

Circulation: Heart Failure

ORIGINAL ARTICLE

Skeletal Muscle Abnormalities and Iron Deficiency in Chronic Heart Failure

An Exercise ^{31}P Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Calf Muscle

Circ Heart Fail. 2018;11:e004800. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004800



**Vojtech Melenovsky, MD,
PhD***

Katerina Hlavata, MD*

Petr Sedivy, PhD

Monika Dezortova, PhD

Barry A. Borlaug, MD

Jiri Petrak, PhD

Josef Kautzner, MD, PhD

Milan Hajek, PhD, DSc

Význam železa pro bioenergetiku buňky

Železo není potřebné jen k přenosu kyslíku (hemoglobin, myoglobin), ale je esenciální součástí redoxních enzymů mitochondriálních bioenergetických enzymů (respirační řetězce, cytochromy, redoxní enzymy) oxidativní fosforylace.

Pacienti s chronickým srdečním selháním (ChSS) mají často ($\approx 50\%$) deficit železa (ferritin < 100 ug/L nebo ferritin 100-300 a Tsat $< 20\%$)

- *chronické krevní ztráty*
- *malabsorbce ($\uparrow$ hepcidin, kongesce v GIT)*

Deficit Fe je ChSS je spojen s vyšší mortalitou a symtomy
nezávisle na anémii

European Heart Journal (2010) **31**, 1872–1880

Deficit železa v myokardu je u pacientů s ChSS spojen se sníženou aktivitou mitochondriálních enzymů

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

Myopatie kosterního svalu a deficit železa

Pacienti s ChSS mají známky myopatie kosterního svalstva která přispívá k symptomům intolerance námahy a únavy.

Harrington D, et al. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1758–1764

Myopatie při CHSS vzniká v důsledku nedostatečné perfúze svalu při zátěži, ale i v důsledku bioenergetických abnormalit kosterního svalu

Mancini DM et al. *Circulation.* 1989;80:1338–1346

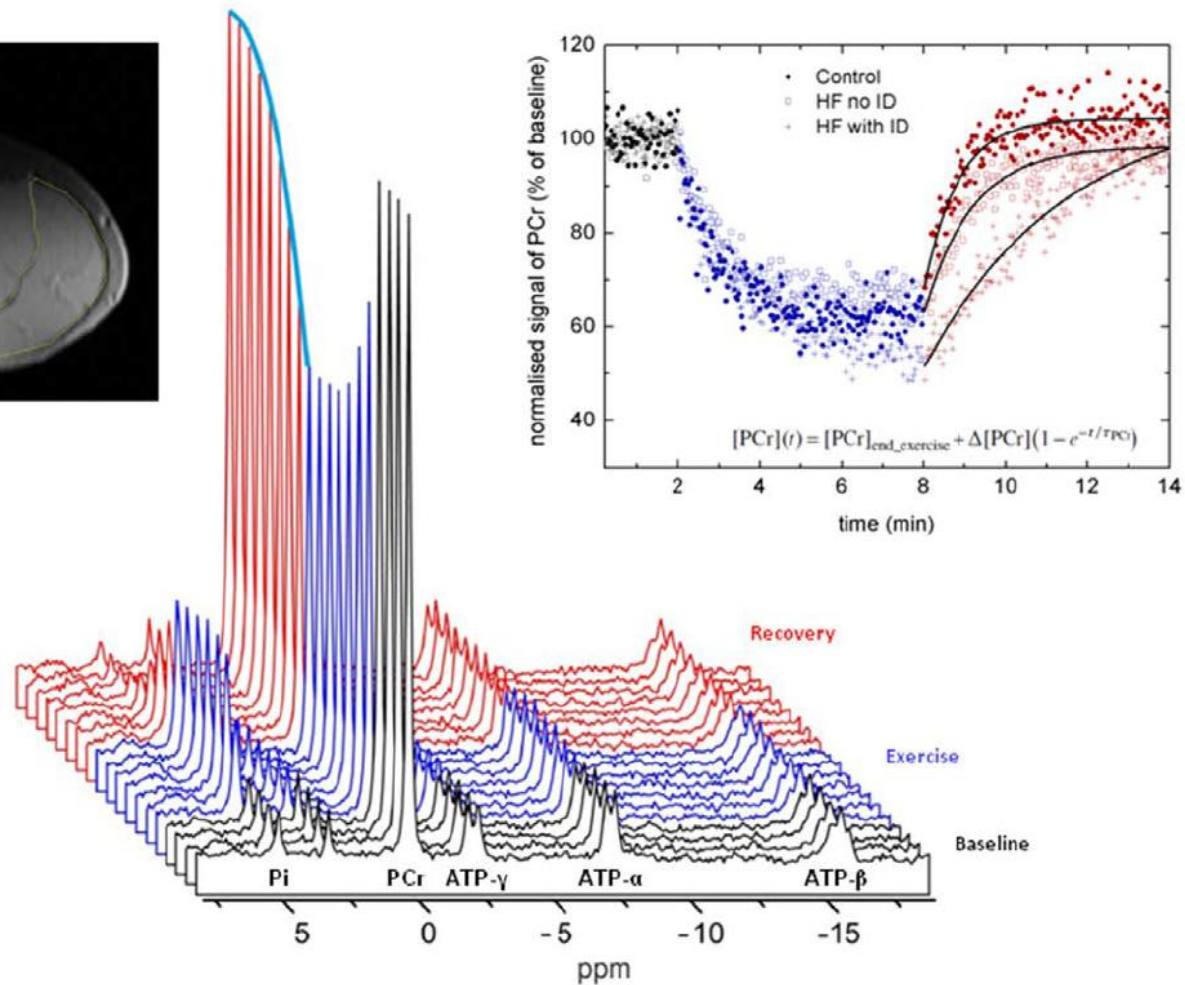
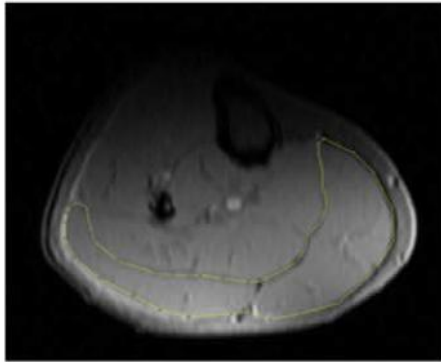
Deficit železa v experimentálních modelech vede k rozvoji poruchy svalového metabolismu ATP

Davies KJ et al. *Am J Physiol.* 1984;246(6 pt 1):E535–E543.

Hypotéza

Může deficit železa být příčinou či přispívat ke skeletální myopatii doprovázející srdeční selhání ?

Metody: in-vivo MR spektroskopie kosterního svalu



Charakteristika souboru a design

**44 pacientů s HFrEF, NYHA 2.7±0.7, LVEF 27±10%, 72% iron deficient (ID)
25 podobných zdravých dobrovolníků**

Table 1. Baseline Characteristics of HF Subjects and Controls

	Controls (n=25)	HF (n=44)	P Value	HF, No ID (n=12)	HF With ID (n=32)	P Value
Age, y	49±15	55±16	0.11	56±13	55±17	0.85
Male sex, %	60	75	0.19	83	72	0.43
BMI, kg·m ⁻²	28±4	27±6	0.83	29±8	27±5	0.28
NYHA class	...	2.7±0.7	...	2.8±1.0	2.6±0.7	0.68
Non-CAD HF cause, %	...	68	...	67	68	0.89
LVEF, %	...	27±10	...	29±11	26±9.1	0.48
HF duration, y	...	5.8±7.0	...	7.0±7.9	5.3±6.8	0.51
HF hospitalizations, n	...	1.5±1.5	...	1.2±1.3	1.7±1.6	0.27
MLHFQ sum score	...	34±22	...	30±18	36±23	0.37
BNP,* ng·L ⁻¹ *	...	407 (188–1399)	...	161 (103–179)	543 (253–1592)	0.007
Creatinine, mg·dL ⁻¹	1.0±0.2	1.4±0.4	<0.001	1.4±0.3	1.4±0.4	0.71
Iron metabolism						
Hemoglobin, g·L ⁻¹	145±14	134±18	0.01	146±13	129±17	0.002
Mean cell volume, fL	89±4	87±5	0.13	89±4	86±5	0.07
Ferritin,* μg·L ⁻¹	...	90 (47–187)	...	239 (167–297)	70 (39–94)	0.001
Transferrin sat., %	...	21±13	...	31±9	17±13	0.0004
Transferrin, g·L ⁻¹	...	3.1±0.7	...	2.6±0.4	3.2±0.7	0.001
Serum iron, μg·dL ⁻¹	...	84±43	...	112±25	75±44	0.001

³¹P MR spectroscopie svalů lýtky
V klidu a během zátěže a po zátěži
Měření pH, fosfokreatinu (PCr),
ATP, ADP, Pi

M3T MR tomograph Siemens
Trio, 1H/31P surface dual
coil, Rapid, Germany

Výsledky: efekt HF a deficitu železa (ID) na bioenergetiku kosterního svalu v klidu

Table 2. Muscle Characteristics and Bioenergetics in HF and Controls at Rest and Exercise

	Controls (n=25)	HF (n=44)	<i>P</i> Value	HF, no ID (n=12)	HF With ID (n=32)	<i>P</i> Value
Calf muscle characteristics						
Muscle area, cm ²	24±5	19±5	0.0002	21±6	19±5	0.36
Peak isometric force, N	453±151	356±143	0.02	439±125	325±139	0.03
Resting bioenergetics						
PCr	0.51±0.02	0.50±0.04	0.09	0.51±0.04	0.50±0.03	0.84
Pi	0.06±0.01	0.07±0.01	0.005	0.07±0.02	0.08±0.01	0.09
ATP	0.09±0.01	0.08±0.01	0.0006	0.08±0.01	0.08±0.01	0.74
PCr/Pi	8.2±1.5	7.1±1.8	0.01	8.1±2.3	6.8±1.4	0.09
ATP/Pi	1.5±0.3	1.2±0.4	0.001	1.4±0.5	1.1±0.3	0.14
pH rest	7.02±0.03	7.04±0.03	0.18	7.04±0.03	7.03±0.02	0.61

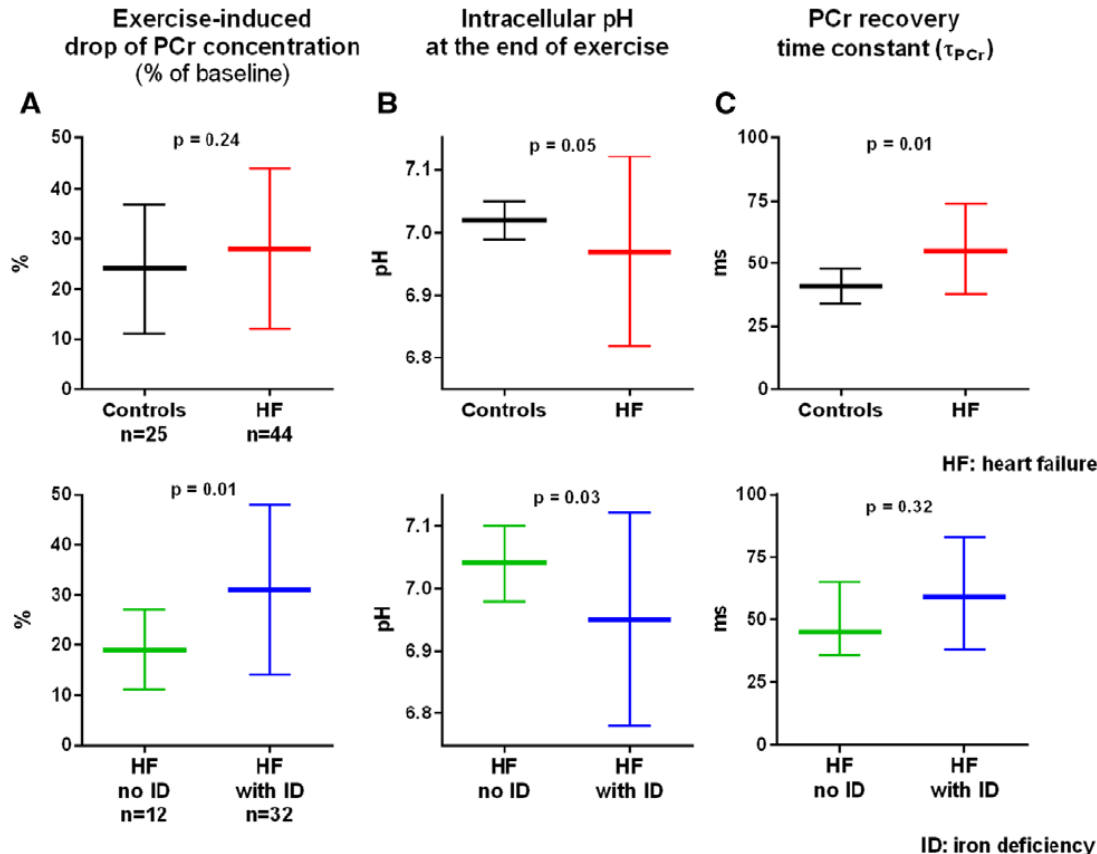
ChSS: snížená svalová síla a snížená bioenergetickou rezervu

ID: nebyl rozdíl v bioenergetice, ale ve svalové síle

Výsledky: efekt HF a deficitu železa (ID) na bioenergetiku kosterního svalu při zátěži

Figure 2. The impact of heart failure (HF) and iron deficiency (ID) on exercising calf muscle bioenergetics.

A, The effect on exercise-induced drop of phosphocreatine (PCr). **B,** The effect on calf muscle intracellular pH at the end of exercise. **C,** The effect on PCr recovery time constant (τ_{PCr}). Plots show group means $\pm$ SD compared by unpaired *t* test (**A, B**) or median (interquartile range) compared by Wilcoxon test (**C**).



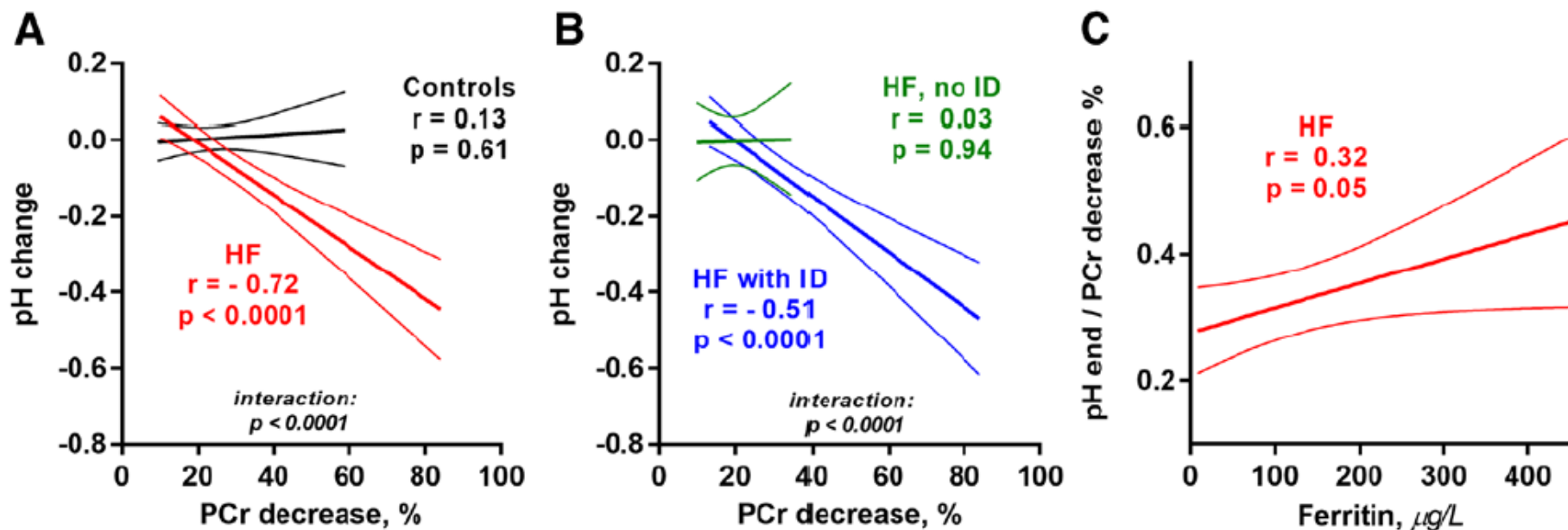
Pacienti s ChSS měli zpomalenou regeneraci PCr (mitochondriální dysfunkce) a nižší pH

ID: výraznější pokles PCr během zátěže a ještě výraznější pokles pH během zátěže (laktátový metabolismus?)

Výsledky: efekt HF a deficitu železa (ID) na bioenergetiku kosterního svalu při zátěži

Figure 3. The relations between exercise-induced muscle energetic depletion (% drop of baseline phosphocreatine [PCr]), acidification (drop of pH), and iron status.

A, In patients with heart failure (HF) and in controls. **B,** In patients with HF with or without iron deficiency (ID). **C,** Relation between pH at the end of exercise normalized to exercise-induced energetic depletion and total iron stores, measured by ferritin. Lines are regression lines and 95% CIs, r =Pearson correlation coefficient.



Pacienti s ID jeví výraznější pokles pH ve svalu během zátěže
Časná intracelulární acidóza v důsledku ID přispívá k intoleranci zátěže u CHSS

Výsledky: efekt krátkodobé terapie iv železem

Table 4. Effect of Intravenous Iron Administration in HF Patients (n=13)

	Before Intravenous Iron	After Intravenous Iron	Change	P Value
LV ejection fraction, %	28±11	29±13	0.5 (−2.4, 3.6)	0.72
BNP,* ng·L ^{−1}	993 (638, 1945)	877 (627, 1683)	−9% (−28%, 18%)	0.77
Iron metabolism				
Hemoglobin, g·L ^{−1}	125±13	133±15	8.1 (2.0, 14.3)	0.013
Mean cell volume, fL	87±5.5	90±3.7	3.0 (1.1, 4.8)	0.005
Ferritin,* μg·L ^{−1}	68 (50, 117)	317 (207, 600)	403% (236%, 717%)	<0.001
Transferrin, g·L ^{−1}	3.1±0.5	2.7±0.4	−0.5 (−0.8, −0.2)	0.001
Transferrin sat,* %	10 (7, 23)	18 (15, 31)	87% (42%, 155%)	<0.001
Serum iron,* μg·dL ^{−1}	48 (40, 85)	75 (58, 112)	66% (30%, 102%)	0.001
Rest bioenergetics				
PCr	0.50±0.03	0.50±0.02	−0.01 (−0.02, 0.01)	0.55
Pi	0.08±0.01	0.08±0.01	−0.01 (−0.01, 0.01)	0.51
ATP	0.08±0.01	0.08±0.01	−0.01 (−0.01, 0.01)	0.64
ATP/Pi	1.03±0.24	1.00±0.27	−0.03 (−0.24, 0.18)	0.51
pH rest	7.03±0.02	7.03±0.03	0.01 (−0.02, 0.03)	0.78
Exercise and recovery bioenergetics				
Work, W	2.4±1.1	2.4±1.4	0.1 (−0.6, 0.8)	0.95
Peak isometric force,* N	349 (272, 460)	384 (293, 518)	5% (2%, 25%)	0.048
PCr drop, %	31±22	31±17	−1.8 (−8.7, 3.2)	0.94
τ _{PCr} *, ms	63 (38, 125)	65 (49, 101)	0.1% (−0.1%, 0.3%)	0.49
V _{PCr} *, mmol·s ^{−1}	0.25 (0.19, 0.38)	0.24 (0.18, 0.38)	0.0% (−0.2%, 0.3%)	0.77
Q _{max} , mmol·s ^{−1}	0.47 (0.36, 0.70)	0.46 (0.35, 0.67)	0.0% (−0.2%, 0.2%)	0.73
pH end	6.90±0.20	6.92±0.17	0.02 (−0.04, 0.10)	0.41
ADP end, μmol·L ^{−1}	36±11	34±12	−0.8 (−8.1, 6.5)	0.98

podání
2 x 500 mg FCM (Ferinject)

Vyšetření před a 1 měsíc
po terapii

Příliš krátký interval hodnocení
Příliš malá dávka Fe

Závěry

Přítomnost srdečního selhání je spojena s poruchami bioenergetiky kosterního svalu (skeletální myopatie) měřitelné ^{32}P MR spektroskopií

Tento defekt je potencován přítomností sideropénie

Sideropénie je spojena s výraznějším poklesem energetické rezervy (PCr%)
Během zátěže a disproporčním poklesem pH

Acidóza kosterního svalu může přispívat ke zvýšené svalové únavě

Korekce sideropenie 1g FCM po měsíci zlepšila svalovou sílu, ale neovlivnila bioenergetiku kosterního svalu (vyšší dávka? delší interval ? Jiný preparát ?)

Charles-Edwards G z al. Effect of Iron Isomaltoside on Skeletal Muscle Energetics in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency: The FERRIC-HF II Randomized Mechanistic Trial. Circulation. 2019 Feb 19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038516.

Van der Meer, P, Melenovsky V: Mitochondrial function, skeletal muscle metabolism and iron deficiency in heart failure, Circulation, in press

Děkuji za pozornost

vojtech.melenovsky@ikem.cz