.

Sağ Ventrikül ve Pulmoner Vasküler Yatağı Hedefleyen Metabolik Tedaviler

Dr. Barış Güven

Sağ Ventrikül ve Pulmoner Vasküler Yatağı Hedefleyen Metabolik Tedaviler

Hazırlayan: Dr. Barış Güven

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH) pulmoner arterler ve sağ ventrikülde meydana gelen hücresel ve moleküler değişikliklerden birisi de metabolik düzeydeki değişikliklerdir. Metabolik yolaklarda onlarca değişiklik tanımlanırken bunlarda dört tanesi ön plana çıkmış ve tedavi hedefi haline gelmiştir. Bunlar; azalmış AMPK sinyal aktivitesi, bozulmuş yağ asidi oksidasyonu, artmış anaerobik glikoliz ve lipotoksisitedir (1). AMPK, pulmoner arter ve sağ ventrikülde yaygın olarak bulunan bir kinazdır. Hücrede enerji üretimi düştüğü zaman AMP/ATP oranı artar ve AMP'nin AMPK'ye bağlanmasıyla aktive olur. Pulmoner hipertansiyonda enerji ihtiyacı artmasına rağmen AMPK aktivitesi azalmıştır. Bunun sonucunda ise inflamasyon ve oksidatif streste artış, hücrelerde proliferasyon ve migrasyon görülür, mitokondride ise inefektif enerji yolaklarına kayma söz konusudur ve ATP üretimi azalır (2). Bir AMPK aktivatörü olan metformin ile 20 kalıtsal veya idiopatik PAH hastasında sağ ventrikül fraksiyonel alan değişiminde iyileşme, miyokardiyal trigliserit içeriğinde ise anlamlı azalma saptanmıştır (3). Bir diğer AMPK aktivitesini arttıran yöntem 'aralıklı beslenme' şeklidir. Aralıklı beslenme ile deney hayvanlarında AMPK aktivitesi artmış ve sağ ventrikül fonksiyonlarının iyileştiği gözlenmiştir (4). Kardiyak miyositler normal şartlarda enerjilerinin %70-80'ini yağ asidi oksidasyonundan, %20'sini glikoz oksidasyonundan ve yaklaşık %1'ini keton cisimlerinin oksidayonu, glikoliz gibi diğer enerji yolaklarından sağlamaktadır. PAH'ta yağ asidi ve glikoz oksidasyonunda bozulma, glikolizde artış gözlenir. Buradaki kritik basamak, glikoliz sonucunda oluşan pirüvatı asetil koA'ya çeviren ve TCA siklusuna girmesini sağlayan piruvat dehidrogenazın (PDH) piruvat dehidrogenaz kinaz (PDK) tarafından inhibe edilmesidir (5). Dikloroasetat(DCA) PDK'yi inhibe ederek PDH aktivitesini arttırır ve glikoz oksidasyonunu teşvik eder. DCA verilen PAH hastalarında ortalama PAB, PVR ve 6 dakika yürüme testinde anlamlı iyileşme gözlenmiştir (6). Yağ asidi oksidasyonu normal şartlarda en yüksek ATP üretimi sağlayan yolak olmasına rağmen kullanılan oksijen başına üretilen ATP glikoz oksidasyonunda daha fazladır. PAH gibi oksijen arz/talep dengesini bozulduğu durumlarda en yüksek ATP üreten yolak yerine en verimli yolağın kullanımını teşvik etmek bir seçenek haline gelebilir (5). Trimetazidin ve ranolazin yağ asidi oksidasyonunu kısmi olarak bloke ederek enerji üretim yolunu glikoz oksidasyonuna kaydırmayı hedefleyen tedaviler olarak karşımıza çıkmaktadır. PAH hastalarında ranolazin ile sağ ventrikülün glikoz kullanımının azaldığı ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artış olduğu gözlenmiştir (7). SGLT2 inhibitörleri de enerji üretiminde substrat kullanımını keton cisimleri lehine değiştirebilir, enerji verimini arttırabilir ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azaltabilir. Deney hayvanları üzerinde yapılan PAH çalışmalarında SGLT2 inhibitörleri ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir (8). Lipotoksisite, sağ ventrikülde yağ asidi oksidasyonunun bozulması ve yağ asitlerinin birikmesi sonucu meydana gelir ve sağ ventrikül fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Yağ asidi oksidasyonunda uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri zarından taşınmasında karnitinin önemli bir rolü vardır. L-karnitin tedavisi ile uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu artar, ATP üretimi artar, lipit birikimi ve lipotoksisite azalır. Bunun neticesinde sağ ventrikül fonksiyonlarında iyileşme gözlenebilir. PAH oluşturulan deney hayvanlarında L-karnitin ile miyokardiyal lipit birikimi azalmıştır. Bunun yanısıra kardiyak debi, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve PVR'de anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir (9). Metabolik yolakları hedefleyen tedavilerin henüz günümüz PAH tedavisinde yer almasını sağlayacak yeterli kanıt bulunmasa da gelecek çalışmalar ile bu alanın yeri daha iyi anlaşılacaktır.

ph Gundem

*Görselin hazırlanmasında yapay zeka destekli görselleştirme araçlarından yararlanılmış; bilimsel içerik, kavramsal tasarım ve nihai doğrulama yazar tarafından gerçekleştirilmiştir.

Kaynaklar

1. Hemnes AR, Celermajer DS, D'Alto M, Haddad F, Hassoun PM, Prins KW, et al. Pathophysiology of the right ventricle and its pulmonary vascular interaction. European Respiratory Journal. 2024 Oct;64(4):2401321. doi:10.1183/13993003.01321-2024
2. Adu-Amankwaah J, Shi Y, Song H, Ma Y, Liu J, Wang H, et al. Signaling pathways and targeted therapy for pulmonary hypertension. Signal Transduct Target Ther. 2025 Jul 1;10(1):207. doi:10.1038/s41392-025-02287-8
3. Brittain EL, Niswender K, Agrawal V, Chen X, Fan R, Pugh ME, et al. Mechanistic Phase II Clinical Trial of Metformin in Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Heart Assoc. 2020 Nov 17;9(22):e018349. doi:10.1161/JAHA.120.018349

PubMed PMID: 33167773.
4. Kazmirczak F, Hartweck LM, Vogel NT, Mendelson JB, Park AK, Raveendran RM, et al. Intermittent Fasting Activates AMP-Kinase to Restructure Right Ventricular Lipid Metabolism and Microtubules. JACC Basic Transl Sci. 2023 Mar;8(3):239–54. doi:10.1016/j.jacbts.2022.12.001
5. Harvey LD, Chan SY. Emerging Metabolic Therapies in Pulmonary Arterial Hypertension. J Clin Med. 2017 Apr 4;6(4). doi:10.3390/jcm6040043 PubMed PMID: 28375184.
6. Michelakis ED, Gurtu V, Webster L, Barnes G, Watson G, Howard L, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves pulmonary arterial hypertension in genetically susceptible patients. Sci Transl Med. 2017 Oct 25;9(413). doi:10.1126/scitranslmed.aao4583 PubMed PMID: 29070699.
7. Han QJ, Forfia P, Vaidya A, Ramani G, deKemp RA, Mach RH, et al. Effects of ranolazine on right ventricular function, fluid dynamics, and metabolism in patients with precapillary pulmonary hypertension: insights from a longitudinal, randomized, double-blinded, placebo controlled, multicenter study. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1118796. doi:10.3389/fcvm.2023.1118796 PubMed PMID: 37383703.
8. Aguado B, Ruffenach G, Lacoste-Palasset T, Görlach A, Riou M, Gourmelon M, et al. Use of SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibitors in Pulmonary Hypertension. Circ Heart Fail. 2026 Feb;19(2):e013481. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.125.013481 PubMed PMID: 41347317.
9. Agrawal V, Hemnes AR, Shelburne NJ, Fortune N, Fuentes JL, Colvin D, et al. l-Carnitine therapy improves right heart dysfunction through Cpt1-dependent fatty acid oxidation. Pulm Circ. 2022 Jul;12(3):e12107. doi:10.1002/pul2.12107 PubMed PMID: 35911183.