilir ve/veya sıkı bağlılığı olan bireylere kıyasla daha yüksektir.
2. MEDAS ölçeğine göre Akdeniz diyetine bağlılığı düşük olarak saptanan bireylere Akdeniz diyeti müdahalesi yapılması kan TMAO düzeyini düşürür.

#### 3.2 Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Araştırma kontrol grubu olmayan diyet müdahaleli klinik çalışma olarak planlanmıştır. Çalışma 3 ay (Haziran-Ağustos 2021) boyunca Acıbadem Fulya Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran 19-65 yaş arası yetişkin, sağlıklı, beden kütle indeksi normal aralıkta ( $18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$ ) ve fazla kilolu aralıkta ( $24.9-29.9 \text{ kg/m}^2$ ) olan gönüllülerle yürütülmüştür. Kadınlar için post menopoz döneminde olanlar ve 3 ay ve daha uzun süreli amenore olanlar, hem kadın hem erkekler için son iki ay içerisinde probiyotik ve antibiyotik kullananlar, vegan-vegetaryen gibi spesifik beslenme düzenine sahip olanlar, vitamin/mineral veya antioksidan desteği alanlar, non-steroid, diüretik veya laksatif kullananlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

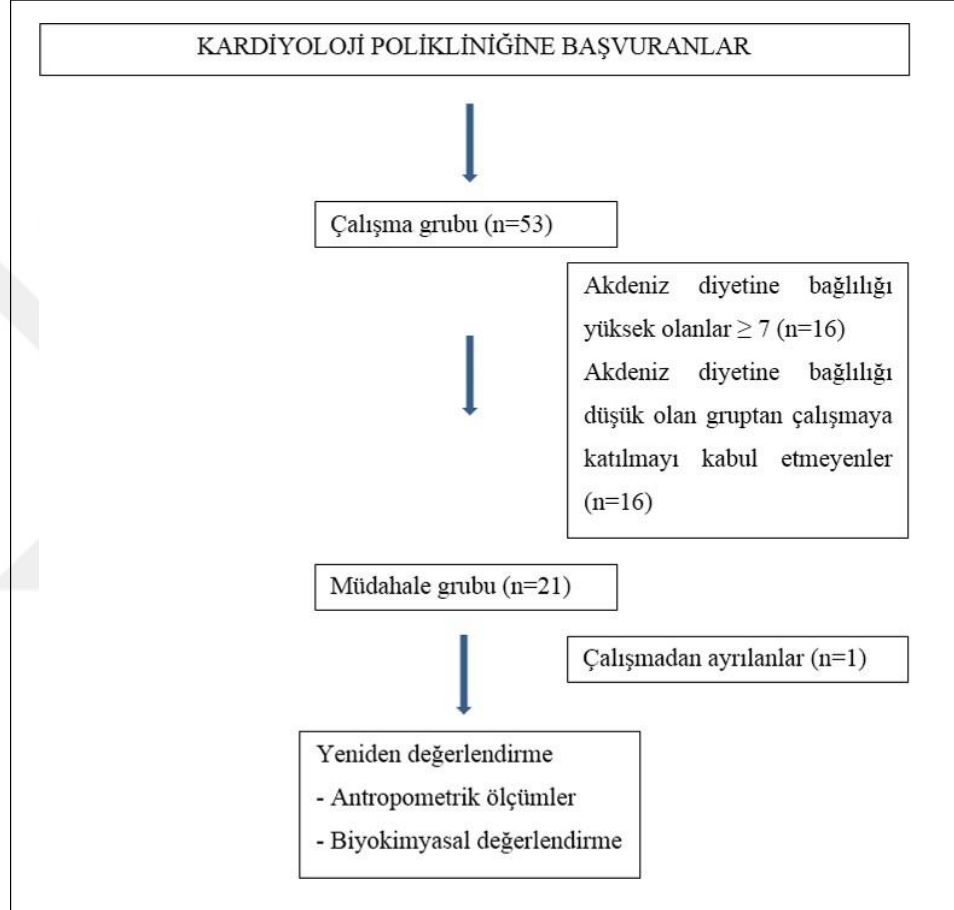
Katılımcılardan araştırmaya gönüllü katıldıklarına dair onam formu alınmıştır (EK 1). Araştırmanın yürütülmesi için Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Değerlendirme Kurulu tarafından 2019/5 sayılı, 2019-5/13 karar numarası ve 07.03.2019 tarihli etik kurul onayı alınmıştır (EK 2).

### 3.3 Araştırmanın Genel Planı

Araştırmaya katılan tüm bireyler hekim tarafından değerlendirilmiştir. Katılımcılardan açlık kan şekeri, toplam kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit, ALT, AST ve kan TMAO düzeyi için kan örneği alınmıştır. Kan örnekleri 3 tüp olarak alınmış, bir tüp kan ile açlık kan şekeri, bir tüp kan ile toplam kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit, ALT, AST ve bir tüp kan ile TMAO çalışılmıştır. TMAO dışındaki biyokimyasal parametreler Acıbadem Sağlık Grubu laboratuvarı olan Labmed'de TMAO düzeyi ise Opakgen Laboratuvarı'nda çalışılmak üzere uygun koşullar sağlanarak (-20°C) muhafaza edilmiştir. Katılımcılara demografik özellik anketi, besin tüketim sıklığı anketi ve MEDAS uygulanmış ve katılımcılardan 7 günlük besin tüketim kaydı alınmıştır. Katılımcılar kan örneği vermek için hastaneye geldiklerinde araştırmacı tarafından ağırlık, boy uzunluğu, yağ kütlesi ve yüzdesi, kas kütlesi ve yüzdesi, su kütlesi ve yüzdesi, bel çevresi ve kalça çevresini içeren antropometrik ölçümler alınmıştır. Vücut analizi için Tanita MC-780MA kullanılmıştır. Katılımcılar MEDAS skorlamasına göre değerlendirilerek Akdeniz diyetine bağlılığı düşük olan gruba Akdeniz diyeti planlanarak, 4 hafta boyunca takip edilmiştir.

Üç ay boyunca kardioloji polikliniğine başvuran kişilerden 53 kişi araştırmaya katılmak için gönüllü olmuştur. MEDAS ölçeğine göre Akdeniz diyetine bağlılığı düşük olan 37 kişi belirlenmiştir. Bu kişilere çalışmanın diyet aşaması hakkında bilgi verilmiş ve 21 kişi Akdeniz diyeti müdahalesi programına katılmayı kabul etmiştir. Bu aşamada 1 kişi programa devam etmemiş ve Akdeniz diyeti programı 20 kişi ile sonlandırılmıştır. Çalışmanın akış şeması Şekil 3'te gösterilmiştir. Müdahale grubuna Akdeniz diyeti hakkında yüz yüze eğitim verilmiş, bireylerin günlük enerji ihtiyacına göre bir haftalık örnek Akdeniz diyeti (EK 3) planlanmış, Akdeniz diyeti hakkında bilgilendirme broşürü (EK 4) hazırlanarak kendilerine iletilmiştir. Planlanan haftalık Akdeniz diyeti programı için bireylerin enerji ihtiyacı hesaplanmasında Harris-Benedict formülü kullanılmış ve haftalık program Akdeniz piramidi (11) baz alınarak hazırlanmıştır. Diyetler hazırlanırken ağırlık kaybı hedeflenmemiştir. Bir ay boyunca hastalardan besin tüketim kaydı alınmıştır. Besin tüketimleri gün sonunda çevrim içi

iletişim uygulaması üzerinden alınarak takip edilmiştir. Haftalık değerlendirmeler yapılarak gerekliyse değişiklikler ve yönlendirmeler yapılmıştır. Bir ay sonunda katılımcılar yeniden hastaneye çağırılarak kan örneği ve araştırmacı tarafından antropometrik ölçümler alınmıştır. Kan örnekleri ilk aşamada alındığı gibi 3 tüp şeklinde alınmış ve muhafaza edilmiştir.



Şekil 3. Çalışmanın akış şeması

### 3.4 Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

#### 3.4.1 Kişisel özellikler

Katılımcılarla tanımlayıcı bilgileri, genel sağlık bilgilerini ve temel beslenme alışkanlıklarını sorgulayan 24 soruluk bir demografik veri toplama formu yüz yüze görüşme tekniği ile doldurulmuştur (EK 5).

#### 3.4.2 Antropometrik ölçümler

Araştırmaya katılan bireylerin aç karnına hafif giysi ile vücut ağırlığı ve boy ölçümleri standartlara uygun olarak ölçüldükten sonra biyoelektrik impedans analiz (BIA) yöntemi kullanılarak yapılan vücut bileşim analizleri ile vücut ağırlığı (kg), yağsız vücut kütlesi (kg) ve yüzdesi, vücut su miktarı (lt) ve yüzdesi, bazal metabolizma hızı (kcal) ve BKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) saptanmıştır. BIA ölçümünde Tanita MC-780MA cihazı kullanılmıştır.

BIA ölçümü için aşağıdaki standartlara uyulmuştur:

- 24 saat öncesinde ağır fiziksel aktivite yapılmamalı,
- En az 2 saat önce yemek yenmiş olunmalı,
- Analiz öncesi su içilmemiş olunmalı,
- Mesane boş olmalı,
- Testten 4 saat önce çay, kahve, kola içilmemesine dikkat edilmeli.

Bireylerin boy uzunluğu ölçümü; ayaklar yan yana ve baş Frankfurt düzleminde olacak şekilde Seca marka boy ölçer ile ölçülmüştür. Bel çevresi ölçümü birey ayakta yan iliak çıkıntılar ile en alt kaburganın orta noktasından geçen çevre mezura ile ölçülmüştür. Kalça çevresi; bireyin yan tarafında durularak, en yüksek noktadan ölçülmüş ve bel/kalça oranı hesaplanarak, not edilmiştir (167).

### 3.4.3 Beslenme alışkanlıkları ve besin tüketim kaydı

Bireylerin beslenme alışkanlıkları; demografik anket içerisindeki temel beslenme alışkanlıkları soruları, besin tüketim sıklığı anketi (EK 6) ve 7 günlük besin tüketim kaydı (EK 7) ile belirlenmiştir. Bireylerin günlük olarak tükettikleri besinlerin değerlendirilmesinde Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu'' kullanılmıştır (168). Yemeklerin içerisine giren besinlerin miktarının belirlenmesinde standart yemek tarifleri kullanılmıştır (169, 170). Yedi günlük besin tüketim kaydı ve besin tüketim sıklığı anketleri "Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS) 7.2" programı kullanılarak analiz edilmiştir (171).

### 3.4.4 Akdeniz diyetine bağlılığın değerlendirilmesi

Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği (Mediterranean Diet Adherence Screener) 14 sorudan oluşan bir ölçektir. Ölçekte hastaların yemeklerde kullandıkları margarin, tereyağı, zeytinyağı gibi yağlar, günlük tüketilen zeytinyağı miktarı, meyve ve sebze porsiyonları, kırmızı et tüketimi, haftalık olarak tüketilen şarap, baklagil, balık-deniz ürünleri, kuruyemiş, pasta, zeytinyağlı domates sosu tüketimi ve beyaz et – kırmızı et tüketim oranları sorgulanmaktadır. Tüketim miktarına göre sorulan her soru için ölçütler belirlenmiştir ve bunlara göre 1 ya da 0 puan alınmakta olup, toplam puanın hesaplaması yapılmaktadır. Toplam puanın 7 ve üzerinde olması bireyin Akdeniz diyetine kabul edilebilir derece bağlılığı olduğunu, 9 ve üzerinde olması ise bireyin Akdeniz diyetine sıkı bağlılığı olduğunu göstermektedir (172). Pehlivanoğlu ve diğerleri, MEDAS ölçeğini Türkçe'ye uyarlayarak, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını yapmıştır (173). Katılımcılara ilk gelişlerinde MEDAS ölçeği uygulanmış ve Akdeniz diyetine bağlılık değerlendirmesi yapılmıştır (EK 8).

### 3.4.5 Biyokimyasal bulgular

Katılımcılardan en az 8 saat açlık sonrası 3 tüp kan örneği alınmış ve bir tüp kan ile TMAO analizi diğer 2 tüp kan ile açlık kan şekeri, toplam kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit, ALT, AST çalışılmıştır.

Kan TMAO analizi dışındaki biyokimyasal parametreler Labmed laboratuvarında çalışılmıştır. Biyokimyasal verilere ilişkin referans değerler Ek 9'da verilmiştir. Kan TMAO analizi için Opakgen Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Dış Tic. Ltd. Şti. (Firma ile iletişime geçildiğinde firma ismi Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Dış Tic. Ltd. Şti. idi, süreç içerisinde isim değişikliği olmuştur.) aracılığı ile BT LAB – Human Trimethylamin-N-Oxide ELISA kit getirtilmiş ve aynı firmanın araştırma laboratuvarında analizler yapılmıştır.

### 3.4.6 Verilerin değerlendirilmesi

Günlük olarak alınan enerji ve besin öğeleri “Beslenme Bilgi Sistemi (BEBİS) 7.2” programı kullanılarak analiz edilmiştir (171).

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.-75. çeyreklik), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verilmiştir. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. İki bağımlı grup arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için Bağımlı gruplarda t testi, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Wilcoxon Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler de Pearson Ki-Kare ve Fischer Exact testi ile belirlenmiştir. İki nümerik değişkenin arasındaki ilişki için

Korelasyon Analizi kullanılmıştır.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edilmiştir.



## 4 BULGULAR

### 4.1 Katılımcılara İlişkin Genel Özellikler

#### 4.1.1 Demografik özellikler

Çalışmaya katılan bireylerin cinsiyete göre yaş, medeni durum ve eğitim durumlarının dağılımları Tablo 1’de gösterilmiştir. Kadınların yaş ortalaması 41,00±8,40 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 36,13±8,86 yıl olarak belirlenmiştir. Grubun yaş ortalaması 38,89±8,86 yıl şeklindedir. Medeni durumlarına bakıldığında; katılımcıların %43,4’ünün bekar, %56,6’sının evli olduğu görülmektedir. Erkeklerin %65,2’si, kadınların %50’si evlidir. Eğitim durumlarına bakıldığında; kadınların %6,7’sinin ilkokul, %13,3’ünün lise, %80’inin üniversite mezunu olduğu, erkeklerin %21,7’sinin lise, %78,3’ünün üniversite mezunu olduğu saptanmıştır.

Tablo 1. Demografik özelliklerin dağılımı

Demografik Özellikler	Kadın (n=30)		Erkek (n=23)		Toplam (n=53)	
Yaş (X±SS)	41,00±8,40		36,13±8,86		38,89±8,86	
	S	%	S	%	S	%
<b>Medeni Durum</b>						
Bekar	15	50	8	34,8	23	43,4
Evli	15	50	15	65,2	30	56,6
<b>Eğitim Durumu</b>						
İlkokul	2	6,7	-	-	2	3,8
Lise	4	13,3	5	21,7	9	17,0
Üniversite ve üzeri	24	80,0	18	78,3	42	79,2

S: Sayı, %: Sütun yüzdesi, X±SS: ortalama±standart sapma

#### 4.1.2 Genel sağlık bilgileri

Katılımcıların hastalık durumu ve ilaç kullanımı Tablo 2’de verilmiştir. Katılımcıların %30,2 hastalığa sahip olduğunu söylerken, %69,8’inin herhangi bir

hastalığı yoktur. Hastalığı olduğunu söyleyenler bireylerin %25'i tiroid hastalığına, %25'i hipertansiyon ve/veya kalp hastalığına, %18,8'i mide rahatsızlığına, %12,5'i insülin direnci veya diyabete sahiptir. Görülen diğer hastalıklar %6,3 oranı ile yüksek kolesterol, polikistik over ve deri hastalıkları olarak raporlanmıştır. Katılımcıların %92,5'i herhangi bir ilaç kullanmazken %7,5'i ilaç kullanmaktadır. Kadınların %10'u, erkeklerin %4,3'ü ilaç kullanmaktadır.

Tablo 2. Genel sağlık bilgileri

Genel Sağlık Bilgileri	Kadın (n=30)		Erkek (n=23)		Toplam (n=53)	
	S	%	S	%	S	%
<b>Hastalık Durumu</b>						
Evet	11	36,7	5	21,7	16	30,2
Hayır	19	63,3	18	78,3	37	69,8
<b>Hastalıklar</b>						
İnsülin direnci, diyabet	2	18,2	-	-	2	12,5
Yüksek kolesterol	1	9,1	-	-	1	6,3
HT, Kalp hastalığı	2	18,2	2	40	4	25,0
Ülser, mide rahatsızlığı	1	9,1	2	40	3	18,8
Tiroit hastalıkları	4	36,3	-	-	4	25,0
Deri hastalıkları	-	-	1	20,0	1	6,3
Polikistik over	1	9,1	-	-	1	6,3
<b>İlaç Kullanımı</b>						
Evet	3	10,0	1	4,3	4	7,5
Hayır	27	90,0	22	95,7	49	92,5

S: Sayı, %: Sütun yüzdesi

#### 4.1.3 Genel alışkanlıklar

Katılımcıların alkol ve sigara kullanımı, kullandıkları alkol türü, fiziksel aktivite sıklığı ve çeşidi Tablo 3'te verilmiştir. Katılımcıların %50,9'u alkol kullanmakta, %49,1'i kullanmamaktadır. Kadınların %46,7'si, erkeklerin %56,5'i alkol kullanmaktadır. Kullanılan alkol türleri bira (%44,4), şarap (33,3), rakı, votka, cin (%22,2) olarak sıralanmaktadır. Katılımcıların %21,2'si sigara kullanırken, %78,8'i sigara kullanmadığını ifade etmiştir. Kadınların %20,7'si, erkeklerin %21,7'si sigara kullanmaktadır. Kadınların %33,3'i fiziksel aktivite yaptığını bildirirken, %66,7'si herhangi bir fiziksel aktivite yapmadığını söylemiştir. Erkeklerin %47,7'si fiziksel

aktivite yaparken, %52,2'si fiziksel aktivite yapmadığını ifade etmiştir. Toplam olarak değerlendirme yapıldığında; katılımcıların %39,6'sı fiziksel aktivite yaparken, %60,4'ü herhangi bir fiziksel aktivite yapmamaktadır. Katılımcıların %47,6'sı haftada 3 gün, %19'u haftada 4 gün, %14,3'ü haftada 2 gün, %14,3'ü her gün ve %4,8'i haftada 1 gün fiziksel aktivite yaptığını bildirmiştir. Yapılan fiziksel aktivite türleri; yürüyüş, koşu (%85,7), pilates, yoga (%9,5) şeklindedir. Erkeklerin %100'ü yürüyüş, koşu yaparken; kadınların %70'i yürüyüş, koşu, %20'si pilates, yoga ve %10'u hem yürüyüş ve koşu hem pilates ve yoga yapmaktadır.

Tablo 3. Genel alışkanlıklar

Genel Alışkanlıklar	Kadın (n=30)		Erkek (n=23)		Toplam (n=53)	
	S	%	S	%	S	%
<b>Alkol kullanımı</b>						
Evet	14	46,7	13	56,5	27	50,9
Hayır	16	53,3	10	43,5	26	49,1
<b>Sigara Kullanımı</b>						
Evet	6	20,7	5	21,7	11	21,2
Hayır	23	79,3	18	78,3	41	78,8
<b>Alkol Türü</b>						
Şarap	8	61,5	1	7,2	9	33,3
Bira	2	15,4	10	71,4	12	44,4
Rakı, Votka, Cin	3	23,1	3	21,4	6	22,2
<b>Fiziksel Aktivite</b>						
Evet	10	33,3	11	47,8	21	39,6
Hayır	20	66,7	12	52,2	32	60,4
<b>FA Sıklığı</b>						
Haftada 1	1	10	-	-	1	4,8
Haftada 2	2	20	1	9,1	3	14,3
Haftada 3	4	40	6	54,5	10	47,6
Haftada 4	1	10	3	27,3	4	19,0
Her gün	2	20	1	9,1	3	14,3
<b>FA Çeşit</b>						
Yürüyüş, Koşu	7	70	11	100,0	18	85,7
Pilates, Yoga	2	20	-	-	2	9,5
Yürüyüş, Koşu, Pilates, Yoga	1	10	-	-	1	4,8

S: Sayı, %: Sütun yüzdesi

#### 4.1.4 Antropometrik ölçümler

Katılımcıların antropometrik ölçümleri Tablo 4’te verilmiştir. Kadınların ağırlık ortalaması  $64,39\pm 9,83$  kg, erkeklerin ağırlık ortalaması  $77,24\pm 7,24$  kg şeklindedir ve toplam ağırlık ortalaması  $69,96\pm 10,84$  kg olarak saptanmıştır. Boy uzunluğu kadınlar için ortalama  $161,33\pm 5,60$  cm, erkekler için  $176,69\pm 7,71$  cm şeklindedir ve toplam boy uzunluğu ortalaması  $168\pm 10,09$  cm olarak belirlenmiştir. BKİ değerleri kadınlarda  $24,73\pm 3,51$  kg/m<sup>2</sup> ve erkeklerde  $24,83\pm 2,75$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Kadınların ortalama yağ, kas ve su yüzdesi sırasıyla  $26,52\pm 8,37$ ,  $70,52\pm 6,66$  ve  $49,83\pm 4,16$  olarak saptanmıştır. Erkeklerin ortalama yağ, kas ve su yüzdesi sırasıyla  $20,88\pm 9,48$ ,  $77,16\pm 4,36$  ve  $56,88\pm 3,20$  şeklindedir. Bel ve kalça çevresi ile bel/kalça oranı sırasıyla kadınlarda  $77,06\pm 10,12$  cm,  $97,06\pm 6,62$  cm ve  $0,78\pm 0,05$ ; erkeklerde  $87,91\pm 6,59$  cm  $98,56\pm 4,05$  cm ve  $0,88\pm 0,03$  olarak bulunmuştur.

Tablo 4. Antropometrik ölçümler

Antropometrik ölçümler	Kadın (n=30)	Erkek (n=23)	Toplam(n=53)
	X±SS	X±SS	X±SS
Ağırlık (kg)	64,39±9,83	77,24±7,24	69,96±10,84
Boy (cm)	161,33±5,60	176,69±7,71	168±10,09
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	24,73±3,51	24,83±2,75	24,77±3,17
Yağ Kütlesi (kg)	17,04±6,75	14,66±4,40	16±5,92
Yağ Yüzdesi (%)	26,52±8,37	20,88±9,48	24,07±9,22
Kas Kütlesi (kg)	53,75±8,98	59,44±4,82	50,56±10,79
Kas Yüzdesi (%)	70,52±6,66	77,16±4,36	73,40±6,62
Su (kg)	31,74±2,88	43,77±2,74	36,96±6,63
Su Yüzdesi (%)	49,83±4,16	56,88±3,20	52,89±5,14
Bel Çevresi (cm)	77,06±10,12	87,91±6,59	81,77±10,24
Kalça Çevresi (cm)	97,06±6,62	98,56±4,05	97,71±5,65
Bel Kalça Oranı	0,78±0,05	0,88±0,03	0,83±0,06

X±SS: ortalama±standart sapma

#### 4.1.5 Biyokimyasal parametreler

Katılımcıların biyokimyasal parametreleri Tablo 5’te verilmiştir. Kadınların açlık kan şekeri ortalama  $92,66\pm 7,06$ , erkeklerin  $93,04\pm 5,37$  mg/dL, toplam

kolesterol, HDL-K, LDL-K ve trigliserit düzeyleri sırasıyla kadınlarda; 211,63±38,3 mg/dL, 64,00±11,43 mg/dL, 128,90±31,26 mg/dL ve 87,66±34,91 mg/dL, erkeklerde; 210,60±36,78 mg/dL,, 51,17±11,89 mg/dL,, 138,30±27,77 mg/dL, ve 116,78±57,89 mg/dL olarak saptanmıştır. ALT ve AST değerleri sırasıyla ortalama kadınlarda 29,70±10,11 U/L ve 19,33±4,8 U/L, erkeklerde 41,39±15,79 U/L ve 19,78±4,07 U/L olarak bulunmuştur. TMAO düzeyleri; kadınlarda 16,95±5,62 µM, erkeklerde 21,96±13,35 µM ve toplam ortalama 19,12±9,96 µM şeklindedir.

Tablo 5. Biyokimyasal parametreler

Biyokimyasal parametreler	Kadın (n=30)	Erkek (n=23)	Toplam (n=53)
	X±SS	X±SS	X±SS
AKŞ (mg/dL)	92,66±7,06	93,04±5,37	82,83±6,32
Toplam Kolesterol (mg/dL)	211,63±38,31	210,60±36,78	211,18±37,30
HDL Kolesterol (mg/dL)	64,00±11,43	51,17±11,89	58,43±13,18
LDL Kolesterol (mg/dL)	128,90±31,26	138,30±27,77	132,98±29,89
Trigliserit (mg/dL)	87,66±34,91	116,78±57,89	100,30±48,06
ALT (U/L)	29,70±10,11	41,39±15,79	34,77±14,03
AST (U/L)	19,33±4,81	19,78±4,07	19,52±4,47
TMAO (µM)*	16,95±5,62	21,96±13,35	19,12±9,96
TMAO (µM)**	15,59 (13,13-17,64)	15,19 (14,00-26,53)	15,59 (13,41-19,34)

X±SS: ortalama±standart sapma. \*ortalama \*\*medyan

#### 4.1.6 Beslenme alışkanlıkları

##### 4.1.6.1 Öğün düzeni

Katılımcıların ana öğün sayısı, ara öğün sayısı, öğün atlama ve dışarıda yemek yeme alışkanlıkları sorgulanmıştır ve sonuçlar Tablo 6'da verilmiştir. Katılımcıların %47,2'si 2 ana öğün, %52,8'i 3 ana öğün yapmaktadır. Kadınların %66,7'si 2 ana öğün, %33,3'ü 3 ana öğün, erkeklerin %21,7'si 2 ana öğün, %78,3'ü 3 ana öğün yapmaktadır. Katılımcıların %60,5'i bir ara öğün, %36,8'i 2 ara öğün ve %2,6'sı 3 ara öğün yapmaktadır. Kadınların %61,9'u bir ara öğün, %33,3'ü 2 ara öğün, %4,8'i 3 ara öğün yaparken erkeklerin %58,8'i bir ara öğün, %41,2'si 2 ara öğün yapmaktadır. Katılımcıların %30,2'si her zaman, %58,5'i bazen öğün atladığını

bildirirken %11,3'ü hiç öğün atlamamaktadır. Katılımcıların %25,5'i kahvaltı, %68,1'i öğlen ve %6,4'ü akşam öğününü atlamaktadır. Öğün atlama nedenleri; %47,9 iştahsızlık, %27,1 zamansızlık, %14,6'sı alışkanlık olmaması ve %10,4'ü zayıflama amaçlı olarak sıralanmıştır. Kadınların %17,8'i zayıflamak için öğün atlarken, erkeklerde zayıflamak için öğün atlama alışkanlığı görülmemiştir. Katılımcıların dışarıda yemek yeme durumları sorgulandığında; %79,2'sinin dışarıda yemek yediği, %20,8'inin dışarıda yemek yemediği bulunmuştur. Dışarıda yenen öğünler; %59,5 akşam yemeği, %35,7 öğlen ve %4,8 kahvaltı olarak sıralanmaktadır.

Tablo 6. Öğün düzeni

Öğün düzeni	Kadın (n=30)		Erkek (n=23)		Toplam (n=53)	
	S	%	S	%	S	%
<b>Ana öğün sayısı</b>						
2	20	66,7	5	21,7	25	47,2
3	10	33,3	18	78,3	28	52,8
<b>Ara Öğün Sayısı</b>						
1	13	61,9	10	58,8	23	60,5
2	7	33,3	7	41,2	14	36,8
3	1	4,8	-	-	1	2,6
<b>Öğün Atlama</b>						
Evet	12	40,0	4	17,4	16	30,2
Hayır	2	6,7	4	17,4	6	11,3
Bazen	16	53,3	15	65,2	31	58,5
<b>Atlanan Öğün</b>						
Kahvaltı	5	17,9	7	36,8	12	25,5
Öğlen	21	75,0	11	57,9	32	68,1
Akşam	2	7,1	1	5,3	3	6,4
<b>Öğün Atlama Nedeni</b>						
İştahsızlık	12	42,9	11	55,0	23	47,9
Alışkanlık yok	4	14,3	3	15,0	7	14,6
Zayıflamak için	5	17,8	-	-	5	10,4
Zamansızlık	7	25,0	6	30,0	13	27,1
<b>Dışarıda Yemek</b>						
Evet	22	73,3	20	87,0	42	79,2
Hayır	8	26,7	3	13,0	11	20,8
<b>Dışardaki Öğün</b>						
Kahvaltı	-	-	2	10,0	2	4,8
Öğlen	4 (18,2)		11	55,0	15	35,7
Akşam	18 (81,8)		7	35,0	25	59,5

S: Sayı, %: Sütun yüzdesi

#### 4.1.6.2 Enerji, makrobesin ve bazı mikrobesin ögesi alımları

Katılımcıların enerji, makrobesin ve mikrobesin ögesi alımları Tablo 7’de özetlenmiştir. Kadınların günlük enerji alımı 1240,75±341,82 kkal, erkeklerin günlük enerji alımı 1697,12±402,62 kkal şeklinde bulunmuştur. Karbonhidrat, protein, yağ alımları sırasıyla kadınlarda; 107,09±47,27 g, 51,96(46,85-57,72) g ve 65,68±17,79 g iken erkeklerde 156,81±51,61 g, 80,98(62,13-94,93) g ve 79,94±20,56 g şeklindedir. Çoklu doymamış, doymuş ve tekli doymamış yağ asidi alımı tüm katılımcılar için ortalama 16,70±5,45 g, 25,66±7,92 ve 24,29±7,57 g olarak bulunmuştur. Günlük lif alımı kadınlarda 14,53±4,70 g, erkeklerde 17,16±6,78 g ve toplamda 15,67±5,79 g olarak saptanmıştır. Günlük kolesterol alımı kadınlarda 289,42±132,17 mg ve erkeklerde 350,11±125,30 mg olarak bulunmuştur.

Tablo 7. Enerji, makrobesin ve bazı mikrobesin ögesi alımları

Enerji, makrobesin ve mikrobesin	Kadın	Erkek	Toplam	P
	(n=30)	(n=23)	(n=53)	
<b>Enerji (kkal)</b>	1240,75±341,82	1697,12±402,62	1438±431,15	<0,001 <sup>a</sup>
<b>KH (g)</b>	107,09±47,27	156,81±51,61	128,67±54,70	0,001 <sup>a</sup>
<b>Protein (g)</b>	51,96 (46,85-57,72)	80,98 (62,13-94,93)	56,35 (50,86-79,86)	<0,001 <sup>b</sup>
<b>Yağ (g)</b>	65,68±17,79	79,94±20,56	71,87±20,16	0,009 <sup>a</sup>
<b>ÇDYA (g)</b>	15,37±4,38	18,43±6,27	16,70±5,45	0,041 <sup>a</sup>
<b>DYA (g)</b>	23,60±8,09	28,35±6,98	25,66±7,92	0,029 <sup>a</sup>
<b>TDYA (g)</b>	22,10±6,16	27,15±8,38	24,29±7,57	0,015 <sup>a</sup>
<b>Omega 3 (g)</b>	1,76±0,54	2,44±1,09	2,05±0,89	0,011 <sup>a</sup>
<b>Omega 6 (g)</b>	13,51±4,29	15,67±5,25	14,45±4,80	0,105 <sup>a</sup>
<b>Tiamin (mg)</b>	0,56±0,12	0,77±0,25	0,65±0,22	0,001 <sup>a</sup>
<b>Niasin (mg)</b>	9,18±2,30	14,18±4,55	11,35±4,24	<0,001 <sup>a</sup>
<b>Vit B12 (mg)</b>	3,87±1,52	5,78±2,10	4,70±2,02	<0,001 <sup>a</sup>
<b>Vit E (mg)</b>	13,99±3,96	15,56±5,06	14,67±4,49	0,209 <sup>a</sup>
<b>Lif (g)</b>	14,53±4,70	17,16±6,78	15,67±5,79	0,102 <sup>a</sup>
<b>Kolesterol</b>	289,42±132,17	350,11±125,30	315,76±131,55	0,096 <sup>a</sup>
<b>Vit A (RE)</b>	908,68 (638,35-1191,50)	705,07 (614,02-976,10)	801,27 (635,27-1100,70)	0,127 <sup>b</sup>
<b>Vit B6 (mg)</b>	0,93±0,19	1,25±0,33	1,07±0,30	<0,001 <sup>a</sup>
<b>Riboflavin(mg)</b>	0,96±0,20	1,26±0,35	1,09±0,31	<0,001 <sup>a</sup>
<b>Vit C (mcg)</b>	68,95 (47,56-84,89)	55,69 (43,48-83,26)	63,89 (45,06-83,13)	0,419 <sup>b</sup>

KH: Karbonhidrat, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asidi, DYA: Doymuş yağ asidi, TDYA: Tekli doymamış yağ asidi, a: Bağımsız Gruplarda t testi(ortalama±standart sapma), b: Mann Whitney U Testi(medyan(Q1-Q3))

#### 4.1.6.3 Akdeniz diyetine bağlılık ölçeği (MEDAS)

Katılımcıların MEDAS ölçeği puanlandırmasına göre dağılımı Tablo 8’de verilmiştir. Katılımcıların %69,8’inin puanı 7’nin altında, %11,3’ü 7-8 puan bandında ve %18,9’unun puanı 9 puan ve üzerindedir. Kadınların %70’inin, erkeklerin %69,6’sının puanı 7’nin altında olarak bulunmuştur.

Tablo 8. Akdeniz diyetine bağlılık ölçeği (MEDAS)

Gruplar	Kadın (n=30)		Erkek (n=23)		Toplam (n=53)		p
	S	%	S	%	S	%	
Yetersiz bağlılık (<7)	21	70,0	16	69,6	37	69,8	
Kabul edilebilir bağlılık (7-8)	4	13,3	2	8,7	6	11,3	0,755 <sup>c</sup>
Sıkı bağlılık $\geq$ 9	5	16,7	5	21,7	10	18,9	

S: Sayı, %: Sütun yüzdesi. c: Ki kare testi

## 4.2 Katılımcıların Genel Özellikleri ile Kan TMAO Düzeylerinin Karşılaştırılması

### 4.2.1 Çeşitli değişkenler ve kan TMAO düzeyi

Cinsiyet, yaş, fiziksel aktivite süresi, sigara kullanımı ve alkol kullanımı ile kan TMAO düzeyleri değerlendirilmiştir. Cinsiyetler arasında TMAO düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Sigara kullanımı, alkol kullanımı ve fiziksel aktivite süresine göre TMAO düzeyleri arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. Yaş ile TMAO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ters bir ilişki vardır ancak gücü düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ,  $r = -0,288$ ). Çeşitli değişkenler ve kan TMAO düzeyi değerlendirmeleri Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Çeşitli değişkenler ve kan TMAO düzeyi

Değişkenler	TMAO (µM)	p
<b>Cinsiyet<sup>b</sup></b>		
Erkek	15,19 (14,00-26,53)	0,495
Kadın	15,59 (13,13-17,64)	
<b>Sigara Kullanımı<sup>b</sup></b>		
Evet	15,64 (14,40-17,64)	0,745
Hayır	15,19 (13,04-24,01)	
<b>Alkol Kullanımı<sup>b</sup></b>		
Evet	15,19 (13,23-26,06)	0,444
Hayır	16,40 (13,80-18,91)	
	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Yaş<sup>a</sup></b>	-0,288	0,037
<b>Fiziksel Aktivite Süresi<sup>a</sup></b>	0,181	0,434

a: Korelasyon Analizi (korelasyon katsayısı (r)), b: Mann Whitney U Testi (medyan(Q1-Q3))

#### 4.2.2 Biyokimyasal parametreler ve kan TMAO düzeyi

Katılımcıların kan TMAO düzeylerinin bazı biyokimyasal parametrelerle ilişkisine ait değerlendirilmeler Tablo 10’da verilmiştir. Kadınlarda TMAO değeri ile toplam kolesterol düzeyi ( $r = -0,377$ ,  $p < 0,05$ ) ve LDL kolesterol ( $r = -0,365$ ,  $p < 0,05$ ) arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Erkeklerde TMAO değeri ile biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).

Tablo 10. Biyokimyasal parametreler ve kan TMAO düzeyi

			AKŞ	Toplam Kolesterol	HDL Kolesterol	LDL Kolesterol	Trigliserit	ALT	AST
<b>Kadın</b>	<b>TMAO</b>	r	0,118	-0,377	-0,087	-0,365	-0,291	-0,281	-0,097
		p	0,535	0,040*	0,648	0,048*	0,119	0,133	0,608
<b>Erkek</b>	<b>TMAO</b>	r	-0,021	0,148	0,017	0,159	-0,351	0,003	0,054
		p	0,923	0,499	0,939	0,468	0,100	0,988	0,806

Korelasyon Analizi (korelasyon katsayısı (r)), \* $p < 0,05$

#### 4.2.3 Antropometrik ölçümler ve kan TMAO düzeyi

Katılımcıların antropometrik ölçümler ve kan TMAO düzeyi değerlendirilmesi Tablo 11’de verilmiştir. Kadınlarda ve erkeklerde TMAO değeri ile antropometrik ölçümler arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Tablo 11. Antropometrik ölçümler ve kan TMAO düzeyi

			Ağırlık	BKİ	Yağ Kütlesi	Yağ Yüzdəsi	Kas Kütlesi	Su	Kalça Çevresi	Bel Kalça Oranı
<b>Kadın</b>	<b>TMAO</b>	r	0,056	-0,90	-,052	-0,85	-0,199	0,253	-0,069	-0,041
		p	0,771	0,637	0,785	0,655	0,291	0,177	0,716	0,830
<b>Erkek</b>	<b>TMAO</b>	r	-0,035	0,006	-0,235	-0,228	0,153	0,040	-0,087	-0,225
		p	0,873	0,977	0,281	0,295	0,486	0,857	0,693	0,302

Korelasyon Analizi (korelasyon katsayısı (r)), \* $p<0,05$

#### 4.2.4 Enerji ve bazı makrobesin ögesi dağılımları ve kan TMAO düzeyi

Katılımcıların enerji, karbonhidrat, protein, yağ, çoklu doymamış yağ asidi, tekli doymamış yağ asidi, doymuş yağ asidi, omega 3, kolesterol ve lif alımları ile TMAO düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve Tablo 12’de verilmiştir. Kadınlarda TMAO düzeyi ile değerlendirilen parametreler arasında herhangi bir anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır. Erkeklerde çoklu doymamış yağ asidi ile TMAO arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur ( $r=0,543$ ,  $p<0,05$ ).

Tablo 12. Enerji ve bazı makrobesin ögesi dağılımları ve kan TMAO düzeyi

		Enerji	KH	Prot	Yağ	ÇDYA	TDA	DYA	Omega 3	Kolesterol	Lif	
<b>Kadın</b>	<b>TMAO</b>	r	-0,041	-0,112	0,155	-0,013	0,159	-0,038	-0,086	-0,176	0,030	0,037
		p	0,831	0,556	0,414	0,946	0,401	0,841	0,651	0,354	0,875	0,847
<b>Erkek</b>	<b>TMAO</b>	r	0,122	-0,061	0,278	0,262	0,543	0,064	0,168	0,429	0,345	0,038
		p	0,578	0,783	0,200	0,227	0,007*	0,770	0,444	0,041	0,107	0,863

Korelasyon Analizi (korelasyon katsayısı (r)), \* $p<0,05$

### 4.3 Akdeniz Diyeti Müdahalesi Yapılan Gruba İlişkin Değerlendirmeler

#### 4.3.1 Katılımcılara ilişkin genel özellikler

##### 4.3.1.1 Demografik özellikler

Akdeniz diyeti müdahalesi yapılan katılımcıların demografik özellikleri Tablo 13'te verilmiştir. Kadınların yaş ortalaması  $41,00 \pm 8,40$  yıl ve erkeklerin yaş ortalaması  $36,13 \pm 8,86$  yıl olarak bulunmuştur. Hem kadınların hem erkeklerin %70'i evlidir. Kadınların %80'i, erkeklerin %90'ı üniversite mezunudur.

Tablo 13. Demografik özellikler

Değişkenler	Kadın (n=10)		Erkek (n=10)		Toplam (n=20)	
	S	%	S	%	S	%
<b>Yaş** (X±SS)</b>	41,00±8,40		36,13±8,86			
<b>Medeni Durum*</b>						
Bekar	3	30,0	3	30,0	6	30,0
Evli	7	70,0	7	70,0	14	70,0
<b>Eğitim Durumu*</b>						
Lise	2	20,0	1	10,0	3	15,0
Üniversite ve üzeri	8	80,0	9	90,0	17	85,0

S: Sayı, %: Sütun yüzdesi

##### 4.3.1.2 Genel sağlık bilgileri

Katılımcıların %70'inin herhangi bir hastalığı yoktur. Kadınların %40'ı hastalığı olduğunu bildirmiştir ve görülen hastalıklar insülin direnci (%50), hipertansiyon ve/veya kalp hastalıkları (%25) ve polikistik over (%25) olarak sıralanmaktadır. Erkeklerin %20'si hastalığı olduğunu bildirmiştir ve görülen hastalıklar hipertansiyon ve/veya kalp hastalıkları (%50) ve ülser, mide rahatsızlıklarıdır (%50). Katılımcıların %95'i herhangi bir ilaç kullanmamaktadır. Katılımcıların genel sağlık bilgileri Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Genel sağlık bilgileri

	Kadın (n=10)		Erkek (n=10)		Toplam (n=20)	
	S	%	S	%	S	%
<b>Hastalık Durumu</b>						
Evet	4	40,0	2	20,0	6	30,0
Hayır	6	60,0	8	80,0	14	70,0
<b>Hastalıklar</b>						
İnsülin direnci, diyabet	2	50,0	-	-	2	33,3
Yüksek kolesterol	-	-	-	-	-	-
HT, Kalp hastalığı	1	25,0	1	50,0	2	33,3
Ülser, mide rahatsızlığı	-	-	1	50,0	1	16,7
Tiroit hastalıkları	-	-	-	-	-	-
Deri hastalıkları	-	-	-	-	-	-
Polikistik over	1	25,0	-	-	1	16,7
<b>İlaç Kullanımı</b>						
Evet	1	10,0	-	-	1	5,0
Hayır	9	90,0	10	100,0	19	95,0

S: Sayı, %: Sütun yüzdesi

#### 4.3.1.3 Genel alışkanlıklar

Katılımcıların genel alışkanlıkları Tablo 15'te verilmiştir. Kadınların %50'si, erkeklerin %80'i alkol kullanmaktadır. Kadınların alkol tercihleri bira (%50), şarap (%25) ve rakı, votka, cin (%50) olarak sıralanırken erkeklerin alkol tercihleri bira (%75) ve rakı, votka, cin gibi içecekler (%25) olarak saptanmıştır. Kadınların %40'ı, erkeklerin %10'u sigara kullanmaktadır.

Tablo 15. Genel alışkanlıklar

	Kadın(n=10)		Erkek(n=10)		Toplam(n=20)	
	S	%	S	%	S	%
<b>Alkol Kullanımı</b>						
Evet	5	50,0	8	80,0	13	65,0
Hayır	5	50,0	2	20,0	7	35,0
<b>Sigara Kullanımı</b>						
Evet	4	40,0	1	10,0	5	25,0
Hayır	6	60,0	9	90,0	15	75,0
<b>Alkol Türü*</b>						
Şarap	1	25,0	-	-	1	8,3
Bira	2	50,0	6	75,0	8	66,7
Rakı, Votka, Cin	1	25,0	2	25,0	3	25,0
<b>Fiziksel Aktivite</b>						
Evet	3	30,0	4	40,0	7	35,0
Hayır	7	70,0	6	60,0	13	65,0
<b>FA Sıklığı</b>						
Haftada 1	1	33,3	-	-	1	14,3
Haftada 2	1	33,3	1	25,0	2	28,6
Haftada 3	1	33,4	3	75,0	4	57,1
Haftada 4	-	-	-	-	-	-
Her gün	-	-	-	-	-	-
<b>FA Çeşit</b>						
Yürüyüş, Koşu	2	66,7	4	100,0	6	85,7
Pilates, Yoga	1	33,3	-	-	1	14,3

S: Sayı, %: Sütun yüzdesi

#### 4.3.1.4 Antropometrik ölçümler

Katılımcıların antropometrik ölçümleri Tablo 16'da verilmiştir. Kadınların ağırlık ortalaması  $69,65 \pm 8,57$  kg ve BKİ değeri  $26,92 \pm 2,37$  kg/m<sup>2</sup>, erkeklerin ağırlık ortalaması  $79,2 \pm 8,41$  ve BKİ değeri  $25,12 \pm 2,17$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Yağ yüzdesi, bel çevresi ve kalça çevresi kadınlarda sırasıyla  $33,50 \pm 7,47$ ,  $84,20 \pm 8,43$  cm,  $101,90 \pm 5,38$  cm ve erkeklerde sırasıyla  $19,70 \pm 3,17$ ,  $90,20 \pm 6,19$  cm ve  $100,00 \pm 3,33$  cm olarak saptanmıştır.

Tablo 16. Antropometrik ölçümler

Antropometrik ölçümler	Kadın	Erkek	Toplam
	(n=10)	(n=10)	(n=20)
Ağırlık (kg)	69,65±8,57	79,2±8,41	74,42±9,61
Boy (cm)	160,70±5,96	177,50±6,99	169,10±10,69
BKI (kg/m <sup>2</sup> )	26,92±2,37	25,12±2,17	26,02±2,39
Yağ Kütlesi (kg)	21,91±5,59	15,79±3,95	18,85±5,66
Yağ Yüzdesi (%)	33,50±7,47	19,70±3,17	26,60±9,02
Kas Kütlesi (kg)	45,34±4,18	60,24±4,91	52,79±8,84
Kas Yüzdesi (%)	65,42±4,45	76,28±3,02	70,85±6,68
Su (kg)	33,16±3,20	44,93±2,62	39,04±6,67
Su Yüzdesi (%)	47,89±3,93	57,00±3,11	52,45±5,81
Bel çevresi (cm)	84,20±8,43	90,20±6,19	87,20±7,83
Kalça çevresi (cm)	101,90±5,38	100,00±3,33	100,95±4,46
Bel kalça Oranı	0,82±0,03	0,89±0,03	0,85±0,05

ortalama±standart sapma

#### 4.3.1.5 Biyokimyasal parametreler

Katılımcıların biyokimyasal parametreleri değerlendirilmiştir. Ortalama AKŞ 94,80±7,59 mg/dL, toplam kolesterol 217,95±45,07 mg/dL, HDL-K 57,90±13,66 mg/dL, LDL-K 140,45±36,93 mg/dL, trigliserit düzeyi 116,80±60,13 mg/dL, ALT ve AST değerleri 38,65±18,35 U/L ve 19,65±4,74 U/L, TMAO düzeyi 19,40±10,75 µM olarak bulunmuştur. Sonuçlar Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Biyokimyasal parametreler

Biyokimyasal parametreler	Kadın	Erkek	Toplam
	(n=10)	(n=10)	(n=20)
AKŞ (mg/dL)	95,00±9,75	94,60±5,14	94,80±7,59
Toplam Kolesterol (mg/dL)	211,20±55,56	224,70±33,18	217,95±45,07
HDL Kolesterol (mg/dL)	61,60±10,91	48,20±13,23	57,90±13,66
LDL Kolesterol (mg/dL)	129,50±45,62	151,40±23,04	140,45±36,93
Trigliserit (mg/dL)	99,00±43,02	134,60±71,26	116,80±60,13
ALT (U/L)	32,10±13,77	45,20±20,64	38,65±18,35
AST (U/L)	18,70±4,00	20,60±5,44	19,65±4,74
TMAO (µM)	17,18±6,09	21,63±14,00	19,40±10,75

ortalama±standart sapma

### 4.3.1.6 Beslenme alışkanlıkları

#### 4.3.1.6.1 Öğün düzeni

Katılımcıların öğün düzeni değerlendirilmiş ve Tablo 18’de özetlenmiştir. Katılımcıların %50’si günde 2 ana öğün, %50’si 3 ana öğün yapmaktadır. Ara öğün dağılımlarına bakıldığında günde 1 ara öğün yapanlar %53,3, 2 ara öğün yapanlar %40 ve 3 ara öğün yapanlar %6,7 olarak sıralanmaktadır. Her zaman öğün atladığını söyleyenlerin oranı %35, bazen öğün atladığını söyleyenlerin oranı %50 olarak görülmektedir ve atlanan öğünler kahvaltı (%47,1) ve öğlen (52,9) şeklindedir. Katılımcıların %47,1’i iştahsızlık, %29,4’ü alışkanlık olmaması, %17,6’sı zamansızlık nedeniyle ve %5,9’u zayıflama isteği ile öğün atladığını bildirmiştir. Katılımcıların %95’i dışarıda bir öğün yaptığını söylemiştir ve dışarıda yapılan öğün %73,7 akşam, %26,3 öğlen öğünü olarak bulunmuştur.

Tablo 18. Öğün düzeni

Öğün düzeni	Kadın(n=10)		Erkek(n=10)		Toplam(n=20)	
	S	%	S	%	S	%
<b>Ana Öğün Sayısı</b>						
2	8	80,0	2	20,0	10	50,0
3	2	20,0	8	80,0	10	50,0
<b>Ara Öğün Sayısı</b>						
1	2	33,3	6	66,7	8	53,3
2	3	50,0	3	33,3	6	40,0
3	1	16,7	-	-	1	6,7
<b>Öğün Atlama</b>						
Evet	6	60,0	1	10,0	7	35,0
Hayır	1	10,0	2	20,0	3	15,0
Bazen	3	30,0	7	70,0	10	50,0
<b>Atlana Öğün</b>						
Kahvaltı	3	33,3	5	62,5	8	47,1
Öğlen	6	66,7	3	37,5	9	52,9
<b>Öğün Atlama Nedeni</b>						
İştahsızlık	3	33,3	5	62,5	8	47,1
Alışkanlık yok	4	44,4	1	12,5	5	29,4
Zayıflamak için	1	11,15	-	-	1	5,9
Zamansızlık	1	11,15	2	25,0	3	17,6
<b>Dışarıda Yemek</b>						
Evet	9	90,0	10	100,0	19	95,0
Hayır	1	10,0	-	-	1	5,0
<b>Dışarıdaki öğün</b>						
Öğlen	1	11,1	4	40,0	5	26,3
Akşam	8	89,9	6	60,0	14	73,7

ortalama±standart sapma

#### 4.3.1.6.2 Enerji, makrobesin ve bazı mikrobesein ögesi alımları

Katılımcıların enerji, makrobesin ve bazı mikrobesein ögesi dağılımları Tablo 19'da verilmiştir. Kadınların enerji alımları 1350,03±430,61 kkal erkeklerin enerji alımları 1952,90±178,65 kkal olarak bulunmuştur. Kadınların günlük karbonhidrat, protein, yağ alımı sırasıyla; 118,89±52,13 g, 59,15±14,37 g ve 70,07±20,91 g, erkeklerin günlük karbonhidrat, protein, yağ alımı sırasıyla; 186,59±31,50 g, 89,95±15,70 ve 90,28±9,15 g şeklindedir. Toplam lif alımı 15,75±4,71 bulunmuştur. Günlük kolesterol alımı; kadınlarda 295,38±120,93 mg erkeklerde 343,13±84,94 mg olarak saptanmıştır.

Tablo 19. Enerji, makrobesin ve bazı mikrobesein ögesi alımları

Enerji ve makrobesin ve bazı mikrobeseinler	Kadın (n=10)	Erkek (n=10)	Toplam (n=20)	p
Enerji (kkal)	1350,03±430,61	1952,90±178,65	1651,47±445,64	0,001 <sup>a</sup>
KH (g)	118,89±52,13	186,59±31,50	152,74±54,44	0,002 <sup>a</sup>
Protein (g)	59,15±14,37	89,95±15,70	74,55±21,54	<0,001 <sup>a</sup>
Yağ (g)	70,07±20,91	90,28±9,15	80,17±18,83	0,016 <sup>a</sup>
ÇDYA (g)	14,76±4,12	20,23±4,56	17,49±5,08	0,012 <sup>a</sup>
DYA (g)	27,01±9,31	32,42±3,17	29,71±7,31	0,110 <sup>a</sup>
TDYA (g)	23,05±6,98	30,67±3,78	26,86±6,71	0,007 <sup>a</sup>
Omega 3 (g)	1,79±0,74	2,54±0,89	2,17±0,88	0,055 <sup>a</sup>
Omega 6 (g)	12,93±3,60	17,37±4,01	15,15±4,35	0,018 <sup>a</sup>
Tiamin (mg)	0,54±0,15	0,81±0,15	0,67±0,20	0,001 <sup>a</sup>
Niasin (mg)	9,63±2,82	15,51±4,74	12,57±4,85	0,003 <sup>a</sup>
Vit B12 (mcg)	4,30±1,32	6,52±1,61	5,41±1,83	0,003 <sup>a</sup>
Vit E (mg)	12,71±2,98	16,31±3,66	14,51±3,74	0,027 <sup>a</sup>
Lif (g)	13,68±5,67	17,82±2,29	15,75±4,71	0,054 <sup>a</sup>
Kolesterol	295,38±120,93	343,13±84,94	319,25±104,62	0,320 <sup>a</sup>
Vit A (RE)	757,33±241,43	838,91±250,43	798,12±243,04	0,468 <sup>a</sup>
Vit B6 (mg)	0,94±0,27	1,25±0,21	1,10±0,28	0,011 <sup>a</sup>
Riboflavin (mg)	1,00±0,26	1,28±0,17	1,14±0,26	0,013 <sup>a</sup>
Vit C (mg)	55,37±24,04	67,45±23,76	61,41±24,08	0,273 <sup>a</sup>

KH: Karbonhidrat, ÇDYA: Çoklu doymamış yağ asidi, DY: Doymuş yağ asidi, TDYA: Tekli doymamış yağ asidi, a: Bağımsız Gruplarda t testi(ort±standart sapma).

Besin alımları kan TMAO düzeyi üzerine etkilerine göre; tahıl, meyve, sebze, süt ve süt ürünleri, baklagiller, kırmızı et ve tavuk, balık, bitkisel yağlar ve diğer yağlar, şekerli yiyecekler olarak ayrılmış ve katılımcıların Akdeniz diyeti

müdahalesi öncesi ve sonrası besin alımlarının analizi yapılarak kan TMAO düzeyi ile ilişkisine bakılmış, herhangi bir anlamlı farklılık bulunamamıştır (Ek 10).

#### 4.3.2 Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası antropometrik ölçümlerde meydana gelen değişiklikler

Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası katılımcıların antropometrik ölçümlerinde meydana gelen değişiklikler Tablo 20’de verilmiştir. Erkeklerde; ağırlık, BKİ, yağ yüzdesi, bel çevresi, kalça çevresi gibi ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Kadınlarda ise; diyet müdahalesi sonunda antropometrik ölçümlerde herhangi bir anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

Tablo 20. Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası antropometrik ölçümlerde meydana gelen değişiklikler

Değişkenler	Erkek (n=10)		p	Kadın (n=10)		p
	1.Ölçüm	2.Ölçüm		1.Ölçüm	2.Ölçüm	
Ağırlık (kg)	79,20±8,41	76,57±8,75	0,001	69,65±8,57	68,43±9,40	0,095
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,12±2,17	24,28±2,34	0,001	26,92±2,37	26,43±2,58	0,071
Yağ kütlesi (kg)	15,79±3,95	14,70±4,60	0,021	21,91±5,59	21,60±5,58	0,425
Yağ yüzdesi (%)	19,70±3,17	18,85±4,06	0,085	33,50±7,47	31,19±4,30	0,405
Kas kütlesi (kg)	60,24±4,91	58,79±4,69	0,001	45,34±4,18	44,44±4,51	0,190
Kas yüzdesi (%)	76,28±3,02	77,10±3,86	0,082	65,42±4,45	65,29±4,07	0,809
Su (kg)	44,93±2,62	43,96±2,53	<0,001	33,16±3,20	32,31±1,86	0,287
Su yüzdesi (%)	57,00±3,11	57,77±3,66	0,040	47,89±3,93	47,67±3,79	0,816
Bel çevresi (cm)	90,2±6,19	88,4±7,33	0,014	84,20±8,43	83,60±8,50	0,217
Kalça çevresi (cm)	100,00±3,33	99,10±4,22	0,068	101,90±5,38	101,60±5,66	0,434
Bel kalça oranı	0,89±0,03	0,88±0,03	0,019	0,82±0,03	0,81±0,04	0,443

Bağımlı gruplarda t testi

### 4.3.3 Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası biyokimyasal parametrelerde meydana gelen değişiklikler

Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası kan TMAO düzeyinde meydana gelen değişiklikler Tablo 21 ve diğer biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler Tablo 22’de verilmiştir. Kan TMAO düzeyi hem kadınlarda hem de erkeklerde diyet müdahalesi sonrasında anlamlı şekilde düşmüştür ( $p<0,05$ ) Toplam kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit ve ALT düzeyi erkeklerde anlamlı farklılık ( $p<0,05$ ) gösterirken, kadınlarda herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Tablo 21. Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası kan TMAO düzeyinde meydana gelen değişiklikler

	Akdeniz diyeti öncesi	Akdeniz diyeti sonrası	p
<b>Ortalama (X±SS)</b>	19,40±10,75	10,44±9,07	<0,001*
<b>Medyan</b>	14,99 (11,72-52,78)	6,00 (5,11-34,27)	

\* $p<0,05$

Tablo 22. Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası biyokimyasal parametrelerde meydana gelen değişiklikler

Değişkenler	Erkek (n=10)		p	Kadın (n=10)		p
	1.Ölçüm	2.Ölçüm		1.Ölçüm	2.Ölçüm	
TMAO <sup>b</sup>	14,79 (13,04-29,91)	8,12 (5,92-25,79)	0,005*	15,99 (12,56-19,86)	6,5 (5,84-6,85)	0,005*
AKŞ <sup>a</sup>	94,60±5,14	94,50±4,94	0,963	95,00±9,75	94,50±4,94	0,714
Total Kolesterol <sup>b</sup>	221,5 (203,25-230,5)	186,5 (165,25-208)	0,009*	211,5 (189-235)	214 (190-231)	0,541
HDL Kolesterol <sup>a</sup>	48,20±13,23	46,20±6,77	0,549	61,60±10,91	62,10±12,01	0,749
LDL Kolesterol <sup>a</sup>	151,40±23,04	132,10±27,35	0,035*	129,50±45,62	133,70±44,98	0,474
Trigliserit <sup>b</sup>	115,5 (76,5-203)	82 (56-169,75)	0,013*	101,5 (62-130,5)	85 (61-110)	0,414
ALT <sup>b</sup>	41,5 (29-55)	31,5 (28-33,75)	0,022*	29,5 (24,25-35,75)	25 (21-29,5)	0,139
AST <sup>a</sup>	20,60±5,44	18,80±4,70	0,457	18,70±4,00	17,90±4,60	0,621

a: Bağımlı Gruplarda t testi(ort±standart sapma), b: Wilcoxon Testi(medyan(Q1-Q3)). \* $p<0,05$ .

## 5 TARTIŞMA

Akdeniz diyeti; meyve, sebze, baklagiller, tam tahıllar ve kuruyemişlerin sıklıkla, süt ürünleri, deniz ürünleri ve kümes hayvanlarının orta düzeyde, kırmızı etin nadir tüketimini öneren, zeytinyağı temelli bir beslenme modelidir. Akdeniz diyeti ülkelere ve kültürlere göre değişkenlik gösterebilmektedir ve bu nedenle tek bir Akdeniz diyetinden bahsetmek mümkün değildir (1).

Akdeniz diyetine uyumluluk çeşitli kronik hastalıkların gelişim riskinin azalması ve yaşam süresinin artması ile ilişkilendirilmektedir. Çeşitli toplum temelli ve prospektif epidemiyolojik çalışmalar Akdeniz diyetine uyumun kardiyovasküler hastalıklar, inme, obezite, diyabet, hipertansiyon, çeşitli kanser türleri, alerjik hastalıklar ve Alzheimer ve Parkinson hastalıklarından koruyucu olabileceğini göstermektedir (12).

TMAO, bağırsak mikrobiyal metabolizması yoluyla kolin, betain ve karnitinden üretilen bir moleküldür (102). Birçok çalışma TMAO düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalıkları, diyabet, metabolik sendrom, mide ve kolon kanserleri gibi çeşitli hastalıkların gelişmesi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir (103). Kolin, betain, karnitin gibi öncülleri içeren yiyeceklerin ve diyet modellerinin TMAO üretiminde kilit bir role sahip olduğu düşünülmektedir (12).

Kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalığın belirteci olabileceği üzerinde durulan kan TMAO düzeyinin düşmesi hastalık riskini azaltmaktadır ve bu düşüşü sağlayan en büyük etkenin diyet olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada; yetişkinlerde Akdeniz diyetine bağlılık ve kan TMAO düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçlanmıştır. Akdeniz diyetine bağlılık MEDAS ölçeği skorlamasına göre yapılmış, uyumluluğu düşük olarak belirlenen katılımcılar 4 haftalık Akdeniz diyeti programına alınarak kan TMAO düzeyi değişiklikleri değerlendirilmiştir.

Bu bölümün ilk kısmında çalışmaya alınan 53 kişinin demografik özellikleri, genel alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları, enerji ve makro besin ögesi alımları, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal parametreleri ve Akdeniz diyetine uyumlulukları ele alınacak, ikinci kısımda diyet müdahalesi yapılan grup değerlendirilecektir.

## **5.1 Katılımcıların Genel Özellikleri ile Kan TMAO Düzeyi Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

### **5.1.1 Çeşitli değişkenler ve kan TMAO düzeyi**

#### **5.1.1.1 Cinsiyete göre kan TMAO düzeyinin değerlendirilmesi**

Kan TMAO düzeyi yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere çeşitli hastalıklar için bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle; çalışmalar bu metabolitin modülasyonuna odaklanmıştır ve hormonal faktörlerin TMAO düzeyi üzerine etkileri önemli başlıklardan biri olmuştur. TMA-TMAO dönüşümünde FMO ailesinin görevli olduğu ve bu ailenin üyelerinden FMO3 aktivitesinin en yüksek olduğunu gösterilmiştir. Aynı çalışmada testosteronun FMO3 aktivasyonunda baskılayıcı olduğu bulunmuştur (174). Öte yandan; östrojen FMO3 aktivasyonunda indükleyicidir (107). Bu sonuçlarla; TMAO düzeylerinin kadınlarda daha yüksek olması beklenmektedir. Bu çalışmaların aksine; Barrea ve diğerleri, yaptıkları çalışmada erkeklerin kadınlara göre daha yüksek TMAO düzeyine sahip olduğunu bulmuştur (143). Literatürde cinsiyet ile TMAO arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlara sahiptir. Bizim çalışmamızda ise; kadın ve erkekler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç; çalışmanın küçük bir grupta yapılması ile ilgili olabilir. Ayrıca; TMAO düzeyini etkileyen diyet, yaş, FMO3 aktivitesi gibi farklı etkenler de mevcuttur. Cinsiyetin duyuşsal tepki ve besin tercihleri üzerinde en büyük etkiye sahip olduğu ve kadınların et ve yüksek yağlı ürünleri erkeklerden daha az sevdiği ve daha az tükettiği bulunmuştur (175). Bu

bilgilere dayanarak; erkeklerin kolin, L-karnitin gibi TMAO öncüllerini içeren yiyecekleri kadınlara göre daha yüksek miktarda tükettiği sonucuna varılabilir. Testosteron ve östrojenin etkileri kadınlarda TMAO düzeyinin daha yüksek saptanması gerektiğini düşündürse de erkeklerin yüksek miktarda TMAO öncüllerini içeren yiyecek tüketmesi karıştırıcı bir faktör olabilir ve bu nedenle cinsiyetler arasında herhangi bir fark görülmediği düşünülebilir.

### 5.1.1.2 Yaşa göre TMAO düzeyinin değerlendirilmesi

TMAO kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak tanımlanmış olmasına rağmen, konsantrasyonu ile aşırı kilo, lipit profili, dengesiz beslenme gibi diğer risk faktörleri arasındaki ilişki ve TMAO düzeyini etkileyen faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu faktörleri belirlemeye yönelik yapılan çalışmalardan birinde; Malinowska ve diğerleri, TMAO düzeyinin yaşa bağlı değişikliklerini incelemiş ve yaş ortalaması  $68.5 \pm 7.4$  olan 122 gönüllü kadının TMAO düzeyini  $14.04 \pm 2.36 \mu\text{M}$  ortalama ile yüksek bulmuştur (176). Benzer yaş gruplarındaki çalışmalardan Obeid ve diğerleri, (177) medyan plazma TMAO konsantrasyonlarını  $4,36 \mu\text{M}$  ve Wang ve diğerleri, (4)  $3,9 \mu\text{M}$  olarak bulmuştur. Wang ve diğerleri, 2014 yılında yaptıkları başka bir çalışmada açlık plazma TMAO düzeyinin inceledikleri 349 kişide medyan TMAO değerini  $3.45 (2.25-5.79) \mu\text{M}$ , olarak saptamış ve TMAO değerlerinin yaşla birlikte arttığını göstermiştir (106). Bu çalışmada; yaş ile TMAO düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ters bir ilişki bulunmuştur ancak ilişkinin gücünün çok düşük çıkmıştır ( $p=0,037$ ,  $r=0.288$ ). Bunun nedeni çalışma grubunun 19-65 yaş arası kişilerden seçilmesi olabilir. TMAO düzeyinin yaş ile arttığını gösteren çalışmalar çoğunlukla 65 yaş üzeri olan gruplarda yapılmıştır (106, 176, 177). Bizim çalışma grubumuzun yaş ortalaması  $38.89 \pm 8.86$  yıl olarak bulunmuştur. Ayrıca; yaş ortalamasının yüksek olması kronik hastalık gelişim riski, ilaç kullanımı gibi özellikleri de beraberinde getirebilir. Örneğin; Malinowska ve diğerleri, diğer çalışmalara göre daha yüksek TMAO düzeyi saptanmasını çalışmalarına katılanların yaklaşık %44'ünün antihipertansif ilaç kullanımına ve %75.4'ünün uygun olmayan

lipit sahip olmasına bağlamıştır (176). Karıştırıcı faktör olmaması adına; non-steroid, diüretik veya laksatif kullanımı olan kişiler bizim çalışmamıza alınmamıştır.

### **5.1.1.3 Fiziksel aktivite süresi ve kan TMAO düzeyinin değerlendirilmesi**

Kardiyometabolik sağlık için temel olan fiziksel aktivitenin TMAO ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir (178). Son bulgular fiziksel aktivitenin bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde değiştirebileceği yönündedir (179). Aktif bir yaşama sahip olmak bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu pozitif şekilde etkileyebilmekte ve çeşitliliğinin artmasını sağlayabilmektedir (180, 181). Fiziksel aktivitenin olumlu etkilerinin diyetten bağımsız olduğu düşünülmektedir (182). Bu nedenle, fiziksel aktivite, özellikle sağlıksız bir bağırsak mikrobiyota profiline sahip olma olasılığı daha yüksek olan yaşlı veya obez bireylerde, TMAO dahil olmak üzere daha az zararlı biyoaktif metabolitler üreten daha sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasına sahip olma şansı sağlayabilir (183, 184). Argyridou ve diğerleri, tarafından yapılan çalışmada; orta ve şiddetli fiziksel aktivite yaş, cinsiyet, etnik köken, sigara kullanımı, böbrek fonksiyonu, trigliserit düzeyi, BKİ, sistolik kan basıncı, HbA1c, ilaç ve kırmızı et ile balık tüketiminden bağımsız olarak TMAO düzeyi ile ters ilişkili bulunmuştur ve her 30 dakika/gün orta ve şiddetli fiziksel aktivite 0.584  $\mu\text{mol/L}$  daha düşük TMAO ile ilişkilendirilmiştir (178). Aynı çalışmada; hareketsiz zaman ve hafif fiziksel aktivitenin TMAO düzeyi ile ilişkili bulunmaması hareket yoğunluğunun önemli olabileceğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda; fiziksel aktivite sorgulaması herhangi bir ölçek kullanılmadan değerlendirilmiştir. Katılımcılara; herhangi bir fiziksel aktivite yapıp yapmadıkları, yapıyorlarsa fiziksel aktivitenin türü ve bu aktivitenin haftada kaç kere kaç dakika yapıldığı ve bu fiziksel aktiviteyi ne kadar zamandır yaptıkları sorulmuştur. Alınan yanıtlara göre fiziksel aktivite süresi ile TMAO düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ancak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Katılımcılara Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (International Physical Activity Questionnaire-IPAQ) (185) yaptırılarak ve daha detaylı bilgi alınması sağlanarak, TMAO düzeyi ilişkisi bu anketin sonuçlarına göre değerlendirildiğinde fiziksel aktivite süresi ile

TMAO düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunabilir. Ayrıca; katılımcıların %60.4'ü herhangi bir fiziksel aktivite yapmadığını söylemiştir (Tablo 3). Bu çalışma COVID-19 pandemisi sürerken yürütülmüştür. Katılımcılar pandeminin getirdiği endişeler nedeniyle spor salonuna gitmeye veya dışarı çıkmaya çekinmiş olabilirler ve fiziksel aktivite düzeyleri bu nedenle daha düşük kalmış olabilir ve bu durum anlamlı ilişki bulunamamasının nedenlerinden biri olarak değerlendirilebilir.

#### **5.1.1.4 Alkol ve sigara kullanımı ile kan TMAO düzeyinin değerlendirilmesi**

Çalışmamızda sigara kullanımı ve alkol kullanımı ile kan TMAO düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ancak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde bu değişkenler ile kan TMAO düzeyini arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Barrea ve diğerleri, yaptıkları çalışmada hem kadın hem erkeklerde sigara kullanıcılarının kan TMAO düzeyinin daha yüksek olduğunu bulmuştur (143). Bizim çalışmamızda; katılımcıların %78,8'i sigara kullanmamaktadır ve kullanan kişiler ile anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hem sigara kullanan kişilerin daha az sayıda olması hem de karıştırıcı birçok faktörün olması nedeniyle anlamlı bir sonuca ulaşamamış olabilir. Alkol kullanımı ve kan TMAO düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar tarandığında; kırmızı şarabın bağırsak florası ve TMAO üzerine etkisini araştıran tek bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışma; kırmızı şarabın polifenol içeriği ve olası bakterisidal rolü nedeniyle, bağırsak florasının modifikasyonunda rol oynayabileceği tezi üzerine kurulmuş ve prebiyotik, probiyotik ve diğer polifenolik türevleri kullanmayan erkekler üzerinde kırmızı şarabın etkilerini araştırmaya yönelik şekilde planlanmıştır ancak çalışmanın sonuçları yayınlanmamıştır (179). Bu çalışmanın hipotezi göz önünde bulundurulduğunda alkol tüketiminin TMAO üzerine etkilerine alkolün türü belirlenerek bakılmasının daha doğru sonuçlar vereceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda; alkol kullandığını ifade eden katılımcıların en çok tercih ettiği alkol türü bira (%44,4) olarak bulunmuştur ve alkol kullanımı ile kan TMAO düzeyi arasındaki herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni; alkol türü ile ilişkili olabilir.

### 5.1.2 Antropometrik ölçümler ve kan TMAO düzeyinin değerlendirilmesi

TMAO düzeyi ile BKİ, bel çevresi ve bel/kalça çevresi gibi obezite riski ile ilişkili ölçümleri inceleyen bir sistematik derleme çalışmasında BKİ ile TMAO düzeyi arasında ilişki olduğunu gösteren araştırmalar bulunmuştur ancak bel çevresi ve bel/kalça çevresi ile TMAO düzeyi arasında ilişki gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır (180). Gruppen ve diğerleri, TMAO ve mortalite arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada 5469 katılımcıyı incelemiş ve BKİ düzeyinin en yüksek olduğu grupta TMAO düzeyinin de en yüksek olduğunu bulmuştur (145). BKİ ile TMAO arasında ilişki olduğunu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur (118,181). Öte yandan; TMAO ile BKİ arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösteren çalışmalara da rastlanmaktadır. Örneğin; Meyer ve diğerleri, yaşları 33-55 arasında değişen, 817 sağlıklı yetişkini inceledikleri çalışmalarında BKİ ile TMAO düzeyi arasında ilişki bulamamışlardır (182).

Bizim çalışmamızda; TMAO düzeyi ile ağırlık, BKİ, yağ kütlesi, kas kütlesi, bel çevresi, bel/kalça oranı gibi hiçbir antropometrik ölçüm ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışma; BKİ değeri normal aralıkta ( $18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$ ) ve fazla kilolu aralıkta ( $24.9-29.9 \text{ kg/m}^2$ ) olan bireyler ile yapılmak üzere dizayn edilmiştir. Çalışmaya obez bireylerin dahil edilmemiş olması nedeniyle BKİ ile TMAO arasında bir ilişki bulunamadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde; sağlıklı bireylerde TMAO düzeyi ile BKİ arasında doğrusal olmayan bir doz yanıt ilişkisi olduğu sonucuna varılmaktadır. TMAO düzeyi ve obezite arasındaki ilişki doğrudan değerlendirilmemiş, ancak birkaç çalışma bunu ikincil veya üçüncül bir sonuç olarak bildirmiştir (180). Bu sonuçlar çalışmaya BKİ $>30 \text{ kg/m}^2$  olan bireyler dahil edilerek gruplar arasında farklılık olup olmadığını araştırılabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız kurgulanırken obez bireylerin eşlik eden metabolik hastalıkları ve/veya ilaç kullanımları olması durumunda karıştırıcı faktörler artacağı için çalışmaya obez bireylerin dahil edilmesi düşünülmemiştir.

### 5.1.3 Biyokimyasal parametreler ve kan TMAO düzeyinin değerlendirilmesi

Çalışmamızda katılımcıların AKŞ, toplam kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit, ALT, AST düzeylerine bakılmıştır. Çalışmanın asıl amacı; Akdeniz diyetine uyumluluğu düşük olan bireylere diyet müdahalesinde bulunarak TMAO düzeyi değişikliğini değerlendirmektir. Ancak; diyet müdahalesi sonunda bu biyokimyasal parametrelerin ayrı ayrı değişimlerini ve TMAO düzeyi ile birlikte değişimlerini saptamanın çalışmanın yardımcı sonuçları olabileceği düşünülmüştür.

TMAO; kardiyovasküler hastalıklar, kronik kalp yetmezliği ve diyabet gibi diğer kronik hastalıkların oluşumu ve gelişimindeki önemli rollerini ortaya koyan birkaç çalışmadan sonra ilgi odağı haline gelmiş bir metabolittir (183-185). Diyabetik db/db farelerin, diyabetik olmayan db/L farelere göre 10 kat daha yüksek TMAO düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir (185). Ayrıca; yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde diyetle TMAO eklenmesinin glukoz toleransını bozarak, hepatik insülin sinyal iletimini engellediği ve yağ dokusu inflamasyonunu tetiklediği gösterilmiştir (160). Bu nedenle; bozulmuş glukoz toleransının yüksek TMAO seviyesi ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda AKŞ bakılarak bozulmuş glukoz toleransı değerlendirilmesi yapılması amaçlanmıştır.

Pro-aterojenik özelliği ile TMAO; kolesterol ve sterol metabolizmasını olumsuz şekilde etkileyebilir, ters kolesterol taşınmasını baskılayabilir ve makrofajlarda kolesterol birikimini arttırabilir (155). TMAO'nun çeşitli kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi olduğunu gösteren sayısız çalışma vardır ve TMAO değerlendirilirken lipit profilini değerlendirmek anlamlı olacaktır. Bu nedenle; çalışmamızda toplam kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit düzeylerine bakılmıştır.

İnsanlarda yapılan son çalışmalar; TMAO ve öncülleri kolin ve betain ile alkolik olmayan yağlı karaciğer (NAFLD) arasında önemli korelasyonlar olabileceğini göstermiştir (186). Hayvan çalışmalarında; TMAO suplementasyonun karbonhidrat ve lipit metabolizmasını etkileyebileceği gösterilmiştir. Ayrıca, bu etkilere insülin ve inflamatuvar sinyalleme, safra asidi metabolizması ve lipogenez aracılık ediyor gibi

görülmektedir, bu da karaciğerde yağ birikmesi, hepatotoksisite ve karaciğer fonksiyon bozukluğu ile sonuçları beraberinde getirmektedir (187). Bu sonuçlar değerlendirilerek katılımcıların ALT, AST değerlerine bakılmasına karar verilmiştir.

Bizim çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; erkeklerde bakılan bu biyokimyasal parametreler ile TMAO arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kadınlarda ise; toplam kolesterol ( $r=-0,377$ ,  $p<0,05$ ) ve LDL-K düzeyi ( $r=-0,365$ ,  $p<0,05$ ) ile kan TMAO düzeyi arasında negatif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Cinsiyetin, yaş ve eğitim durumuyla birlikte yiyecek seçimi davranışlarını etkilediği iyi bilinmektedir (188), kadınlar meyve ve sebze tüketimini daha yüksek düzeyde tutarken, erkekler daha fazla hayvansal proteinden zengin diyet uygulamaktadır (189). Kadınların bu yeme davranışı daha düşük TMAO düzeyi ile daha iyi bir aterojenik profille ilişkilendirilebilir (143). Çalışmamızda; kan TMAO düzeyi ile toplam kolesterol ve LDL-K düzeyinin negatif bir korelasyona sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Bu durum östrojenin etkileriyle açıklanabilir. Östrojen; FMO3 ekspresyonunu uyararak TMAO üretimini artırırken diğer taraftan hücre hipertrofisini azaltır, damar duvarının elastikiyetini artırır ve ateroskleroz maruziyetinde lümenin daha az daralmasına neden olarak daha iyi lipit profili sağlamaya yardımcı olur (190). Bu nedenle kadınlarda kan TMAO düzeyi ile toplam kolesterol ve LDL-K düzeyi arasındaki negatif korelasyon tutarlıdır.

#### **5.1.4 Beslenme alışkanlıkları ve kan TMAO düzeyinin değerlendirilmesi**

Katılımcıların beslenme alışkanlıklarını değerlendirmek için hem besin tüketim sıklığı anketi yapılmış hem 7 günlük besin tüketim kaydı alınmıştır. Yedi günlük besin tüketim kaydının çeşitli besin tüketim sıklığı anketlerine göre kişilerin makro besin ögesi ve toplam enerji alımını daha iyi karakterize etmesi sayesinde altın standart olarak kabul edilmesi nedeniyle 7 günlük besin tüketim kaydı verileri değerlendirilmiştir (191).

#### 5.1.4.1 Enerji, makrobesin ve bazı mikrobesein ögesi alımlarına göre değerlendirme

Katılımcıların enerji ve makro besin ögesi alımları incelenmiştir (Tablo 7). Bu veriler Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) – 2015 verileri (192) ile karşılaştırıldığında; hem kadınların hem de erkeklerin önerilen enerjinin altında kaldıkları görülmüştür. TÜBER verilerine göre; 19-65 yaş kadınlar için önerilen enerji miktarı 1600-1800 kkal, erkekler için 2000-2600 kkal arasında değişmektedir (Yaş aralığına bağlı olarak.). Bizim çalışmamızda; kadınların 1240,75±341,82 kkal, erkeklerin 1697,12±402,62 kkal aldıkları görülmektedir. TÜBER verilerine göre 19-65 yaş arası kadın ve erkekler için günlük önerilen karbonhidrat miktarı 130 g, protein miktarı yaş aralığına bağlı değişmekle birlikte kadınlarda 55.2-63.3 g, erkeklerde 63.1-65.1 g arasında verilmektedir. Bizim çalışmamızda; kadınlarda günlük karbonhidrat alımı 107.09±47.27 g, erkeklerde ise 156,81±51,61 g, protein alımı ise kadınlarda 51.96 g, erkeklerde 80.98 g şeklinde bulunmuştur. TÜBER her iki cinsiyet için de yağ alımlarının %20-35 arasında değişmesi gerektiğini söylemektedir. Bizim çalışmamızda ortalama enerji ve yağ alımları hesaplandığında kadınların yağ alımlarının %47, erkeklerin ise %42 olduğu bulunmuştur. Günlük kolesterol alımları incelendiğinde; kadınların 289,42±132,17 mg ve erkeklerin 350,11±125,3 mg aldığı görülmüştür. TÜBER; yetişkinler için günlük 300 mg kolesterolün aşılmasını önermektedir.

Hem kadın hem erkeklerde günlük enerji alımı önerilen düzeyin altında kalmıştır. Bu sonuç; kişilerin zayıflama amacıyla enerji alımlarını azaltma çabalarından kaynaklanıyor olabilir. Besin alımların kişilerin kendi beyanına dayalı olduğu için porsiyonlarda yanlış/eksik söylemler olabilir.

Kadınlarda karbonhidrat alımının düşük düzeyde bulunmasının ve yağ alımının artmış olmasının son yıllarda öne çıkan düşük karbonhidratlı diyetler, ketojenik diyet, eliminasyon diyetleri gibi karbonhidrat grubunun azaltılmasını veya hiç yenmemesini öneren diyet modellerinin öne çıkmasıyla ilgisi olabilir.

Erkeklerde protein alımının yüksek düzeyde çıkması ise erkeklerin spor ve vücut geliştirmeye olan ilgileri nedeniyle protein alımlarını artırma çabasıyla ilgili olabilir. Ancak; erkeklerde protein alımının artışı, kolesterol alımının da önerilerin üzerine çıkmasıyla sonuçlanmıştır.

Enerji ve makro besin öğeleri ile TMAO arasında ilişki incelendiğinde; kadınlarda TMAO düzeyi ile değerlendirilen parametreler arasında herhangi bir anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır. Erkeklerde çoklu doymamış yağ asidi ile TMAO arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur ( $r=0,543$ ,  $p<0,05$ ). Barrea ve diğerleri, çalışmalarında hem kadın hem erkeklerde çoklu doymamış yağ asidi alımı ile kan TMAO düzeyi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (143).

TMAO ve diyet içeriği ile ilgili yapılan çalışmalar ağırlıklı olarak kırmızı et, beyaz et (135), süt ürünleri (114), balık (116) gibi hayvansal kaynaklı protein içeren yiyecekler üzerine yoğunlaşmış veya çeşitli diyet müdahalelerinin TMAO üzerine etkileri incelenmiştir (193). Karbonhidrat, protein, yağ alımı üzerine ayrı ayrı değerlendirmeler yapan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır

Mikrobesin öğeleri incelendiğinde; hiçbir besin ögesi ile TMAO düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. TMA ve TMAO öncülleri olarak görev yapan kolin, fosfotidilkolin, L-karnitin, betain, bütirobetain gibi mikro besin öğeleri ile TMAO düzeyi arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda; bu mikro besin öğeleri değerlendirilememiştir. Besin tüketim analizleri BEBİS 7.2 ile yapılmıştır ve programda bu besin öğeleri hesaplanmamaktadır. Bunun üzerine; Ulusal Gıda Kompozisyonu Veri Tabanı (<http://www.turkomp.gov.tr/main>) taranmıştır ancak bu mikro besin öğeleriyle ilgili herhangi bir veriye ulaşamamıştır.

### 5.1.5 MEDAS puanına göre değerlendirme

Beslenme epidemiyolojisinde diyet kalitesini belirlemek ve diyet kalitesi ile sağlık getirileri arasındaki ilişkiyi saptamak önemli bir zorluktur (194). Akdeniz diyetinin mental ve fiziksel sağlık için olumlu sonuçları olduğu bilinmektedir ve Akdeniz diyetine uyumu/bağlılığı ölçmek için geliştirilmiş olan çeşitli indeksler mevcuttur (195, 196). Akdeniz diyetine uyumu hızla kontrol etmek için oluşturulan 14 maddeli MEDAS bu indeksler biridir. MEDAS; PREDIMED çalışmasında (3) uygulanmış ve Schröder ve diğerleri, tarafından geçerliliği yapılmıştır (194). Pehlivanoglu ve diğerleri, MEDAS ölçeğini Türkçe'ye uyarlayarak, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını yapmıştır (173). Ölçekte hastaların yemeklerde kullandıkları margarin, tereyağı, zeytinyağı gibi yağlar, günlük tüketilen zeytinyağı miktarı, meyve ve sebze porsiyonları, kırmızı et tüketimi, haftalık olarak tüketilen şarap, baklagil, balık-deniz ürünleri, kuruyemiş, pasta, zeytinyağlı domates sosu tüketimi ve beyaz et – kırmızı et tüketim oranları sorgulanmaktadır. MEDAS ölçeği skorlamasına göre; 7 puan ve altında alanlar Akdeniz diyetine uyumu düşük olarak değerlendirilmektedir (172).

Bizim çalışmamızda; katılımcıların %69,8'inin Akdeniz diyetine uyumu düşük olarak bulunmuştur. Ölçekte en çok kişinin puan alamadığı sorular; haftalık şarap tüketimi, haftalık balık/deniz ürünü tüketimi, kırmızı et veya beyaz etin tüketim sıklığı karşılaştırılması, günlük meyve/meyve suyu tüketimi şeklinde sıralanabilir. Haftalık şarap tüketiminin sorgulandığı soruda 7 kadeh ve üzeri şarap içmek puan kazandırmaktadır. Bu soru ve değerlendirmesi alkol tüketiminin daha yaygın olduğu toplumlarda geçerli görünmektedir ancak dini nedenler dolayısıyla alkol tüketmeyi tercih etmeyenlerin çoğunlukta olduğu ülkelerde yanıltıcı bir puanlama olabilir. Ölçekteki bir diğer soru ise; "Haftada kaç porsiyon balık/deniz ürünü tüketiyorsunuz?" şeklindedir ve puan alabilmek için haftalık 3 porsiyon ve üzerinde balık/deniz ürünü tüketiyor olmak gerekmektedir. Bizim çalışmamız yaz aylarında yapıldığında balık tüketimi daha düşük bulunmuş olabilir. Ayrıca; Marmara Denizi'nde müsilaj sorunu (197) ile karşı karşıya kalınması balık/deniz ürünü tüketimi konusunda çekincelere neden olmuştur ve bu nedenle tüketimde azalma

yaşanmış olabilir. Kırmızı et ve beyaz etin tüketim sıklığının karşılaştırıldığı soruda beyaz eti daha sık tüketmek puan kazandırmaktadır. Ülkemizde hindi tüketiminin tavuk tüketimine göre daha düşük olduğu düşünülebilir. Meyve tüketiminin sorgulandığı soruda ise günlük 3 porsiyon ve üzerinde meyve tüketimi puan kazandırmaktadır. TÜBER raporuna göre kadınlara ortalama olarak günde 2 porsiyon, erkeklere 2-2.5 porsiyon meyve tüketimi önerilmektedir (192). MEDAS için önerilen miktarlar yüksek görünmektedir ve bu nedenle bu sorudan puan alınamamış olabilir.

Katılımcıların MEDAS puanı ile TMAO düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunamamıştır. MEDAS puanına göre yapılan gruplamada; uyumu düşük grup: 37 kişi (%69,8;), uyumu kabul edilebilir ölçüde grup: 6 kişi (%18,9) ve uyumu yüksek olan grup: 10 kişi (%18,9) şeklindedir (Tablo 8). Grup dağılımlarının birbirine benzer şekilde olmaması MEDAS puanı ile TMAO düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamasına neden olmuş olabilir.

## **5.2 Akdeniz Diyeti Müdahalesi Yapılan Gruba İlişkin Değerlendirmeler**

### **5.2.1 Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası antropometrik ölçümlerde meydana gelen değişiklikler**

Obezite; vücutta insan sağlığını bozacak derecede fazla yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır ve vücudun hemen hemen tüm fizyolojik fonksiyonlarını olumsuz etkilemekte, önemli bir halk sağlığı tehdidi oluşturmaktadır (198). Diyabet (199), kardiyovasküler hastalıklar (200), çeşitli kanser türleri (201) bir dizi kas iskelet sistemi bozukluğu (202) gibi birden fazla hastalık durumunun gelişme riski obezite ile birlikte artmaktadır. Bu hastalıkların hepsinin yaşam kalitesi, iş verimliliği ve sağlık hizmetleri maliyetleri üzerinde olumsuz etkisi vardır. Dünya çapında aşırı kiloluluk ve obezite prevalansı, kıta, ülke, etnik köken veya sosyoekonomik durumdan bağımsız olarak her yaştaki kadın ve erkekte artış göstermektedir (198).

Obezite tanısında en sık kullanılan parametre, vücut ağırlığının (kg) boya (metre) bölünmesiyle hesaplanan BKİ değeridir. BKİ; vücut kompozisyonu hakkında bilgi vermediği için sınırlı bir parametre olarak değerlendirilmektedir ancak cinsiyet ayrımı olmaması, kolay uygulanabilmesi, ulaşılabilir olması gibi nedenlerle obezite ile ilgili çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır (203).

Bel çevresi ölçümleri, obezite ile ilgili epidemiyolojik çalışmaları değerlendirmek için klinik kılavuzlarda başvurulan bir yöntemdir. DSÖ protokolüne göre; bel çevresi ölçümü birey ayaktayken yan iliak çıkıntılar ile en alt kaburganın orta noktasından geçen çevre mezura ile ölçülmelidir. Bel çevresi ölçümleri kadınlarda 88 cm ve üzeri, erkeklerde 102 cm ve üzeri olduğunda sağlık riski yüksek olarak değerlendirilmektedir (204).

Kalça çevresi; bireyin yan tarafında durularak, en yüksek noktadan ölçülmektedir ve fazla kiloluluk ve obezitenin değerlendirilmesinde bel/kalça oranı kullanılan parametrelerden biridir. Bel/kalça oranının; erkeklerde 0.90 üzeri ve kadınlarda 0.85 üzeri olması sağlık riskinin arttığına göstergesi olarak kabul edilmektedir (192).

Kullanılan en yaygın yöntemlerden biri de empedans değerlerini içeren denklemleri kullanan ve toplam vücut suyunu, yağsız kütleyi ve yağ kütlesini tahmin eden BIA yöntemidir (205).

Bilimsel çalışmalar incelendiğinde; obezite ile ilgili araştırmalarda BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı gibi parametrelerin birinin veya hepsinin kullanılabilirdiği ve BIA analizi ile vücut kompozisyonu saptanması yönteminin de çalışmalara dahil edilebildiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda da; katılımcıların BIA analizi ile vücut kompozisyonu saptanmış, BKİ hesaplanmış, bel ve kalça çevresi ölçümü alınmış ve bel/kalça oranı değerlendirilmiştir.

Obezitenin tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu olması yayınlanmış birçok zayıflama diyetinin varlığı ve bu diyetlerin medyada düzenli olarak yer almasıyla

sonuçlanmıştır. Doğru diyet programlarının kuvvetli bilimsel kanıtlarla desteklemesi ve ağırlık kaybı ilkelerini sağlaması gerekmektedir (38). Akdeniz diyeti genel sağlık yararlarına ek olarak obezite ile mücadelede kullanılabilir bir beslenme modeli olarak düşünülmektedir ancak Akdeniz diyetine bağlılık ile daha düşük vücut ağırlığı ilişkisine dair epidemiyolojik çalışmalar çelişkili sonuçlar sunmaktadır (50).

On Avrupa ülkesinden 25-70 yaş arası 497,308 kişinin incelendiği kesitsel bir çalışmada; Akdeniz diyetine daha fazla bağlılığın daha düşük abdominal obezite ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (206). Diğer yandan ise; prospektif bir çalışmada; 3000 katılımcı 5 yıl süre ile takip edilmiş ve Akdeniz diyetinin obezite insidansı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını sonucuna varılmıştır (207). Esposito ve diğerleri, 16 randomize kontrollü çalışmayı inceledikleri araştırmalarında Akdeniz diyetinin kontrol grubuna kıyasla daha fazla kilo kaybı sağladığını göstermiştir. Bu çalışmada; Akdeniz diyetinin etkisi, diyet enerji kısıtlaması veya artan fiziksel aktivite ile ilişkili olmadığı ve 6 aydan daha kısa süren takiplerde anlamlı bir farklılık bulunmadığını söylemektedir (208). Bu çalışmada; 4 haftalık Akdeniz diyeti erkeklerde ağırlık, BKİ, yağ kütlesi, kas kütlesi, bel ve kalça çevresi ölçümlerinde anlamlı bir farklılık ile sonuçlanırken, kadınlarda herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Akdeniz diyetinin sağlık üzerine yararlarına yönelik çalışmalar bu diyetin tek bir besinin etkisinden ziyade kümülatif etkisinden söz etmektedir. Tek bir Akdeniz diyeti olmamasına rağmen; meyve, sebze, baklagiller, kuruyemişler, tam tahıllar gibi bitkisel kaynaklı yiyeceklerin yüksek oranda tüketimi, temel yağ kaynağı olarak zeytinyağı kullanılması, düşük-orta miktarlarda tüketilen balık ve kümes hayvanları, süt ürünleri, daha düşük düzeyde kırmızı et tüketimi temel ilkelerdir. Bu ilkelerin getirisi; kabaca yüksek miktarda diyet lifi alımı, düşük enerji, düşük glisemik yük ve yüksek su içeriği olarak düşünülebilir ve tüm bunlar ağırlık kaybı ile ilişkili olabilir (50). Akdeniz diyetinin nispeten yüksek yağ içeriği (%40'a kadar) ağırlık kaybı konusunda endişe yaratabilir ancak yüksek yağlı diyetlerin obezitenin ana nedeni olmadığına dair çalışmalar son yıllarda artmaktadır (209).

Akdeniz diyetinin ağırlık kaybı üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar obez bireyler üzerinde yoğunlaşmıştır ve daha büyük bir BKİ düşüşü gözlenmiştir. Bizim çalışmamız normal kilolu ve fazla kilolu bireyler üzerinde uygulanmıştır. Ortalama BKİ değeri  $25,12 \pm 2,17$  kg/m<sup>2</sup> bulunan erkek katılımcılarda BKİ düşüşü anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

Çalışmalar; Akdeniz diyetinin, özellikle enerji kısıtlaması yapıldığında, fiziksel aktivite ile ilişkili olduğunda ve 6 aydan fazla takip edildiği durumlarda ağırlık kaybı için yararlı bir araç olabileceğini göstermektedir (208). Çalışmamız enerji kısıtlaması olmaksızın kısa süreli bir Akdeniz diyeti müdahalesinin erkeklerde ağırlık kaybı için yararlı olabileceğini, kadınlarda aynı yararlılığın görülebilmesi için daha uzun süreye ihtiyaç olabileceğini göstermiştir.

Akdeniz diyetinin antropometrik ölçümlere olan etkisi erkeklerde anlamlı bulunurken kadınlarda herhangi bir anlamlı ilişki saptanamamasının nedeni Akdeniz diyetine uyumun cinsiyetle ilgili faktörlerden etkilenmesi ile açıklanabilir. Diyetin ölçülen metabolik parametreler ve antropometrik ölçümler üzerindeki etkisi cinsiyet hormonları üzerinden farklılaşabileceği gibi (210) cinsiyetlere atfedilen özelliklerin ve kişilik özelliklerinin yeme davranışı üzerinde etkisinin de rolü olduğu düşünülmektedir (211). Raparelli ve diğerleri, yetişkinlerde yaptıkları çalışmalarında kişilik özelliklerinin Akdeniz diyetine bağlılık derecesinin diğer faktörlerden bağımsız bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (212). Yapılan çalışmalar; kadınların kaliteli bir diyet uygulaması için daha motive olduğunu ve beslenme alışkanlıklarının Akdeniz diyeti özelliklerine daha yakın olduğunu göstermektedir (213). Bizim çalışmamızda da Akdeniz diyeti öncesinde hayvansal kaynaklı yiyecek tüketimi erkeklerde kadınlara göre yüksek bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Akdeniz diyeti programına girilmesiyle birlikte; kırmızı ve işlenmiş et alımındaki azalma ve hayvansal proteinlerin yerini bitkisel kaynaklı protein ve lif içeriği zengin olan baklagiller, kuruyemişlerin alması (214) ile erkekler kadınlara göre daha radikal yeme alışkanlığı değişiklikleri yaşamış ve bu değişiklikler antropometrik ölçümlerine olumlu şekilde yansımış olabilir. Yapılan diyet müdahale çalışmalarının cinsiyetler üzerine farklarına yoğunlaşmak erkekler ve kadınları ayıran biyolojik ve fizyolojik özellikleri

tartışmak gereklidir. Ayrıca diyet müdahale çalışmalarında; toplumsal cinsiyetin, toplumsal olarak inşa edilmiş rollerin, ilişkilerin, davranışların, gücün ve toplumların erkeklere ve kadınlara atfettiği diğer özelliklerin de yeme davranışını değiştirebileceğini göz önünde bulundurmak önemli olacaktır. Yemek almak, pişirmek, ne yiyeceğine karar vermek, herhangi bir diyet uygulamak, diyet önerilerine bağlılık, diyete olan inanç, motivasyon gibi parametreler cinsiyetlere göre değişiklik göstererek diyet müdahalelerinin sonuçlarına farklılıklara neden olabilir (215).

Son olarak; 2020 yılında yayınlanan MedWeight çalışmasında; yetişkinlerde Akdeniz diyetine bağlılık ile kilo koruma arasındaki ilişki incelenmiştir ve Akdeniz diyetine bağlılığı yüksek olan kişilerin kilo koruma olasılıklarının 2 kat daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (216). Gelecekteki çalışmaların Akdeniz diyetinin ağırlık kaybı üzerine potansiyel yararlı etkilerini incelemeye ek olarak uzun vadede kilo koruma üzerine etkilerini de araştırmaya yönelmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

## **5.2.2 Akdeniz diyeti müdahalesi sonrası biyokimyasal parametrelerde meydana gelen değişiklikler**

### **5.2.2.1 Kan TMAO düzeyi değerlendirilmesi**

Son çalışmalar diyetle besin alımının ve bunu takiben besinlerin bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilmesinin kardiyometabolik hastalıkların patogenezinde rolü olabileceğini göstermektedir (110).

Çeşitli etler, yumurta sarısı ve diğer hayvansal yiyecekler ağırlıklı olarak kolin, fosfatidilkolin, karnitin ve trimetilamin içeren yiyecekler olarak sıralanmaktadır ve bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edildiğinde kardiyovasküler hastalıklar ile korele olduğu gösterilmiş olan TMAO oluşmaktadır (4, 217).

TMAO'nun hem fizyolojik hem de patofizyolojik etkileri hakkında önemli tartışmalar vardır (218). Bununla birlikte, bağırsak mikrobiyota bileşimi, karaciğer enzim aktivitesi ve metilamin atılım hızı gibi farklı varyasyonlar düşünülse de, dolaşımdaki TMAO seviyelerinin temel olarak diyet düzenine bağlı olduğu konusunda büyük bir fikir birliği vardır (114, 142, 219). Yüksek TMAO düzeyinin sağlığa olumsuz etkileri ile ilgili çalışmalar artmasına rağmen çeşitli diyet müdahalelerinin TMAO düzeyi üzerine etkisi daha az çalışılan bir konu olmuştur (193).

Yumurta, sığır eti ve balık gibi TMAO öncülerinden zengin spesifik yiyeceklerinin alımının TMAO'nun kan ve idrar seviyelerini arttırdığı iyi bilinmektedir (119). Örneğin; Miller ve diğerleri, altı sağlıklı gönüllüde, fosfotidilkolin kaynağı olan yumurtanın tüketimi ile hem plazma hem de idrar TMAO düzeyi arasında doz yanıt ilişkisi olduğunu bildirmiştir (129).

Balık ve deniz ürünleri tüketiminin yüksek TMAO düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kesitsel KarMeN çalışmasında, bir Alman yetişkin popülasyonunda balık tüketimi hem plazma hem de idrar örneklerinde artan TMAO konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulgu; yüksek miktarda TMAO içeren balık ve deniz ürünlerinin, esas olarak çoklu doymamış yağ asidi varlığı sayesinde plazma lipit düşürücü ve anti inflamatuvar etkileri ile kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu etkiler gösterdiği iyi bilindiği için, ilginç bir nokta olarak karşımıza çıkmaktadır. İnsanlarda, balık tüketiminden sonra plazmada TMAO düzeyinin yumurta ve sığır etine oranla yaklaşık 50 kat daha fazla yükseldiği gösterilmiştir (118). Balık ve deniz ürünlerinin hem çoklu doymamış yağ asitleri hem de majör kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkilendirilen TMAO'yu yüksek düzeyde içermesi paradoksal görünmektedir ancak balıklarda bulunan TMAO'nun metabolik bir ürün olmaktan ziyade doğal besin kaynağının ve dokuda birikimin sonucu olduğu düşünülmektedir (220).

Obezite veya disglisemiye sahip yetişkinlerde 8 haftalık vegan diyet müdahalesinin TMAO düzeyi üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmada; vegan

diyetin birinci haftasında plazma TMAO düzeyinin düşüş gösterdiği ve bu etkinin 8.haftada da devam ettiği gösterilmiştir (221).

Omnivor ve vejetaryen/vegan diyetlerinin TMAO düzeyi üzerine etkisini inceleyen çalışmalar vejetaryen/vegan diyet uygulayanların daha düşük TMAO düzeyine sahip olduğu sonucuna varmıştır (110).

Atkins diyeti, South Beach diyeti ve Ornish diyetinin kısa süreli uygulanmasının TMAO ve diğer kardiyometabolik risk belirteçleri üzerindeki etkilerini inceleyen başka bir araştırmada; düşük yağlı, ağırlıklı olarak bitki temelli bir diyet (Ornish) kıyasla, yüksek hayvansal yağ içerikli diyetin (Atkins) anlamlı şekilde daha yüksek TMAO düzeyi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (193).

L-karnitin kırmızı et ve süt ürünlerinde bulunan TMAO'nun bir diyet öncüsüdür. Vejetaryen/vegan diyetler önemli ölçüde daha düşük L-karnitin alımı ile ilişkilidir ve bu nedenle omnivor diyetler ile karşılaştırıldığında beklendiği gibi daha düşük TMAO düzeyi ile de ilişkili olduğu gözlenmektedir. Sağlıklı yaşlı kadınlarda yapılan bir çalışmada; 24 hafta boyunca L-karnitin (1500 mg l-karntin, l-tartrat) takviyesi kullanımında kontrol grubuna göre TMAO düzeyinde belirgin artış olduğu bulunmuştur (222).

TMA veya TMAO öncülü olan metabolitlerin tek tek kan veya idrar TMAO düzeyi üzerine etkilerine bakıldığında hayvansal kaynaklı yiyeceklerden zengin bir diyet uygulayanların TMAO düzeylerinin daha yüksek olması beklenmektedir. Vejetaryen/vegan diyet müdahalelerinin TMAO düzeyini düşürmesi bu beklentiyi doğrulamaktadır. Bitki temelli diyetlerin omnivor diyetlere kıyasla beslenme avantajları sağladığı, kardiyovasküler sağlık, kan basıncı ve plazma lipitleri için fayda sağladığı görülmüştür.

Akdeniz diyetinde toplam protein alımı tipik Batı diyetinden ortalama %20 (Batı diyeti: 90 g/gün, Akdeniz diyeti: 70 g/gün) ve hayvansal protein tüketimi %50-%60 arası daha düşüktür (Batı diyeti: 70 g/gün, Akdeniz diyeti: 30 g/gün). Proteinin çoğu

kurubaklagillerden ve tam tahıllardan gelir; geleneksel Akdeniz diyetinin ortalama günlük bitkisel protein içeriği yaklaşık 40 gramdır (89).

Lif bakımından zengin olan Akdeniz diyeti, kronik hastalık risklerinin azalmasıyla ilişkilidir ve artan TMAO oluşumunun pro-inflamatuvar etkilerini ortadan kaldırdığı varsayılmaktadır. Ayrıca; Akdeniz diyetinde bulunan meyve, kuruyemiş ve sebzelerin yüksek tüketiminin en düşük plazma TMAO seviyeleri ile ilişkili olduğu, buna karşılık kırmızı et veya balık gibi hayvansal kaynaklı yiyeceklerin yüksek tüketiminin en yüksek plazma TMAO seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (143).

Bizim çalışmamızın temelini “Akdeniz diyetine uyumu düşük olan bireyleri 4 haftalık Akdeniz diyeti programına almak kan TMAO düzeyini olumlu yönde etkileyerek kardiyovasküler hastalık riskini düşürür mü?” sorusu oluşturmaktaydı ve çalışmamız beklendiği gibi TMAO düzeyinin diyetten önceki ölçümlere göre anlamlı şekilde düşüşü ile sonuçlandı ( $p < 0,001$ ).

Akdeniz diyetinin TMAO düzeyi üzerine etkilerini araştıran çalışmalar incelendiğinde farklı sonuçlara rastlanmıştır. Griffin ve diğerleri, 6 ay boyunca Akdeniz diyeti uygulayan 115 kişiyi incelemiş ve TMAO veya TMAO'nun öncüllerinde önemli bir değişiklik gözlemlememiş ve bu sonuçları 6 aylık bir geniş diyet müdahalesinin TMAO konsantrasyonlarını azaltmak için yeterli olamayabileceği şeklinde yorumlamışlardır (138). Diğer taraftan; Barrea ve diğerleri, sağlıklı, normal ağırlıktaki bireylerde TMAO ve Akdeniz diyeti arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında erkeklerde Akdeniz diyetine bağlılığı daha düşük ve TMAO düzeyinde buna karşılık gelen bir artış olduğunu göstermişlerdir (143).

Bizim çalışmamızda; 4 hafta kısa bir süre gibi görünse de hem kadın hem erkeklerde kan TMAO düzeyinin düşmesi bağırsak mikrobiyomunun değiştirilmiş bir diyetle hızla yanıt verebileceğini doğrulayan mevcut kanıtlarla uyumludur (223).

Çalışmamızda erkeklerde antropometrik ölçümlerde olumlu yönde anlamlı değişiklikler olurken kadınlarda antropometrik ölçümlerde anlamlı farklılık gözlenmediği halde kan TMAO düzeyleri her iki grupta da anlamlı şekilde düşmüştür. Bu kan TMAO düzeyi düşüşünün ağırlık kaybından bağımsız olduğunun ve direkt diyet içeriği değişikliği ile ilişkili olduğunun göstergesidir.

Akdeniz diyeti sebze ve meyve temelli olması sayesinde farklı antioksidan özelliklere sahiptir ve bu çeşitlilik ile bağırsak mikrobiyotası yoluyla TMAO düzeyinin düşmesini sağlayabilir. Örneğin; in vitro ve in vivo çalışmalar, Cruciferae (Turpgiller) ailesinin üyelerinde bulunan indoller gibi diyet bileşenlerinin, karaciğerdeki en önemli TMAO üreten enzim olan FMO3'ün aktivitesini inhibe ettiğini ve TMAO düzeyini azalttığını göstermiştir (224). Besinlerin birlikte tüketilmesi ve birbiriyle etkileşimi tek bir besinin etkilerinden daha anlamlı olabilir.

Akdeniz diyetinin bir diğer önemli özelliği, yüksek lif içeriği ve biyoyararlanımının Batı tipi diyetlere göre 2 kat yüksek olmasıdır (Batı tipi diyet: 14 g/gün, Akdeniz diyeti: 30 g/gün). Yüksek lif içeriğinin hem kemirgenler hem de insanlarda bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (89).

Sınırlı sayıda insan çalışması; hayvansal protein, hayvansal yağ ve basit karbonhidrat açısından yüksek, lif ve rafine edilmemiş karbonhidratlar açısından düşük diyet modellerinin mikrobiyota çeşitliliğinin azalması, istenmeyen bakterilerin göreceli bolluğunun artması ve bunların TMAO gibi toksik metabolitleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (225).

Çalışmaların belirli TMAO öncüllerini içeren yiyeceklerin TMAO düzeyi üzerine kısa vadeli etkilerini araştırmak yerine uzun süreli diyet modellerinin TMAO düzeyine etkisini araştırması konunun aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

Bizim çalışmamız nispeten kısa süreli diyet değişikliklerinin (4 hafta) yüksek TMAO düzeyini azaltmak için yeterli olduğunu ortaya koymuştur. Kan TMAO düzeyi ve Akdeniz diyeti arasındaki ilişki, Akdeniz diyetinin yeni bir potansiyel

faydasını ortaya çıkarmıştır çünkü her iki cinsiyette de ağırlık kaybından bağımsız bir şekilde kardiyovasküler risk belirteci olduğu bilinen ve bağırsak disbiyozisini gösteren TMAO düzeyinin Akdeniz diyeti müdahalesi ile düştüğü bulunmuştur.

### 5.2.2.2 Diğer biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

Akdeniz diyetine uyum obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok kronik hastalığın oluşum riskinin azalması ile ilişkilidir. Potansiyel avantajlar risk belirteçleri olarak değerlendirilen toplam kolesterol, HDL-K, LDL-K, açlık şekeri gibi parametrelere Akdeniz diyetini oluşturan yiyeceklerin doğrudan ve/veya sinerjik etkisi ya da mekanizması ile açıklanmaktadır (226). Tzima ve diğerleri, aşırı kilolu ve obez kişilerde Akdeniz diyetine yüksek uyumun daha yüksek insülin duyarlılığı, daha iyi lipit profili ve daha düşük kan basıncı seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (227). ATTICA çalışması, Akdeniz diyetine "yakın" olan bireylerin batı tipi bir diyet uygulayan bireylerle karşılaştırıldığında, daha iyi açlık glikoz homeostazi indekslerine ve daha düşük oranda insülin direncine sahip olduğunu bulmuştur (228).

Pelkman ve diğerleri, Akdeniz diyetinin yapısal bir bileşeni olan tekli doymamış yağ asidi tüketimine dayanan bir kilo verme diyetinin benimsenmesinin, aşırı kilolu ve obez kişilerin serum lipit profili üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır (229). Bakaloudi ve diğerleri, Akdeniz diyetine uyumu derecelerinin metabolik sendrom belirteçlerine etkisini inceledikleri sistematik derleme çalışmasında Akdeniz diyetinin bel çevresi, kan basıncı, açlık kan şekeri, HDL-K, toplam kolesterol ve trigliserit gibi parametrelere olumlu etkisi olduğunu göstermiştir (230).

Artan zeytinyağı, polifenol, antioksidan alımının yanı sıra optimal bir tekli doymamış yağ asidi:doymuş yağ asidi oranı ile Akdeniz diyeti, HDL-K partiküllerinin genel bileşimi üzerine olumlu değişimler, antioksidan ve kolesterol akış kapasitesinin artışı gibi etkilerle lipit metabolizmasının daha iyi bir profile sahip

olmasını sağlamaktadır (231). Tsartsou ve diğeri, tarafından gerçekleştirilen geniş meta-analizde, Akdeniz diyetinin trigliseritler dahil olmak üzere tüm lipit profili üzerine koruyucu etkisi gösterilmiş ve bu bulgu zeytin yağının polifenol ve oleik asit içeriğine bağlanmıştır (232). Bitkisel yağların kan lipit düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı randomize kontrollü çalışmaların meta analizinde zeytin yağı açısından zengin diyetlerin trigliserit düzeyinde düşüş sağladığı sonucuna varılmıştır (233). Aynı çalışmada; omega 3 yağ asitlerinin de trigliserit düzeyinde düşüş sağladığı gösterilmiştir.

Bu değişikliklerden sorumlu olan metabolik mekanizmaların tokluk trigliseritlerini baskılama, trigliserit klirensini artırma, trigliserit lipaz aktivitesini ve genel trigliserit sentezini azaltma yeteneğine sahip olan tekli doymamış yağ asitleri, omega 3 gibi yağ asitlerinin türleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir (234, 235).

ALT, AST ve  $\gamma$ -glutamilttransferaz (GGT) gibi karaciğer enzimlerinin serum seviyeleri, karaciğer fonksiyon bozukluğunun ana belirteçleridir ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) önemli göstergeleri olarak kabul edilmektedir (236-238). En yaygın kronik karaciğer hastalığı olarak NAFLD, karaciğerde aşırı yağ birikimi ile ilişkilidir ve ve metabolik sendrom ve tip 2 diyabet ile yakından bağlantılıdır (239, 240). NAFLD patogeneğinde disbiyozis, insülin direnci, inflamasyon, oksidatif stres, dislipidemi ve obezite başlıca etkili faktörlerdir (241-243).

Yüksek kırmızı et ve işlenmiş et, tam yağlı süt ürünleri ve rafine şeker tüketimi ile karakterize Batı tipi diyetler NAFLD riski ile doğrudan ilişkilidir (244). Öte yandan; yüksek miktarda meyve, sebze, beyaz et ve zeytinyağı içeren sağlıklı beslenme modellerine bağlılığın NAFLD riski ile ters orantılı olduğunu gösterilmiştir (245).

Akdeniz diyetine yüksek uyumun karaciğer enzimleri ve steatoz gibi NAFLD özellikleri üzerindeki terapötik etkileri, yüksek miktarda tekli doymamış ve çoklu doymamış yağ asidi, lif, fitokimyasallar ve antioksidanlar alımının yanı sıra düşük

kırmızı ve işlenmiş et ve rafine şeker alımına bağlanabilir (10, 246). Tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri lipit metabolizması ve oksidatif stres ile ilgili yolları iyileştirir, insüline hepatik duyarlılığı artırır ve karaciğer yağ içeriğini azaltır (247, 248). Ek olarak; Zhao ve diğerleri, diyet lifi alımı ve NAFLD riski arasında ters bir ilişki rapor etmişlerdir (249). Diyet lifi alımı mide boşalmasını geciktirebilir ve tokluk kan şekerini düşürebilir, lipitlerin atılımını artırabilir, yağ birikimini azaltabilir ve insülin direncini, dislipidemi, bağırsak mikrobiyota disbiyozunu, obezite gibi NAFLD ilişkili durumları iyileştiren propiyonik asit ve bütirik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri üretebilir (250).

Sangouni ve diğerlerinin 2021 yılında yayınladıkları çalışmalarında Akdeniz diyetinin karaciğer enzimleri üzerine etkileri araştırılmış ve Akdeniz diyetine bağlılığın AST ve GGT düzeylerini iyileştirdiğini, ancak ALT üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir (250).

Bizim çalışmamızda; tüm parametreler için sonuçlar kadın ve erkeklerde farklı bulunmuştur. Erkeklerde toplam kolesterol, LDL-K, trigliserit, ALT düzeylerinde anlamlı farklılık bulunurken, açlık kan şekeri, HDL-K, AST düzeylerinde herhangi bir anlamlılık bulunamamıştır. Kadınlarda ise Akdeniz diyeti ile bakılan biyokimyasal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Akdeniz diyetinin tip 2 diyabet insidansı üzerindeki etkisini değerlendiren 17 çalışmanın sistematik bir derlemesinde; diyabetik hastalarda Akdeniz diyetine yüksek uyumunun daha bir AKŞ ve HbA1c ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (251).

Bizim çalışmamızda hem kadınlarda hem erkeklerde AKŞ değerinde anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Bunun nedeni; katılımcıların normal kilolu veya fazla kilolu aralıkta olan bireylerden seçilmiş olması olabilir. Obez bireyler üzerinde dizayn edilecek bir Akdeniz diyeti çalışması AKŞ değerinde anlamlı farklılık çıkmasını sağlayabilir. Ayrıca; Akdeniz diyetinin diyabet üzerine etkisini araştıran çalışmalarda ağırlıklı olarak çalışma grupları diyabetik bireylerden seçilmiş ve Akdeniz diyetinin

glisemik kontrol üzerine etkileri irdelenmiştir. Bizim çalışmamızda kadınlarda ortalama AKŞ  $95,00 \pm 9,75$  mg/dL, erkeklerde  $94,60 \pm 5,14$  mg/dL olarak belirlenmiştir ve normal aralıktadır.

Randomize kontrollü çalışmalarda Akdeniz diyetinin HDL-K konsantrasyonunu ve genel lipit profilini iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir (252). Panbehkar-Jouybari ve diğerleri, tarafından yapılan çalışmada Akdeniz diyeti ve DASH diyetinin lipit profiline göre etkileri incelenmiş ve DASH diyetinin toplam kolesterol, LDL-K, trigliserit düzeyi üzerine etkisinin Akdeniz diyetine göre daha iyi olduğunu bulunmuştur (253). Akdeniz diyeti yüksek HDL-K düzeyi ile ilişkili olma eğilimindeyken istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunamamıştır. Panbehkar-Jouybari ve diğerleri, bu sonuçları çalışmalarının İran'da yapılmasına ve İran mutfağının beyaz pirinç ağırlıklı olmasına, tam tahıllı yiyeceklerin daha düşük tüketimine ve dolayısıyla lif alımının düşük kalmasına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda da kadınların lipit profilinde herhangi bir farklılık olmaması lif tüketiminin eksik kalmış olma ihtimali ile açıklanabilir. Kadınlar erkeklere göre daha fazla karbonhidrat grubu yiyecek tüketme eğilimindedir (254) ve karbonhidrat grubu seçimlerini ağırlıklı olarak lif içeriği düşük pirinç, patates gibi yiyeceklerden yana yapmış olabilirler. Bu tercih erkeklerde trigliserit düzeyinde anlamlı farklılık meydana gelirken kadınlarda bir farklılık görünmemesini de açıklayabilir.

Erkeklerde toplam kolesterol ve LDL-K düzeyinde değişiklik görülürken HDL-K düzeyinde değişiklik görülmemesi katılımcılara herhangi bir fiziksel aktivite reçetesi verilmemesi nedeniyle olmuş olabilir. Karıştırıcı faktör olmaması adına katılımcılar ayrıca fiziksel aktivite düzeylerini artırma konusunda teşvik edilmemiş, genel öneriler verilmiştir.

Karaciğer enzimleri değerlendirildiğinde, erkeklerde ALT düzeyinde farklılık varken, AST düzeyinde farklılık bulunamamıştır. ALT ile ilgili sonuçlar incelenirken ALT'nin esas olarak hepatositlerde bulunduğu, ancak AST'nin karaciğere özgü olmadığı ve çeşitli organlarda bulunduğu dikkat edilmelidir (250). Bu durum göz önünde bulundurulduğunda çalışmalardaki tutarsızlıklar anlaşılabilir. Akdeniz

diyetinin NAFLD üzerine etkilerinin cinsiyet ayrılımı yapılarak çalışılması ve ALT, AST, GGT düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar vermeyi sağlayabilir.

Tüm biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde sonuçların olumlu yönde değiştiği ya da herhangi bir değişiklik olmadığı bulunmuştur. Bu sonuç Akdeniz diyetinin metabolik profil üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı anlamına gelmektedir ve olumlu sonuçların görülebilmesi çalışmaların daha uzun süreli diyet takipleriyle yapılması Akdeniz diyetinin biyokimyasal parametrelere etkisini netleştirecektir.



## 6 SONUÇ

Çalışma; yaşları 19-65 yaş arasında değişen normal kilolu veya fazla kilolu 53 katılımcı ile yürütülmüştür. Akdeniz diyetine bağlılık ve kan TMAO düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla katılımcıların arasından Akdeniz diyetine bağlılığı düşük düzeyde olan 20 kişi 4 haftalık Akdeniz diyeti programına alınmıştır. Çalışmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

1. Çalışmaya 30 kadın ve 23 erkek olmak üzere toplam 53 kişi katılmıştır.
2. Çalışmaya katılan kadınların yaş ortalaması  $41,00 \pm 8,40$ , erkeklerin yaş ortalaması  $36,13 \pm 8,86$  yıl olarak bulunmuştur.
3. Çalışmaya katılan bireylerin %56,6'sı evli, %43,4'ü bekadır.
4. Çalışmaya katılan bireylerin %79,2'si üniversite, %17'si lise ve %3,8'i ilkokul mezunudur.
5. Çalışmaya katılan bireylerin %69,8'inin herhangi bir hastalığı yokken %30,2'si tanısı konulmuş bir hastalığı olduğunu bildirmiştir.
6. Görülen hastalıklar; tiroid hastalığı (%25), hipertansiyon ve/veya kalp hastalığı (%25), mide rahatsızlığı (%18,8), insülin direnci veya diyabet (%12,5), polikistik over (%6,3), yüksek kolesterol (%6,3) ve deri hastalıkları (%6,3) olarak raporlanmıştır.
7. Çalışmaya katılan bireylerin %92,5'i herhangi bir ilaç kullanmamaktadır.
8. Çalışmaya katılan bireylerin %50,9'u alkol kullanmakta, %49,1'i kullanmamaktadır.
9. Kullanılan alkol türleri bira (%44,4), şarap (33,3), rakı, votka, cin (%22,2) olarak sıralanmaktadır.
10. Çalışmaya katılan bireylerin %21,2'si sigara kullanırken, %78,8'i sigara kullanmadığını ifade etmiştir.
11. Çalışmaya katılan bireylerin %39,6'sı fiziksel aktivite yaparken, %60,4'ü herhangi bir fiziksel aktivite yapmamaktadır.
12. Kadınların ağırlık ortalaması  $64,39 \pm 9,83$  kg, erkeklerin ağırlık ortalaması  $77,24 \pm 7,24$  şeklindedir ve BKİ değerleri kadınlarda  $24,73 \pm 3,51$  kg/m<sup>2</sup> ve erkeklerde  $24,83 \pm 2,75$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur.

13. Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde; kadınlarda AKŞ  $92,66 \pm 7,06$  mg/dL, toplam kolesterol  $211,63 \pm 38,31$  mg/dL, HDL-K  $64,00 \pm 11,43$  mg/dL, LDL-K  $128,90 \pm 31,26$  mg/dL, trigliserit  $87,66 \pm 34,91$  mg/dL, ALT  $29,70 \pm 10,11$  U/L, AST  $19,33 \pm 4,81$  U/L olarak saptanmıştır.
14. Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde erkeklerde AKŞ  $93,04 \pm 5,37$  mg/dL, toplam kolesterol  $210,60 \pm 36,78$ , HDL-K  $51,17 \pm 11,89$  mg/dL, LDL-K  $138,30 \pm 27,77$  mg/dL, trigliserit  $116,78 \pm 57,89$  mg/dL, ALT ve AST değerleri sırasıyla  $41,39 \pm 15,79$  ve  $19,78 \pm 4,07$  U/L olarak bulunmuştur.
15. Kan TMAO düzeyi ortalaması kadınlarda  $16,95 \pm 5,62$   $\mu$ M ve erkeklerde  $21,96 \pm 13,35$   $\mu$ M olarak bulunmuştur.
16. Kan TMAO düzeyi medyan değerleri; kadınlarda  $15,59$  ( $13,13-17,64$ )  $\mu$ M ve erkeklerde  $15,19$  ( $14,00-26,53$ )  $\mu$ M şeklindedir.
17. Çalışmaya katılan bireylerin %47,2'si 2 ana öğün, %52,8'i 3 ana öğün ve %60,5'i bir ara öğün, %36,8'i 2 ara öğün ve %2,6'sı 3 ara öğün yapmaktadır.
18. Çalışmaya katılan bireylerin %30,2'si her zaman, % 58,5'i bazen öğün atladığını bildirirken %11,3'ü hiç öğün atlamamaktadır.
19. Çalışmaya katılan bireylerin %25,5'i kahvaltı, %68,1'i öğlen ve %6,4'ü akşam öğününü atlamaktadır ve öğün atlama nedenleri; %47,9 iştahsızlık, %27,1 zamansızlık, %14,6'sı alışkanlık olmaması ve %10,4'ü zayıflama amaçlı olarak sıralanmıştır.
20. Dışarıda yemek yemek yeme durumu değerlendirildiğinde; katılımcıların %79,2'sinin dışarıda yemek yediği, %20,8'inin ise yemediği bulunmuştur. Dışarıda yenen öğünler; %59,5 akşam yemeği, %35,7 öğlen ve %4,8 kahvaltı olarak sıralanmaktadır.
21. Kadınların günlük enerji alımı  $1240,75 \pm 341,82$  kkal, erkeklerin günlük enerji alımı  $1697,12 \pm 402,62$  kkal şeklinde bulunmuştur. Karbonhidrat, protein, yağ alımları sırasıyla kadınlarda;  $107,09 \pm 47,27$  g,  $51,96$  ( $46,85-57,72$ ) g ve  $65,68 \pm 17,79$  g iken erkeklerde  $156,81 \pm 51,61$  g,  $80,98$  ( $62,13-94,93$ ) g ve  $79,94 \pm 20,56$  g şeklindedir.
22. Çalışmaya katılan bireyler MEDAS ölçeğine göre değerlendirildiğinde; %69,8'inin puanının 7'nin altında olduğu ve Akdeniz diyetine bağlılığının düşük olduğu, %11,3'ünün 7-8 puan bandında ve Akdeniz diyetine

bağlılığının kabul edilebilir düzeyde olduğu ve %18,9'unun puanının 9 puan ve üzerinde ve Akdeniz diyetine bağlılığının sıkı olduğu bulunmuştur.

23. Çalışmaya katılan bireylerin çeşitli değişkenler ile kan TMAO düzeyleri karşılaştırılmış ve cinsiyetler arasında, sigara kullanımı, alkol kullanımı, fiziksel aktivite süresine göre herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Yaş ve TMAO düzeyi arasında anlamlı ters bir ilişki vardır ancak gücü düşük bulunmuştur ( $p<0,05$ ,  $r= -0,288$ ).
24. Biyokimyasal parametreler ve TMAO düzeyleri değerlendirildiğinde; kadınlarda TMAO değeri ile toplam kolesterol düzeyi ( $r= -0,377$ ,  $p<0,05$ ) ve LDL kolesterol ( $r= -0,365$ ,  $p<0,05$ ) arasında negatif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Erkeklerde TMAO değeri ile biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).
25. Antropometrik ölçümler ve TMAO düzeyleri incelendiğinde; kadınlarda ve erkeklerde TMAO değeri ile antropometrik ölçümler arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
26. Katılımcıların enerji, karbonhidrat, protein, yağ, çoklu doymamış yağ asidi, tekli doymamış yağ asidi, doymuş yağ asidi, omega 3, kolesterol ve lif alımları ile TMAO düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve kadınlarda TMAO düzeyi ile değerlendirilen parametreler arasında herhangi bir anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır. Erkeklerde çoklu doymamış yağ asidi ile TMAO arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu bulunmuştur ( $r=0,543$ ,  $p<0,05$ ).
27. MEDAS ölçeğine göre Akdeniz diyetine bağlılığı düşük çıkan bireyler arasında çalışmaya katılan gönüllü olan 20 kişi Akdeniz diyeti programına alınmıştır.
28. Akdeniz diyeti müdahalesi yapılan grupta; kadınların yaş ortalaması  $41,00\pm 8,40$  yıl ve erkeklerin yaş ortalaması  $36,13\pm 8,86$  yıl olarak bulunmuştur, hem kadınların hem erkeklerin %70'i evlidir ve kadınların %80'i, erkeklerin %90'ı üniversite mezunudur.
29. Katılımcıların %70'inin herhangi bir hastalığı yoktur. Kadınların %40'ı hastalığı olduğunu bildirmiştir ve görülen hastalıklar insülin direnci (%50), hipertansiyon ve/veya kalp hastalıkları (%25) ve polikistik over (%25) olarak

sıralanmaktadır. Erkeklerin %20'si hastalığı olduğunu bildirmiştir ve görülen hastalıklar hipertansiyon ve/veya kalp hastalıkları (%50) ve ülser, mide rahatsızlıklarıdır (%50).

30. Katılımcıların %95'i herhangi bir ilaç kullanmamaktadır.
31. Kadınların %50'si, erkeklerin %80'i alkol kullanmaktadır. Kadınların alkol tercihleri bira (%50), şarap (%25) ve rakı, votka, cin (%50) olarak sıralanırken erkeklerin alkol tercihleri bira (%75) ve rakı, votka, cin gibi içecekler (%25) olarak saptanmıştır.
32. Kadınların %40'ı, erkeklerin %10'u sigara kullanmaktadır.
33. Kadınların ağırlık ortalaması  $69,65 \pm 8,57$  kg ve BKİ değeri  $26,92 \pm 2,37$  kg/m<sup>2</sup>, erkeklerin ağırlık ortalaması  $79,2 \pm 8,41$  ve BKİ değeri  $25,12 \pm 2,17$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur.
34. Yağ yüzdesi, bel çevresi ve kalça çevresi kadınlarda sırasıyla  $33,50 \pm 7,47$ ,  $84,20 \pm 8,43$  cm,  $101,90 \pm 5,38$  cm ve erkeklerde sırasıyla  $19,70 \pm 3,17$ ,  $90,20 \pm 6,19$  cm ve  $100,00 \pm 3,33$  cm olarak saptanmıştır.
35. Katılımcıların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde; kadınlarda ortalama AKŞ  $95,00 \pm 9,75$  mg/dL, toplam kolesterol  $211,20 \pm 55,56$  mg/dL, HDL-K  $61,60 \pm 10,91$  mg/dl, LDL-K  $129,50 \pm 45,62$  mg/dL, trigliserit  $99,00 \pm 43,02$  mg/dL ve ALT, AST değerleri sırasıyla  $32,10 \pm 13,77$  ve  $18,70 \pm 4,00$  olarak bulunmuştur. Erkeklerde ise; ortalama AKŞ  $94,60 \pm 5,14$  mg/dL, toplam kolesterol  $224,70 \pm 33,18$  mg/dL, HDL-K  $48,20 \pm 13,23$  mg/dl, LDL-K  $151,40 \pm 23,04$  mg/dL, trigliserit  $134,60 \pm 71,26$  mg/dL ve ALT, AST değerleri sırasıyla  $45,20 \pm 20,64$  ve  $20,60 \pm 5,44$  olarak bulunmuştur.
36. Kadınların kan TMAO düzeyi  $17,18 \pm 6,09$  µM, erkeklerin kan TMAO düzeyi  $21,63 \pm 14,00$  µM olarak bulunmuştur.
37. Katılımcıların %50'si günde 2 ana öğün, %50'si 3 ana öğün yapmaktadır. Ara öğün dağılımlarına bakıldığında günde 1 ara öğün yapanlar %53,3, 2 ara öğün yapanlar %40 ve 3 ara öğün yapanlar %6,7 olarak sıralanmaktadır.
38. Her zaman öğün atladığını söyleyenlerin oranı %35, bazen öğün atladığını söyleyenlerin oranı %50 olarak görülmektedir ve atlanan öğünler kahvaltı (%47,1) ve öğlen (52,9) şeklindedir. Katılımcıların %47,1'i iştahsızlık,

%29,4'ü alışkanlık olmaması, %17,6'sı zamansızlık nedeniyle ve %5,9'u zayıflama isteği ile öğün atladığını bildirmiştir.

39. Katılımcıların %95'i dışarıda bir öğün yaptığını söylemiştir ve dışarıda yapılan öğün %73,7 akşam, %26,3 öğlen öğünü olarak bulunmuştur.
40. Enerji ve makrobesin alımı incelendiğinde; kadınların enerji alımları 1350,03±430,61 kkal erkeklerin enerji alımları 1952,90±178,65 kkal olarak bulunmuştur. Kadınların karbonhidrat, protein, yağ alımı sırasıyla; 118,89±52,13 g, 59,15±14,37 g ve 70,07±20,91 g, erkeklerin karbonhidrat, protein, yağ alımı sırasıyla; 186,59±31,50 g, 89,95±15,70 ve 90,28±9,15 g şeklindedir.
41. Akdeniz diyeti müdahalesi sonrasında katılımcıların antropometrik ölçümlerindeki değişiklikler değerlendirilmiş ve erkeklerde ağırlık, BKİ, yağ yüzdesi, bel çevresi, kalça çevresi gibi tüm ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ).
42. Kadınlarda ise; diyet müdahalesi sonunda antropometrik ölçümlerde herhangi bir anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).
43. Akdeniz diyeti müdahalesi sonunda biyokimyasal parametreler yeniden değerlendirilmiş ve toplam kolesterol, LDL-K, trigliserit ve ALT düzeyi erkeklerde anlamlı farklılık ( $p<0,05$ ) gösterirken, kadınlarda herhangi bir anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
44. Kan TMAO düzeyi hem kadınlarda hem de erkeklerde diyet müdahalesi sonrasında anlamlı şekilde düşmüştür ( $p<0,05$ ).
45. Akdeniz diyeti müdahale grubuna alınan tüm katılımcıların diyetin başında ve sonunda TMAO düzeyi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Akdeniz diyeti en basit şekliyle Akdeniz bölgesinde yaşayan kişilerin beslenme alışkanlıklarını ifade etmektedir. Yüksek düzeyde zeytinyağı, meyve, sebze, tahıllar, kuruyemişler ve kurubaklagiller, orta düzeyde yumurta, süt ve süt ürünleri, balık ve kümes hayvanları ve düşük düzeyde kırmızı et tüketimi ile karakterize olan Akdeniz

diyeti ülkelere ve kültürlere göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle tek tip bir Akdeniz diyetinden söz edilememektedir.

Akdeniz diyetinin sağlık etkileri üzerine birçok çalışma yapılmış; kardiyovasküler hastalıklar, obezite, tip 2 diyabet, kanser, nörodejeneratif hastalıklar üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Akdeniz diyeti ile ilgili çalışmalar yapılmaya devam etmektedir.

Akdeniz diyeti ile ilgili yapılan çalışmalarda karşılaşılan en temel zorluk Akdeniz diyetine uyumun ölçülmesidir. Diyet uyumunu değerlendirmek amacıyla birçok ölçek geliştirilmiştir. Ancak; bu diyet şekli ülkelere ve kültürlere göre değiştiği için her ülkenin kendi yeme kültürüyle ilişkili olarak ülke bazında ölçek geliştirilmesinin ve bu ölçeği yaygınlaştırmanın daha doğru sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

Bilimsel çalışmalar, Akdeniz diyetine yüksek uyumun birçok hastalıktan koruyucu olduğunu ve uzun ömür ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ülkeler özelinde Akdeniz diyetine uyumluluk ölçekleri geliştirilmesi ve genel sağlık taramalarında kullanılması kronik hastalıklardan koruyucu bir adım olabilir. Yatan hastalar için Mini Nutritional Assessment – MNA, Subjective Global Assessment – SGA gibi beslenme durumu değerlendirilmesi ölçekleri kullanılmaktadır. Rutinde bu ölçeklere benzeyen bir Akdeniz diyeti uyumluluk ölçeği geliştirilmesi, cinsiyetlere göre, yaş gruplarına göre puanlamalar belirlenmesi faydalı olabilir.

TMAO; son yıllarda kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalıkla ilişkisi olduğu düşünülen bir bağırsak metabolitidir. Kolin, betain, karnitin gibi öncülleri içeren yiyeceklerin ve diyet modellerinin TMAO üretiminde kilit bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Yüksek TMAO düzeyinin sağlığa olumsuz etkilerini gösteren çalışmalar artmasına rağmen diyet müdahalelerinin TMAO düzeyi üzerine etkilerinin incelenmesi daha az çalışılan bir konu olmuştur. TMAO ve yiyecekler ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok tek bir besinin kan veya idrar TMAO düzeyine etkisini belirlemek üzere kurgulanmıştır. Tek bir besinin etkisi yerine

kümülatif etkinin değerlendirildiği, uzun süreli diyet müdahale çalışmalarının TMAO üzerine etkilerini araştırmak, TMAO ilintili hastalık riskini azaltma konusunda yol haritası çizilmesini sağlayacaktır.

Çalışmalar; TMAO düzeyini etkileyen diyet harici faktörleri de değerlendirmekte ve sonuçlar çelişkili görünmektedir. Bu nedenle, TMAO düzeyinin değerlendirilmesi üzerine yapılan çalışmaların cinsiyet, yaş, sigara kullanımı gibi diyet dışı faktörlerin de göz önünde bulundurularak planlanması daha doğru sonuçlar vermeyi sağlayacaktır.

Birçok rehberde hem hastalıklardan koruyucu olarak hem de hastalıkların tıbbi beslenme tedavisinde önerilen Akdeniz diyeti başta olmak üzere farklı diyetlerin kan TMAO düzeyi üzerine etkilerini belirlemek klinik olarak açıklığa kavuşması gereken bir konudur. Bu nedenle farklı diyet müdahalelerinin kan TMAO düzeyine kısa ve uzun süreli etkilerini gösteren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 7 KAYNAKLAR

1. Dernini S, Berry EM. Mediterranean Diet: from a healthy diet to a sustainable dietary pattern. *Front Nutr.* 2015; 2(15):1-7.
2. Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. Impact of Mediterranean Diet on Chronic Non-Communicable Diseases and Longevity. *Nutrients* 2021; 13(6):2028.
3. Simo C, Garcia-Cañas V. Dietary bioactive ingredients to modulate the gut microbiota-derived metabolite TMAO. New opportunities for functional food development. *Food and Function* 2020; 11: 6745. *Food Funct.*, 2020; (11):6745-6776.
4. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011; 472(7341):57-63.
5. Hartiala J, Bennett BJ, Tang WH, et al. Comparative genome-wide association studies in mice and humans for trimethylamine N-oxide, a proatherogenic metabolite of choline and L-carnitine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(6):1307-1313.
6. Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, Raj DS. Trimethylamine N-Oxide: The Good, the Bad and the Unknown. *Toxins (Basel).* 2016;8(11):326.
7. Rees K, Takeda A, Martin N, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 3(3): CD009825.
8. Keys A, Mienotti A, Karvonen MJ. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol.* 1986; 124(6):903-15.
9. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61(6):1402–6.
10. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulos A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011; 14(12A):2274-84.
11. Serra-Majem L, Tomaino L, Dernini S, et al. Updating the Mediterranean Diet Pyramid towards Sustainability: Focus on Environmental Concerns. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(23):8758.
12. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018; 73(3): 318-326.
13. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003; (348):2599–2608.
14. Knuops KT, de Groot LC, Kromhout D et al. . Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA.* 2004; (292): 1433–1439.
15. Karuranga, S., Fernandes, J.D.R., Huang, Y., Malanda, B., IDF Diabetes Atlas-8th Edition; Eds.; International Diabetes Federation: Brussels, Belgium, 2017.

16. Seshasai, SRK; Kaptoge, S.; Kaptoge, S.; Thompson, A.; Angelantonio, E.D.; Gao, P.; Sarwar, N.; Whincup, PH; Mukamal, KJ; Gillum, RF; et al. Emerging risk factors collaboration. diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N. Engl. J. Med.* 2011, (364): 829–841.
17. Tancredi, M.; Rosengren, A.; Svensson, AM; Kosiborod, M.; Pivodic, A.; Gudbjörnsdóttir, S.; Wedel, H.; Clements, M.; Dahlqvist, S.; Lind, M. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015, (373):1720–17326.
18. Farooqui, T.; Farooqui, A.A. Effect of mediterranean diet components on type 2 diabetes and metabolic syndrome. In *Role of the Mediterranean Diet in the Brain and Neurodegenerative Diseases*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2018; Chapter 13; pp. 209–222.
19. Schellenberg, E.S.; Dryden, D.M.; Vandermeer, B.; Ha, C.; Korownyk, C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2013, (159): 543–551.
20. Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Roqué I Figuls M, Metzendorf MI, Richter B. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD003054.
21. Glechner, A.; Harreiter, J.; Gartlehner, G.; Rohleder, S.; Kautzky, A.; Tuomilehto, J.; Van Noord, M.; Kaminski-Hartenthaler, A.; Kautzky-Willer, A. Sex-specific differences in diabetes prevention: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2014, (58):242–254.
22. Merlotti, C.; Morabito, A.; Ceriani, V.; Pontiroli, A.E. Prevention of type 2 diabetes in obese at-risk subjects: A systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2014, (51): 853–863.
23. Toi PL, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U, Briones JR, Reutrakul S, Thakkinstian A. Preventive Role of Diet Interventions and Dietary Factors in Type 2 Diabetes Mellitus: An Umbrella Review. *Nutrients.* 2020; 12(9):2722.
24. Evert, A.B.; Dennison, M.; Gardner, C.D.; Garvey, W.T.; Lau, K.H.K.; MacLeod, J.; Mitri, J.; Pereira, R.F.; Rawlings, K.; Robinson, S.; et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: A consensus report. *Diabetes Care* 2019, (42): 731–754.
25. Estruch, R.; Ros, E.; Salas-Salvadó, J.; Covas, M.-I.; Corella, D.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Fiol, M.; Lapetra, J.; et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N. Engl. J. Med.* 2013, (368): 1279–1290.
26. Salas-Salvadó, J.; Bulló, M.; Babio, N.; Martínez-González, M.; Ibarrola-Jurado, N.; Basora, J.; Estruch, R.; Covas, M.I.; Corella, D.; Arós, F.; et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the mediterranean diet: Results of the predimed-reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2010, (34): 14–19.
27. Ajala, O.; English, P.; Pinkney, J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013, (97): 505–516.

28. Koloverou, E.; Esposito, K.; Giugliano, D.; Panagiotakos, D. The effect of mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metabolism* 2014, (63): 903–911.
29. Esposito, K.; Maiorino, M.I.; Bellastella, G.; Chiodini, P.; Panagiotakos, D.B.; Giugliano, D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: A systematic review with meta-analyses. *BMJ Open* 2015, 5, e008222.
30. Martinez-Lacoba, R.; Pardo-Garcia, I.; Amo-Saus, E.; Escribano-Sotos, F. Mediterranean diet and health outcomes: A systematic meta-review. *Eur. J. Public Health* 2018, (28): 955–961.
31. Becerra-Tomás, N.; Mejía, S.B.; Vigiuliouk, E.; Khan, T.; Kendall, C.W.; Kahleova, H.; Rahelic, D.; Sievenpiper, J.L.; Salas-Salvadó, J. Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020, (60):1207–1227.
32. Milenkovic T, Bozhinovska N, Macut D, et al. Mediterranean Diet and Type 2 Diabetes Mellitus: A Perpetual Inspiration for the Scientific World. A Review. *Nutrients.* 2021;13(4):1307.
33. NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* (London, England). 2016; (387):1377-1396.
34. Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev.* 2014;15(6):504-515.
35. Mongraw-Chaffin ML, Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants. *Lancet Diabetes Endo.* 2015;3(6):437-449.
36. Aune D, Sen A, Prasad M, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ* (Clinical research ed). 2016; (353):i2156. 5
37. Global BMIMC, Di Angelantonio E, Bhupathiraju Sh N, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* (London, England). 2016; (388): 776-786.
38. Matarese L.E., Pories J.W. Adults Weight Loss Diets: Metabolic Effects and Outcomes. *Nutrition in Clinical Practice*, 29(6), 759-767.
39. Romagnolo D.F., Selmin O.I. Mediterranean Diet and Prevention of Chronic Diseases. *Nutr. Today.* 2017; (52): 208–222.
40. Rees K, Hartley L, Flowers N, et al. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8).
41. Rosato V, Temple NJ, La Vecchia C, Castellan G, Tavani A, Guercio V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr.* 2019;58(1):173-191.

42. Estruch R., Ros E. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N. Engl. J. Med.* 2018; (378): e34.
43. Dontas A.S., Zerefos N.S., Panagiotakos D.B., Valis D.A. Mediterranean diet and prevention of coronary heart disease in the elderly. *Clin. Interv. Aging.* 2007; (2):109–115.
44. Huo R., Du T., Xu Y., Xu W., Chen X., Sun K., Yu X. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: A meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015; (69):1200–1208.
45. Kastorini C.M., Milionis H.J., Esposito K., Giugliano D., Goudevenos J.A., Panagiotakos D.B. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;(57) :1299–1313.
46. Romaguera D, Norat T, Vergnaud AC, Mouw T, May AM, Agudo A, et al. Mediterranean dietary patterns and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA project. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92(4):912-21.
47. Martínez-González, M.A.; García-Arellano, A.; Toledo, E.; Salas-Salvadó, J.; Buil-Cosiales, P.; Corella, D.; Covas, M.I.; Schröder, H.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED trial. *PLoS ONE* 2012, 7, e43134.
48. Kanauchi, M.; Kanauchi, K. Development of a Mediterranean diet score adapted to Japan and its relation to obesity risk. *Food Nutr. Res.* 2016, 60, 32172.
49. Agnoli, C.; Sieri, S.; Ricceri, F.; Giraudo, M.T.; Masala, G.; Assedi, M.; Panico, S.; Mattiello, A.; Tumino, R.; Giurdanella, M.C.; et al. Adherence to a Mediterranean diet and long-term changes in weight and waist circumference in the EPIC-Italy cohort. *Nutr. Diabetes* 2018, 8, 22.
50. Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev.* 2008; 9(6):582-93.
51. Dinu M, Pagliali G, Lotti S, Giangrandi I, Colombini B, Sofi F. Adherence to Mediterranean Diet Measured through Medi-Lite Score and Obesity: A Retrospective Study. *Nutrients* 2021, 13(6), 2007.
52. World Health Organization. WHO|Cardiovascular diseases (CVDs). World Health Organization. 2017. [cited 2017 Apr 28. Available from], <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
53. Joseph P, Leong D, McKee M, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the epidemiology and risk factors. *Circ Res.* 2017;121(6):677-694.
54. Bowen KJ, Sullivan VK, Kris-Etherton PM, Petersen KS. Nutrition and Cardiovascular Disease—an Update. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(2):8.
55. Jordi Salas-Salvadó, Nerea Becerra-Tomás, Jesús Francisco García-Gavilán, Mònica Bulló, Laura Barrubés. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease Prevention: What Do We Know? *Progress in Cardiovascular Diseases* 61 (2018) 62–67.
56. De Lorgeril, M; Renaud, S; Mamella, N; Salen, P; Martin, J.L.; Monjaud, I; Guidollet, J; Touboul, P; Delaye, J. Mediterranean alpha-linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994, (343):1454-1459.

57. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini G, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutrition* 2014;17(12):2769-82.
58. Grosso G, Marventano S, Yang J, et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(15):3218-3232.
59. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kostis R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013;74(4):580-591.
60. Liyanage T, Ninomiya T, Wang A, et al. Effects of the Mediterranean diet on cardiovascular outcomes—a systematic review and meta-analysis. Wright JM, editor. *PLoS One*. 2016;11(8).
61. Papadaki A, Martínez-González MÁ, Alonso-Gómez A, et al. Mediterranean diet and risk of heart failure: results from the PREDIMED randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1179-1185.
62. Miguel A Martínez-González Alfredo Gea Miguel Ruiz-Canela. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circ Res* 2019 Mar;124(5):779-798.
63. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;(161):161–172.
64. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association *Circulation*. 2017;136(3).
65. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; (66):1538– 1548.
66. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Frequent nut consumption and risk of coronary heart disease in women: prospective cohort study. *BMJ*. 1998; (317):1341–1345.
67. Kris-Etherton PM, Yu-Poth S, Sabate J, Ratcliffe HE, Zhao G, Etherton TD. Nuts and their bioactive constituents: effects on serum lipids and other factors that affect disease risk. *Am J Clin Nutr*. 1999;70 (Suppl. 3):504S–511S.
68. Salas-Salvadó J, Farrés X, Luque X, et al.; Fiber in Obesity-Study Group. Effect of two doses of a mixture of soluble fibres on body weight and metabolic variables in overweight or obese patients: a randomised trial. *Br J Nutr*. 2008; (99):1380–1387.
69. Theuwissen E, Mensink RP. Water-soluble dietary fibers and cardiovascular disease. *Physiol Behav*. 2008; (94):285–292.
70. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res*. 2008;52.
71. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; (364):937–952.

72. Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*. 2005;112:651–657.
73. Fitó M, Guxens M, Corella D, et al.; PREDIMED Study Investigators. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007; (167):1195–1203.
74. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr*. 2011;106 (Suppl. 3):S5–78.
75. Mattei J, Sotres-Alvarez D, Gellman M, et al. Diet quality, inflammation, and the ankle brachial index in adults with or without cardiometabolic conditions. *Clin Nutr*. 2017 Jun 8. pii: S0261-5614(17)30213-3.
76. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, et al. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr*. 2005; (135):562–566.
77. Salmerón J, Hu FB, Manson JE, et al. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*. 2001; (73):1019–1026.
78. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 2010; (142):687–698.
79. Yan Y, Jiang W, Spinetti T, et al. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*. 2013; (38):1154–1163.
80. Visioli F, Poli A, Gall C. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Med Res Rev*. 2002; (22): 65–75.
81. Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, et al. Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat Med*. 2016; (22):1428–1438.
82. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; (505): 559–563.
83. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012; (148):1258–1270.
84. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science*. 2011;(332): 970–974.
85. Richards JL, Yap YA, McLeod KH, Mackay CR, Mariño E. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clin Transl Immunology*. 2016;5:e82.
86. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013; (368):1575–1584.
87. Zhu W, Gregory JC, Org E, et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell*. 2016; (165):111–124.

88. Schugar RC, Shih DM, Warriar M, et al. The TMAO-producing enzyme flavin- containing monooxygenase 3 regulates obesity and the beiging of white adi- pose tissue. *Cell Rep.* 2017; (19): 2451–246.
89. Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and “western-life- style” inflammatory diseases. *Immunity.* 2014; (40): 833–842.
90. Haro C, García-Carpintero S, Rangel-Zúñiga OA, et al. Consumption of Two Healthy Dietary Patterns Restored Microbiota Dysbiosis in Obese Patients with Metabolic Dysfunction. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(12):10.1002/mnfr.201700300.
91. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016; (65):1812–1821.
92. Most J, Tosti V, Redman LM, Fontana L. Calorie restriction in humans: an update. *Ageing Res Rev.* 2017; (39):36–45.
93. Kaaks R, Bellati C, Venturelli E, et al. Effects of dietary intervention on IGF-I and IGF-binding proteins, and related alterations in sex steroid metabolism: the Diet and Androgens (DIANA) Randomised Trial. *Eur J Clin Nutr.* 2003; (57):1079–1088.
94. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des.* 2009;(15):1546–1558.
95. Brown-Borg HM, Buffenstein R. Cutting back on the essentials: can manipulating intake of specific amino acids modulate health and lifespan? *Ageing Res Rev.* 2017;(39):87–95.
96. Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signal- ling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;(10) :723–736.
97. Fontana L, Cummings NE, Arriola Apelo SI, et al. Decreased consumption of branched-chain amino acids improves metabolic health. *Cell Rep.* 2016;(16) :520–530.
98. Hidalgo-Mora JJ, García-Vigara A, Sánchez-Sánchez ML, García-Pérez MÁ, Tarín J, Cano A. The Mediterranean diet: A historical perspective on food for health. *Maturitas.* 2020; (132):65-69.
99. A. Trichopoulou, A. Kouris-Blazos, M.L. Wahlqvist, C. Gnardellis, P. Lagiou, E. Polychronopoulos, T. Vassilakou, L. Lipworth, D. Trichopoulos. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ.* 311 (1995): 1457-1460.
100. Esther Cuadrado, Tamara Gutiérrez-Domingo, Rosario Castillo-Mayen, Bárbara Luque, Alicia Arenas, Carmen Taberero. The Self-Efficacy Scale for Adherence to the Mediterranean Diet (SESAMeD): A scale construction and validation. *Appetite* 2018; (120):6-15.
101. Štefan L, Prosoli R, Juranko D, Čule M, Milinović I, Novak D, Sporiš G. The Reliability of the Mediterranean Diet Quality Index (KIDMED). Questionnaire. *Nutrients.* 2017; 9(4):419.
102. Janeiro M, Ramírez M, Milagro F, Martínez J, Solas M. Implication of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) 29. in Disease: Potential Biomarker or New Therapeutic Target. *Nutrients* 2018;10(10):1398.
103. Paulina Gałtarek, Joanna Kałużna-Czaplińska. Trimethylamine N-oxide (TMAO) In Human Health *Exch Journal* 2021; (20):301-319.

104. Lippi G, Danese E, Mattiuzzi C, Favaloro E. The Intriguing Link between the Intestinal Microbiota and Cardiovascular Disease. *Semin Thromb Hemost* 23. 2017;43(06):609–13.
105. Zeisel, S.H.; Warrier, M. Trimethylamine N-Oxide, the Microbiome, and Heart and Kidney Disease. *Annu. Rev. Nutr.* 2017, (37):157–181.
106. Wang, Z.; Levison, B.S.; Hazen, J.E.; Donahue, L.; Li, X.M.; Hazen, S.L. Measurement of trimethylamine-N-oxide by stable isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal. Biochem.* 2014, (455): 35–40.
107. Canyelles M, Tondo M, Cedó L, Farràs M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *International Journal of Molecular Sciences* 2018;19(10):3228.
108. Bain MA, Fornasini G, Evans AM. Trimethylamine: metabolic, pharmacokinetic and safety aspects. *Curr. Drug Metab.* 2005; (6): 227–40.
109. Stubbs JR, House JA, Ocque AJ, Zhang S, Johnson C, et al. Serum trimethylamine-N-oxide is elevated in CKD and correlates with coronary atherosclerosis burden. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; (27): 305–13.
110. Koeth, R.A.; Wang, Z.; Levison, B.S.; Buffa, J.A.; Org, E.; Sheehy, B.T.; Britt, E.B.; Fu, X.; Wu, Y.; Li, L.; et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013, (19): 576–585.
111. Solanki A, Bhatt LK, Johnston TP. Evolving targets for the treatment of atherosclerosis. *Pharmacol Ther* 2018; (187):1–12.
112. Rasmussen, L.G.; Winning, H.; Savorani, F.; Toft, H.; Larsen, T.M.; Dragsted, L.O.; Astrup, A.; Engelsen, S.B. Assessment of the effect of high or low protein diet on the human urine metabolome as measured by NMR. *Nutrients* 2012, (4): 112–131.
113. Mafra, D.; Borges, N.A.; Cardozo, L.F.M.F.; Anjos, J.S.; Black, A.P.; Moraes, C.; Bergman, P.; Lindholm, B.; Stenvinkel, P. Red meat intake in chronic kidney disease patients: Two sides of the coin. *Nutrition* 2018, (46): 26–32.
114. Rohrman S, Linseisen J, Allenspach M, von Eckardstein A, Müller D. Plasma Concentrations of Trimethylamine-N-oxide Are Directly Associated with Dairy Food Consumption and Low-Grade Inflammation in a German Adult Population. *The Journal of Nutrition.* 2016, 146(2):283-9.
115. Lombardo M, Aulisa G, Marcon D, Rizzo G, Tarsisano MG, Di Renzo L, Federici M, Caprio M, De Lorenzo A. Association of Urinary and Plasma Levels of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) with Foods. *Nutrients* 2021, (13): 1426.
116. Svensson, B.; Åkesson, B.; Nilsson, A.; Paulsson, K. Urinary excretion of methylamines in men with varying intake of fish from the baltic sea. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* 1994, (41): 411–420.
117. Zhang, A.; Mitchell, S.; Smith, R. Dietary Precursors of Trimethylamine in Man: A Pilot Study. *Food Chem. Toxicol.* 1999, (37): 515–520.

118. Krüger R, Merz B, Rist MJ, et al. Associations of current diet with plasma and urine TMAO in the KarMeN study: direct and indirect contributions. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(11):10.1002/mnfr.201700363.
119. Cho CE, Taesuwan S, Malysheva OV, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(1):10.1002/mnfr.201600324.
120. Schmedes, M.; Balderas, C.; Aadland, E.K.; Jacques, H.; Lavigne, C.; Graff, I.E.; Eng, Ø.; Holthe, A.; Mellgren, G.; Young, J.F.; et al. The Effect of Lean-Seafood and Non-Seafood Diets on Fasting and Postprandial Serum Metabolites and Lipid Species: Results from a Randomized Crossover Intervention Study in Healthy Adults. *Nutrients* 2018, 10(5): 598.
121. Yu, D.; Shu, X.; Rivera, E.S.; Zhang, X.; Cai, Q.; Calcutt, M.W.; Xiang, Y.; Li, H.; Gao, Y.; Wang, T.J.; et al. Urinary Levels of Trimethylamine-N-Oxide and Incident Coronary Heart Disease: A Prospective Investigation Among Urban Chinese Adults. *J. Am. Hear. Assoc.* 2019, 8(1): e010606.
122. Andraos, S.; Lange, K.; Clifford, S.; Jones, B.; Thorstensen, E.B.; Kerr, J.; Wake, M.; Saffery, R.; Burgner, D.P.; O’Sullivan, J.M. Plasma Trimethylamine N-Oxide and Its Precursors: Population Epidemiology, Parent–Child Concordance, and Associations with Reported Dietary Intake in 11- to 12-Year-Old Children and Their Parents. *Curr. Dev. Nutr.* 2020, 4(7):nzaa103.
123. De Souza, RJ; Shanmuganathan, M.; Lamri, A.; Atkinson, S.; Becker, A.; Desai, D.; Gupta, M.; Mandhane, PJ; Moraes, TJ; Morrison, KM; et al. Maternal Diet and the Serum Metabolome in Pregnancy: Robust Dietary Biomarkers Generalizable to a Multiethnic Birth Cohort. *Curr. Dev. Nutr.* 2020, 4.
124. Gessner, A.; Di Giuseppe, R.; Koch, M.; Fromm, M.F.; Lieb, W.; Maas, R. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) determined by LC-MS/MS: Distribution and correlates in the population-based PopGen cohort. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020, (58): 733–740.
125. Gibson, R.; Lau, C.-H.E.; Loo, R.L.; Ebbels, T.M.D.; Chekmeneva, E.; Dyer, A.R.; Miura, K.; Ueshima, H.; Zhao, L.; Daviglus, M.L.; et al. The association of fish consumption and its urinary metabolites with cardiovascular risk factors: The International Study of Macro-/Micronutrients and Blood Pressure (INTERMAP). *Am. J. Clin. Nutr.* 2019, (111): 280–290.
126. Hagen, I.V.; Helland, A.; Bratlie, M.; Midttun, Ø.; McCann, A.; Sveier, H.; Rosenlund, G.; Mellgren, G.; Ueland, P.M.; Gudbrandsen, O.A. TMAO, creatine and 1-methylhistidine in serum and urine are potential biomarkers of cod and salmon intake: A randomised clinical trial in adults with overweight or obesity. *Eur. J. Nutr.* 2019, (59): 2249–2259.
127. Hamaya, R.; Ivey, K.L.; Lee, D.H.; Wang, M.; Li, J.; Franke, A.; Sun, Q.; Rimm, E.B. Association of diet with circulating trimethylamine-N-oxide concentration. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020, (112): 1448–1455.

128. Yin, X.; Gibbons, H.; Rundle, M.; Frost, G.; McNulty, B.A.; Nugent, A.P.; Walton, J.; Flynn, A.; Brennan, L. The Relationship between Fish Intake and Urinary Trimethylamine-N-Oxide. *Mol. Nutr. Food Res.* 2020, 64(3): e1900799.
129. Miller, C.; Corbin, K.D.; Da Costa, K.-A.; Zhang, S.; Zhao, X.; Galanko, J.; Blevins, T.; Bennett, B.J.; O'Connor, A.; Zeisel, S.H. Effect of egg ingestion on trimethylamine-N-oxide production in humans: A randomized, controlled, dose-response study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014, (100): 778–786.
130. Iannotti, L.L.; Lutter, C.K.; Waters, W.F.; Riofrío, C.A.G.; Malo, C.; Reinhart, G.; Palacios, A.; Karp, C.; Chapnick, M.; Cox, K.; et al. Eggs early in complementary feeding increase choline pathway biomarkers and DHA: A randomized controlled trial in Ecuador. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017, (106):1482–1489.
131. Pignatelli, M.; Bogiatzi, C.; Gloor, G.; Allen-Vercoe, E.; Reid, G.; Urquhart, B.L.; Ruetz, K.N.; Velenosi, T.J.; Spence, J.D. Moderate Renal Impairment and Toxic Metabolites Produced by the Intestinal Microbiome: Dietary Implications. *J. Ren. Nutr.* 2019, (29): 55–64.
132. West, A.A.; Shih, Y.; Wang, W.; Oda, K.; Jaceldo-Siegl, K.; Sabaté, J.; Haddad, E.; Rajaram, S.; Caudill, M.A.; Burns-Whitmore, B. Egg n-3 Fatty Acid Composition Modulates Biomarkers of Choline Metabolism in Free-Living Lacto-Ovo-Vegetarian Women of Reproductive Age. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2014, (114): 1594–1600.
133. DiMarco, D.M.; Missimer, A.; Murillo, A.G.; Lemos, B.S.; Malysheva, O.V.; Caudill, M.A.; Blesso, C.N.; Fernandez, M.L. Intake of up to 3 Eggs/Day Increases HDL Cholesterol and Plasma Choline While Plasma Trimethylamine-N-oxide is Unchanged in a Healthy Population. *Lipids* 2017, (52): 255–263.
134. Zhu, C.; Sawrey-Kubicek, L.; Bardagjy, A.S.; Houts, H.; Tang, X.; Sacchi, R.; Randolph, J.M.; Steinberg, F.M.; Zivkovic, A.M. Whole egg consumption increases plasma choline and betaine without affecting TMAO levels or gut microbiome in overweight postmenopausal women. *Nutr. Res.* 2020, (78): 36–41.
135. Wang, Z.; Bergeron, N.; Levison, B.S.; Li, X.S.; Chiu, S.; Jia, X.; Koeth, R.; Li, L.; Wu, Y.; Tang, W.H.W.; et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *Eur. Hear. J.* 2019, (40): 583–594.
136. MacPherson, ME; Hov, JR; Ueland, T.; Dahl, TB; Kummen, M.; Otterdal, K.; Holm, K.; Berge, RK; Mollnes, TE; Trøseid, M.; et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine N-Oxide Associates with Inflammation in Common Variable Immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2020, (11): 2217.
137. Burton, K.J.; Krüger, R.; Scherz, V.; Münger, L.H.; Picone, G.; Vionnet, N.; Bertelli, C.; Greub, G.; Capozzi, F.; Vergères, G. Trimethylamine-N-Oxide Postprandial Response in Plasma and Urine Is Lower After Fermented Compared to Non-Fermented Dairy Consumption in Healthy Adults. *Nutrients* 2020, (12): 234.

138. Griffin LE, Djuric Z, Angiletta CJ, Mitchell CM, Bough ME, Davy KP, et al. A mediterranean diet does not alter plasma trimethylamine N-oxide concentrations in healthy adults at risk for colon cancer. *Food Funct.* 2019; (10): 2138–47.
139. Filippis FD, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, Storia AL, Laghi L, Serrazanetti DI, Cagno RD, Ferrocino I, Lazzi C, Turrone S, Cocolin L, Brigidi P, Neviani E, Gobetti M, O'Toole PW and Ercolini D. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome *Gut*, 2016, (65): 1812–1821.
140. Vázquez-Fresno R, Llorach R, Urpi-Sarda M, Lupianez-Barbero A, Estruch R, Corella D, Fitó M, Arós F, Ruiz-Canela M, Salas-Salvadó J and Andres-Lacueva C. Metabolomic pattern analysis after mediterranean diet intervention in a nondiabetic population: a 1- and 3-year follow up in the PREDIMED study *Journal of Proteome Research*, 2015, (14): 531–540.
141. Barrea L, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Somma CD, Maisto M, Tenore GC, Colao A and Savastano S. Association of the Chronotype Score with Circulating Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Concentrations. *Nutrition*, 2018, (62): 7–17.
142. Kühn T, Rohrmann S, Sookthai D, Johnson T, Katzke V, Kaaks R, von Eckardstein A, Müller D. Intra-individual variation of plasma trimethylamine-N-oxide (TMAO), betaine and choline over 1 year. *Clin Chem Lab Med* 2017; (55): 261-268.
143. Barrea L, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Somma CD, Maisto M, Tenore GC, Colao A and Savastano S. Trimethylamine N-oxide, Mediterranean diet, and nutrition in healthy, normal-weight adults: also a matter of sex? *Nutrition*, 2019, (62):7-17.
144. Sun X, Jiao X. Ma Y, Liu Y, Zhang L, He Y, Chen Y. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun* 2016, (881): 63–70.
145. Gruppen EG, Garcia E, Connelly MA, Jeyarajah EJ, Otvos JD., Bakker SJL, Dullaart RPF TMAO is Associated with Mortality: Impact of Modestly Impaired Renal Function. *Sci Rep* 2017, (7): 13781.
146. Robinson-Cohen C, Newitt R, Shen DD, Rettie AE, Kestenbaum BR, Himmelfarb J. et al. Associations of FMO3 variants and trimethylamine-N-oxide concentration, disease progression and mortality in CKD patients *PLoS One* 2016, 11(8): 30161074.
147. Turo ST, Heaney LM, Bhandari SS, Jones DJL, Ng LL. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure. *Heart*. 2016; 102(11):841–8.
148. Mafune A, Iwamoto T, Tsutsumi Y, Nakashima A, Yamamoto I, Yokoyama K, et al. Associations among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*. 2016; 20(5):731–9.
149. Boini KM, Hussain T, Li PL, Koka S. Trimethylamine-n-oxide instigates NLRP3 inflammasome activation and endothelial dysfunction. *Cell Physiol Biochem*. 2017; (44):152–162.

150. Chen M-L, Zhu X, Ran L, Lang H, Yi L, M, M. Trimethylamine-NOxide Induces Vascular Inflammation by Activating the NLRP3 Inflammasome Through the SIRT3-SOD2-mtROS Signaling Pathway. *J. Am. Heart Ass.* 2017; 6(11): e002238.
151. Li D, Ke Y, Zhan R, Liu C, Zhao M, Zeng A. et al. TrimethylamineN-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice. *Aging Cell.* 2018, 17(4): e12768.
152. Dong Z, Liang Z, Guo M, Hu S, Shen Z, Hai X. The association between plasma levels of trimethylamine N-oxide and the risk of coronary heart disease in Chinese patients with or without type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers* 2018, 2018:1578320.
153. Haghikia A, Li XS, Liman TG, Bledau N, Schmidt D, Zimmermann F. et al Gut microbiota-dependent TMAO predicts risk of cardiovascular events in patients with stroke and its related proinflammatory monocytes. *Atheroscler. Thromb Vasc Biol* 2018; 38(9):225-2235.
154. Guasch-Ferré M, Hu FB, Ruiz-Canela M, Bulló M, Toledo E, Wang DD, et al. Plasma metabolites from choline pathway and risk of cardiovascular disease in the PREDIMED (Prevention with Mediterranean Diet) study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11). :e006524.
155. Lippi G, Danese E, Mattiuzzi C, Favaloro E. The Intriguing Link between the Intestinal Microbiota and Cardiovascular Disease. *Semin Thromb Hemost* 2017;43(06):609–13.
156. Yang S, Li X, Yang F, et al. Gut Microbiota-Dependent Marker TMAO in Promoting Cardiovascular Disease: Inflammation Mechanism, Clinical Prognostic, and Potential as a Therapeutic Target. *Front Pharmacol.* 2019; (10):1360.
157. Rhee EP, Clish CB, Ghorbani A, et al. A combined epidemiologic and metabolomic approach improves CKD prediction. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(8):1330-1338.
158. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, Wu Y, Buffa JA. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ. Res.* 2015, (116):448–55.
159. Kaysen GA, Johansen KL, Chertow GM, Dalrymple LS, Kornak J. Associations of trimethylamine N-oxide with nutritional and inflammatory biomarkers and cardiovascular outcomes in patients new to dialysis. *J. Ren. Nutr.* 2015, (25):351–56.
160. Gao X, Liu X, Xu J, Xue C, Xue Y, Wang Y. Dietary trimethylamine N-oxide exacerbates impaired glucose tolerance in mice fed a high fat diet. *J Biosci Bioeng.* 2014;118(4):476-481.
161. Zhuang R, Ge X, Han L, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine N-oxide and the risk of diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev.* 2019;20(6):883-894.
162. al-Waiz M, Mikov M, Mitchell SC, Smith RL. The exogenous origin of trimethylamine in the mouse. *Metabolism* 1992, (41):135–36.
163. Romano KA, Vivas EI, Amador-Noguez D, Rey FE. Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *mBio.* 2015;6(2):e02481.
164. Chao CK, Zeisel SH. Formation of trimethylamine from dietary choline by *Streptococcus sanguis* I, which colonizes the mouth. *J. Nutr. Biochem.* 1990, (1):89–97

165. Craciun S, Balskus EP. Microbial conversion of choline to trimethylamine requires a glycy radical enzyme. *PNAS*, 2012 109(21):307–12.
166. Falony G, Vieira-Silva S, Raes J. Microbiology meets big data: the case of gut microbiota-derived trimethylamine. *Annu. Rev. Microbiol.* 2015, (69):305–21.
167. Pekcan G. Beslenme Durumunun Belirlenmesi. İçinde: Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. Tüfekçi-Alphan E. 1. baskı, İstanbul, Hatipoğlu Basım ve Yayın San. Tic. Ltd. Şti: 2013, 85-134.
168. Rakıcıoğlu N, Tek NA, Ayaz A. Yemek ve besin fotoğraf kataloğu. 5. baskı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. 2015.
169. Baysal A, Merdol T, Ciğerim N. Türk mutfağından örnekler. 4. baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 2005.
170. Kutluay-Merdol T. Toplu beslenme yapılan kurumlar için standart yemek tarifleri. 4. baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, 2011.
171. Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS 7.2), Stuttgart. 2010.
172. León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Garciani A, López-García E, Mesas AE, Aguilera MT, et al. Adherence to the Mediterranean diet pattern has declined in Spanish adults. *The Journal of Nutrition.* 2012;(142):1843-50.
173. Pehlivanoglu EFÖ, Balcıoğlu H, Ünlüoğlu H. Akdeniz Diyeti Bağlılık Ölçeği'nin Türkçe'ye Uyarlanması Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Osmangazi Journal of Medicine* 2020;42(2):160-164.
174. Bennett. Trimethylamine-N-Oxide, a Metabolite Associated with Atherosclerosis, Exhibits Complex Genetic and Dietary Regulation. *Cell Metab.* 2013, 17(1): 49–60.
175. Gender Differences in Fat-Rich Meat Choice: Influence of Personality and Attitudes, *Nutrients* 2020, 12(5):1374.
176. Malinowska AM, Szwengiel A, Chmurzynska A. Dietary, anthropometric, and biochemical factors influencing plasma choline, carnitine, trimethylamine, and trimethylamine-N-oxide concentrations. *Int J Food Sci Nutr.* 2017;68(4):488-495.
177. Obeid R, Awwad HM, Rabagny Y, Graeber S, Herrmann W, Geisel J. Plasma trimethylamine N-oxide concentration is associated with choline, phospholipids, and methyl metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):703-711.
178. Argyridou S, Bernieh D, Henson J, et al Associations between physical activity and trimethylamine N-oxide in those at risk of type 2 diabetes *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2020; (8): e001359.
179. Red Wine Effects Upon Gut Flora and Plasma Levels of Trimethylamine-N-oxide (TMAO) - WineFlora Study. NCT03232099.
180. Dehghan P, Farhangi MA, Nikniaz L, Nikniaz Z, Asghari-Jafarabadi M. Gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide (TMAO) potentially increases the risk of obesity in adults: An exploratory systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev* 2020, 21(5): e12993.

181. Mente A, Chalcraft K, Ak H, et al. The relationship between Trimethylamine-N-Oxide and prevalent cardiovascular disease in a multiethnic population living in Canada. *Can J Cardiol.* 2015;31(9): 1189-1194.
182. Meyer KA, Benton TZ, Bennett BJ, et al. Microbiota-dependent metabolite Trimethylamine N-Oxide and coronary artery calcium in the coronary artery risk development in young adults study (CARDIA). *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(10).
183. Ufnal M, Zadło A, Ostaszewski R. TMAO: a small molecule of great expectations. *Nutrition.* 2015;31(11–12):1317-1323.
184. Troseid M, Ueland T, Hov JR, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure. *J Intern Med.* 2015;277(6):717-726.
185. Dambrova M, Latkovskis G, Kuka J, et al. Diabetes is associated with higher trimethylamine N-oxide plasma levels. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016;124(4):251-256.
186. Chen YM, Liu Y, Zhou RF, Chen XL, Wang C, Tan XY, et al. Associations of gut-flora-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide, betaine and choline with non-alcoholic fatty liver disease in adults. *Sci Rep* 2016, (6):19076.
187. León-Mimila P, Villamil-Ramírez H, Li XS, et al. Trimethylamine N-oxide levels are associated with NASH in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2021;47(2):101183.
188. Westenhoefer J. Age and gender dependent profile of food choice. *Forum Nutr* 2005; 57:44-51.
189. Ares G, Gámbaro A. Influence of gender, age and motives underlying food choice on perceived healthiness and willingness to try functional foods. *Appetite* 2007; (49):148-58.
190. Yıldız C, Yıldız A, Tekiner F. Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda lipit profili ve plazma aterosjenik indeksinin karşılaştırılması *Dicle Tıp Dergisi* 2015; 42 (1): 36-40.
191. Høidrup S, Andreasen A H, Osler M, Pedersen A N, Jørgensen LM, Jørgensen T, Schroll M, Heitmann B L. Assessment of habitual energy and macronutrient intake in adults: comparison of a seven day food record with a dietary history interview. *Eur J Clin Nutr* 2002; (56): 105-13.
192. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı. Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara 2016.
193. Park J.E., Miller M et al. Differential effect of short-term popular diets on TMAO and other cardio-metabolic risk markers. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2019, (29): 513e517.
194. Schröder H, Fito M, Estruch R, Martínez MA, et al. A short screener is valid for assessing Mediterranean diet adherence among older Spanish men and women. *The Journal of Nutrition.* 2011, (141):1140-5.
195. Fransen HP, Ocké MC. Indices of diet quality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; (11): 559–65.

196. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006, 145(1):1-11.
197. TÜBA Müsilaj-Deniz Salyası Değerlendirme Raporu, Türkiye Bilimleri Akademisi, 2021.
198. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism.* 2019, (92):6-10.
199. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One* 2013; 8(7): e65174.
200. Czernichow S, Kengne AP, Stamatakis E, et al. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes Rev* 2011; 12(9): 680-687.
201. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375(8): 794-798.
202. Anandacoomarasamy A, Caterson I, Sambrook P, et al. The impact of obesity on the musculoskeletal system. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32(2): 211-222
203. Burkhauser, R. V., & Cawley, J. Beyond BMI: the value of more accurate measures of fatness and obesity in social science research: *Journal of health economics.* 2008; 27(2): 519-529.
204. Patry-Parisien, J., Shields, M., & Bryan, S. Comparison of waist circumference using the World Health Organization and National Institutes of Health protocols. *Health Rep.* 2012; 23(3), 53-60.
205. Peltz, G., Aguirre, M. T., Sanderson, M., & Fadden, M. K. The role of fat mass index in determining obesity. *American Journal of Human Biology.* 2010; 22(5), 639-647.
206. Romaguera D, Norat T, Mouw T, May AM, Bamia C, Sli- mani N, Travier N, Besson H, Luan J, Wareham N, Rinaldi S, Couto E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Cottet V, Palli D, Agnoli C, Panico S, Tumino R, Vineis P, Agudo A, Rodriguez L, Sanchez MJ, Amiano P, Barricarte A, Huerta JM, Key TJ, Spencer EA, Bueno-de-Mesquita HB, Buchner FL, Orfanos P, Naska A, Trichopoulos A, Rohrmann S, Kaaks R, Bergmann M, Boeing H, Johansson I, Hellstrom V, Manjer J, Wirfalt E, Uhre Jacobsen M, Overvad K, Tjonneland A, Halkjaer J, Lund E, Braaten T, Engeset D, Odysseos A, Riboli E, Peeters PH. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women. *J Nutr* 2009; (139):1728–1737.
207. Yannakoulia M, Panagiotakos D, Pitsavos C, Bathrellou E, Chrysohoou C, Skoumas Y, Stefanadis C. Five-year incidence of obesity and its determinants: The ATTICA Study. *Public Health Nutr* 2009, (12):36–43.
208. Esposito K, Kastorini CM, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet and weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials. *Metab Syndr Relat Disord.* 2011, 9(1):1-12.

209. Forouhi NG, Sharp SJ, Du H, van der A DL, Halkjaer J, Schulze MB, Tjønneland A, Overvad K, Jakobsen MU, Boeing H, Buijsse B, Palli D, Masala G, Feskens EJ, Sørensen TI, Wareham NJ. Dietary fat intake and subsequent weight change in adults: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohorts. *Am J Clin Nutr* 2009; (90):1632–1641.
210. Bédard A, Tchernof A, Lamarche B, Corneau L, Dodin S, Lemieux S. Effects of the traditional Mediterranean diet on adiponectin and leptin concentrations in men and premenopausal women: do sex differences exist?. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(5):561-566.
211. Lewis R Goldberg, Lisa A Strycker, Personality traits and eating habits: the assessment of food preferences in a large community sample, *Personality and Individual Differences*, 2002, 32(1):49-65.
212. Raparelli V, Romiti GF, Spugnardi V, et al. Gender-Related Determinants of Adherence to the Mediterranean Diet in Adults with Ischemic Heart Disease. *Nutrients*. 2020;12(3):759.
213. Leblanc V, Bégin C, Hudon AM, Royer MM, Corneau L, Dodin S, Lemieux S. Gender differences in the long-term effects of a nutritional intervention program promoting the Mediterranean diet: changes in dietary intakes, eating behaviors, anthropometric and metabolic variables. *Nutr J*. 2014, (13):107.
214. Goulet J, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S. Effect of a nutritional intervention promoting the Mediterranean food pattern on anthropometric profile in healthy women from the Québec city metropolitan area. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(11):1293-1300.
215. Institute of Gender and Health (2012) What a Difference Sex and Gender Make: A Gender, Sex and Health Research Casebook. Ottawa: Canadian Institutes of Health Research.
216. Poulimeneas D, Anastasiou CA, Santos I, Hill JO, Panagiotakos DB, Yannakoulia M. Exploring the relationship between the Mediterranean diet and weight loss maintenance: the MedWeight study. *Br J Nutr*. 2020;124(8):874-880.
217. Schiattarella GG, Sannino A, Toscano E, Giugliano G, Gargiulo G, Franzone A, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine- N-oxide as cardiovascular risk biomarker: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur Heart J* 2017; (38):2948e56.
218. Nowiński A, Ufnal M. Trimethylamine N-oxide: A harmful, protective or diagnostic marker in lifestyle diseases? *Nutrition* 2018; (46): 7-12.
219. Cho C E, Caudill M A. Trimethylamine-N-Oxide: Friend, Foe, or Simply Caught in the Cross-Fire? *Trends Endocrinol Metab* 2017; (28): 121-130.
220. Wilson A, McLean C, Kim RB. Trimethyl amine-N-oxide. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27(2):148–54.
221. Argyridou S, Davies MJ, Biddle GJH, et al. Evaluation of an 8-Week Vegan Diet on Plasma Trimethylamine-N-Oxide and Postchallenge Glucose in Adults with Dysglycemia or Obesity. *J Nutr*. 2021;151(7):1844-1853.
222. Samulak JJ, Sawicka AK, Samborowska E, Olek RA. Plasma Trimethylamine-N-oxide following Cessation of L-carnitine Supplementation in Healthy Aged Women. *Nutrients*. 2019;11(6):1322.

223. David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., Ling, A. V., Devlin, A. S., Varma, Y., Fischbach, M. A., Biddinger, S. B., Dutton, R. J., & Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559–563.
224. Cashman J R, Xiong Y, Lin J, Verhagen H, van Poppel G, van Bladeren P J, Larsen-Su S, Williams D E. In vitro and in vivo inhibition of human flavin-containing monooxygenase form 3 (FMO3) in the presence of dietary indoles. *Biochem Pharmacol* 1999; (58): 1047-55.
225. Tuohy K M, Fava F, Viola R. 'The way to a man's heart is through his gut microbiota'--dietary pro- and prebiotics for the management of cardiovascular risk. *Proc Nutr Soc* 2014; (73):172-85.
226. Widmer, R.J.; Flammer, A.J.; Lerman, L.O.; Lerman, A. The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease. *Am. J. Med.* 2015, (128): 229–238.
227. Tzima N, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Zampelas A, Chrysohoou C, et al. Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; the Attica study. *Lipids Health Dis.* 2007; (6):22.
228. Papakonstantinou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Zampelas A, Skoumas Y, Stefanadis C: Food group consumption and glycemic control in people with and without type 2 diabetes: the ATTICA study. *Diabetes Care* 2005, (28):2539-40.
229. Pelkman CL, Fishell VK, Maddox DH, Pearson TA, Mauger DT, Kris-Etherton PM: Effects of moderate-fat (from monounsaturated fat) and low-fat weight-loss diets on the serum lipid profile in overweight and obese men and women. *Am J Clin Nutr* 2004, 79(2):204-12.
230. Bakaloudi, D. R., Chrysoula, L., Kotzakioulafi, E., Theodoridis, X., & Chourdakis, M. (2021). Impact of the Level of Adherence to Mediterranean Diet on the Parameters of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 13(5), 1514.
231. Hernández, Á.; Castañer, O.; Fitó, M. Response to Letter Regarding Article, “Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial”. *Circulation* 2017, (136): 342–343.
232. Tsartsou, E.; Proutsos, N.; Castanas, E.; Kampa, M. Network Meta-Analysis of Metabolic Effects of Olive-Oil in Humans Shows the Importance of Olive Oil Consumption With Moderate Polyphenol Levels as Part of the Mediterranean Diet. *Front. Nutr.* 2019, (6): 6.
233. Ghobadi, S.; Hassanzadeh-Rostami, Z.; Mohammadian, F.; Nikfetrat, A.; Ghasemifard, N.; Dehkordi, H.R.; Faghieh, S. Comparison of blood lipid-lowering effects of olive oil and other plant oils: A systematic review and meta-analysis of 27 randomized placebo-controlled clinical trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2018, (59): 2110–2124.
234. Berglund, L.; Lefevre, M.; Ginsberg, H.N.; Kris-Etherton, P.M.; Elmer, P.J.; Stewart, P.W.; Ershow, A.; Pearson, T.A.; Dennis, B.H.; Roheim, P.S.; et al. Comparison of monounsaturated fat with carbohydrates as a replacement for saturated fat in subjects with a high metabolic risk profile: Studies in the fasting and postprandial states. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, (86):1611–1620.

235. Poudyal, H.; Panchal, S.K.; Diwan, V.; Brown, L. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: Effects and emerging mechanisms of action. *Prog. Lipid Res.* 2011, 50, 372–387.
236. Gowda S, Desai PB, Hull VV, Math AA, Vernekar SN, Kulkarni SS. A review on laboratory liver function tests. *Pan Afr Med J.* 2009; 3:17.
237. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. *Med Clin North Am.* 2014;98(1):1-16.
238. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-2023.
239. Kim CH & Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of the metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med* 75, 2008, 721–728.
240. Leite NC, Villela-Nogueira CA, Cardoso CRL, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: from physiopathological interplay to diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 20, 2014, 8377–8392.
241. Sangouni AA, Ghavamzadeh S & Jamalzebi A. A narrative review on effects of vitamin D on main risk factors and severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 13, 2019, 2260–2265.
242. Yu EL, Schwimmer JB & Lavine JE. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Paediatr Child Health* 20, 2010, 26–29. 9.
243. Sangouni AA & Ghavamzadeh S. A review of synbiotic efficacy in non-alcoholic fatty liver disease as a therapeutic approach. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019, (13): 2917–2922.
244. Asrih M & Jornayvaz FR. Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr* 2014, (33):186–190.
245. Adriano LS, De Carvalho Sampaio HA, Arruda SPM, et al. Healthy dietary pattern is inversely associated with non-alcoholic fatty liver disease in elderly. *Br J Nutr* 2016, (115): 2189–2195.
246. Sofi F & Casini A. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: new therapeutic option around the corner? *World J Gastroenterol*, 2014,(20): 7339–7346.
247. Jump DB, Lytle KA, Depner CM, Tripathy S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a treatment strategy for nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmacol Ther.* 2018;(181):108-125.
248. Scorletti E & Byrne CD. n-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: evidence of efficacy and mechanism of action. *Mol Aspects Med* 2018, (64): 135–146.
249. Zhao H, Yang A, Mao L, Quan Y, Cui J, Sun Y. Association Between Dietary Fiber Intake and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Front Nutr.* 2020;7:593735.
250. Sangouni AA, Hassani Zadeh S, Mozaffari-Khosravi H, Hosseinzadeh M. Effect of Mediterranean diet on liver enzymes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [published online ahead of print, 2021 Jun 21]. *Br J Nutr.* 2021;1-9.

251. Esposito, K., Maiorino, M. I., Ceriello, A., & Giugliano, D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes research and clinical practice*, 2010, 89(2), 97–102.
252. Damasceno, N.R.; Sala-Vila, A.; Cofán, M.; Pérez-Heras, A.M.; Fitó, M.; Ruiz-Gutiérrez, V.; Martínez-González, M.Á.; Corella, D.; Arós, F.; Estruch, R.; et al. Mediterranean diet supplemented with nuts reduces waist circumference and shifts lipoprotein subfractions to a less atherogenic pattern in subjects at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2013, (230): 347–353.
253. Panbehkar-Jouybari, M., Mollahosseini, M., Salehi-Abargouei, A., Fallahzadeh, H., Mirzaei, M., & Hosseinzadeh, M. The Mediterranean diet and dietary approach to stop hypertension (DASH)-style diet are differently associated with lipid profile in a large sample of Iranian adults: a cross-sectional study of Shahedieh cohort. *BMC endocrine disorders*, 2021, 21(1), 192.
254. Grzymisławska M, Puch EA, Zawada A, Grzymisłowski M. Do nutritional behaviors depend on biological sex and cultural gender? *Adv Clin Exp Med*. 2020 Jan;29(1):165-172.

## 8 EKLER

### EK 1. Aydınlatılmış Onam Formu

#### AKDENİZ DİYETİNE BAĞLILIK VE KAN TMAO DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

##### Araştırmacının açıklaması

Ateroskleroz ve kardiyovasküler risk gelişimine bağlı bağırsak disbiyozisinin bir belirteci olan trimetilamin N-oksit (TMAO), esas olarak diyet alışkanlıklarına ve bağırsak mikrobiyotası metabolizmasına bağlıdır. Bağırsak kaynaklı kökeni nedeniyle, dolaşımdaki TMAO seviyeleri, bir proatrogen mikrop topluluğunun bir taşıyıcı işareti olarak düşünülebilir. Özellikle, artmış TMAO seviyeleri son zamanlarda kronik böbrek hastalıklarının, aterosklerozun, kardiyovasküler hastalıkların olası riskinin bağımsız bir belirleyicisi olarak ortaya çıkmıştır. Akdeniz diyetinin sağlık üzerine potansiyel olumlu etkileri değerlendirildiğinde; Akdeniz diyetine bağlılığın artmasının düşük kan TMAO düzeyi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada; yetişkinlerde akdeniz diyetine bağlılık ve kan TMAO düzeyi değerlendirilecektir. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak şu bilinmelidir ki bu çalışma tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Burada yazan bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri yapıldıktan sonra bio-elektrik impedans (BİA) yöntemi kullanılarak vücut bileşimi analizleri ile vücut yağ kütlesi (kg) ve yüzdesi, yağsız vücut kütlesi (kg) ve yüzdesi, vücut su miktarı (lt) ve yüzdesi, bazal metabolizma hızı (BMH) (kkal) saptanacak, kan alınarak açlık kan şekeri, toplam kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit, ALT, AST ve TMAO parametrelerinize bakılacaktır. Sizden ayrıca demografik anket, besin tüketim sıklığı anketi, Akdeniz diyetine bağlılık ölçeğini cevaplamanız ve 7 günlük besin tüketim kaydı vermeniz istenecektir.

## **EK 1. Aydınlatılmış Onam Formu (devam)**

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler arasında ağrı ve/veya kan alma bölgesinde morarma sayılabilir. Ender görülen bir durum da olsa iğnenin batırıldığı yerde kanamanın uzaması veya sonrasında enfeksiyon riski vardır.

İlk değerlendirmeler sonucunda Akdeniz diyetine bağlı olmayan gruba 30 gün süreyle günlük enerji ihtiyacı hesaplanarak, uygun şekilde Akdeniz diyeti planlanacaktır ve bir ay sonunda kan TMAO düzeyleri yeniden değerlendirilecektir.

Bu çalışma tamamen bilimsel amaçlı olup elde edilecek bilgiler sadece bilimsel ortamlarda kullanılacaktır.

Araştırmadan kaynaklanacak bir risk yoktur. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır. Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır.

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir.

Araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır ve araştırmanın herhangi bir aşamasında araştırmada yer almaktan vazgeçme hakkına sahipsiniz. Araştırma sonuçları, isminiz gizli kalmak koşulu ile bilimsel ortamlarda yayımlanabilecek, öğrenci eğitimlerinde kullanılabilir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyeceği gibi, çalışmaya katıldığımız için de size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

## **EK 1. Aydınlatılmış Onam Formu (devam)**

Takip süresince, zorunlu olarak araştırma dışında kaldığınızda sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili araştırmacıya ulaşabilirsiniz.

Uzm. Dyt. M. Şeyma DENİZ

Adres:

Tel:

### **Katılımcının beyanı**

Sayın M.Şeyma DENİZ tarafından yürütülecek olan araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmadım ve istediğim takdirde sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirerek araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Araştırmacı:

Tanık:

Adı Soyadı:

Adı Soyadı:

Adı Soyadı:

Adres:

Adres:

Adres:

Tel:

İmza:

İmza:

## **EK 2. Etik Kurul Onayı**



## **EK 2. Etik Kurul Onayı (devam)**



### **EK 3. Bir Haftalık Akdeniz Diyeti Örneği**

Sayın .....,

- Size özel hazırlanmış Akdeniz Diyeti'ne uygun beslenme programınız aşağıdadır.
- Her öğününüzde mutlaka sebze grubu yiyecekler tüketmeye özen gösterin.
- Bu programla birlikte haftada 3-4 kere en az 20 dakika yürüyüşe başlamanız genel sağlık durumunuza çok faydalı olacaktır.
- Her gün 1.5-2 lt su içmeyi unutmayın.
- Haftada 3-4 fincan başta yeşil çay/beyaz çay/rooibos vanilyalı çay olmak bitki çayı içmek bu çayların içerdiği antioksidanlar sayesinde diyetinize katkı sağlayacaktır.

#### **AKDENİZ DİYETİNE UYGUN BESLENME PROGRAMI**

##### **Birinci Gün**

##### **Kahvaltı:**

1 dilim az yağlı peynir çeşidi (Beyaz peynir/dil peyniri/taze kaşar vb.)

1 adet haşlanmış yumurta

Mevsim sebzeleri (domates, salatalık, roka, tere, maydanoz, biber vb.) + 1 tatlı kaşığı zeytinyağı

8-10 adet zeytin

3 dilim esmer ekmek (Tam buğday, tam tahıllı, çavdarlı ekmeklerden tercih edebilirsiniz.)

##### **Öğle Yemeği:**

4 köfte kadar kırmızı et veya tavuk (120 g)

1 büyük kase yeşil salata/mevsim salata/çoban salata (1 tatlı kaşığı zeytin yağı + elma sirkesi + limon ekleyebilirsiniz.)

1 dilim esmer ekmek veya 5-6 yemek kaşığı pirinç pilavı/bulgur pilavı/makarna/erişte/kuskus

### **EK 3. Bir Haftalık Akdeniz Diyeti Örneği (devam)**

#### **Ara Öğün:**

2 orta boy taze meyve (Mevsim meyvelerinden istediğiniz meyveyi tercih edebilirsiniz. Bir meyveyi avucunuzu dolduracak büyüklükte bir meyve olarak düşünebilirsiniz. Elma, şeftali, nektarin, mürdüm eriği gibi tüm meyveleri tercih edebilirsiniz.)

1 avuç çiğ kuruyemiş (Ceviz, çiğ badem, çiğ kaju, çiğ fındık vb. Kuruyemişleri tercih edebilirsiniz.)

#### **Akşam Yemeği:**

1 tabak ( 8-10 yemek kaşığı ) kadar sebze yemeği (kabak, taze fasülye, semizotu, patlıcan vb. her tür sebzeyi tercih edebilirsiniz.)

1 büyük kase yeşil salata/mevsim salata/çoban salata (1 tatlı kaşığı zeytin yağı + elma sirkesi + limon ekleyebilirsiniz.)

1 kase yoğurt veya 1 kase cacık cacık veya 2 su bardağı ayran

3 dilim esmer ekmek veya 8-9 yemek kaşığı pirinç pilavı/bulgur pilavı/makarna/erişte/kuskus

### **İkinci Gün**

#### **Kahvaltı:**

1 su bardağı süt veya 1 kase yoğurt

5-6 yemek kaşığı yulaf ezmesi / müsli / granola (Şekersiz olan seçenekleri tercih edebilirsiniz.)

1 su bardağı kadar kırmızı meyve \*Ahududu, böğürtlen, vişne, çilek vb. meyveleri tercih edebilirsiniz.

Tarçın (isteğe bağlı)

2-3 tam ceviz veya 8-10 adet çiğ badem / çiğ fındık

### **EK 3. Bir Haftalık Akdeniz Diyeti Örneği (devam)**

#### **Öğle Yemeği:**

1 tabak (8-10 yemek kaşığı ) kurufasülye / nohut /mercimek yemeği

1 büyük kase yeşil salata (1 tatlı kaşığı zeytinyağı + elma sirkesi + limon ekleyebilirsiniz.)

2 dilim esmer ekmek veya 5-6 yemek kaşığı pirinç pilavı/bulgur pilavı/makarna/erişte/kuskus

#### **Ara Öğün:**

1 fincan yeşil çay / beyaz çay / rooibos vanilyalı çay

1-2 orta boy taze meyve

2-3 tam ceviz veya 8-10 adet çiğ badem / çiğ fındık

#### **Akşam Yemeği:**

1 tabak (8-10 yemek kaşığı ) kadar sebze yemeği (Kabak, taze fasülye, semizotu, patlıcan, bamyası vb. her tür sebze tercih edebilirsiniz.)

1 büyük kase yeşil salata + 1 dilim beyaz peynir (1 tatlı kaşığı zeytinyağı + elma sirkesi + limon ekleyebilirsiniz.)

1 kase yoğurt veya 1 kase cacık veya 2 su bardağı ayran

2 dilim esmer ekmek veya 5-6 yemek kaşığı pirinç pilavı/bulgur pilavı/makarna/erişte/kuskus

### **Üçüncü gün**

#### **Kahvaltı:**

1 yumurta ile mantarlı/maydanozlu/biberli omlet veya 1 adet haşlanmış yumurta

1 dilim az yağlı peynir çeşidi (Beyaz peynir/dil peyniri/taze kaşar vb. )

Mevsim sebzeleri (Domates, salatalık, roka, tere, maydanoz, biber vb.)

8-10 adet zeytin

2-3 tam ceviz

2 dilim esmer ekmek

### **EK 3. Bir Haftalık Akdeniz Diyeti Örneği (devam)**

#### **Öğle Yemeği:**

1 tabak (8-10 yemek kaşığı) sebze yemeği (Kabak, taze fasülye, semizotu, patlıcan, bamyaya vb. Her tür sebze yi tercih edebilirsiniz.)

1 kase yoğurt veya 1 kase cacık veya 1-2 su bardağı ayran

2 dilim esmer ekmek veya 5-6 yemek kaşığı pirinç pilavı/bulgur pilavı/makarna/erişte/kuskus

#### **Ara Öğün:**

1 su bardağı süt / kefir veya 1 kase / 1 kutu yoğurt

2 orta boy taze meyve

#### **Akşam:**

120 gram Izgara/Fırında/Buğulama balık veya poşette zeytinyağlı ton balığı

1 büyük kase yeşil salata (1 tatlı kaşığı zeytin yağı + elma sirkesi + limon ekleyebilirsiniz.)

3 dilim esmer ekmek veya 3 orta boy haşlanmış patates/fırında patates

### **Dördüncü Gün**

#### **Kahvaltı:**

2 dilim esmer ekmek

2 dilim beyaz peynir Tost / Sandviç yapabilirsiniz.

Mevsim sebzeleri (domates, salatalık, roka, tere, maydanoz, biber vb.)

1 fincan yeşil çay/beyaz çay/rooibos vanilyalı çay

#### **Öğle Yemeği:**

1 kase çorba ( sebze çorbası / kabak çorbası / domates çorbası vb. )

1 çay bardağı haşlanmış mercimek / nohut / kinoa / buğday ile salata (1 tatlı kaşığı zeytinyağı + elma sirkesi + limon ekleyebilirsiniz.)

### **EK 3. Bir Haftalık Akdeniz Diyeti Örneği (devam)**

#### **VEYA**

1 kase ayran aşu orbası (1 kase yoğurt ile)

1 tabak ( 8-10 yemek kaşığı ) kadar zeytinyağlı sebze yemeği (İstediğiniz herhangi bir sebze yiyebilirsiniz veya karışık zeytinyağlı tabağı şeklinde tüketebilirsiniz.)

#### **Ara Öğün:**

1 fincan yeşil çay / beyaz çay / rooibos vanilyalı çay

2 orta boy taze meyve

1 avuç çiğ kuruyemiş (Ceviz, iğ badem, çiğ fındık, çiğ kaju tercih edebilirsiniz.) veya 1 avuç kabak ekirdeği

#### **Akşam Yemeği:**

1 adet yumurta + 1 orta boy patates ile patatesli omlet

1 büyük kase yeşil salata (kıvrıcık, roka, tere, maydanoz, mor lahana vb. Sebzeleri kullanabilirsiniz, mutlaka 1 tatlı kaşığı zeytin yağı ilave edin. Severseniz sumak ekleyebilirsiniz.)

2 dilim esmer ekmek

#### **VEYA**

1 tabak ( 8-10 yemek kaşığı ) etli/kıymalı sebze yemeği

1 kase salata (1 tatlı kaşığı zeytin yağı + elma sirkesi + limon ekleyebilirsiniz.)

1 kase yoğurt veya 1 kase cacık veya 1-2 su bardağı ayran

3 dilim esmer ekmek veya 8-9 yemek kaşığı pirinç pilavı/bulgur pilavı/makarna/erişte/kuskus veya 3 kepçe çorba (kremasız)

### **EK 3. Bir Haftalık Akdeniz Diyeti Örneği (devam)**

#### **Beşinci Gün**

##### **Kahvaltı:**

- 1 su bardağı süt veya 1 kase yoğurt
- 5-6 yemek kaşığı yulaf ezmesi/müsli/granola
- 1 orta boy elma veya 1 küçük muz
- 8-10 adet çiğ badem
- Tarçın (isteğe bağlı)

##### **Öğle Yemeği:**

1 tabak ( 8-10 yemek kaşığı ) tavuk/hindi sote veya 5 köfte kadar tavuk/hindi (Derisiz) (Izgara/Fırında/Haşlama) (150 g)

1 büyük kase yeşil salata/mevsim salata/çoban salata (1 tatlı kaşığı zeytin yağı + elma sirkesi + limon ekleyebilirsiniz.)

2 dilim esmer ekmek veya 5-6 yemek kaşığı pirinç pilavı/bulgur pilavı/makarna/erişte/kuskus

##### **Ara Öğün:**

- 2 yemek kaşığı kadar kuru üzüm veya 1 orta boy salkım taze üzüm
- 1 avuç leblebi
- 5-6 adet çiğ badem / fındık
- 1 fincan yeşil çay / beyaz çay / rooibos vanilyalı çay

##### **Akşam:**

1 tabak ( 8-10 yemek kaşığı ) kadar sebze yemeği (Kabak, taze fasülye, ıspanak, semizotu, patlıcan, bamy vb. her tür sebzeyi tercih edebilirsiniz.)

1 kase yoğurt veya 1 kase cacık veya 1-2 su bardağı ayran

3 dilim esmer ekmek veya 8-9 yemek kaşığı pirinç pilavı/bulgur pilavı/makarna/erişte/kuskus

### **EK 3. Bir Haftalık Akdeniz Diyeti Örneği (devam)**

#### **Altıncı gün**

##### **Kahvaltı:**

1 yumurtadan menemen veya 1 adet haşlanmış yumurta

1 dilim peynir çeşidi (Beyaz peynir/dil peyniri/taze kaşar tercih edebilirsiniz )

Mevsim sebzeleri (Domates, salatalık, roka, tere, maydanoz, biber vb.) + 1 tatlı kaşığı zeytinyağı

8-10 adet zeytin

2 adet tam ceviz

2 dilim esmer ekmek

##### **Öğle Yemeği:**

1 tabak (8-10 yemek kaşığı ) kadar sebze yemeği

1 büyük kase yeşil salata/mevsim salata/çoban salata (1 tatlı kaşığı zeytin yağı + elma sirkesi + limon ekleyebilirsiniz.)

2 dilim esmer ekmek veya 5-6yemek kaşığı pirinç pilavı/bulgur pilavı/makarna/erişte/kuskus

##### **Ara Öğün:**

1 dilim beyaz peynir

5-6 küçük üçgen dilim kavun veya karpuz

3 adet tam tahıllı grissini

##### **VEYA**

1 kase yoğurt

2-3 yemek kaşığı yulaf ezmesi

2 orta boy taze meyve

##### **Akşam Yemeği:**

120 gram Izgara/Fırında/Buğulama balık veya poşette zeytinyağlı ton balığı

1 büyük kase yeşil salata/mevsim salata/çoban salata (1 tatlı kaşığı zeytin yağı + elma sirkesi + limon ekleyebilirsiniz.)

2 dilim esmer ekmek veya 2 orta boy haşlanmış patates/fırında patates

### **EK 3. Bir Haftalık Akdeniz Diyeti Örneği (devam)**

#### **Yedinci Gün**

##### **Kahvaltı:**

2 dilim beyaz peynir veya 5-6 yemek kaşığı lor peynir + Çörek otu, pul biber

Domates, salatalık, biber, roka gibi mevsim sebzeleri

8 – 10 adet zeytin

1 tatlı kaşığı zeytinyağı + pulbiber, kekik, nane

\*\*Peyirli salata olarak hazırlayabilirsiniz. Zeytin ilave etmezseniz yerine ekstra

1 tatlı kaşığı zeytinyağı ilave edebilirsiniz.

3 dilim esmer ekmek

##### **Öğle Yemeği**

1 tabak (10-12 yemek kaşığı ) zeytinyağlı barbunya yemeği

1 kase yeşil salata/mevsim salata/çoban salata(1 tatlı kaşığı zeytin yağı + elma sirkesi + limon ekleyebilirsiniz.)

1 kase yoğurt veya 1 kase cacık veya 1-2 su bardağı ayran

\*\*Barbunya bulamazsanız; nohut/mercimek/kuru fasülye tercih edebilirsiniz.

##### **Ara Öğün:**

2 tatlı kaşığı şekeriz fıstık ezmesi

1 orta boy elma veya 1 küçük muz

Tarçın (isteğe bağlı)

1 fincan yeşil çay / beyaz çay / rooibos vanilyalı çay

##### **Akşam Yemeği:**

1 tabak ( 8-10 yemek kaşığı ) kadar sebze yemeği

1 kase yoğurt / cacık

1 büyük kase yeşil salata (1 tatlı kaşığı zeytin yağı + elma sirkesi + limon ekleyebilirsiniz.)

2 dilim esmer ekmek veya 5-6 yemek kaşığı pirinç pilavı/bulgur pilavı/makarna/erişte/kuskus

## **EK 4. Akdeniz Diyeti Bilgilendirme Broşürü**

### **Akdeniz Diyeti**

“Akdeniz Diyeti” uzun yıllardır üzerinde en çok çalışılan ve sağlık üzerine yararlılığı defalarca gösterilmiş bir beslenme şeklidir. Kısa süreli bir diyet değil ulusal rehberler ve beslenme kılavuzları tarafından önerilen hastalıklarda kullanıldığı gibi sağlıklı kişilerde de yaşam kalitesini arttırmaya ve korumaya yönelik olarak tavsiye edilen bir beslenme modelidir.

Akdeniz Diyeti 2010 yılında UNESCO tarafından tanınan “İnsanlığın Somut Olmayan Kültürel Mirası” olarak onaylanmıştır. Buna ek olarak, 2012'de Akdeniz Diyeti FAO tarafından gezegendeki en sürdürülebilir diyetler grubuna dahil edilmiştir.

Akdeniz Diyeti'nin tek bir tanımlaması yoktur çünkü bu diyet Akdeniz ülkelerinin kendi mutfakları, alışkanlıkları, kültürel mirasları çerçevesinde şekillenmiştir. Ancak genel hatlarıyla Akdeniz Diyeti:

- Diyet yağının ana kaynağı olarak sızma zeytinyağının (soğuk sıkım) kullanıldığı,
- Yüksek miktarda sebze, meyve, genellikle rafine edilmemiş tam tahıllar, baklagil, sert kabuklu yemişler, yağlı tohumlar ve zeytin gibi bitkisel besin alımı ağırlıklı,
- Orta seviyede süt ürünleri ve balık,
- Düşük-orta miktarda kümes hayvanları, yumurta, kırmızı et ve et ürünleri içermektedir.
- Düzenli fiziksel aktivite, günlük 1.5-2 lt su tüketimi ve günde 1-2 fincan bitki çayı tüketimi Akdeniz Diyeti ile birlikte dikkat edilmesi gereken noktalardır.

## **EK 4. Akdeniz Diyeti Bilgilendirme Broşürü (devam)**

### **Akdeniz Diyeti Genel Özellikleri**

#### **Her gün tüketilmesi gereken yiyecekler**

**Tahıllar:** Tam tahıllı yiyecekler posa içeriği ve magnezyum, demir, çeşitli vitaminlerin kaynağı olması nedeniyle tercih edilmelidir.

**Sebze:** Her öğününüzde mutlaka mevsimine uygun sebzeler bulunmalıdır. Yediğiniz sebzelerinin en azından 1 porsiyonunu söğüş, salata gibi çiğ tercih etmeye çalışın.

**Meyve:** Her gün 1-2 porsiyon mevsim meyvesi tüketin. Sebze ve meyve grubunu çeşitlendirmek, renklendirmek vitamin, mineral, antioksidan alımını çeşitlendirmek anlamına gelir ve faydalıdır.

#### **Diğer özellikler**

Süt ve süt ürünleri iyi birer kalsiyum kaynağıdır ancak doymuş yağ içerikleri nedeniyle günde 1-2 porsiyon tercih edilmeli ve mümkünse az yağlı/yarım yağlı şekilde tüketilmelidir.

Tüm yemeklerde zeytinyağı kullanılmalıdır. Sızma zeytinyağı iyi bir tercihtir.

Zeytin, ceviz, badem, fındık gibi yağlı tohumlar kahvaltıda veya ara öğünlerde tüketilebilir.

Baharatlar, otlar ve özellikle soğan, sarımsak içerdikleri faydalı bileşikler sayesinde kullanılmalıdır. Özellikle; pulbiber, kekik, nane gibi baharatların kullanımı tuz tüketiminin azalmasına da yardımcı olacaktır.

#### **EK 4. Akdeniz Diyeti Bilgilendirme Broşürü (devam)**

Alkol tüketileceği zaman kırmızı şarap tercih edilebilir. Öneriler; günlük olarak erkekler için 2 kadeh, kadınlar için 1 kadeh kırmızı şarap şeklindedir. Alkol tüketim alışkanlığı olmayanlar fermente içecekler (Kombucha, kefir, kvass gibi) içebilir. Ayrıca; beslenmenizde organik üzüm suyu, koruk suyu gibi seçeneklere de yer verebilirsiniz.

#### **Dikkat edilmesi gerekenler**

Şeker, şekerli içecekler olabildiğince az tüketilmelidir. Tatlı yemek istediğinizde; kapta 1-2 top dondurma, 1 porsiyon sütlü tatlı, meyveli tatlılar veya kakao oranı %70'in üzerinde olan bitter çikolatalar tüketilebilir ancak sıklığını haftada 1 kereyi geçmeyecek şekilde ayarlamak gerekir.

Tereyağı ve margarin tüketiminden kaçınılmalıdır.

Sosis, salam, sucuk gibi işlenmiş etler isteniyorsa ayda 1-2 kere tüketilebilir.

## EK 5. Demografik Anket

### AKDENİZ DİYETİNE BAĞLILIK VE KAN TMAO DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Anket No:

#### I. TANIMLAYICI BİLGİLER

1. Yaş: (yıl)

2. Medeni durum:  Bekar  Evli

3. Eğitim durumunuz:  Okur yazar değil

Okur yazar

İlkokul

Ortaokul

Lise

Üniversite ve üzeri

4. Mesleğiniz:

5. Çalışma durumu :  Çalışıyor  Çalışmıyor  Emekli

#### II. GENEL SAĞLIK BİLGİLERİ

6. Doktor tarafından tanısı konulmuş her hangi bir hastalığınız var mı?

Evet

Hayır

7. Cevabınız EVET ise; aşağıdaki seçeneklerden hastalığınızı işaretleyin. ( Birden fazla şık işaretleyebilirsiniz. )

Yüksek tansiyon

Kalp-Damar hastalığı

Şeker hastalığı

Kemik erimesi (osteoporoz)

Romatizma

Kanser

Felç

## EK 5. Demografik Anket (devam)

- Yüksek kolesterol
- Ülser,mide hastalıkları
- Böbrek rahatsızlığı
- Parkinson
- Prostat

Diğer (Belirtiniz .....)

8.Doktor tarafından reçetelendirilmiş sürekli kullandığınız ilaç var mı?

- Evet       Hayır

9.Cevabınız EVET ise kullandığınız ilaçları yazınız.

..... - ...../gün

..... - ...../gün

..... - ...../gün

10.Düzenli olarak vitamin mineral desteği kullanıyor musunuz?

- Evet       Hayır

11.Cevabınız EVET ise adını ve kullanım şeklini belirtiniz.

..... - ...../gün

..... - ...../gün

..... - ...../gün

12.Sigara içiyor musunuz?

- Evet       Hayır

13. Cevabınız evet ise, ne kadar süredir sigara içiyorsunuz?.....yıl

14. Cevabınız evet ise, günde kaç adet sigara içiyorsunuz?.....adet

15. Alkol tüketme alışkanlığınız var mı?

- Evet       Hayır

### EK 5. Demografik Anket (devam)

16. Cevabınız evet ise, ne miktarda, ne sıklıkla ve hangi tür alkolü tüketiyorsunuz?

Alkol Çeşitleri	Miktar	Tüketim Sıklığı
Bira		
Rakı, Votka Cin		
Viski		
Şarap		
Diğer.....		

17. Düzenli olarak fiziksel aktivite yapıyor musunuz?

- Evet  Hayır

18. Cevabınız evet ise, türünü, sıklığını ve süresini belirtiniz.

.....saat .....gün / haftada

19. Ne kadar süredir bu aktivite veya aktiviteleri yapıyorsunuz?

..... ay

..... yıl

### III. TEMEL BESLENME ALIŞKANLIKLARI

20. Günlük öğün sayınız nedir?

----- Ana Öğün ( Sabah, Öğle, Akşam )

----- Ara Öğün ( Kuşluk, İkinci, Gece )

21. Ana öğünlerden birini ( Sabah / Öğle / Akşam ) atlar mısınız?

- Evet  Bazen  Hayır

22. Genellikle hangi öğünü atlıyorsunuz?

- Sabah  Öğle  Akşam

23. Neden öğün atlıyorsunuz?

- İştahım olmuyor/canım istemiyor  
 Alışkanlığım yok  
 Sevmiyorum

### EK 5. Demografik Anket (devam)

- Zayıflamak için  
 Diğer (Belirtiniz.....)

24. Ev dışında yemek yeme alışkanlığınız var mıdır?

- Evet  Hayır

25. Cevabınız evet ise, ev dışında yemek yeme sıklığınızı ve genellikle hangi öğünü ev dışında yediğinizi belirtiniz.

### ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER (Araştırmacı tarafından doldurulacaktır.)

Vücut ağırlığı(kg)	
Boy uzunluğu(cm)	
Yağ Kütlesi(kg)	
Yağ Kütlesi(%)	
Kas kütlesi(kg)	
Kas kütlesi(%)	
Su (kg)	
Su(%)	
Bel çevresi(cm)	
Kalça çevresi(cm)	
Bel/kalça	

### BİYOKİMYASAL BULGULAR (Araştırmacı tarafından doldurulacaktır.)

Açlık Kan Şekeri	
Toplam Kolesterol	
HDL Kolesterol	
LDL Kolesterol	
Trigliserid	
ALT	
AST	
TMAO	

## EK 6. Besin Tüketim Sıklığı Anketi

BESİNLER	Hiç veya haftada 1 kezden az (diğer içeceğe geçiniz)	Haftada 1 kez	Haftada 2-3 kez	Haftada 4-6 kez	Günde 1 kez	Günde 2 kez	Günde 3 kez ve üzeri	Miktar (Ev ölçüsü veya gram)
<b><u>SÜT VE ÜRÜNLERİ</u></b>								
Pastörize olmayan sade süt								
Pastörize sade süt								
İnek Sütü 1. Yağlı 2. Yarım yağlı 3. Yağsız								
Keçi Sütü								
Koyun Sütü								
Aromalı süt								
Ayran								
Dondurma								
Evde yapılmış sade yoğurt								
Hazır sade yoğurt								
Meyveli yoğurt								
Probiyotik yoğurt								
Peynir ve türleri (... ..)								
<b><u>ET, YUMURTA, K.BAK.</u></b>								
Dana eti								
Koyun eti								
Kuzu eti								
Tavuk göğüs derili								
Tavuk göğüs derisiz								
Tavuk but derili								
Tavuk but derisiz								
Hindi eti								
Büyük balık (çipura, levrek, alabalık vb)								
Küçük balık (hamsi, istavrit vb )								
Ton balığı								
Diğer balıklar(.....)								
Kabuklu deniz ürünleri (midye, karides, istakoz vb)								
Yumurta (Tam)								
Yumurta sarısı								
Yumurta beyazı								
Salam								
Sosis								
Sucuk								
Dana jambon								
Tavuk jambon								
Sakatatlar(... ..)								
Kurubaklagil (mercimek, kuru fasulye, nohut vb)								
Kuruyemiş/çerez (ceviz, fındık, badem, fıstık vb)								
<b><u>TAZE SEBZE-MEYVE</u></b>								
Y.yapraklı sebzeler(ispanak, semizotu, pazı, tere vb)								
Sarı sebzeler (havuç, bal kabağı vb)								
Diğer sebzeler (.....)								
Taze sebze suyu								
Patates 1. Haşlama 2. Kızartma								
Domates								
Soya filizi								
Turunçgiller(portakal,mandalina, greyfurt,limon vb)								
Diğer meyveler (.....)								
Taze sıkılmış meyve suyu ( )								

## EK 6. Besin Tüketim Sıklığı Anketi (devam)

BESİNLER	Hiç veya haftada 1 kezden az (diğer içeceğe geçiniz)	Haftada 1 kez	Haftada 2-3 kez	Haftada 4-6 kez	Günde 1 kez	Günde 2 kez	Günde 3 kez ve üzeri	Miktar (Ev ölçüsü veya gram)
<b><u>EKMEK, TAHILLAR</u></b>								
Beyaz ekmek								
Tam buğday ekmeği								
Kepek ekmeği								
Diğer ekmek (.....)								
Bazlama, lavaj, yufka								
Buğday unu								
Pirinç, pirinç unu								
Bulgur								
Makarna, şehriye								
Tarhana								
<b><u>YAĞ, ŞEKER, TATLI</u></b>								
Ayçiçeği yağı								
Mısırozü yağı								
Zeytinyağı								
Fındıkyacağı								
Soyayağı								
Diğer sıvı yağlar (.....)								
Margarin								
Tereyağı								
Siyah zeytin								
Yeşil zeytin								
Şeker								
Bal, reçel, marmelat								
Pekmez								
Hamur tatlıları (.....)								
Sütlü tatlılar (.....)								
Çikolata, sarelle, bar, gofret vb								
<b><u>DİĞER</u></b>								
Kolalı, gazlı içecekler 1. Normal 2. Diyet								
Meyveli, gazlı içecekler 1. Normal 2. Diyet								
Soda, maden suyu								
Su								
Hazır meyve suyu (.....)								
Nescafe								
Türk kahvesi								
Çay (siyah)								
Bitki çayları (.....)								
Enerji içecekleri								
Alkollü içecekler (.....)								
Bisküvi, kek, kurabiye, pasta vb								
Cips								
Patlamış mısır								
Hazır çorba (.....)								
Simit, poğaç, börek vb								
Kahvaltılık gevrek-cornflex								
Pizza, pide, lahmacun, hamburger vb								
Sosisli-sucuklu sandviç								
Diğer (.....)								
Vitamin/mineral suplemanı veya bitkisel destek.....								

## EK 7. Yedi Günlük Besin Tüketim Kaydı

Adı-Soyadı: .....

Tarih: ...../...../.....

### .....GÜNÜ İÇİN BESİN TÜKETİM KAYDI

KAHVALTI	MİKTARI NEDİR?	
Kahvaltılık gevrek / Müsli / Yulaf	.....yemek kaşığı	
Light / az yağlı / yarım yağlı / yağlı süt	.....su bardağı / fincan	
Tam tahıl ekmekek	.....ince/orta/kalın dilim	
Kepekli ekmekek	.....ince/orta/kalın dilim	
Beyaz ekmekek	.....ince/orta/kalın dilim	
Light / az yağlı / yarım yağlı / yağlı Beyaz peynir çeşitleri	.....kibrit kutusu	
Light / az yağlı / yarım yağlı / yağlı Kaşar peyniri çeşitleri	.....kibrit kutusu	
Yumurta	.....adet haşlama/omlet/yağda	
Zeytin çeşitleri	.....adet yeşil / siyah	
Bal	.....tatlı kaşığı	
Reçel	.....tatlı kaşığı	
Çikolata	.....tatlı kaşığı	
Tereyağı	.....tatlı kaşığı	
Domates	.....dilim / adet	
Salatalık	.....dilim / adet	
Maydanoz, tere, roka vb.	.....avuç	
Yeşil / Kırmızı biber	.....dilim / adet	
Simit	.....adet	
.....li poğaç	.....adet	
Beyaz / kepekli ekmeğe.....li tost	.....adet	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Su	.....su bardağı	
Çay	.....bardak / fincan / kupa .....adet / tatlı kaşığı şekerli	
Kahve	.....fincan / kupa .....adet / tatlı kaşığı şekerli .....tatlı kaşığı süt tozu ilaveli .....çay bardağı süt ilaveli	
Taze sıkılmış meyve suyu	.....su bardağı	
Hazır meyve suyu	.....su bardağı / 200 mL kutu	
<b>ARA ÖĞÜN (SABAH VE ÖĞLE ARASINDA NELER YEDİNİZ?)</b>		
Taze meyve	.....adet küçük – orta – büyük boy .....	
Kuru meyve	.....adet	
Ceviz / Fındık / Badem	.....adet	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	
<b>ÖĞLE</b>		
<b>MİKTARI NEDİR?</b>		
.....Çorbasi	.....kase / kepçe	
Zeytinyağlı..... sebze yemeği	.....yemek kaşığı	
Etl..... yemeği	.....yemek kaşığı	
Etl / Etsiz..... (kurubaklagil) yemeği	.....yemek kaşığı	
Izgara Et / Tavuk / Balık / Köfte	.....yumurta büyüklüğünde	
Light / az yağlı / yarım yağlı / yağlı yoğurt	.....kase	
Etl / Etsiz..... dolma	.....adet	
Etl / Etsiz..... sarma	.....adet	
Ayran	.....kutu / su bardağı	
Cacık	.....kase	
Tam tahıl ekmekek	.....ince/orta/kalın dilim	
Kepekli ekmekek	.....ince/orta/kalın dilim	
Beyaz ekmekek	.....ince/orta/kalın dilim	
Pirinç pilavı	.....yemek kaşığı dolusu	
Bulgur pilavı	.....yemek kaşığı dolusu	
Makarna	.....yemek kaşığı dolusu	
Çoban salata	.....küçük kase.....tatlı kaşığı zeytinyağlı / ayçiçek yağlı	
Mevsim salata	.....küçük kase.....tatlı kaşığı zeytinyağlı / ayçiçek yağlı	
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....	

## EK 7. Yedi Günlük Besin Tüketim Kaydı (devam)

ÖĞLE YEMEĞİ DAHİL KAHVALTIDAN BU YANA NELER İÇTİNİZ?	
Su	.....su bardağı
Çay	.....bardak / fincan / kupa .....adet / tatlı kaşığı şekerli
Kahve	.....fincan / kupa .....adet / tatlı kaşığı şekerli .....tatlı kaşığı süt tozu ilaveli .....çay bardağı süt ilaveli
Bitki çayı	.....bardak / fincan / kupa .....adet / tatlı kaşığı şekerli
Meşrubat (gazlı içecekler, icetea, meyveli sodalar)	.....su bardağı / şişe / kutu..... içtim
Meşrubat (light-zero)	.....su bardağı / şişe / kutu..... içtim
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....
ARA ÖĞÜN (ÖĞLE VE AKŞAM ARASINDA NELER YEDİNİZ?)	
Taze meyve	.....adet küçük – orta – büyük boy .....
Kuru meyve	.....adet
Ceviz / Fındık / Badem	.....adet
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....
AKŞAM	MİKTARI NEDİR?
.....Çorbası	.....kase / keççe
Zeytinyağlı..... sebze yemeği	.....yemek kaşığı
Etlı..... yemeği	.....yemek kaşığı
Etlı / Etsiz..... (kurubaklagil) yemeği	.....yemek kaşığı
Izgara Et / Tavuk / Balık / Köfte	.....yumurta büyüklüğünde
Light / az yağlı / yarım yağlı / yağlı yoğurt	.....kase
Etlı / Etsiz..... dolma	.....adet
Etlı / Etsiz..... sarma	.....adet
Ayran	.....kutu / su bardağı
Cacık	.....kase
Tam tahıl ekmeç	.....ince/orta/kalın dilim
Kepekli ekmeç	.....ince/orta/kalın dilim
Beyaz ekmeç	.....ince/orta/kalın dilim
Pirinç pilavı	.....yemek kaşığı dolusu
Bulgur pilavı	.....yemek kaşığı dolusu
Makarna	.....yemek kaşığı dolusu
Çoban salata	.....küçük kase.....tatlı kaşığı zeytinyağlı / ayçiçek yağlı
Mevsim salata	.....küçük kase.....tatlı kaşığı zeytinyağlı / ayçiçek yağlı
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....
AKŞAM YEMEĞİ DAHİL ÖĞLE YEMEĞİNDEN BU YANA NELER İÇTİNİZ?	
Su	.....su bardağı
Çay	.....bardak / fincan / kupa .....adet / tatlı kaşığı şekerli
Kahve	.....fincan / kupa .....adet / tatlı kaşığı şekerli .....tatlı kaşığı süt tozu ilaveli .....çay bardağı süt ilaveli
Bitki çayı	.....bardak / fincan / kupa .....adet / tatlı kaşığı şekerli
Meşrubat (gazlı içecekler, icetea, meyveli sodalar)	.....su bardağı / şişe / kutu..... içtim
Meşrubat (light-zero)	.....su bardağı / şişe / kutu..... içtim
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....

## EK 7. Yedi Günlük Besin Tüketim Kaydı (devam)

AKŞAM YEMEGİNDEN SONRA NELER İÇTİNİZ?	
Su	.....su bardağı
Çay	.....bardak / fincan / kupa .....adet / tatlı kaşığı şekerli
Kahve	.....fincan / kupa .....adet / tatlı kaşığı şekerli .....tatlı kaşığı süt tozu ilaveli .....çay bardağı süt ilaveli
Bitki çayı	.....bardak / fincan / kupa .....adet / tatlı kaşığı şekerli
Meşrubat (gazlı içecekler, icetea, meyveli sodalar)	.....su bardağı / şişe / kutu..... içtim
Meşrubat (light-zero)	.....su bardağı / şişe / kutu..... içtim
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....
Diğer (belirtiniz).....	Yaklaşık miktar belirtiniz.....

<b><u>Bugün tatlı yediniz mi?</u></b>	.....kase / dilim / tatlı kaşığı ..... tatlısı yedim
---------------------------------------	--

<b><u>Bugün alkollü içkilerden içtiniz mi?</u></b>	.....kadeh kırmızı / beyaz şarap .....kadeh rakı .....viski .....votka / cin .....şişe / bardak / kutu bira Diğer (belirtiniz).....
--	--

## EK 8. MEDAS

Sorular	Yanıt	Puanlama Ölçütü	Puan
1. Yemeklerde temel yağ olarak zeytinyağı kullanıyor musunuz?		Haftada en az 2 kez salata, sebze, et veya balık yemeklerinde	
2. Günde ne kadar zeytinyağı tüketiyorsunuz? (Kızartmalarda, salatalarda, ev dışında yenen yemeklerde kullanılanlarda vb.) (1 yemek kaşığı = 13,5g*)		Günde > 48 g	
3. Günde kaç porsiyon sebze tüketiyorsunuz? (1 porsiyon = 200g)		Günde 2 porsiyon ve fazlası	
4. Günde kaç porsiyon meyve (taze sıkılmış meyve suları dahil) tüketiyorsunuz? (Toplam meyve porsiyonu = Total meyve g/80) (Taze meyve suyu porsiyonu = Her 100 ml** için 1 porsiyon)		Günde $\geq$ 3 porsiyon	
5. Günde kaç porsiyon kırmızı et tüketiyorsunuz?		Günde < 100 g	
6. Günde kaç porsiyon tereyağı veya margarin tüketiyorsunuz? (1 yemek kaşığı = 12 g)		Günde < 1 porsiyon	
7. Günde ne kadar şekerli ya da tatlandırılmış içecekler tüketirsiniz? (1 porsiyon = 100ml)		Günde < 1 porsiyon	
8. Şarap içer misiniz? Haftada ne kadar tüketiyorsunuz? (1 kadeh = 125ml)		Haftada $\geq$ 7 kadeh	
9. Haftada kaç porsiyon kuru baklagil yemeği tüketirsiniz? (1 porsiyon = 8 YK)		Haftada $\geq$ 3 porsiyon	
10. Haftada kaç porsiyon balık / deniz ürünü tüketiyorsunuz? (1 porsiyon = 100-150 g balık veya 4-5 adet veya 200g kabuklu deniz ürünleri)		Haftada $\geq$ 3 porsiyon	
11. Haftada kaç kez işlenmiş tatlı ya da hamur işi (ev yapımı olmayan) tüketiyorsunuz?		Haftada $\leq$ 3 porsiyon	
12. Haftada kaç defa fındık (yer fıstığı dahil) tüketiyorsunuz? (1 porsiyon = 30g)		Haftada $\geq$ 3 porsiyon	
13. Sığır eti, domuz eti, hamburger veya sosis yerine tavuk, hindi veya tavşan eti yemeyi mi tercih edersiniz?		Beyaz et tüketimi > Kırmızı et tüketimi	
14. Haftada kaç kere haşlanmış sebze, makarna, pilav veya diğer yemeklerinize domates, sarımsak, soğan veya pırasa soslu zeytinyağı kullanırsınız?		Haftada $\geq$ 2 defa	

\*g: gram

\*\*ml: mililitre

## EK 9. Biyokimyasal Verilere İlişkin Referans Değerler

### **BİYOKİMYA REFERANS DEĞERLERİ**

<b>Parametre</b>	<b>Referans Aralığı</b>
Açlık Kan Şekeri	70 – 100 mg/dL <70 Hipoglisemi 100-125 Bozulmuş açlık glukozu >=126 Diyabet
Kolesterol, toplam	82-200 mg/dL >200 Kardiyovasküler hastalık riski
Kolesterol, HDL	>40 mg/dL <40 Kardiyovasküler hastalık riski
Kolesterol, LDL	50-130 mg/dL >130 Kardiyovasküler hastalık riski
<u>Trigliserit</u>	50-150 >150 Kardiyovasküler hastalık riski
Alanin Aminotransferaz (ALT)	7-40 IU/L
Aspartat Aminotransferaz (AST)	<40 IU/L

\*Acıbadem Sağlık Grubu Laboratuvarı LABMED referans değerleri

## EK 10. Besin Grupları ile Kan TMAO Düzeyi

		Tahıl (g)	Meyve (g)	Sebze (g)	Süt grubu (g)	Baklagiller (g)	Et- tavuk (g)	Balık (g)	Bitkisel yağlar (g)	Diğer yağlar (g)	Şekerli yiyeceler (g)	Yumurta (g)
<b>TMAO (<math>\mu</math>M)</b>	r	-0,135	-0,150	-0,280	-0,259	0,156	-0,080	0,100	0,189	0,052	0,064	0,146
	p	0,569	0,527	0,268	0,271	0,537	0,975	0,537	0,424	0,850	0,820	0,539

Korelasyon Analizi (korelasyon katsayısı (r)),  $p < 0,05$

## 9 ÖZGEÇMİŞ

