

Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis

Vojtech Melenovsky^{1*}, Jiri Petrak², Tomas Mracek³, Jan Benes¹, Barry A. Borlaug⁴, Hana Nuskova³, Tomas Pluhacek⁵, Jaroslav Spatenka⁶, Jana Kovalcikova³, Zdenek Drahota³, Josef Kautzner¹, Jan Pirk¹, and Josef Houstek³

Eur J Heart Fail. 2017;19(4):522-530



Sjezd ČKS Brno 2017
9.5.2017 14:12-14:24

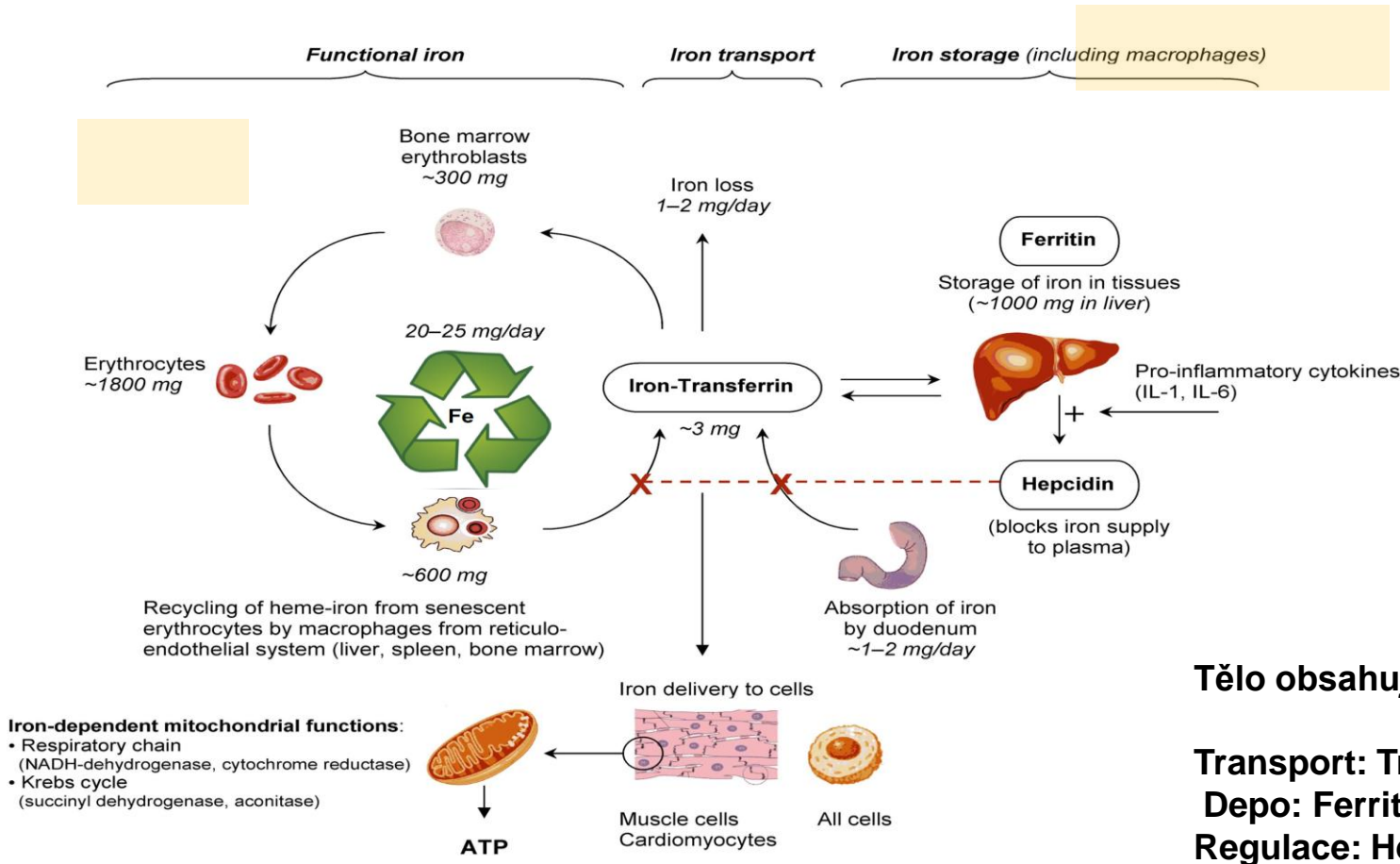
Metabolismus a interní recyklace železa

$Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+}$ esenciální biogenní prvek, přechodový kov, katalyzátor redoxních reakcí

Enzymy

Přenos kyslíku – hemoglobin, myoglobin

Oxidativní fosforylace – Krebs cyklus, respirační řetězec (cytochromy, Fe-S klastry)

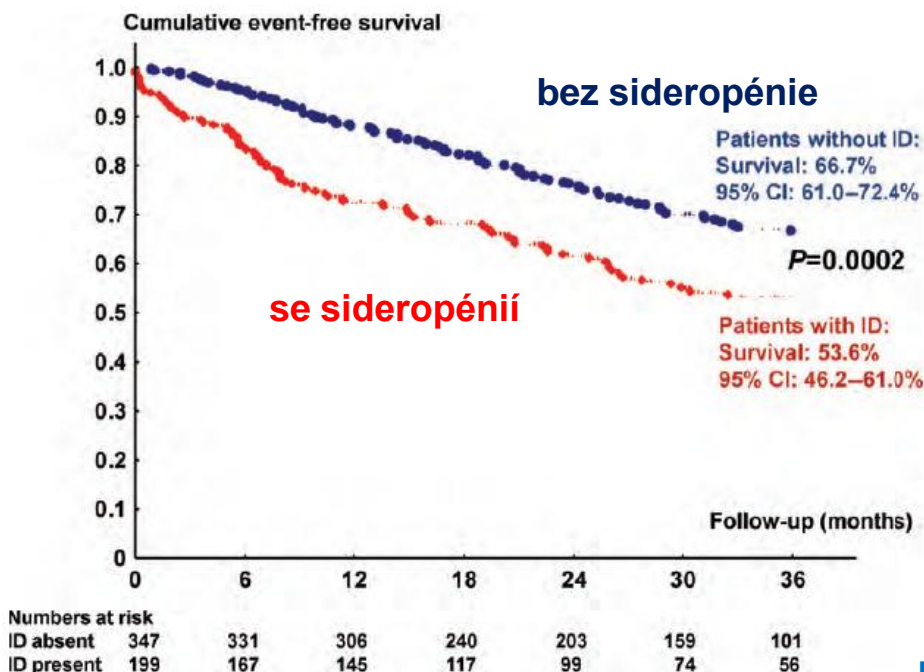


Sideropenie je u ChSS častá a přispívá k projevům ChSS

~30-50 % pacientů s ChSS má sideropénii

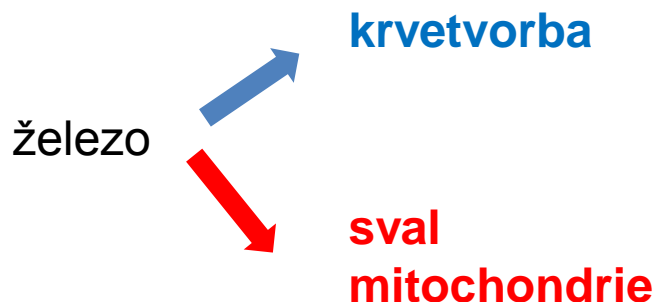
ferritin < 100 ng/ml nebo ferritin < 300 ng/ml a saturace transferrinu < 20%

příčiny: malabsorbce, anorexie, okultní krvácení, ↑ hepcidin – snížená mobilizace



European Heart Journal (2010) 31, 1872–1880

sideropénie (nezávisle na anémii!)
vyšší mortalita, symptomy

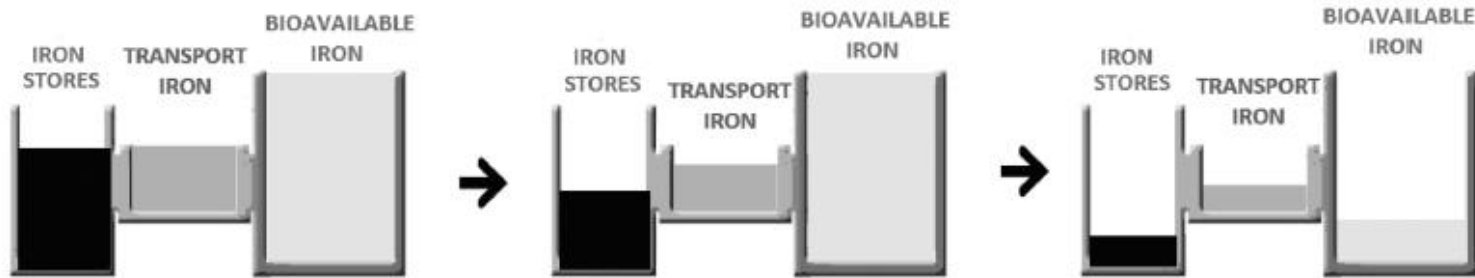


Korekce anemie (EPO) u pacientů s CHSS
nezlepšila prognózu a hospitalizace

Studie RED-HF
Swedberg NEJM 2013; 368:1210-9

Absolutní a relativní deficit železa

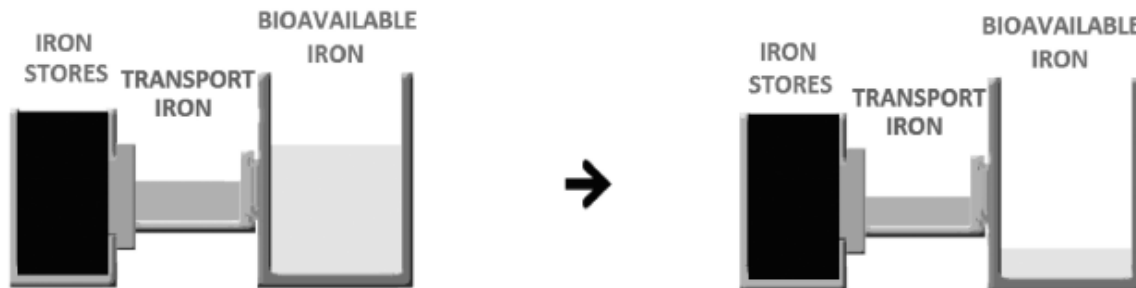
Absolute iron deficiency



vyčerpání zásob

Ferritin (iron stores) $<100 \mu\text{g/L}$
Transferrin saturation (bioavailable iron) $<20\%$

Functional iron deficiency



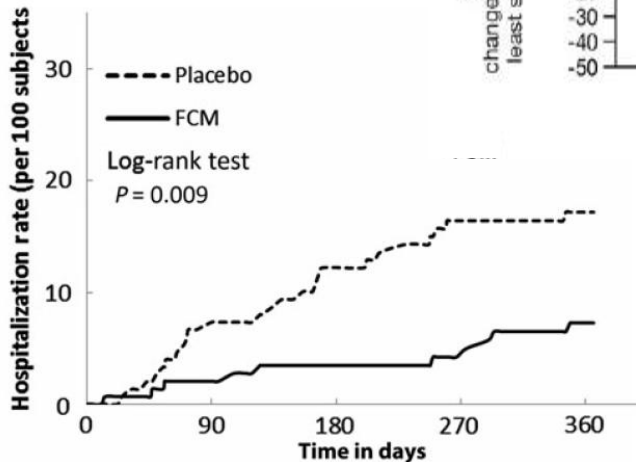
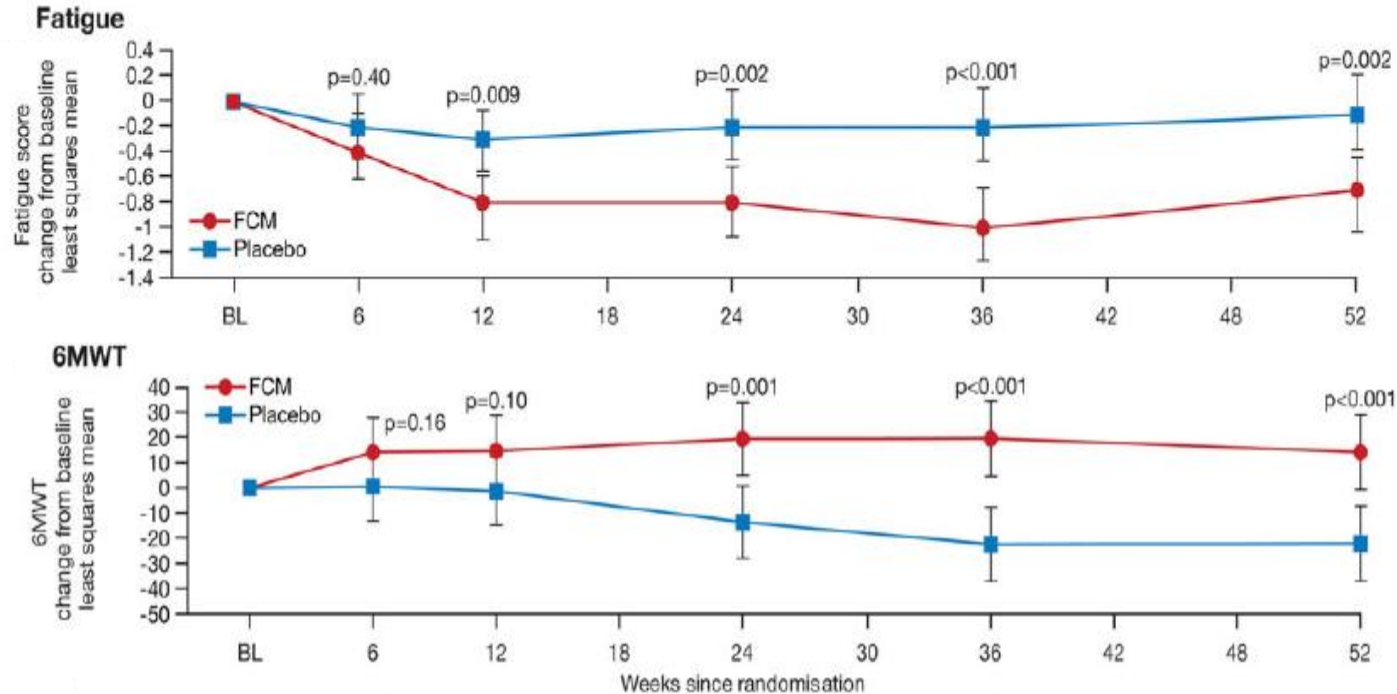
porucha mobilizace Fe
(záněť, \uparrow hepcidin)

Ferritin (iron stores) $100-299 \mu\text{g/L}$
Transferrin saturation (bioavailable iron) $<20\%$

Léčba sideropenie u ChSS karboxymaltózou železa (FCM, Ferinject)

Perorální léčba Fe je velmi málo efektivní (denní resorbce Fe 1-2 mg/den)

Studie CONFIRM-HF, 304 HFrEF pacientů, NYHA II-IV s sideropenií
Placebo/Ferinject 500-1000 mg Fe iv á 14 dní, u 75% stačily 2 dávky



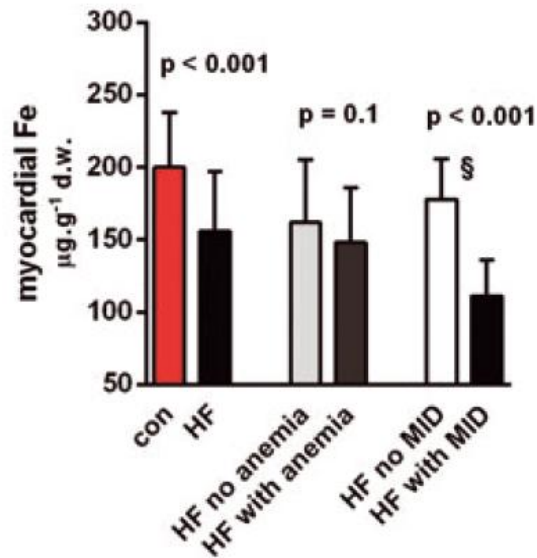
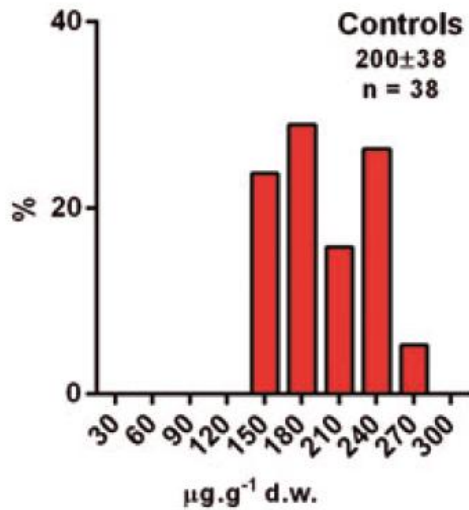
bezpečné a efektivní, zlepšení NYHA, 6MWT, únavy
méně hospitalizací

European Heart Journal (2015) 36, 657–668

probíhající mortalitní studie

Jak ale Fe u ChSS funguje není jasné

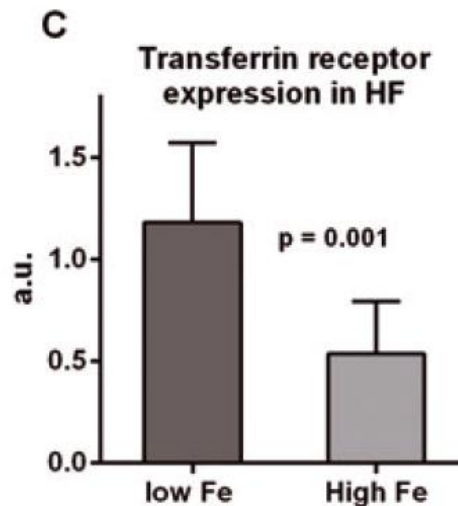
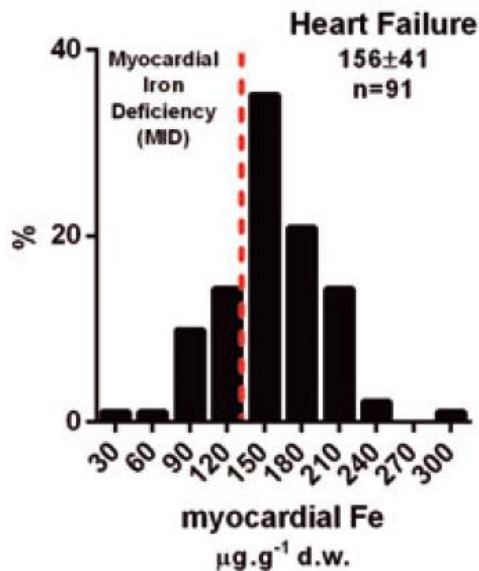
Mají pacienti s ChSS deficit železa v myokardu ?



Explantovaná myokardiální tkáň levé komory u 91 konsekutivních pacientů s pokročilým ChSS podstupující Tx srdce a u 38 orgánových dárců bez ChSS.

Celkové Fe: bylo měřeno v lyofilizované vzorky, IC-hmotnostní spektrometrie.

Funkce mitochondrií: respirometrie (Oroboros Oxygraph), stanovení aktivit (spektrofotometrie) a kvantitativní (Western blot) enzymů citrátového cyklu a respiračního řetězce (komplex I-V) a antioxidačních enzymů.



dolní tercil distribuce železa = MID (myokardial iron deficiency)

Rozdíly v složení tkáně nevysvětlily rozdíly v Fe

	Controls (n = 38)	HF (n = 91)	P-value	HF no MID (n = 61)	HF with MID (n = 30)	P-value
Cellular content						
Pan-actin, a.u.	1.01 ± 0.37	1.02 ± 0.29	0.9	1.04 ± 0.30	0.97 ± 0.30	0.4
Cardiomyocyte content						
α-Actin sarcomeric, a.u.	1.13 ± 0.33	0.94 ± 0.20	0.006	0.96 ± 0.21	0.86 ± 0.14	0.05
Calsequestrin, a.u.	1.11 ± 0.35	0.95 ± 0.26	0.03	0.98 ± 0.27	0.86 ± 0.25	0.1
Mitochondrial content						
Porin, a.u.	1.04 ± 0.21	0.99 ± 0.25	0.3	1.00 ± 0.24	0.95 ± 0.27	0.3
mtDNA (16S), 2 ^{-ΔCt}	8316 ± 2817	7760 ± 2896	0.3	8218 ± 3140	6843 ± 2086	0.01
mtDNA (D-loop), 2 ^{-ΔCt}	4681 ± 1723	4197 ± 1520	0.1	4385 ± 1667	3820 ± 1101	0.06

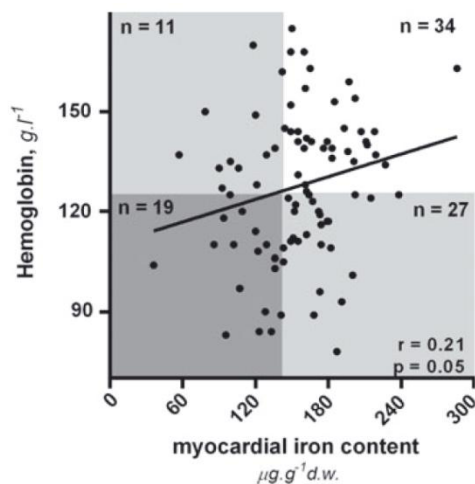
Obsah mitochondrií v byl podobný v MID i non MID

Jaké faktory jsou spojené s deficitem Fe v myokardu ?

	Controls (n = 38)	HF (n = 91)	P-value	HF no MID (n = 61)	HF with MID (n = 30)	P-value
Age, years	42 ± 15	53 ± 11	<0.001	52 ± 11	55 ± 10	0.2
Male gender	50%	83%	<0.001	89%	73%	0.07
Body mass index, kg/m ²	24 ± 5.7	26 ± 4.7	0.1	26 ± 5	27 ± 4	0.3
Ischaemic aetiology of HF	–	46%	–	40%	55%	0.2
CAD severity (0–3) ^a	–	1.3 ± 0.1	–	1.3 ± 1.3	1.9 ± 1.4	0.04
HF duration, years	–	7.4 ± 7.14	–	6.8 ± 6.0	9.1 ± 9.3	0.2
History of coronary artery bypass grafting, %	–	14%	–	10%	24%	0.08
Previous left ventricular assist device, %	–	9%	–	10%	7%	0.6
NYHA grade, I–IV	–	3.3 ± 0.6	–	3.3 ± 0.6	3.3 ± 0.6	0.8
BNP, ng/L	–	1411 ± 1277	–	1385 ± 1181	1562 ± 1411	0.6
Anaemia	14%	51%	0.003	45%	63%	0.09
Diabetes mellitus	–	24%	–	25%	30%	0.6
Furosemide dose, mg/day	–	121 ± 98	–	117 ± 78	128 ± 129	0.7
Beta-blocker dose, 0–3 ^b	–	1.0 ± 0.7	–	1.1 ± 0.8	0.7 ± 0.6	0.005
ACE inhibitor/ARB dose, 0–3 ^b	–	0.7 ± 0.7	–	0.7 ± 0.7	0.5 ± 0.6	0.04
Haemoglobin, g/L ^c	139 ± 11	128 ± 23	0.002	132 ± 21	119 ± 23	0.01
Mean red cell volume, fL	–	90 ± 5.6	–	91 ± 7	90 ± 6	0.3
Leucocytes, 10 ⁹ /L	–	8.0 ± 2.7	–	8.0 ± 2.4	8.0 ± 3.2	0.9
C-reactive protein, mg/L	–	15 ± 31	–	11 ± 18	25 ± 50	0.2
eGFR, mL/min/1.73 m ²	94 ± 39	70 ± 28	<0.001	71 ± 29	64 ± 23	0.3
Haemoglobin A _{1c} , %	–	4.7 ± 0.8	–	4.7 ± 0.7	4.7 ± 0.9	0.9

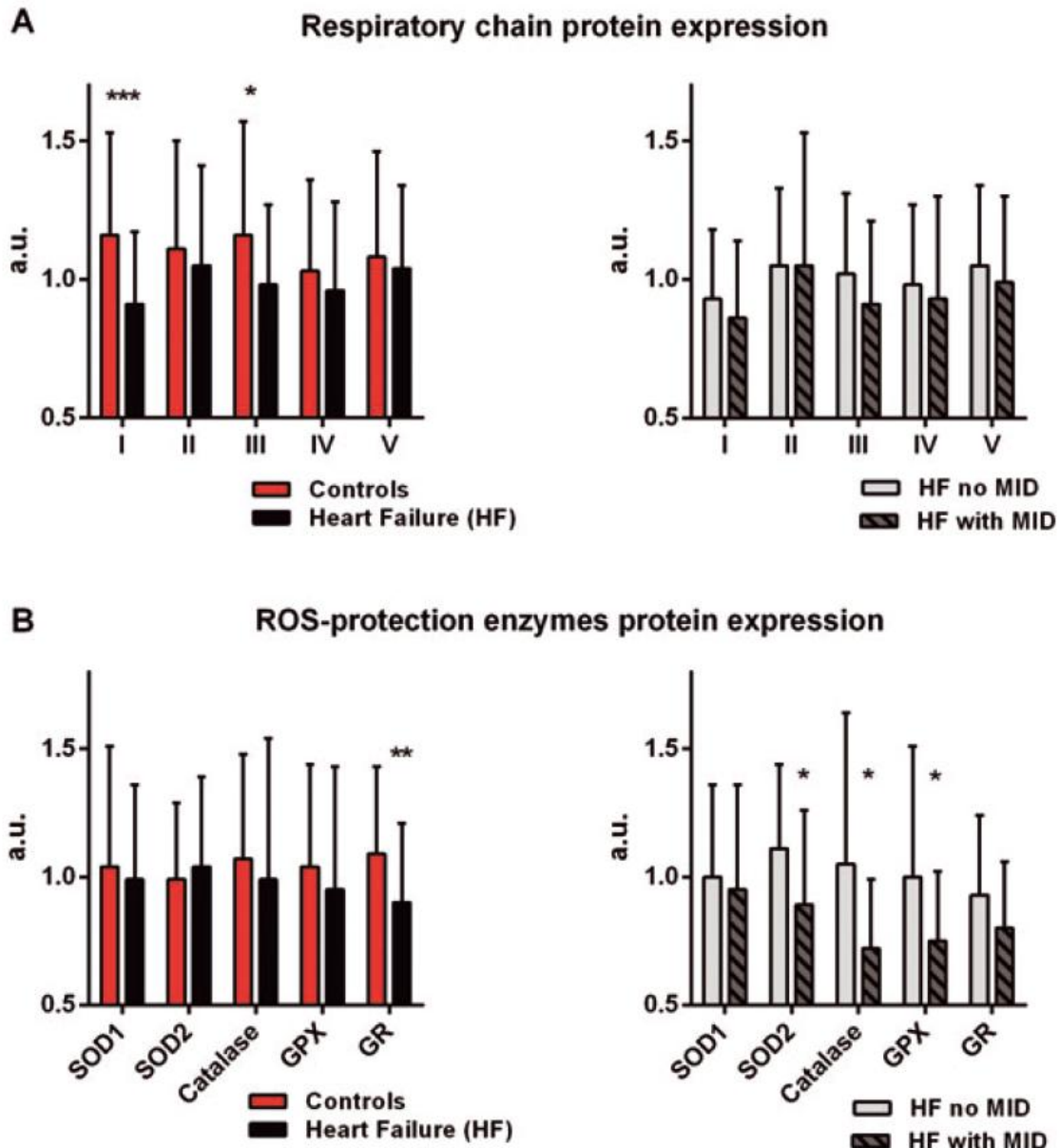
Prediktory deficitu Fe
v myokardu:

ICHS
absence BB
absence ACEi



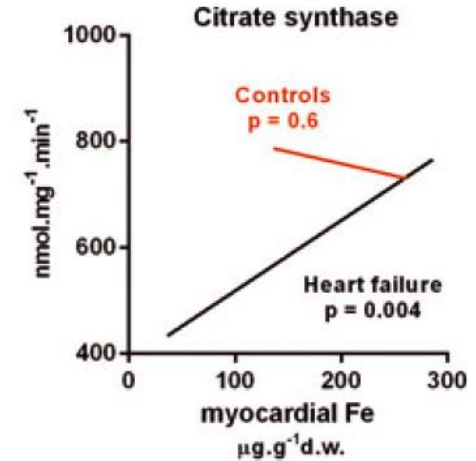
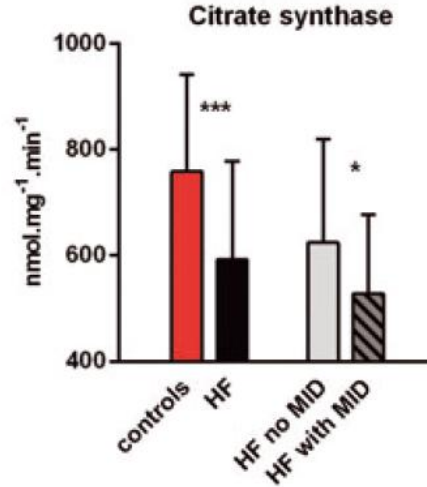
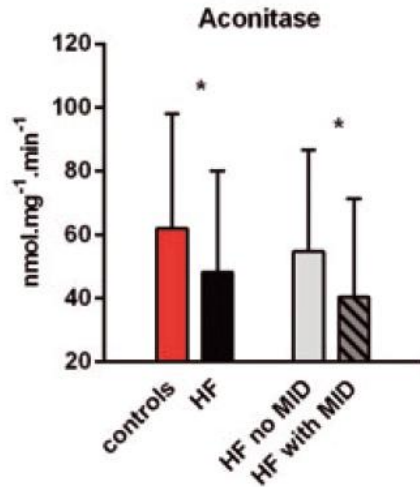
deficit železa jen velmi slabě koreluje s anémií

Důsledky deficitu Fe v myokardu

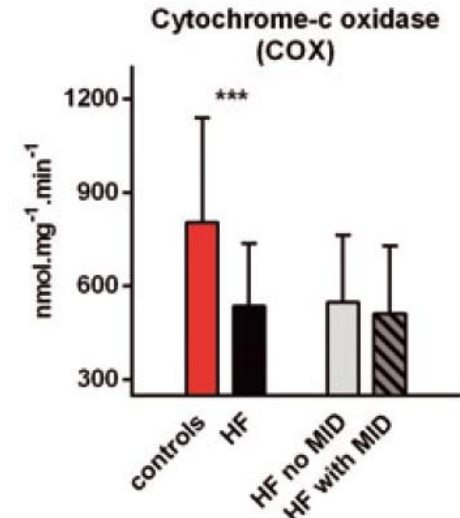
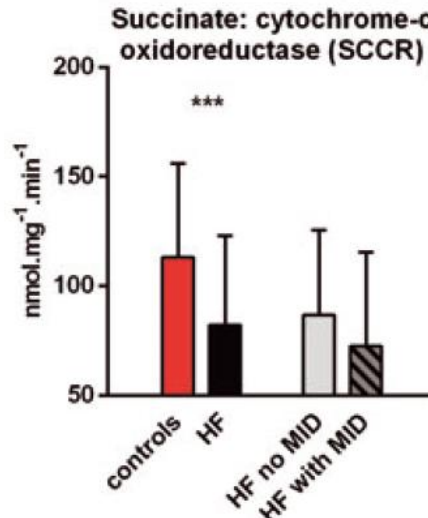
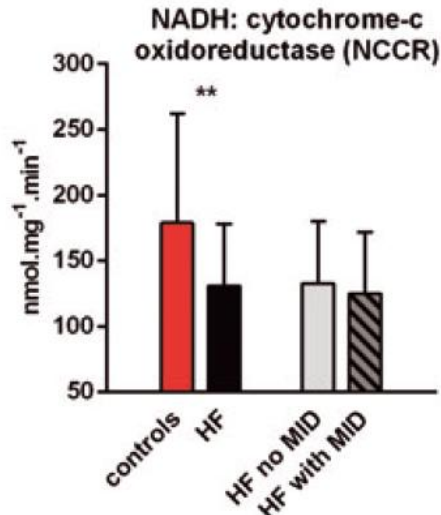


Deficit Fe v myokardu je spojen se sníženou aktivitou Krebsova cyklu

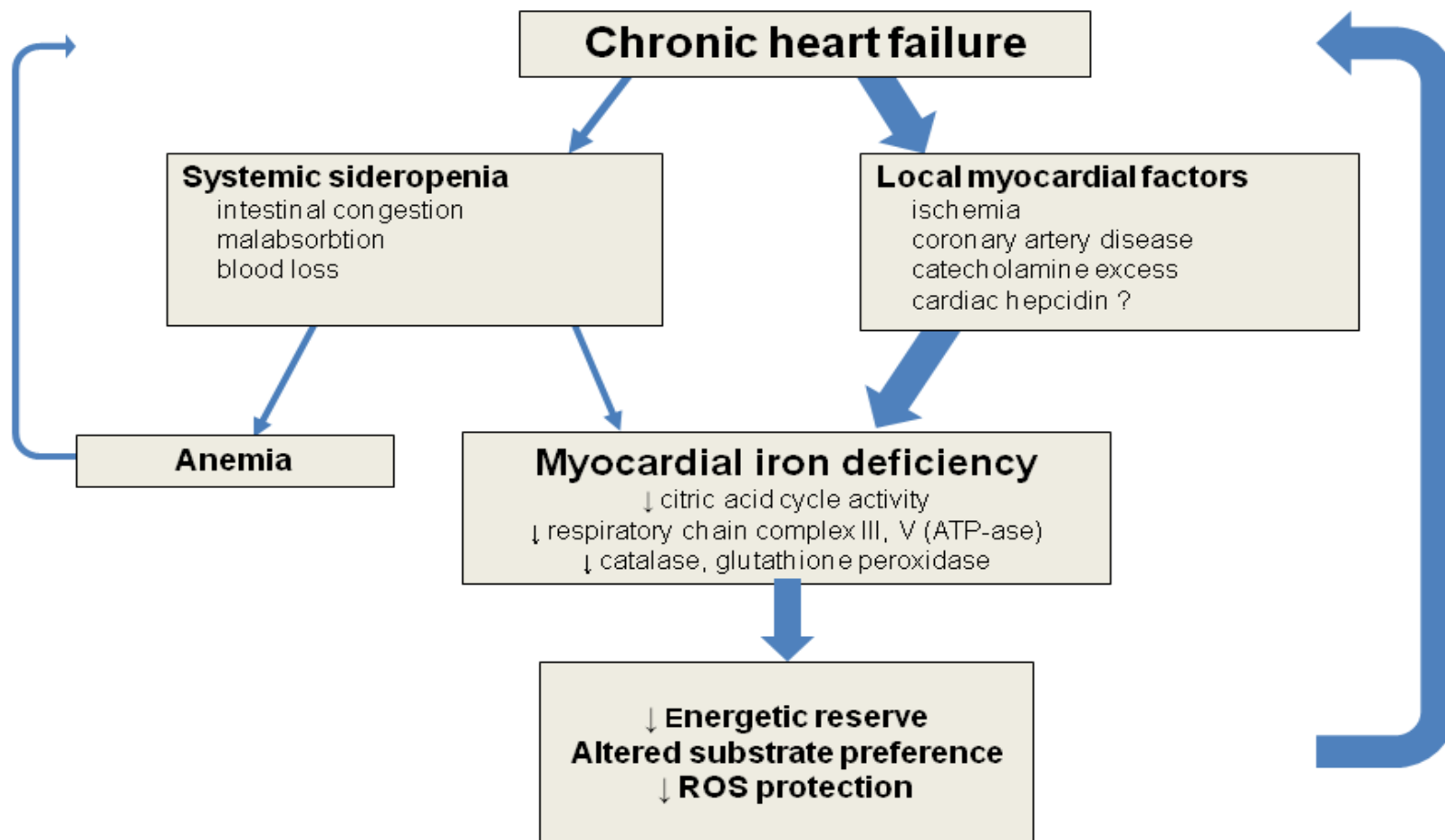
Citric acid cycle enzymatic activities



Respiratory chain enzymatic activities



Vliv metabolismu Fe na patofyziologii srdečního selhání



Závěry

Obsah železa v myokardu je u pacientů ChSS systematicky snížen a je spojen s mitochondriální dysfunkcí.

Faktory spojené s myokardiálním deficitem železa se liší od faktorů vedoucích k anémii, což poukazuje na význam lokální myokardiální regulace obsahu železa.

Důsledkem myokardiálního deficitu železa může být snížená substrátová flexibilita (pokles utilizace FFA), snížená produkce energie a snížená odolnost vůči ROS poškození.

Děkuji za pozornost

vojtech.melenovsky@ikem.cz

Podpořeno grantem GA ČR 15 – 142 00S