

ROZPRAWA DOKTORSKA - STRESZCZENIA

lek. Michał Tkaczyszyn

Niedobór żelaza a dysfunkcja mięśni szkieletowych i oddechowych u mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory

Iron deficiency and the dysfunction of skeletal and respiratory muscles in men with heart failure with reduced ejection fraction

Promotor: prof. dr hab. Ewa A. Jankowska

STRESZCZENIE

Niewydolność serca (ang. heart failure - HF) jest "kardiogeriatrycznym" zespołem chorobowym o wysokich wskaźnikach zapadalności i chorobowości, charakteryzującym się niekorzystnym rokowaniem odległym i częstymi nieplanowymi hospitalizacjami pacjentów, stanowiącym bezdyskusyjnie jedno z wiodących wyzwań medycznych i socjoekonomicznych w krajach rozwiniętych. Paradoksalnie, dzięki nowoczesnym metodom leczenia poprawiającym rokowanie w HF (np. terapia resynchronizująca serca czy nowe leki takie jak sakubitryl/walsartan), śmiertelność odległa w tym zespole chorobowym uległa zmniejszeniu, ale coraz więcej pacjentów rozwija zaawansowaną, oporną na leczenie HF, charakteryzującą się ciężkimi zaburzeniami metabolicznymi oraz niską wydolnością wysiłkową i jakością życia.

Specyficzna miopatia w zakresie układu mięśni szkieletowych i oddechowych stanowi istotny element patogenetyczny HF, szczególnie w zaawansowanych stadiach choroby. Miopatia wiąże się z pogorszeniem wydolności fizycznej chorych i tym samym odgrywa znaczącą rolę w symptomatologii schorzenia. Nietolerancja wysiłku objawiająca się dusznością wysiłkową i bardzo łatwą męczliwością należy do fundamentalnych objawów HF, prowadzi do znacznego obniżenia jakości życia pacjentów i związana jest z niepomyślnym rokowaniem odległym. Niedobór żelaza (ang. iron deficiency - ID) jest częstym schorzeniem współistniejącym u pacjentów z HF (występuje nawet u 50% chorych), koreluje z gorszą wydolnością fizyczną oraz jest związany ze zwiększoną śmiertelnością. Należy podkreślić, że poza oczywistą rolą żelaza dla procesu erythropoezy w szpiku kostnym mikroelement ten odgrywa również istotną rolę w magazynowaniu tlenu w mięśniach, funkcjonowaniu mitochondriów i wytwarzaniu energii w komórce (wchodzi w skład grup prostetycznych enzymów i determinuje pojemność oksydacyjną) oraz warunkuje prawidłowy przebieg cyklu komórkowego. Dane z modeli eksperymentalnych in vitro oraz badań na zwierzętach, a także wyniki niektórych analiz z zakresu medycyny sportowej wskazują na związki pomiędzy ID a gorszą wydajnością energetyczną i sprawnością mięśni.

Głównym celem przedstawionych badań była weryfikacja hipotezy zakładającej, że u mężczyzn z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (ang. heart failure with reduced ejection fraction - HFrEF) współistniejący ID jest związany z dysfunkcją mięśni szkieletowych i oddechowych.

W ramach badań opisanych w publikacji 'Depleted iron stores are associated with inspiratory muscle weakness independently of skeletal muscle mass in men with systolic chronic heart failure' udowodniono, że u mężczyzn z HFrEF niskie stężenie ferrytyny we krwi (odzwierciedlające niskie zapasy żelaza w organizmie) jest związane z osłabieniem mięśni wdechowych (na co wskazują niższe wartości mierzonego maksymalnego ciśnienia wdechowego) niezależnie od innych zmiennych

klinicznych czy parametrów opisujących masę mięśniową pacjentów. Wykazano również, że osłabienie mięśni wdechowych normalizowane na parametry masy mięśni koreluje z obniżoną sprawnością fizyczną chorych - ocenianą za pomocą testów sprawnościowych dedykowanych pacjentom w podeszłym wieku. W ramach badań przedstawionych w publikacji 'Iron status, catabolic/anabolic balance, and skeletal muscle performance in men with heart failure with reduced ejection fraction' wykazano, że u mężczyzn z HFrEF zaburzenia metaboliczne związane z nieprawidłową energetyką komórek i tkanek, tj. ID oraz brak równowagi procesów katabolicznych i anabolicznych w ustroju (z przewagą tych pierwszych), mogą wiązać się z obiektywnym zmniejszeniem efektywności pracy mięśni szkieletowych. Dodatkowo, w przytoczonym badaniu wykazano, że istnieją związki pomiędzy parametrami gospodarki żelazowej i hormonalnymi u mężczyzn z HFrEF.

U pacjentów ze skurczową HF współistniejący ID jest ważnym predyktorem obniżonej tolerancji wysiłku fizycznego (co istotne, niezależnym od niedokrwistości). Z kolei, w dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych, do których rekrutowano pacjentów z HFrEF i ID, wykazano, że dożylne leczenie karboksymaltozą żelazową (ang. ferric carboxymaltose - FCM) wpływa korzystnie nie tylko na symptomatologię HF, ale również na wydolność wysiłkową tych chorych, a pozytywne efekty terapii odnotowano zarówno u pacjentów z jak i bez niedokrwistości. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają hipotezę, że dysfunkcja mięśni szkieletowych i oddechowych związana z ID może przynajmniej częściowo wyjaśniać nie tylko gorszą wydolność fizyczną u pacjentów z HFrEF i współistniejącym ID (w porównaniu z pacjentami bez ID) jak również poprawę wydolności wysiłkowej i zmniejszenie objawów HF wskutek dożylnego leczenia tych chorych FCM. Powyższe badania podsumowane w dwóch publikacjach dostarczają nowych danych na temat mechanizmów fundamentalnych objawów HF oraz patofizjologicznych konsekwencji ID w HF.

SUMMARY

Being a "cardiogeriatric" syndrome, heart failure (HF) is characterized by significant rates of incidence and prevalence, frequent unplanned re-hospitalizations, and poor long-term prognosis. These characteristics position HF as one of the leading medical and socioeconomic challenges in developed countries. Paradoxically, due to enormous development of contemporary HF therapy (e.g. cardiac resynchronization therapy or novel drugs such as sacubitril/valsartan) the survival in HF has generally been improved, but consequently many patients develop advanced disease with refractory symptoms, severely deranged metabolism, low exercise capacity, and poor health-related quality of life.

Specific myopathy related to skeletal and respiratory muscles constitutes an important pathophysiological feature of HF, particularly in the advanced stages of the disease. Multifaceted myopathy accompanying HF correlates with decreased exercise capacity and therefore contributes to the debilitating symptoms of the disease. Indeed, exercise intolerance reflected by exertional dyspnoea and easy fatigability represents the fundamental feature of HF and is associated with increased mortality. Iron deficiency (ID) constitutes a frequent comorbidity in HF (affecting up to 50% of patients), relates to exercise intolerance in these subjects and predicts poor outcomes. It needs to be acknowledged that beyond crucial role for undisturbed erythropoiesis within the bone marrow, iron also regulates oxygen storage within muscles (as the constituent of myoglobin), mitochondrial function, cellular energy generation (an element of enzyme prosthetic groups and major determinant of oxidative capacity), and cellular life cycle. Accumulated evidence from animal and in vitro experiments as well as the results of a few sports medicine studies indicate that ID can contribute to impaired energy metabolism within human muscle tissue.

The aim of this research was to verify the hypothesis of whether in men with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) concomitant ID is associated with skeletal and respiratory muscle dysfunction.

In the study summarized in the paper entitled 'Depleted iron stores are associated with inspiratory muscle weakness independently of skeletal muscle mass in men with systolic chronic heart failure' we have demonstrated that in men with HFrEF low serum ferritin (indicating low iron stores within the organism) is associated with inspiratory muscle weakness (lower values of maximal inspiratory pressure) independently of clinical confounders or indices of skeletal muscle mass. We have also shown that inspiratory muscle weakness adjusted for muscle mass correlates with worse physical fitness evaluated using functional tests designed for the elderly patients. In the study described in the paper entitled 'Iron status, catabolic/anabolic balance, and skeletal muscle performance in men with heart failure with reduced ejection fraction' we have shown that in non-anaemic men with HFrEF metabolic derangements related to impaired tissue energetics - ID and catabolic/anabolic imbalance - can contribute to decreased objective skeletal muscle performance. We have also demonstrated that iron status and hormonal parameters correlate with each other.

There is evidence that ID occurring in HFrEF patients is associated with decreased exercise capacity independently of anaemia. Additionally, in large randomized clinical trials on ferric carboxymaltose (FCM) administered in HFrEF patients with ID it has been demonstrated that such therapy improves symptoms and exercise tolerance, also in non-anaemic subjects. The results of our research suggest that muscle dysfunction related to ID can at least partially explain either lower exercise capacity in patients with HFrEF and concomitant ID or beneficial effects of FCM on the symptomatology and exercise tolerance in such patients. Data from our studies contribute to the understanding of the mechanisms of exercise intolerance in HF and detrimental consequences of disordered systemic iron status in these patients.