

Beslenme Destek Ürünleri: Hidroksi Metil Butirat, Glutamin ve Arjinin

Mendane SAKA¹, Eda PARLAK²

Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ¹Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, ²Beslenme ve Diyet Bölümü, Mersin

Literatürdeki mevcut çalışmalara göre; kas proteolizini etkileyen üç nütrisyonel substrat bulunmaktadır. Bunlar: beta-hidroksi-beta-metilbütirat (HMB), glutamin (GLN) ve arjinindir. Her üç besin de kas kaybı ve kas protein döngüsünün yavaşlamasında etkili olmaktadır (1). Mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte; arjinin ve GLN desteğinin net protein sentezini arttırdığı; HMB ile birlikte takviye verilmesinin ise protein yıkımını en aza indirdiği düşünülmektedir (2).

HİDROKSİ METİL BUTİRAT

Hidroksi metil bütirat, esansiyel aminoasitlerden lösinin aktif bir metabolitidir (3,4) ve transaminasyon ürünü olan beta-ketoizokaproate tarafından metabolize edilir (4). HMB'nin etkisi kas, immün sistem ve meme bezleri üzerinde olmaktadır (5). HMB, insanlarda ve hayvanlarda endojen olarak düşük miktarlarda sentez edilir (3). HMB'nin plazma konsantrasyonları 1-4 mmol/L arasında değişiklik göstermekle birlikte, lösin suplementasyonu yapıldığında bu miktar 5-10 kat civarında artış göstermektedir (5).

Kas kütlelerini artırmak ve yoğun egzersizde kas hasarını azaltmak için uzun yıllardır spor hekimliğinde ve vücut geliştirmede kullanılan HMB'nin, kaşektik farelerle yapılan bir çalışmada, protein sentezini artırdıkları ve protein yıkımını azalttığı bulunmuştur. HMB, bu proteoliz engelleyici etkisi-

ni proteozom-proteolitik yolağını inhibe ederek/zayıflatarak ve bu yolla bir tümör ürünü olan ve bu yolağı aktive eden proteoliz indükleyici faktör (PIF) salınımını inhibe ederek göstermektedir. Bir PIF inhibitörü olan eikozapentenoik asit (EPA), etkisi tam olarak aydınlatılmasa da hücre membranında bulunan fosfolipidlerden, araşidonik asit ve metaboliti olan 15 eikozotetraenoik asit (15-HETE) salınımını azaltmaktadır. Bunlar inflamasyon için çok önemli moleküllerdir ve proteozom ekspresyonunu artırarak protein yıkımını azaltır. HMB, yolağı bu mekanizma ile inhibe etmese de başka bir şekilde inflamasyonu inhibe ettiği düşünülmektedir (6).

Eksojen (diyetten gelen) ve endojen (protein yıkımından gelen) kaynaklardan gelen lösin ilk olarak kasların hem sitozol hem mitokondrisinde α -ketoizokaproat (KIC)'e dönüşür, fakat; KIC'in oksidasyonunun büyük bir kısmı karaciğerde gerçekleşmektedir (5). KIC ise ya mitokondride α -ketoasit dehidrogenaz aracılığıyla isovaryl-CoA'ya veya sitozolde α -ketoisokaproat dioksigenaz ile HMB'ye dönüşür. Normal koşullar altında, bu metabolizmanın önemli oranı mitokondride gerçekleşerek, KIC'in büyük bölümü isovaryl-CoA'ya dönüştürülür (5,7). Yaklaşık olarak lösinin %5'i ise sitozolde HMB'ye dönüşür. Yani birçok çalışma tarafından en etkin doz olarak kabul edilen 3 gr HMB sentezlenebilmesi için, 60 gr civarında lösin almak gereklidir. Günlük diyetle alınan lösin miktarına göre değişmekle birlikte, ortalama olarak vücutta günlük 0.2-0.4 gr kadar HMB doğal olarak sentezlenir (8).

HMB'nin en önemli etkisinin, iskelet kası içerisinde de novo kolesterol sentezi için substrat kullanımını artırması olarak bilinmektedir. Kas hücrelerinde kolesterol, membran stabilitesi için önemlidir. Kas hücresinde yeterli miktarda kolesterol üretildiğinde, membran dayanıklılığı artmaktadır. HMB'nin büyük bir oranı, kolesterol sentezinde substrat olarak kullanılan HMG-CoA'nın yapısında yer almakta ve kolesterol sentezini artırmaktadır. Bu anlamda, kolesterol sentezi için yeterli substrat sağlandığında, kas hücresi dayanıklılığı artmakta ve yıkımı azalmaktadır (9).

HMB'nin Güvenirliği ve Sağlığa Olası Etkileri

Yapılan çalışmalarda, HMB suplementasyonu yapıldığında kanda HMB miktarının arttığı ancak hepatik, renal ve immün parametrelerde bir değişiklik olmadığı görülmüştür (9).

Sağlığa etkileri

HMB; yağ kütlesini azaltır, kas kütlesini artırır, kaşeksi, AIDS gibi kas yıkımının arttığı hastalıklarda, kas yıkımını azaltır, ubiquitin-proteasome sisteminin etkinliğini azaltarak protein yıkımını önler, mTOR yolunda protein substratının fosforilasyonunu artırarak miyofibriller protein sentezinde artışa yol açar, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü azaltır, total kolesterolü azaltır, yara iyileşmesine ve immün sistem fonksiyonlarının gelişimine yardımcı olur (9).

HMB, anti-katabolik bir ajan olarak bilindiği için, kas yıkımını artırdığı bir takım hastalıklarda da etkili olup olmadığını araştıran çalışmalar yapılmıştır (9). Yapılan çalışmalar sonucunda, HMB'nin AIDS veya kaşektik kanser gibi immün sistemi baskılayan hastalıklarda, vücut ağırlığı ve yağsız kas kütlesini artırarak; kas yıkımında azalmaya yol açtığı bulunmuştur (6). Yatağa bağımlı hastalarda ise, performans azalmasını durdurduğu veya azalttığı görülmektedir (9).

İnsanlar ve deney hayvanları üzerinde yapılan birkaç çalışma, HMB'nin kas hasarını ve kas proteolizisini en aza indirerek; iskelet kasları üzerinde antikatabolik etkisi olduğunu göstermektedir (1,4). HMB'nin kas protein yıkımını azaltmadaki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da; HMB'nin arjinin ve glutaminden bağımsız olarak kaslarda etkili olduğu düşünülmektedir (1). Yapılan bir çalışmada, HMB'nin PIF inhibitörlerini engellediği gösterilmiştir. HMB'nin, PIF tarafından aktive edilen p42/44-mitojen-aktive edilmiş protein kinazın fosforilasyonunu azalttığı düşünülmektedir (10,11).

Böylelikle kas hasarının onarım hızındaki artışla birlikte, kişinin performansında da artış gözlenmektedir (11).

HMB'nin Optimal Dozu

Literatürde HMB dozuyla ilgili net bir veri olmamakla birlikte; 2 ila 3 g/gün (veya 38 mg/kg/gün) arasında alımı öneren birçok çalışma bulunmaktadır. Birçok çalışma günlük toplam 3 gr HMB'nin en yüksek yararı sağladığını belirtmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda 3-6 gr/gün HMB verilmesinin yan etkisine rastlanmamıştır (2,4,11-13).

GLUTAMİN

Glutamin (GLN); kanda en fazla bulunan, tüm vücuttaki serbest aminoasit havuzunun %50'sini oluşturan, %75'i iskelet kasında geri kalan kısmının çoğunluğu karaciğerde bulunan nötral, durumsal esansiyel bir aminoasittir (14). Vücuttaki bir çok doku GLN sentezleyebildiği için normal metabolik durumlarda esansiyel olmayan bir amino asit olarak kabul edilir. Buna rağmen katabolizma ve negatif nitrojen dengesiyle karakterize akut hasar durumlarında şarta bağlı esansiyel hale geçer yani dışarıdan alınması gerekebilir, çünkü metabolik kullanım hızı sentez hızından daha fazladır (15).

GLN, proteinlerin en önemli komponentidir. Yapısında, molekül başına iki amin grubu içerir; pürin ve pirimidin dolayısıyla nükleik asit sentezinde nitrojen taşıyıcısı olarak önemli görev alır (16). GLN metabolizmasının bir yan ürünü olan glutatyon (GSH/glutamil-sisteinil-glisin) hücre içerisinde bulunan en yoğun antioksidanlardan biridir ve normal dokuyu oksidatif hasara karşı korur (17).

Nükleik asit sentezindeki önemi nedeniyle GLN özellikle sürekli bölünen ve çoğalan gastrointestinal mukoza, lenfosit ve fibroblastların devamlılığı için gerekli bir aminoasittir (18). Enerji kaynağı ve nitrojen taşıyıcı olarak fonksiyonu vardır. Glikoneogenez ve protein sentezinin en önemli regülatörüdür. GLN kaslarda hızla sentezlenebilirken, metabolizması barsaklardan olur. Güçlü radyokoruyucu özellikleri olan bir ajandır. Kas depoları; barsak epiteli için gerekli GLN'in direkt kaynağıdır. Barsak epitelinin başlıca oksidatif yakıtıdır, stres durumlarında ve normal durumlarda barsak yapısının bütünlüğünün korunması için gereklidir (16). Vücut, stres faktörlerinden etkilendiği zaman, vücudun metabolik gereksinimlerinin arttığı ve GLN'in, iskelet kaslarından dolaşıma salındığı bilinmektedir (19).

Glutaminin Sağlığa Olası Etkileri

Kaşektik hastalarda GLN içeren enteral beslenme solüsyonlarının kullanılması; plazma protein seviyeleri kadar antropometrik ve immünolojik ölçümleri de düzeltmekte ve operasyon sonrası dönemde; GLN eklenmesi istatistiksel olarak önemli hale gelmektedir (19). GLN'in lenfosit, enterosit ve makrofajların fonksiyonunu artırma ve bağırsak mukozasını koruma üzerinde de önemli rolleri bulunmaktadır. Aynı zamanda, immünolojik fonksiyonlarda anahtar rol oynamakta ve yüksek intrasellüler seviyede GLN alımının, kas proteolizinde düzenleyici etkisi olduğu bilinmektedir (1,20). Pozitif nitrojen dengesinin sağlanması ve tedaviye bağlı mukozitin tedavisi için GLN desteği önemli olmaktadır (15). Son sistematik derlemelerde ve meta-analizleri belirleyen randomize klinik çalışmalarda; ciddi hastalarda GLN takviyesinin verilmesinin enfeksiyonu düşürmede ve hastanede kalma süresinde azalmaya neden olduğu, fakat mortalite üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (21).

Glutaminin Optimal Dozu

Destek amaçlı GLN enteral veya parenteral verilmelidir (16). Artmış katabolik durumlarında, lenfosit ve enterosit tarafından GLN tüketilmesine bağlı olarak; sepsis veya travma sonrası GLN depoları boşalmaktadır. Bu dönemlerde, intrasellüler GLN %50 azalmakta ve diyetle günlük alınan GLN miktarı yaklaşık 1 g kadar olabilmekte ve gereksinimi karşılamamaktadır. Çalışmalar, iskelet kasındaki GLN'nin korunması, bağırsak bütünlüğünün sürdürülmesi ve stresli durumlarda hücreler için gereken yeterli yakıtın sağlanması açısından 15 ila 35 g/gün GLN alımını önermektedir (19).

ARJİNİN

Arjinin yarı-esansiyel bir amino asittir ve çalışmalarda, nitrik oksidin öncüsü olarak tanımlandıktan sonra önemli bir konu

haline gelmiştir (21). Arjinin; kanser ve travma gibi stres durumlarında ihtiyacı artan, vücutta birçok metabolik yolda görev alan durumsal esansiyel bir aminoasittir (6). Arjininin, çeşitli hormonların sekresyonunu artırdığı; stres ve sepsis durumlarında esansiyel hale geldiği bilinmektedir (13). Bağ doku onarımında görev alan poliaminlerin, hidroksprolinin ve aynı zamanda vücutta birçok yolda önemli bir sinyal molekülü olan nitrik asidin (NO) yapıtaşdırlar. L-arjiniinden NO oluşumu, tümör hücrelerine ve hücre içi mikroorganizmalara karşı primer savunma mekanizmasıdır (6). Nitrik oksit dışında; nitrit ve nitrat sentezinin öncüsüdürler ve makrofajların öldürülmesinde önemli rol oynarlar (13).

Arjininin Sağlığa Olası Etkileri

Arjinin, sadece proteinin bileşiminde bulunmamakta, aynı zamanda mTOR uyarıcı yolu aracılığıyla vücut proteinlerinin düzenlenmesinde yer almaktadır. Aynı zamanda, üre siklusunda önemli bir ara üründür ve poliamin (spermidin, putresin, spermin), prolin ve kreatin biyosentezinde önemli bir bağlayıcı olmaktadır (21).

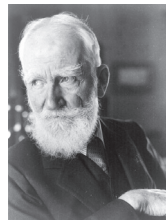
Yapılan çalışmalarda, uygun büyüme, nitrojen dengesi veya sağlık için gereksinimin üzerinde diyetset arjinin desteğinin, kemirgenlerde ve insanlarda yara iyileşmesi için gereken kolajen birikimini artırdığı; travmalı hastalarda, ağırlık kaybını ve nitrojen atılımını önemli derecede azalttığı ve immün stimülasyonunda etkili olduğu saptanmıştır (1).

L-arjininin, immün fonksiyon ve enflamasyon üzerinde etkili olduğu bilindiğinden beri; ameliyat öncesi veya sonrasında, özellikle de yüksek riskli yaşlılarda, ameliyat sonrasında oluşabilecek komplikasyonları azaltmak amacıyla immünomodüle edici diyetlerde arjinin eklenmesine karşı ilgi son zamanlarda artmaktadır (21). Arjinin desteğinin kanserli hastalarda iştahı artırdığı, kilo kaybını ve aynı zamanda tümör boyutunu azalttığı morris hepatomalı hastalarda gösterilmiştir (22).

KAYNAKLAR

1. Clark RH, Feleke G, Din M, Yasmin T, Singh G, Khan FA, Rathmacher JA. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using β -hydroxy- β -methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2000;24:133-9.
2. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and glutamine. *The American Journal of Surgery* 2002; 183: 471-479.
3. Nissen, S, et al. β -Hydroxy- β -Methylbutyrate (HMB) Supplementation in Humans Is Safe and May Decrease Cardiovascular Risk Factors. *Journal of Nutrition* 2000; 130(8): 1937.
4. Hsieh LC, Chien SL, Huang S, Tseng HF, Chang CK. Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15 (14): 544-550.
5. Nissen SL, Abumrad NN. Nutritional role of the leucine metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB). *Nutritional Biochemistry* 1997; 8: 300-311.

6. Öztürk F. Pelvik Radyoterapi Uygulanan Hastalarda HMB/Arjinin/Glutamin Karışımının Toksikite ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 2013, Ankara.
7. Van Koevering M, Nissen S. Oxidation of leucine and alphaketoisocaproate to beta-hydroxy-beta-methylbutyrate in vivo. American Journal of Physiology- Endocrinology And Metabolism 1992; 262(1): 27.
8. Kreider, R. Dietary supplements and the promotion of muscle growth with resistance exercise. Sports Medicine 1999; 27(2): 97-110.
9. Güzel Y. Aktif Bireylerde Düzenli Egzersizle Birlikte Beta-Hidroksi Metilbütirat (HMB) Tüketiminin Vücut Kompozisyonu ve Kan Lipitleri Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı Bilim Uzmanlığı Tezi 2010, Ankara.
10. Berk L, James J, Schwartz A, Hug E, Mahadevan A, Samuels M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a β -hydroxy- β -methylbutyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). Support Care Cancer 2008; 16: 1179-1188.
11. Wilson GJ, Wilson JM, Manninen AH. Effects of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: A review. Nutrition and Metabolism 2008; 5 (1): 1-17.
12. Hsieh LC, Chow CJ, Chang WC, Liu TH, Chang CK. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding. Asia Pac J Clin Nutr 2010; 19 (2): 200-208.
13. Williams JZ, Abumrad N, Barbul A. Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition. Annals of Surgery 2002; 236 (3): 369-375.
14. Bergström J, Fürst P, Norée LO, Vinnars E. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. J. Appl. Physiol 1974; 36(6): 693-697.
15. Erdoğan B, Çiğin İ. Kanser hastasında beslenme. Klinik Gelişim 2011; 24: 25-29.
16. Tutunç ÖD. Akciğer Kanseri Hastalarda Radyoterapinin Sebep Olduğu Akut Özefajitin Önlenmesinde Oral Glutaminin Etkinliği. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 2010, Diyarbakır.
17. Ünal İ. Radyoterapi Uygulanan Pelvik Malign Tümörlü Hastalarda Profilaktik Oral Glutamin Kullanımının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 2010, Ankara.
18. Öztürk F. Pelvik Radyoterapi Uygulanan Hastalarda HMB/Arjinin/Glutamin Karışımının Toksikite ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 2013, Ankara.
19. Noe JE. L-Glutamine use in the treatment and prevention of mucositis and cachexia: a naturopathic perspective. Integrative Cancer Therapies 2009; 8(4): 409-415.
20. Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi MD, Frisch DA, Nielson J, Barber A, MacIntyre AD, Coates JE, Fildes JJ. β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. J Trauma 2007; 62:125-132.
21. Fukagawa NK. Protein and amino acid supplementation in older humans. Amino Acids 2013; 44: 1493-1509.
22. Shewchuk LD, Baracos VE, Field CJ. Dietary L-glutamine supplementation reduces the growth of the Morris Hepatoma 7777 in exercise-trained and sedentary rats. J. Nutr 1997; 127(1): 158-166.



GEORGE BERNARD SHAW
(1856-1950)

Bilgi paraya benzer, kazandıkça tutkuya dönüşür, ancak bu iyi bir tutkudur.