



**Kalp Hastalıklarında Metabolik
Yaklaşımlar:
Trimetazidin ve Alfa Lipoik
Asidin Metabolik Etkileri**

Dr. Arzu Onay-Beşikci

Genel Bilgiler

- I. Kalbin enerji elde etmek için kullandığı substratlar**
- II. Metabolik yollar arasındaki ilişki**
- III. Kalbin substrat tercihinin değişmesi / farmakolojik olarak değiştirilmesi**

Kullanılan Yöntemler

IV. *Isolated working heart*

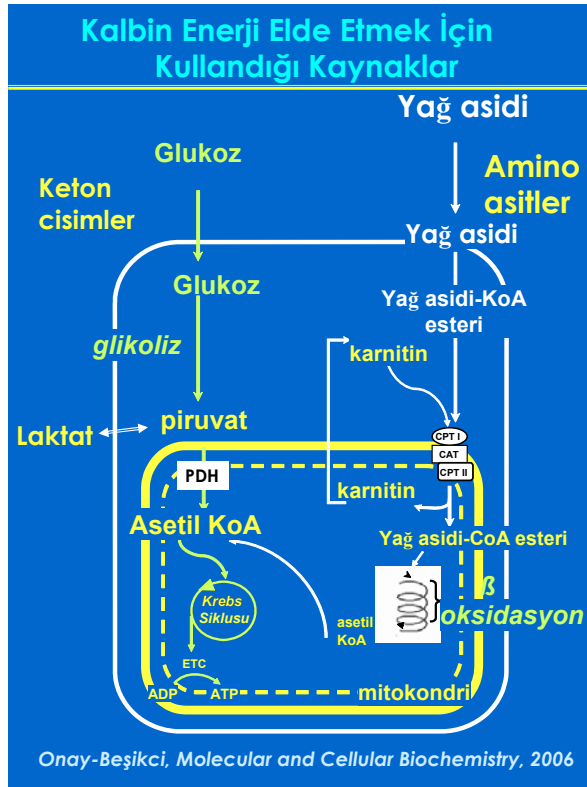
V. Radyoaktif izotoplarla kalp metabolizmasının incelenmesi

Trimetazidin ve Alfa Lipoik Asidin Metabolik Etkileri

VI. Tip I diyabet modelinde trimetazidin tedavisi

VII. Alfa lipoik asidin metabolik etkileri

Kalbin Enerji Elde Etmek İçin Kullandığı Substratlar



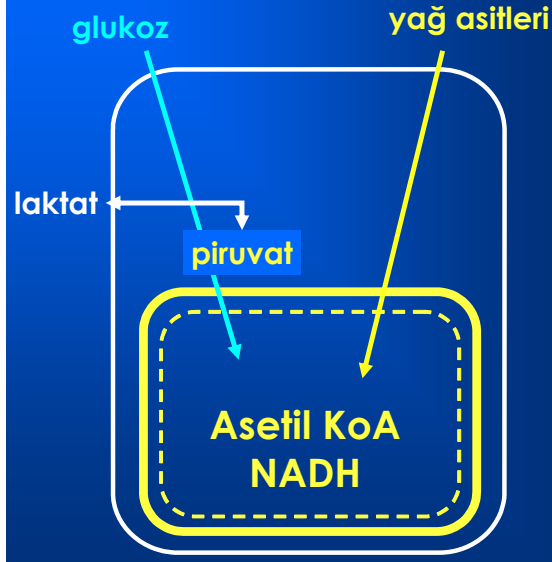
Enerjetik substratların tamamen oksitlenmeleri ile elde edilen ATP ve bunun için tüketilen oksijen

Substrat	ATP (mol ATP / mol substrat)	Tüketilen oksijen (mol atomik O / mol substrat)	ATP / oksijen
Glukoz	36	12	3
Laktat	18	6	3
Palmitik asit	129	50	2.6

Stanley et al, Cardiovascular Research, 1997

**Metabolik
Yolaklar
Arasındaki
ilişki**

Metabolik Yolaklar Arasındaki İlişki



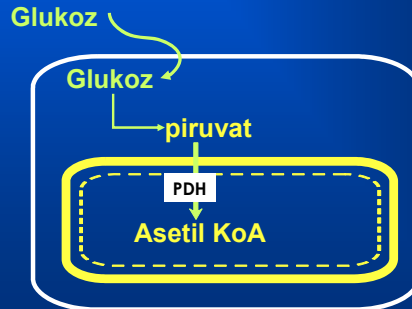
Randle, The Lancet, 1963

Metabolik Yolaklar Arasındaki İlişki

Yağ asidi oksidasyonu ↑

Asetil KoA ve NADH ↑

PDH aktivitesi ↓



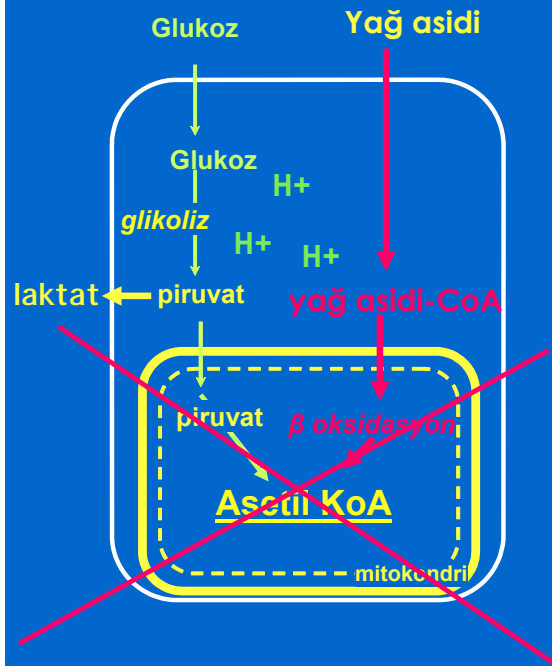
Randle et al 1986, Kruszyanka et al 1991

Metabolik Yolaklar Arasındaki İlişki

Dikloroasetat (DCA) ile PDH \uparrow
Yağ asidi oksidasyonu \downarrow

Saddik et al 1993, Stanley et al 1996

Metabolik Yolaklar Arasındaki İlişki-İskemi



- ✓ Oluşan glikolitik yan ürünlerin (laktat ve protonlar) sifozolden uzaklaştırılmaları da yine enerji (ATP) gerektirir
- ✓ Kalbin fizyolojik fonksiyonu için gerekli ATP'nin bir bölümü bu yan ürünlerin uzaklaştırılması için tüketilir

Metabolik Yolaklar Arasındaki İlişki-Özet

- ✓ Eşit miktarda ATP üretmek için yağ asitleri glukozdan daha çok oksijen kullanır
- ✓ Enerji elde etmek için yağ asitlerinin kullanılması glukoz kullanımını daha da baskılar

Yağ asitleri enerji elde etmek için glukoz kadar etkin değildirler

Kalbin Substrat Tercihinin Değişmesi / Farmakolojik Olarak Değiştirilmesi

Kalbin Substrat Tercihinin Değişmesi

Doğumu izleyen 10 gün içinde enerji kaynağı olarak yağ asidi baskın hale gelir



Werner et al 1987, Lopaschuk et al 1991

Kalbin Substrat Tercihinin Değişmesi

İskemi sırasında

Oksidatif metabolizma ↓

Glikoliz ↑

Neely et al 1974

Hipertrofik kalplerde

Glikoliz ↑

Allard et al 1994, Schönekeess et al 1995

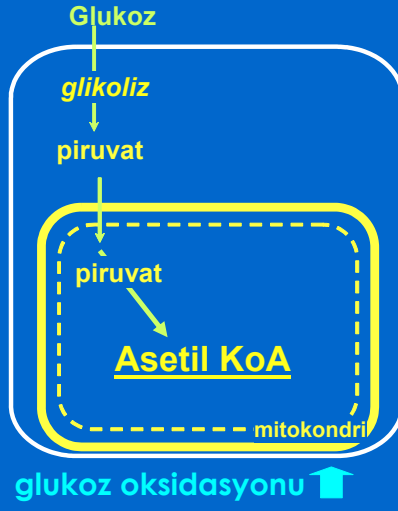
Kalbin Substrat Tercihinin Değişmesi

Diyabetik kalbin enerji
gereksiniminin %90-100'ü
yağ asidi oksidasyonundan
saęlanır

*Neely & Morgan 1974, Lopaschuk et al 1987,
Wall & Lopaschuk 1989*

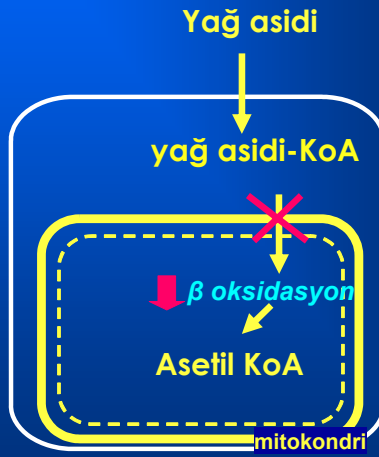
Kalbin enerji kaynağını değiştirmeye yönelik farmakolojik yaklaşımlar

Dikloroasetat, L-karnitin,
Propiyonil- L-karnitin



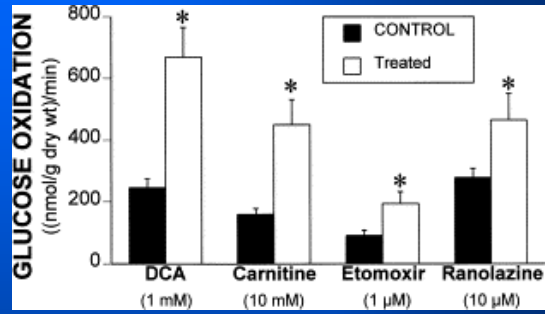
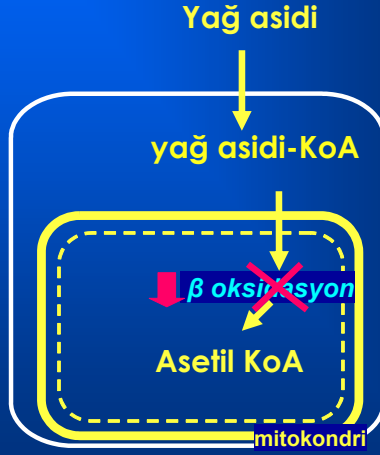
Kalbin enerji kaynağını değiştirmeye yönelik farmakolojik yaklaşımlar

Etomoksir, Oksfenisin, Metilpalmoksirat



Kalbin enerji kaynağını değiştirmeye yönelik farmakolojik yaklaşımlar

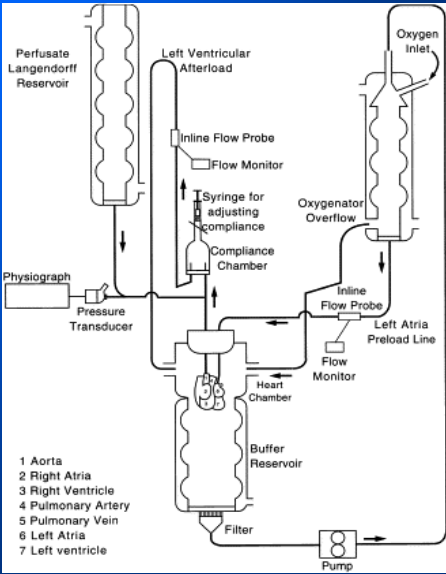
Trimetazidin, Ranolazin



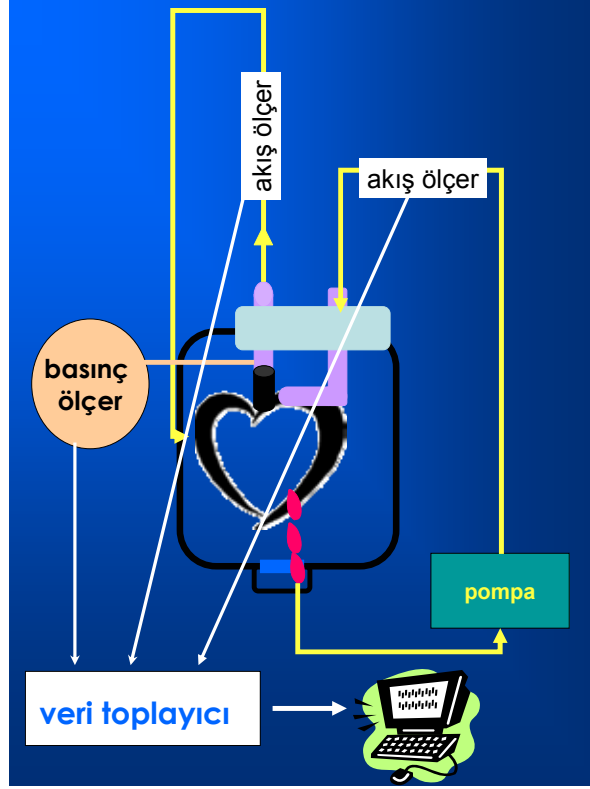
Stanley et al 1997

Isolated Working Heart

Isolated Working Heart



Barr & Lopaschuk 2000



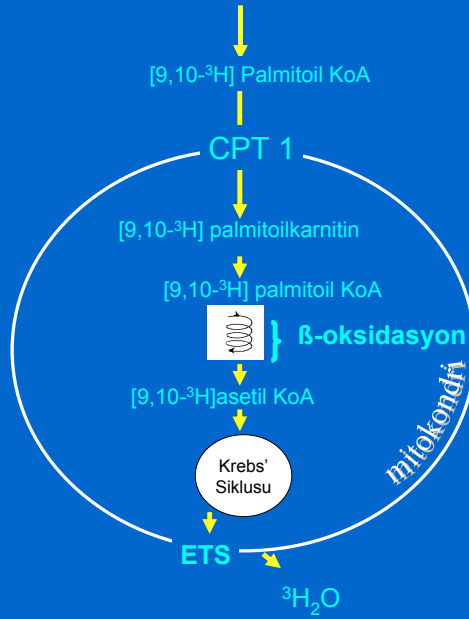
Isolated Working Heart preparasyonu

kalbin çalışmasını izleyen
çok güçlü bir deneysel modeldir

- * Fizyolojik koşullara çok yakın
- * *Preload* ve *afterload* fizyolojik sınırlara ayarlanabilir
- * Kalbin atım hızı ölçülebilir
- * Ventrikül içinde oluşan basınç hakkında fikir verir

Radyoaktif İzotoplarla Kalp Metabolizmasının İncelenmesi

Örnek: **palmitik asit**



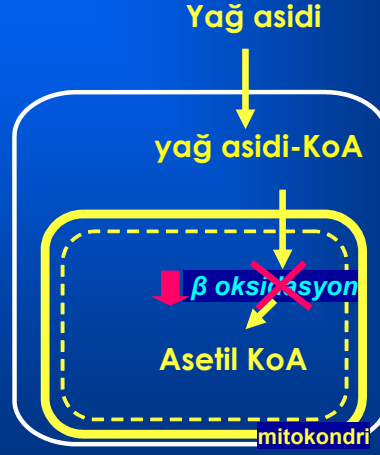
Özet

- ✓ Kalbin enerjisini hangi enerji kaynağından (glukoz ya da yağ asidi) sağladığını deneysel olarak saptamak olasıdır
- ✓ Farmakolojik yöntemlerle bu enerji kaynağı değiştirilebilir

Tip I Diyabet Modelinde Trimetazidin Tedavisi

Çalışmalar TÜBİTAK-SBAG tarafından finanse edilmiştir

Trimetazidin



Diyabet

İnsülinde mutlak/kısmi azalma

Hedef dokuların insüline
yanıtverirliğinde bozulma

Kan şekerinde kronik artma ile
kendini gösteren metabolik hastalıklar
grubu

Diyabet

Klinik Açidan

Tip I (İnsüline bağımlı)

Tip II (İnsüline bağımlı
olmayan)

Diyabetik Sorunlar

Nörolojik

Oftalmik

Gastrointestinal

Kardiyovasküler

Diyabetik Kardiyomiyopati

Vasküler hastalık, obezite ve hipertansiyon olmadan da kardiyak disfonksiyon

Sistemik ve hücresele bileşenleri ile karmaşık bir sendromlar grubu

Diyabetik Kardiyomiyopati

Sistemik ve hücresele bileşenleri ile karmaşık bir sendromlar grubu

Örnek:

Glukoz taşıyıcı moleküllerin sayısı ↓
Camps et al 1992

Yağ metabolizmasında görevli enzimlerin aktiviteleri ↑
Finck et al 2002

Kontraktiliteyi düzenleyen reseptör sayısında değişme: β_1 ↓ β_3 ↑
Dinçer et al 2001

Amaç:

Tip I diyabette oluşan kontraktıl bozuklar, metabolik değişiklikler ve bu değişikliklerin trimetazidin tedavisinden ne kadar etkileneceği

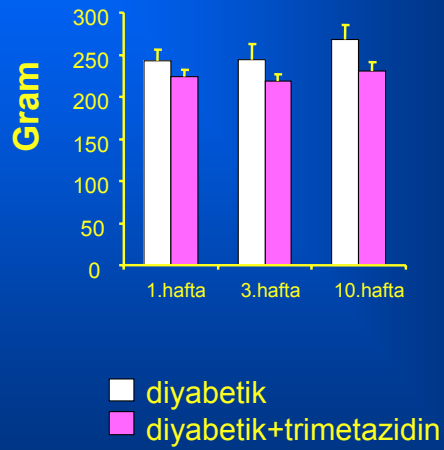
Dayanak

- ✓ Tip I diyabette hem kalp kası hem de öteki çizgili kasların glukoz metabolizması bozulur
- ✓ Özellikle kalp kasının enerji kaynağı olarak yağ asitlerini kullanması iki nedene zararlı olabilir:
 1. Yağ asidi oksidasyonunun artması glukoz oksidasyonunu azaltır. Bu da diyabette tercih edilmez
 2. Çizgili kasların glukoz kullanmaması kan şekerine de olumsuz yansır

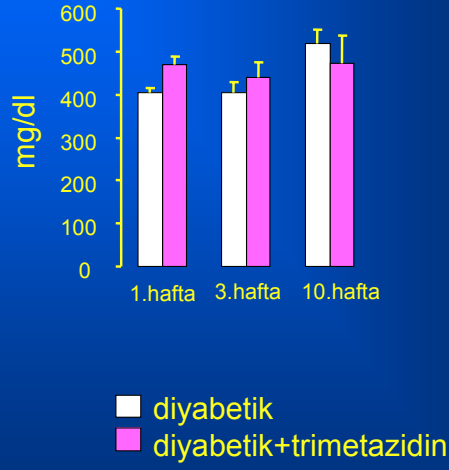
Deney Protokolü

- * SD sıçanlar, 32mg/kg STZ
- * 10 hafta süreyle 3mg/kg dozda TMZ
- * Kalp performansları *isolated working heart* yöntemiyle izlendi ve yağ asidi oksidasyon hızları belirlendi
(%3 BSA'ya bağlı 0.4mM palmitik asit 11mM glukoz ve 100 µU/ml insülin)

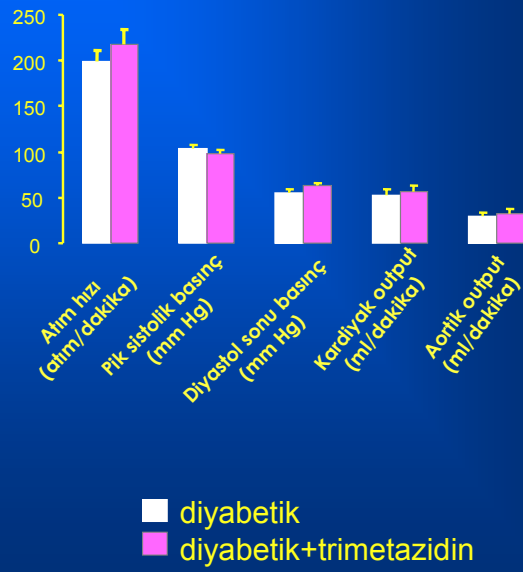
10. Hafta Beden Ağırlığı



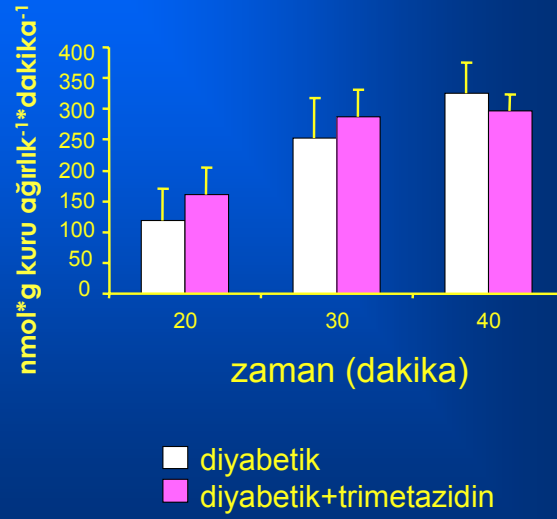
10. Hafta Kan Şekeri



10. Hafta Kalp Fonksiyonu



Palmitik Asit Oksidasyon Hızı



SONUÇLAR

Diyabetik ve TMZ-tedavili diyabetik sıçanların kalpleri arasında fonksiyon ya da metabolizma bakımından fark yok

TARTIŞMA

- * Bu ilk grubun amacı sıçanların TMZ tedavisinden nasıl etkileneceğini ve TMZ tedavisinin dozunu belirlemektir
- * İkinci grup için dozu 7mg/kg'a ve diyabet süresini 14 haftaya yükselttik
- * Yeni grupta diyabetik, TMZ-tedavili diyabetik, kontrol ve TMZ-tedavili kontrol gruplarımız var

TARTIŞMA

- * 14. haftanın sonunda sıçanların bir bölümünde *in vivo* ventrikül performansı inceliyoruz
- * Perfüzattaki yağ asidi konsantrasyonunu 0.8 mM'a yükseltiyoruz

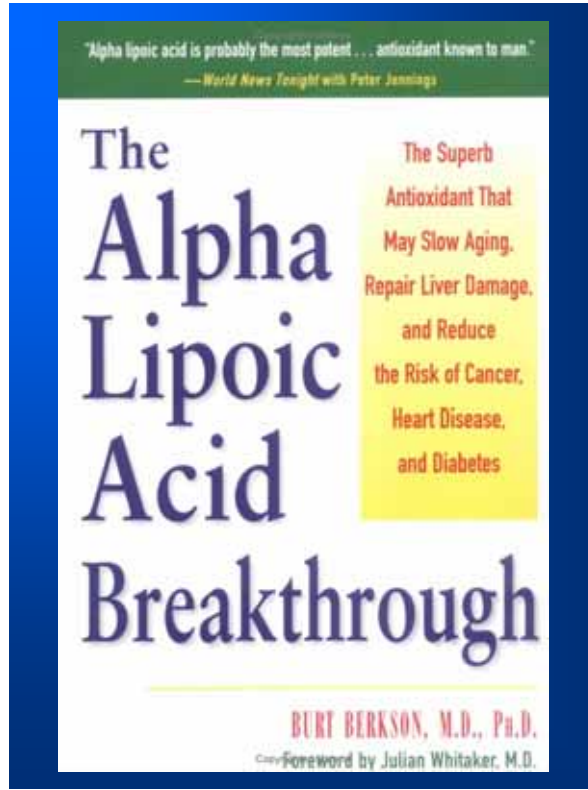
Bundan Sonra Yapılacaklar

Bütün grupların kalplerinde ve iskelet kaslarında 3-KAT ve PDK enzimlerinin miktarlarını inceleyeceğiz



Alfa Lipoik Asidin Metabolik Etkileri

Çalışmalar Dr. Gary Lopaschuk (University of Alberta) tarafından finanse edilmiştir



Lipoik Asit

- * Mitokondri içinde α -keto asitlerin dekarboksilasyonunu gerçekleştiren metabolik enzimlerin kofaktörüdür

Bu enzimlerden biri de pirüvat dehidrojenaz

Antioksidan Lipoik Asit

* **Rac-LA 1960'lardan beri diyabetik hastalarda kullanılıyor**

* **Diyabetik hastalarda >600 mg/gün dozda nöropatik semptomlarda ↓**

Ziegler et al 1995, Ruhnau et al 1999

* **STZ-diyabetik sıçanlarda diyete eklendiğinde glomerüler hasarı engellemiştir**

Melhem et al 2001

Lipoik Asit ve Metabolik Etkiler

* **Kontrol ve diyabetik sıçanların ve ob/ob farelerin kas hücrelerine ve adipozitlere glukoz girişini artırmaktadır**

Khanna et al 1999, Khamaisi et al 1997,

Eason et al 2002, Cho et al 2003

Anti-obesity effects of α -lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase

Min-Seon Kim¹, Joong-Yeol Park¹, Chel Namkoong¹, Pil-Guon Jang², Je-Won Byun¹, Hui-Sun Song², Il-Veang Lim², Il-Sung Namsaeng², Inhoon Ha³, In-Sun Park⁴, In-Kyu Lee¹, Benoit Viollet⁵, Jong-Hyun Yoon², Hong-Kyu Lee⁶ & Ki-Up Lee¹

AMP-activated protein kinase (AMPK) functions as a fuel sensor in the cell and is activated when cellular energy is depleted. Here we report that α -lipoic acid (α -LA), a cofactor of mitochondrial enzymes, decreases hypothalamic AMPK activity and causes profound weight loss in rodents by reducing food intake and enhancing energy expenditure. Activation of hypothalamic AMPK mimics the effects of α -LA on food intake and energy expenditure. Intracerebroventricular (i.c.v.) administration of glucose decreases hypothalamic AMPK activity, whereas inhibition of intracellular glucose utilization through the administration of 2-deoxyglucose increases hypothalamic AMPK activity and food intake. The 2-deoxyglucose-induced hyperphagia is reversed by inhibiting hypothalamic AMPK. Our findings indicate that hypothalamic AMPK is important in the central regulation of food intake and energy expenditure and that α -LA exerts anti-obesity effects by suppressing hypothalamic AMPK activity.

Kim et al 2004



Available online at www.sciencedirect.com



Biochemical and Biophysical Research Communications 332(2005) 485-491

BBRC

www.elsevier.com/locate/ybbrc

α -Lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle[☆]

Woo Je Lee^{a,b}, Kee-Ho Song^{a,b}, Eun Hee Koh^a, Jong Chul Won^a, Hyoun Sik Kim^b, Hye-Sun Park^b, Min-Seon Kim^a, Seung-Whan Kim^{a,b}, Ki-Up Lee^a, Joong-Yeol Park^{a,b}

^a Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Republic of Korea
^b Yonsei Institute for Life Science, University of Yonsei College of Medicine, Seoul, Republic of Korea
^c Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, University of Konkuk College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Received 6 May 2005
Available online 18 May 2005

Abstract

Triglyceride accumulation in skeletal muscle contributes to insulin resistance in obesity. We recently showed that α -lipoic acid (ALA) reduces body weight and prevents the development of diabetes in diabetic-prone obese rats by reducing triglyceride accumulation in non-adipose tissues. AMP-activated protein kinase (AMPK) is a major regulator of cellular energy metabolism. We examined whether ALA causes triglyceride accumulation in skeletal muscle by activating AMPK. α -AMPK activity was decreased in obese rats compared to control rats. Administration of ALA to obese rats increased insulin-stimulated glucose disposal in white body and in skeletal muscle. ALA also increased fatty acid oxidation and activated AMPK in skeletal muscle. Adrenalectomy-induced administration of dominant-negative AMPK into skeletal muscle prevented the ALA-induced increase in fatty acid oxidation and insulin-stimulated glucose uptake. These results suggest that ALA-induced improvement of insulin sensitivity is mediated by activation of AMPK and reduced triglyceride accumulation in skeletal muscle.

© 2005 Published by Elsevier Inc.

Keywords: α -lipoic acid; Insulin sensitivity; AMPK; Fatty acid oxidation; Skeletal muscle; Obesity

Lee et al 2005

ALA hipotalamusda AMPK ↓

iskelet kaslarındaki AMPK ↑ ?

AMP-Activated Protein Kinase

* Hücree-içi enerji azaldığında aktive olur

Hardie et al 1997

* Glukoz alımını ve yağ asidi oksidasyonunu ↑

Hayashi et al 2000, Winder et al 2001

Amaç:

ALA'nın kalp kası üzerinde metabolik etkisi olup olmadığını ve varsa bu etkiye AMPK'nin katkısını incelemek

Deney Protokolü

* *Isolated working heart*

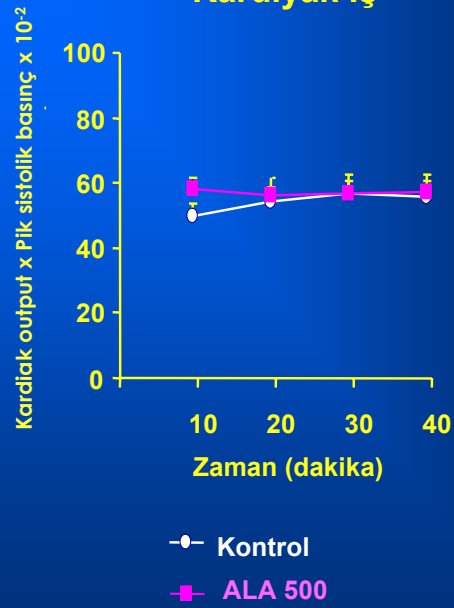
1. grup:
glikoliz ve glukoz oksidasyonu

2. grup:
laktik asit ve palmitik asit
oksidasyonu

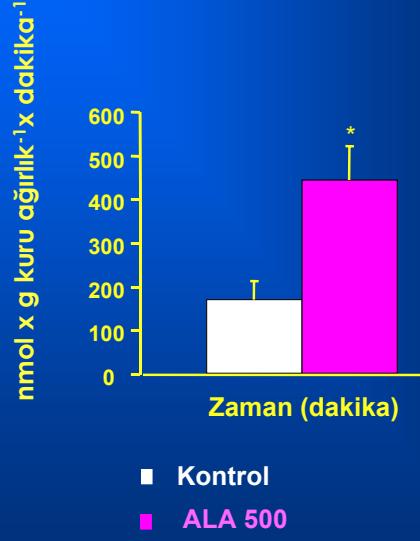
$\pm 500 \mu\text{M}$ ALA

* AMPK aktivitesi ölçümü

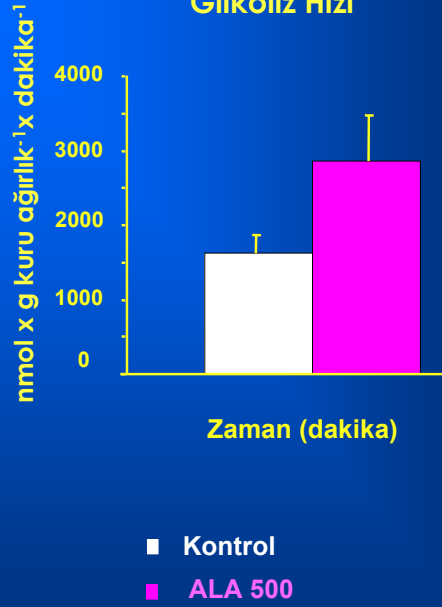
Kardiyak İş



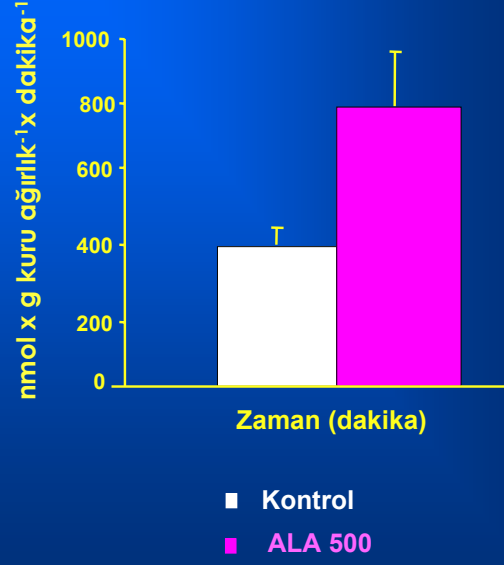
Glukoz Oksidasyon Hızı



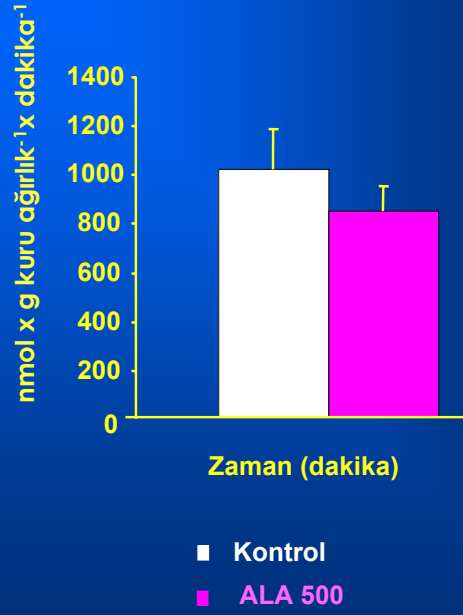
Glikoliz Hızı

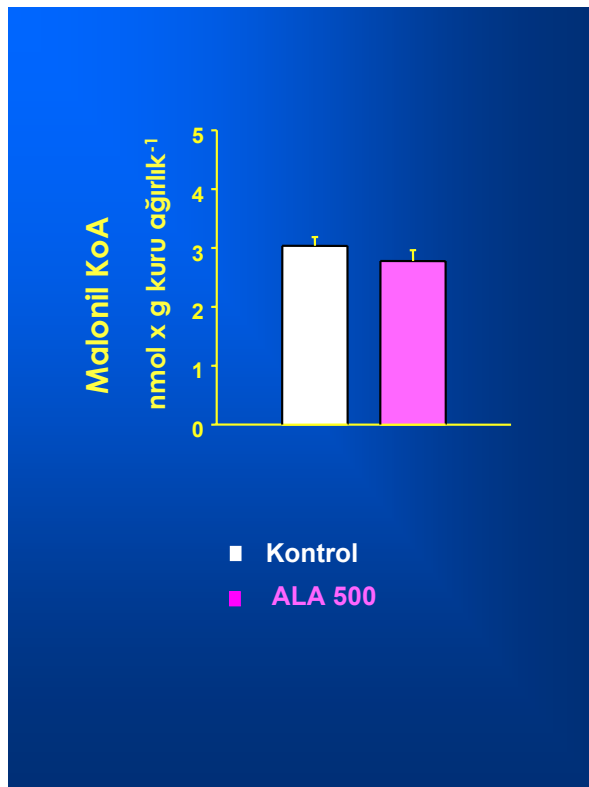
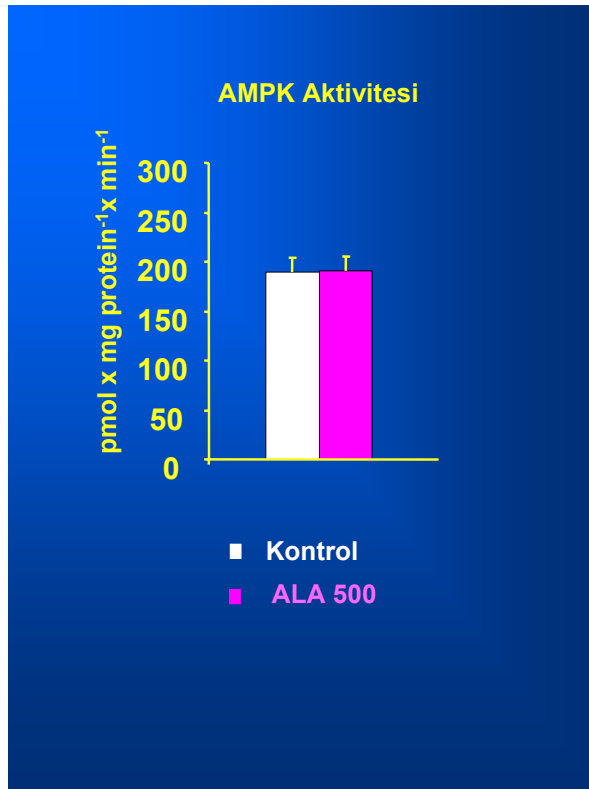


Laktat Oksidasyon Hızı



Palmitat Oksidasyon Hızı





Sonuçlar

500µM ALA, glukoz oksidasyonunu artırdı. Bu artış AMPK yolağından bağımsız gerçekleşti.

Bundan Sonra Yapılacaklar

- * ALA nasıl bir etkiyle glukoz oksidasyonunu artırıyor?
- * ALA iskemi-reperfüzyonda kalp fonksiyonunu etkiliyor mu?



Teşekkürler

Prof. Dr. Melih ALTAN

Prof. Dr. Tanju ÖZÇELİKAY

Şahika GÜNER

Ebru ARIOĞLU

Işıl ÖZAKÇA

Ali Murat İRAT

Aydın TAY

Teşekkürler

Prof. Dr. Ogun ONARAN

Prof. Dr. Hakan GÜRDAL

Prof. Dr. Nejat AKAR



It's the experience that counts...

