

Srdeční selhání je spojeno se sníženým obsahem železa v myokardu a s mitochondriální dysfunkcí:

výsledky přímé tkáňové analýzy

Melenovský V.¹, Petrák J.², Mráček T.³, Beneš J.¹, Nusková H.⁴, Pluháček T.⁴, Špaténka J.⁵, Kautzner J.¹, Pirk J.¹, Houštěk J.³

¹Kardiocentrum IKEM, Praha,

²Ústav Patologické Fyziologie, 1. LF UK, Praha a BIOCEV,

³Odd. bioenergetiky, Fyziologický ústav AV ČR, Praha,

⁴ Přírodovědecká fakulta, Katedra analytické chemie, Univerzita Palackého, Olomouc,

⁵ Transplantační centrum, FN Motol, Praha



Úvod

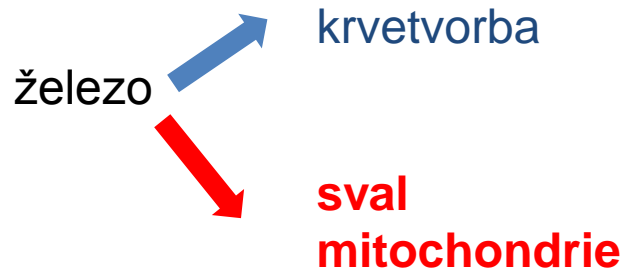
~ **30-50 % pacientů s ChSS má systémovou sideropénií**

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

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

systémová sideropénié při ChSS je spojena s více symptomů a s vyšší mortalitou

European Heart Journal (2010) 31, 1872–1880



cíle práce:

- jak často mají pacienti s CHSS deficit železa v myokardu ?
- má deficit železa vliv na bioenergetické funkce mitochondrií?

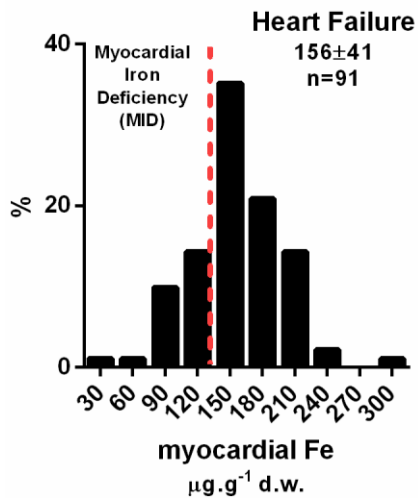
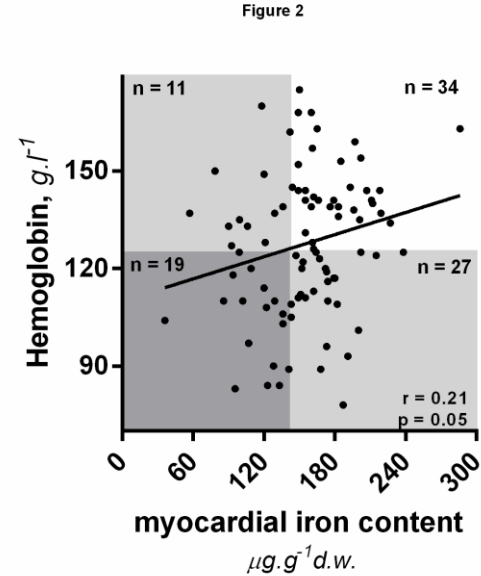
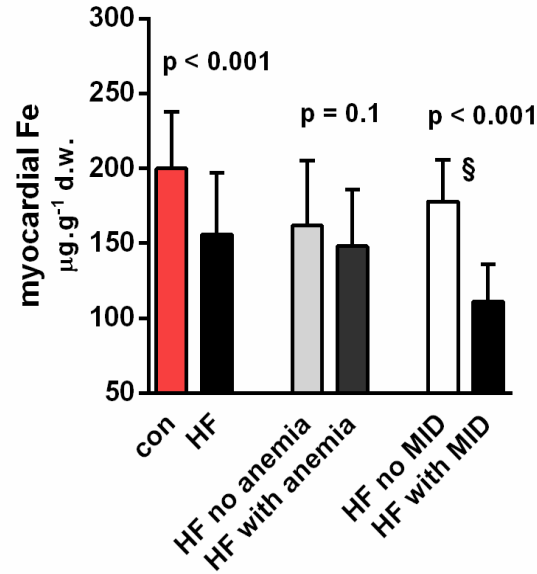
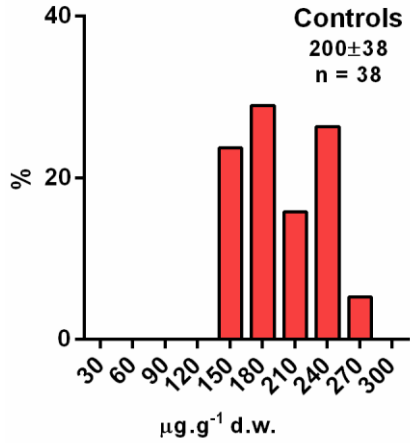
Metody

Metodiky: Analyzovali jsme vzorky explantované myokardiální tkáně levé komory u 91 konsekutivních pacientů s pokročilým ChSS podstupující Tx srdce a u 38 orgánových dárců bez ChSS.

Celkové železo bylo měřeno v lyofylizovaných vzorcích pomocí IC-hmotnostní spektrometrie.

Funkce mitochondrií byly kvantifikovány pomocí respirometrie (Oroboros Oxygraph), stanovení aktivit (spektrofotometrie) a kvantity (Western blot) enzymů citrátového cyklu a respiračního řetězce (komplex I-V) a antikoxidačních enzymů.

Pacienti s ChSS mají deficit železa v myokardu



dolní tercil distribuce železa = MID (myokardial iron deficiency)

deficit železa jen velmi slabě koreluje s anémií

Klinické charakteristiky spojené myokardiálním deficitem železa

Table 1. Baseline characteristics

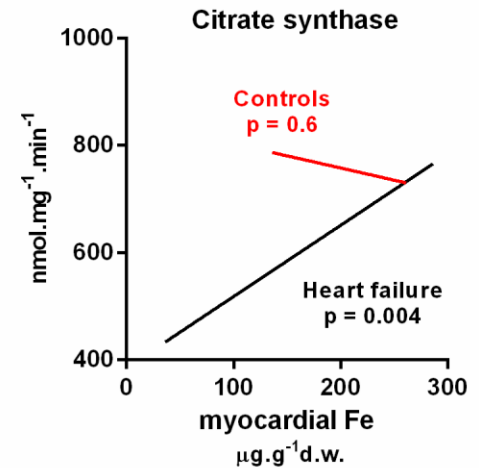
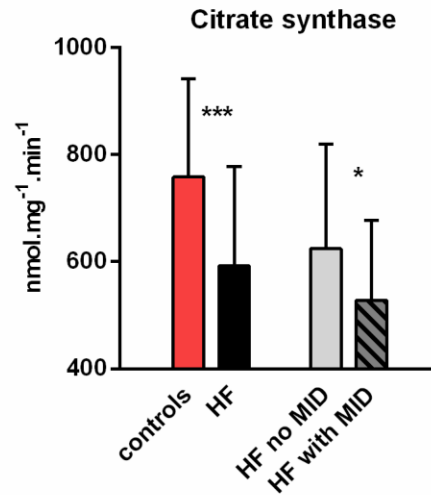
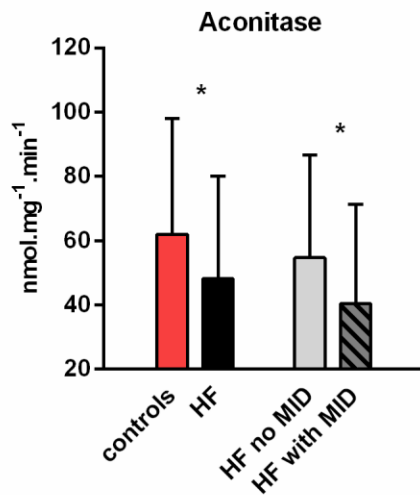
	Controls n=38	HF n=91	p	HF no MID n=61	HF with MID n=30	p
Age, years	42 ± 15	53 ± 11	< 0.001	52 ± 11	55 ± 10	0.2
Male gender	50 %	83 %	< 0.001	89 %	73%	0.07
Body mass index, $kg.m^{-2}$	24 ± 5.7	26 ± 4.7	0.1	26 ± 5	27 ± 4	0.3
Ischemic etiology of HF	-	46 %	-	40 %	55 %	0.2
Coronary disease severity (0-3)*	-	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, (1-4)	-	3.3 ± 0.6	-	3.3 ± 0.6	3.3 ± 0.6	0.8
BNP, $ng.l^{-1}$	-	1411 ± 1277	-	1385 ± 1181	1562 ± 1411	0.6
Anemia, %	14 %	51 %	0.003	45 %	63 %	0.09
Diabetes Mellitus, %	-	24 %	-	25 %	30 %	0.6
Furosemide dose, $mg\ per\ day$	-	121 ± 98	-	117 ± 78	128 ± 129	0.7
Betablockers dose, (0-3)†	-	1.0 ± 0.7	-	1.1 ± 0.8	0.7 ± 0.6	0.005
ACEi/ARB dose (0-3)†	-	0.7 ± 0.7	-	0.7 ± 0.7	0.5 ± 0.6	0.04
Hemoglobin, $g.l^{-1}\ddagger$	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
Leukocytes, $10^9.l^{-1}$	-	8.0 ± 2.7	-	8.0 ± 2.4	8.0 ± 3.2	0.9
C-reactive protein, $mg.l^{-1}$	-	15 ± 31	-	11 ± 18	25 ± 50	0.2
eGFR, $ml.min^{-1}.1.73m^{-2}$	94 ± 39	70 ± 28	< 0.001	71 ± 29	64 ± 23	0.3
Hemoglobin A1C,%	-	4.7 ± 0.8	-	4.7 ± 0.7	4.7 ± 0.9	0.9

Table 2 Cardiac function – echocardiography and right heart catheterization

	Controls n=38	HF n=91	p	HF no MID n=61	HF with MID n=30	p
LV ejection fraction, %	57 ± 8	23 ± 8	< 0.001	22 ± 8	23 ± 7	0.8
LV end-diastolic dimension, mm	46 ± 5	69 ± 11	< 0.001	70 ± 11	69 ± 9	0.7
LV mass/BSA, $g.m^{-2}$	90 ± 27	138 ± 36	< 0.001	142 ± 38	129 ± 29	0.09
Systolic blood pressure, $mmHg$	118 ± 23	106 ± 14	0.003	106 ± 13	109 ± 17	0.4
Diastolic blood pressure, $mmHg$	70 ± 14	80 ± 13	0.3	73 ± 9	74 ± 10	0.8
Heart rate, min^{-1}	91 ± 24	80 ± 13	0.01	80 ± 13	79 ± 11	0.7
Cardiac index, $l.min.m^{-2}$	-	2.0 ± 0.5	-	2.0 ± 0.5	2.0 ± 0.6	0.9
Mean PA pressure, $mmHg$	-	32 ± 11	-	31 ± 11	35 ± 11	0.1
PA wedge pressure, $mmHg$	-	23 ± 9	-	22 ± 9	25 ± 9	0.1
Right atrial pressure, $mmHg$	-	9 ± 5	-	9 ± 5	10 ± 6	0.3

Aktivity enzymů Krebsova cyklu

Citric acid cycle enzymatic activities

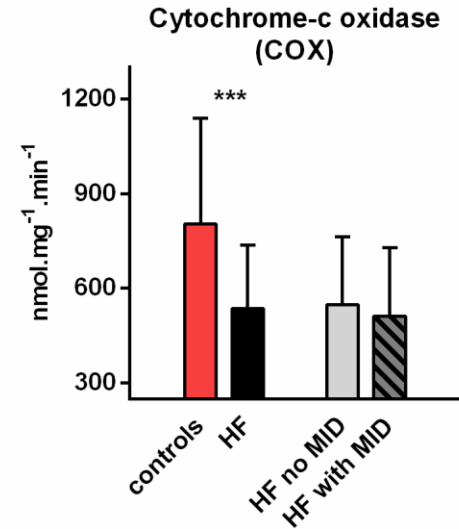
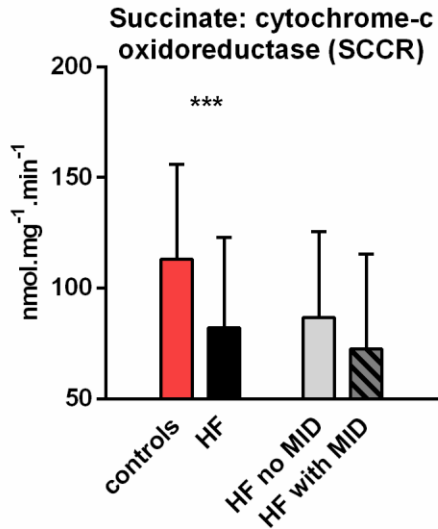
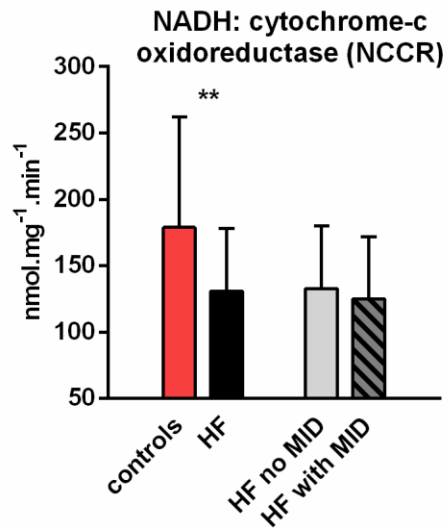


pacienti s ChSS měli významnou poruchu enzymatických aktivit citrátového cyklu která byla ještě prohlouena deficitem železa

akonitáza obsahuje Fe-S cluster a je železem regulovaná

Aktivity enzymů mitochondriálního dýchacího řetězce

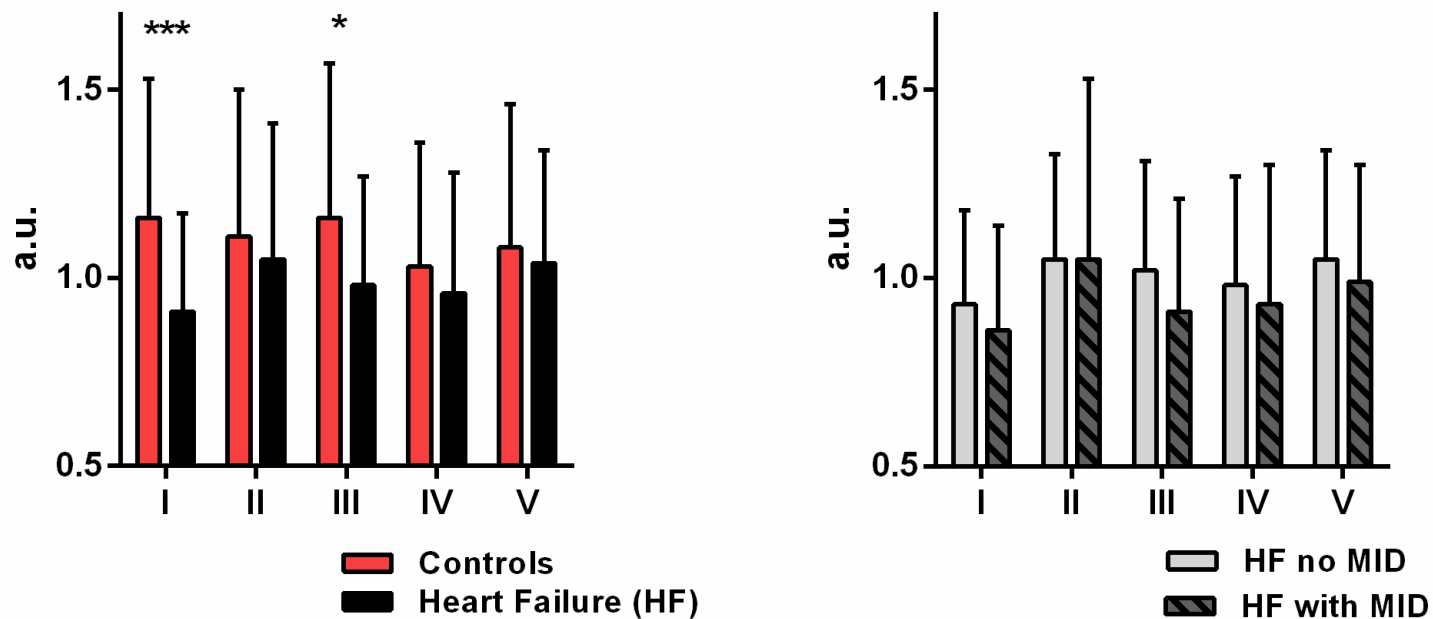
Respiratory chain enzymatic activities



významně snížené aktivity respiračního cyklu, ale neovlivněné deficitem Fe

Expresa proteinů komplexu I-V dýchacího řetězce

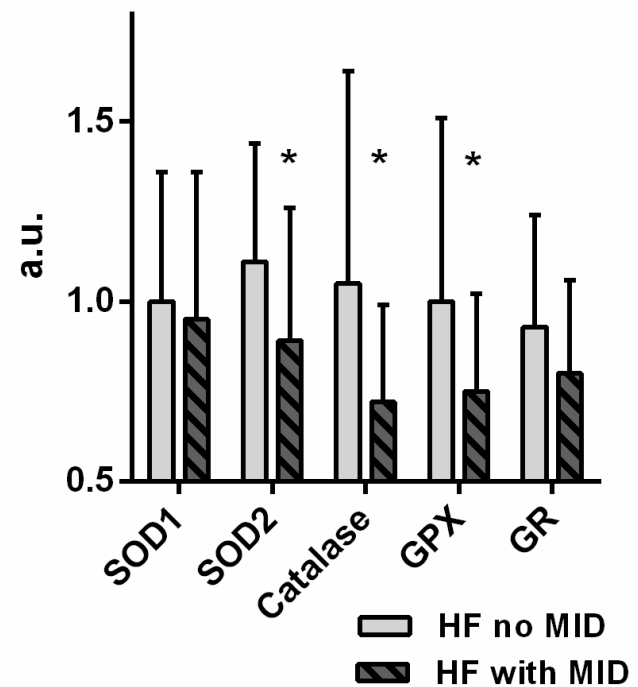
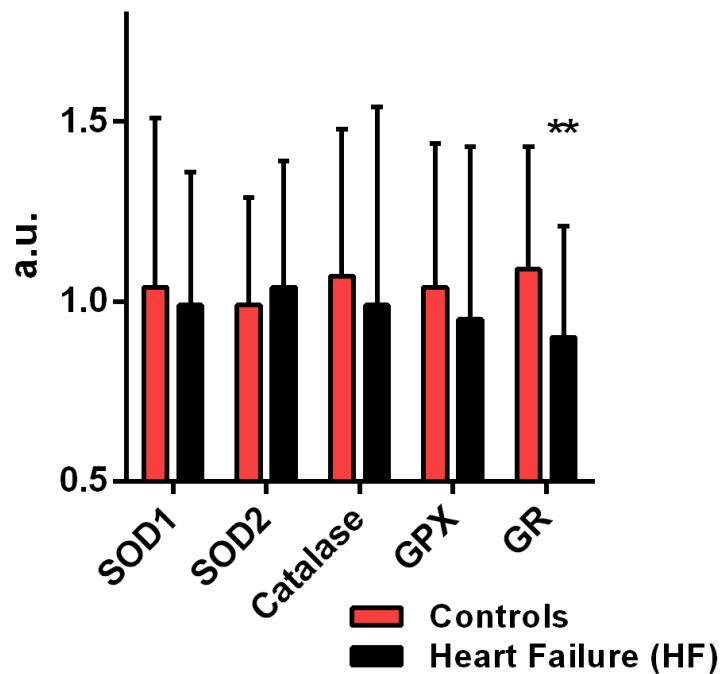
Respiratory chain protein expression



U ChSS snížena exprese komplexu 1 respiračního cyklu, bez efektu Fe deficitu

Expese antioxidačních enzymů

ROS-protection enzymes protein expression



Deficit železa je spojen se sníženou expresí antioxidačních enzymů superoxid-dismutázy 2, katalázy, glutathion peroxidázy

Složení tkáně nevysvětlí rozdíly ve funkci mitochondrií

Table 3. Tissue composition and mitochondrial content

	Controls n=38	HF n=91	P	HF no MID n=61	HF with MID n=30	P
<i>Cellular content</i>						
pan-actin, <i>a.u.</i>	1.01 ± 0.37	1.02 ± 0.29	0.9	1.04 ± 0.30	0.97 ± 0.30	0.4
<i>Cardiomyocyte content</i>						
α-actin sarcomeric, <i>a.u.</i>	1.13 ± 0.33	0.94 ± 0.20	0.006	0.96 ± 0.21	0.86 ± 0.14	0.05
calsequestrin, <i>a.u.</i>	1.11 ± 0.35	0.95 ± 0.26	0.03	0.98 ± 0.27	0.86 ± 0.25	0.1
<i>Mitochondrial content</i>						
porin, <i>a.u.</i>	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

Závěry

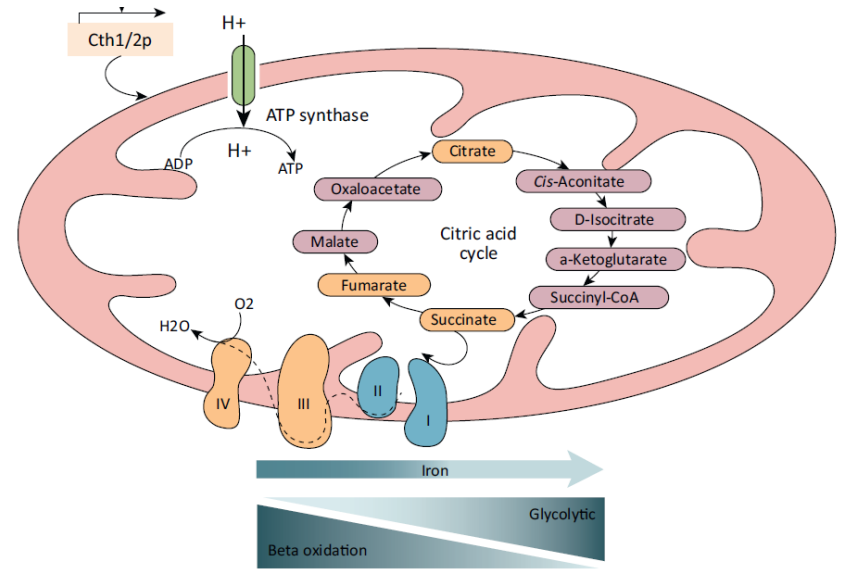
Obsah železa v myokardu je u ChSS systematicky snížen a je spojen s mitochondriální dysfunkcí.

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.

Korekce myokardiální sideropenie může zlepšit utilizaci FFA a Acetyl-CoA

a znormalizovat sníženou utilizaci tuku v selhávajícím myokardu



Krebsův cyklus



železo

Korekce sideropenie může zlepšit bionergetiku myokardu

Děkuji za pozornost

vojtech.melenovsky@ikem.cz

Podpořeno grantem GA ČR 15 – 142 00S

Eur J Heart Fail 2016, in press

