

ARTICLE TYPE: REVIEW**Aminoasit ve Karnitinin Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerine Etkileri
Effects of Aminoacids and Carnitin On Cardiovascular Diseases**Ezhar ERSÖZ^{1*}¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi, Şanlıurfa, Türkiye,
ezharkorkmaz@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-7531-4958**ÖZET**

Kardiyovasküler hastalıklara kalp metabolizmasındaki bozukluklar eşlik eder. Metabolomiklerin değerlendirilmesi metabolitlerin ve hastalık durumlarının patofizyolojik etkileşimleri hakkında daha fazla bilgi edinmemizi sağlayacaktır. Metabolomik, doku, hücre ve fizyolojik sıvılardaki lipid, karbonhidrat, vitamin, hormon ve diğer hücre bileşenlerinden oluşan küçük moleküllü metabolitlerin yüksek katkı teknolojilerinin yardımıyla belirli bir süre boyunca tespit edilmesi, miktarının belirlenmesi ve tanımlanmasıdır. Mikro moleküller, peptidler, oligonükleotidler, şekerler, nükleozidler, organik asitler, ketonlar, aldehitler, aminler, amino asitler, lipidler, steroidler, alkaloidler gibi ürünler metabolitlerdir. Fizyolojik amino asit konsantrasyonları organların fonksiyonlarına bağlıdır olup patolojik durumlar metabolizmada farklılıklara neden olabilir. Antioksidan özelliklere de sahip olan L-Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal transferinde rol oynayan ve lipid metabolizmasında önemli rolleri olan bir amino asit türevidir. Bu derleme, kalp yetmezliği, ateroskleroz, iskemik ve iskemik olmayan kardiyomyopati gibi kardiyovasküler hastalıkların tanı, prognoz ve tedavisinde amino asitlerin ve karnitinin mevcut bilgilerini, perspektiflerini ve sınırlamalarını özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler Hastalıklar, Metabolitler, Aminoasit, L-Karnitin**ABSTRACT**

Cardiovascular diseases are accompanied by disturbances in cardiac metabolism. Evaluation of metabolomics will enable us to learn more about the pathophysiological interactions of metabolites and disease states. Metabolomics is the detection, quantification and identification of small molecule metabolites consisting of lipids, carbohydrates, vitamins, hormones and other cell components in tissues, cells and physiological fluids for a certain period of time with the help of high additive technologies. Products such as micro molecules, peptides, oligonucleotides, sugars, nucleosides, organic acids, ketones, aldehydes, amines, amino acids, lipids, steroids, alkaloids are metabolites. Physiological amino acid concentrations depend on the functions of organs and pathological conditions may cause differences in metabolism. L-Carnitine, which also has antioxidant properties, is an amino acid derivative involved in the mitochondrial transfer of long-chain fatty acids and has important roles in lipid metabolism. This review summarises the current knowledge, perspectives and limitations of amino acids and carnitine in the diagnosis, prognosis and treatment of cardiovascular diseases such as heart failure, atherosclerosis, ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy.

Keywords: Cardiovascular Diseases, Metabolites, Amino Acid, L-Carnitine**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Ezhar ERSÖZ, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye, ezharkorkmaz@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-7531-4958**Atıf /Cite:** Ersöz E. Aminoasit ve karnitinin kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkileri. Mehes Journal. 2024 (2); 1: 25-31.

GİRİŞ

Metabolomik analizler, hastalık teşhisinde geleneksel metabolitlerin yanı sıra geniş bir metabolit yelpazesini içeren metabolomun detaylı ve kantitatif ölçümünü sağlayarak hastalık teşhisine veya toksik ajanların fenotip üzerindeki etkilerini araştırmada ideal bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, metabolomik çalışmalar, metabolit seviyelerinin hücre fonksiyonların işleyişi hakkında bilgi vermesi ve genetik veya çevresel değişikliklere bağlı olarak hücre veya dokunun fenotipini tanımlaması açısından önemlidir. Bu nedenle, metabolomik analizler geniş bir uygulama yelpazesine sahip olup hastalık tanısından kişiselleştirilmiş sağlık yönetimine kadar çeşitli alanlarda değerli bilgiler sağlamaktadır. Kalp, vücutta metabolik olarak aktif bir organdır. Bu nedenle, kardiyak enerji metabolizmasındaki bozuklukların birçok kardiyovasküler hastalığa (KVH) neden olduğu tahmin edilebilir (1). Ayrıca, KVH patogenezi ile ilişkili durumlar kardiyak fonksiyonu ve miyokardiyal metabolizmayı değiştirebilir. KVH'nın başlangıcından kaynaklanan substrat metabolizmasındaki değişiklikler, hastanın metabolik profilindeki karakteristik değişikliklere katkıda bulunabilir (2, 3).

Metabolomik

Metabolomik, belirli bir zaman diliminde dokularda, hücrelerde ve fizyolojik sıvılarda lipid, karbohidratlar, vitaminler, hormonlar ve diğer hücre bileşenlerinden ortaya çıkan küçük moleküllü metabolitlerin yüksek verimli teknolojiler kullanılarak saptanması, miktarının belirlenmesi ve tanımlanması işlemidir. Metabolomik; metabolitleri (moleküler ağırlığı 1.500 Da'dan az olan küçük moleküller), metabolik yolları ve bunların bozukluklarını tespit etmek için insan metabolomunu analiz eder. Biyosıvıllardan, dokulardan veya hücrelerden elde edilen özütler metabolit yönünden analiz edilir. Birçok metabolomik çalışmanın amacı, patofizyolojik süreçler veya spesifik metabolik durumlar için oldukça öngörücü belirteçler bulmaktır (4). Küçük moleküllü metabolitler altta yatan hastalığı yansıtabilir ve bu nedenle KVH riskinin yeni biyobelirteçleri olarak hizmet edebilir. Kalp yetersizliği (KY) olan ve olmayan semptomatik hastaların dolaşımdaki metabolik profilini karşılaştıran çalışmalar daha bilgilendirici olacaktır (5).

Aminoasit

Amino asitler (a.a.) metabolizma, büyüme ve bağışıklık gibi önemli biyolojik süreçlerde yer alan doğal bileşiklerdir (6). Proteinlerin yapı taşlarıdır ve fonksiyonel moleküllerin öncüleridir (7). Aminoasitler proteinlerin yapı taşları olarak rollerinin ötesinde KVH' larda önemli bir rol

oynamaktadır (8). Aminoasitler hastalıklar üzerindeki biyolojik etkileriyle ilgili çalışmalar, KVH ve risk faktörlerini etkilediklerini göstermiştir. Örneğin glutamat ve glutamin, ateroskleroz gelişimi ve KVH riski ile bağlantılı kardiyometabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Lösin, izolösin ve valin gibi dallı zincirli amino asitler (BCAA) esansiyel amino asitler (EAA) insanlar tarafından yeterli miktarda sentezlenemez ve bunun yerine gıda kaynaklarından elde edilmelidir. BCAA' nın 3 işlevi vardır: protein sentezi için bir yapı taşı görevi görür, bir enerji kaynağı olarak hareket eder, hücre büyümesini ve otofajiyi düzenler (9). KY hastalarında plazma BCAA düzeyleri artmıştır ve bunların gelecekteki KVH' nın erken bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür (10). BCAA' nın dolaşımdaki kardiyovasküler risk, hipertansiyon, metabolik düzensizlik ve insülin direnci ile pozitif ilişkileri olduğu gösterilmiştir (11).

L-Karnitin

Karnitin, kalp hastalıklarıyla ilişkili olabilecek bir bileşik olarak araştırılmaktadır. Kalp hastalıklarında enerji üretiminde önemli bir rol oynayan karnitin özellikle kalp ve iskelet kaslarının enerji ihtiyacını karşılamak için serbest yağ asitlerinin enerji hücrelerine taşınmasını sağlar. Bazı ön araştırmalar, karnitin takviyesinin kalp hastalıklarına yardımcı olabileceğini göstermektedir. Ancak, karnitin fazla alınmasının herhangi bir faydasının olmadığı belirtilmektedir. Karnitin, kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin engellenmesinde doğrudan bir etkiye sahip değildir. Düzensiz kolesterol ve lipid metabolizması KVH patogenezinde önemli bir role sahip olan L-Karnitin uzun bir süredir kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. L-karnitin doğal ve biyolojik olarak aktif bir amino asit türevidir ve lipid metabolizmasında ve mitokondriyal savunmada önemli bir rol oynayan ve çeşitli fizyolojik aktiviteleri destekleyen bir mikro besindir (12). Bozulmuş lipid metabolizması ve dengesiz inflamatuvar yanıtın neden olduğu kronik bir arter hastalığı olan ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve inme dahil olmak üzere KVH' ların ana nedenidir (13).

L-Karnitin en sık çalışılan iki formu olan propiyonil-L-karnitin ve asetil-L-karnitin, koroner karnitin trombozu ve embolisi sırasında üretilen zararlı metabolitlerin birikimini azaltmaya yardımcı olur. Bu nedenle, L-karnitin ve ağırlıklı olarak propiyonil-L-karnitin, arrest, iskemi-reperfüzyon hasarı, koroner enfarktüs, miyokardiyal hasar, dolaşım bozuklukları, hiperkolesterolemi gibi birçok kardiyak problemin tedavisi için önerilmiştir. Meta-analizler, L-karnitin KVH' ların önlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bulgular, L-karnitin uygulamasını takiben baskın koruyucu özelliklerin ventriküler disfonksiyon, aritmi ve anjina pectoris ile ilişkili rahatsızlığın azalmasını içerdiğini ve bunun da kalp krizi ve mortalitenin

azalmasıyla sonuçlandığını göstermiştir (14). Ayrıca karnitin, stres kaynaklı hipertansiyon, diyabetiketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemi, insüline bağımlı diyabet, insülin direnci, obezite gibi fizyolojik özellikler üzerinde de faydalı bir etkiye sahiptir (15). İskemik miyokardiyumda, yağ asitinin β -oksidasyonu enerji üretimi için oksijene bağımlı olduğundan, yağ asitinin oksidasyon oranları azalan oksijen kaynağı ile orantılı olarak azalır (16). L-Karnitin ayrıca valin, lösin ve izolösin gibi bazı amino asitlerin oksidasyonunda da rol oynar (17). Amino asit metabolizmasının iskemi sırasında önemli olabileceği de öne sürülmüştür.

TARTIŞMA

Yeni "omik" araçlar (genomik, transkriptomik, proteomik ve metabolomik) sayesinde, KVH' lardan kaynaklanan patofizyolojik moleküler, hücresel ve işlevsel değişiklikler hakkında artık çok daha geniş bir bilgi alanı bulunmaktadır (18).

Artan kanıtlar KY'nin metabolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (19). İnsülin direnci, diyabet ve obezite KY gelişimi için risk faktörleridir. KY hastalarında miyokardiyal substrat kullanımı büyük oranda yağ asitlerinin kullanımından glikoz kullanımına doğru değişmektedir (20). Bu nedenle, KY'nin karakteristik özelliği olan dolaşımdaki metabolit profillerinin belirlenmesi, değerli biyobelirteçlerin keşfedilmesi için çekici bir yaklaşımdır. Moleküler teknikler, hesaplama gücü ve biyoinformatikteki son gelişmeler, daha büyük ölçekte etkili metabolit profilinin çıkarılmasına olanak sağlamıştır (21). Cheng ve diğerleri. KY'nin tanı ve prognozunda geleneksel biyobelirteçlerle karşılaştırıldığında metabolit profilinin öngörü potansiyelini ortaya koymuştur (22).

Arginin, ornitin, alanin, prolin, lösin/izolösin, valin, glutamat/glutamin, fenilalanin ve glisin gibi çeşitli amino asitlerin ve araşidonik, palmitik, linoleik ve asilkarnitinler gibi serbest yağ asitlerinin seviyelerinin kalıtsallığı vardır. Bu nedenle KAH ile ilişkili metabolik değişikliklerin kalıtsal olabileceği ve yaşla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (23). KAH hastaları ile sağlıklı kontroller arasındaki arteriovenöz farklılıkların karşılaştırılması, iskemik kalp hastalığında miyokardiyal alanin salınımı ve glutamat alımının net olduğunu göstermiştir (24). Yüksek glutamat düzeylerinin devam eden miyokard iskemisiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Kronik KY hastalarında dolaşımdaki esansiyel ve esansiyel olmayan a.a. düzeyleri, herhangi bir KY öyküsü olmayan hastalarla karşılaştırıldığında plazmada seviyeleri daha düşük bulunmuştur (26). Ayrıca Soares ve ark., Metioninin (Met) kan dolaşımında daha yüksek dolaşımıyla birlikte artan asetil-CoA üretimi nedeniyle sıçanlarda serum trigliserit düzeylerini artırdığını kanıtlamıştır (27). Aynı şekilde Hidiroglou ve ark., hipermetiyoninin serum LDL kolesterolünde azalmaya neden olduğunu

gösterdi (28). Stefanello ve ark., aşırı Met' in sıçanlarda serum ve beyin toplam kolesterolünü azalttığını bildirmiştir (29).

Doğal bir amino asit olan L-karnitin, yağ asitlerini oksidasyona yönlendirerek burada birikmesini engeller ve trigliserit sentezini azaltır. Kalp-damar hastalıklarına karşı koruyucu etkisi bu prensibe dayanmaktadır. Yapılan bir araştırmada L-karnitin tedavisi sonrası enfarktüs bölgesinde önemli oranda azalma olduğu; Anjina pektoris, sol ventrikül genişlemesi, yorgunluk ve ödemi azalttığını gözlemladiler (30). Zeidan ve ark. dişi Sprague Dawley sıçanlarında doksorubisinin kalp ve karaciğerde neden olduğu hasara karşı L-karnitinin koruyucu etkisini inceledi (31).

Ayrıca L-karnitin strese bağlı hipertansiyon, diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemi, insüline bağımlı diyabet, insülin direnci, obezite vb. gibi birçok faydası vardır. Aynı zamanda fizyolojik özellikler üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir (32).

SONUÇ

Metabolomik, KVH'ların patofizyolojisi hakkında daha fazla bilgi sağlamak ve klinisyenlerin KVH'nın patogenezini anlamaları için önemli bir aracı temsil eder. Karnitin, kalp hastalıklarında enerji üretiminde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle kalp ve iskelet kaslarının enerji ihtiyacını karşılamak için serbest yağ asitlerinin enerji hücrelerine taşınmasını sağlar. L-Karnitin, kalp-damar sisteminin kondisyon kapasitesini artırabilir ve kronik kalp rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılabilir. Karnitin, kalp hastalıklarında anjina semptomlarını azaltmaya ve egzersiz kapasitesini artırmaya yardımcı olabilmektedir. Ayrıca, karnitin takviyelerinin kalp-damar sisteminin kondisyon kapasitesini artırabileceği ve kronik kalp rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılabileceği araştırmalarla desteklenmektedir.

Bilimsel Sorumluluk Beyanı

Yazarlar, çalışma tasarımı, veri toplama, analiz ve yorumlama dahil olmak üzere makalenin bilimsel içeriğinden, yazımdan, ana çizginin bir kısmından veya içeriğinin hazırlanmasından, bilimsel olarak gözden geçirilmesinden ve makalenin son halinin onaylanmasından sorumlu olduklarını beyan ederler.

Etik Onay

Çalışmamız derleme olduğu için etik onaya ihtiyaç duyulmamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazar (lar), bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Yazar Katkıları

Ezhar ERSÖZ: Makale hipotez, Literatür tarama, Yazma.

Mali Destek/Finansman

Yok

KAYNAKLAR

1. Van Bilsen M, Van Nieuwenhoven FA, Van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: beneficial or detrimental?. *Cardiovasc Res.* 2009; 15; 81(3):420-8.
2. Smith CS, Bottomley PA, Schulman SP, Gerstenblith G, Weiss RG. Altered creatine kinase adenosine triphosphate kinetics in failing hypertrophic human myocardium. *Circulation.* 2006; 114(11): 1151-8.
3. Nascimben L, Ingwall JS, Pauletto P. Creatine kinase system in failing and non-failing human myocardium. *Circulation.* 1996; 94(8):1894-901.
4. Griffiths WJ, Koal T, Wang Y, Kohl M, Enot DP, Deigner HP. Targeted metabolomics for biomarker discovery. *Angewandte Chemie Int Ed Engl.* 2010; 49(32):5426-45.
5. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, James McCord MBA, Hollander JE, Duc P, et al. "Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure". *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
6. He Q, Yin Y, Zhao F, Kong X, Wu G, Ren P. Metabonomics and its role in amino acid nutrition research. *Front Biosci Symbology.* 2011; 16(26): 2451-60.
7. Kim SW, Mateo RD, Yin YL, Wu G. Functional amino acids and fatty acids for improving production performance of sows and piglets. *Asian Australian J Anim.* 2007; 20(2): 295-306.
8. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids.* 2009; 37 (1): 1 –17
9. Zhang ZY, Monleon D, Verhamme P and Staessen JA. Branched Chain Amino Acids as Critical Keys in Health and Disease. *Hypertension.* 2018; 72(5): 1012-22.
10. Ruiz-Canela M, Toledo E, Clish CB, Hruby A, Liang L, Salas-Salvadó J, et al. Plasma branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in a predimed trial. *Clin. Chem.* 2016; 62(4): 582-92.
11. Floyd JC Jr, Fajans SS, Conn JW, Knopf RF, Rull J. Stimulation of insulin secretion by amino acids. *J Clin Invest.* 1966; 45:1487-1502.
12. A Ignatowski. The effect of animal foods on the organs of rabbits *Izvest Imper Voennomed Akad St. Petersburg.* 1908; 16: 154 - 173
13. Weissberg PL, Bennett MR. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340(24): 1928-9.
14. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, H. Fares AR, Menezes JH, O'Keefe. L-Carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88 (6): 544-51.
15. Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2010; 375 (9710): 181-3.
16. Lloyd SG, Wang P, Zeng H, Chatham JC. Impact of low-flow ischemia on substrate oxidation and glycolysis in the isolated perfused rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287(1): H351-62.
17. Coşkun Ö, Öter ŞK. Genel Bilgiler ve Egzersiz ile İlişkisi; Fizyolojik ve Morfolojik etkileri. *Eğitimde-Bilimde-Haberde Sağlık.* 2001; 3(1): 11-22.

18. Roberts LD, Gerszten RE. Toward new biomarkers of cardiometabolic diseases. *Cell Metab.* 2013; 18(1): 43-50.
19. Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: myocardial and systemic perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(13): 1388-400.
20. Vardeny O., Gupta DK, Claggett B, Burke S, Shah A, Loehr L. Insulin resistance and incident heart failure ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities). *J Am Coll Cardiol HF.* 2013; 1: 531-6.
21. Shah SH, Kraus WE, Newgard CB. Metabolomic profiling for to identification novel biomarkers and mechanisms related to common cardiovascular diseases: form and function. *Circulation.* 2012; 126(9):1110-20.
22. Cheng ML, Wang CH, Shiao MS, Liu MH, Huang YY, Huang CY et.al. Metabolic disorders identified in plasma are associated with outcomes in patients with heart failure: Diagnostic and prognostic value of metabolomics. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(15):1509-20.
23. Shah SH, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Crosslin DR, Haynes C, et. al. Association of peripheral blood metabolic profile with risk of coronary artery disease and subsequent cardiovascular events, *Circ Cardiovascular Genet.* 2010; 3(2): 207-14.
24. Mudge GH Jr, Mills RM Jr, Taegtmeier H, Gorlin R, Lesch M. Alterations of myocardial amino acid metabolism in chronic ischemic heart disease. *J Clin Invest.* 1976; 58(5):1185-92.
25. Liu Z, Vuohelainen V, Tarkka M, Tenhunen J, Lappalainen RS, Narkilahti S, et.al. Glutamate release predicts ongoing myocardial ischemia of rat hearts. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010; 70(3): 217-24
26. Wang J, Li Z, Chen J, Zhao H, Luo L, Chen C, et al. Metabolomic identification of diagnostic plasma biomarkers in humans with chronic heart failure. *Mol Biosyst.* 2013; 9(11): 2618-26
27. Soares MS, Oliveira PS, Debom GN, da Silveira Mattos B, Polachini CR, Baldissarelli J, et.al. Chronic administration of methionine and/or methionine sulfoxide alters oxidative stress parameters and ALA-D activity in liver and kidney of young rats. *Amino Acids.* 2017; 49(1): 129-138.
28. Stefanello FM, Kreutz F, Scherer EBS, Breier AC, Vianna LP, Trindade VMT, et.al. Reduction of gangliosides, phospholipids and cholesterol content in the cerebral cortex of rats induced by chronic hypermethioninemia. *Int J Dev Neurosci.* 2007; 25(7): 473-77.
29. Hidioglou N, Gilani GS, Long L, Zhao X, Madere R, Cockell K, et.al. Effect of dietary vitamin E, fat and methionine on blood cholesterol profile, homocysteine levels and oxidizability of low-density lipoprotein in the gerbil. *J Nutr Biochem.* 2004; 15(12): 730-40.
30. Iliceto S, Scrutinio D, Bruzzi P, D'Ambrosio G, Boni L, Di Biase M, et.al. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26(2): 380–87.
31. Ruiz-Canela M, Toledo E, Clish CB, Hruby A, Liang L, Salas-Salvadó J, et. al. Plasma branched-chain amino acids and incident cardiovascular disease in a preliminary trial. *Clin. Chem.* 2016; 62(4): 582-92.
32. Bloomgarden ZT. Obesity, hypertension, and insulin resistance, *Diabetes Care.* 2002; 25 (11): 2088–97.