

Rozdział 6. Streszczenie

Niewydolność serca jest zespołem klinicznym stanowiącym wspólny końcowy etap wielu różnych chorób układu sercowo-naczyniowego. Pomimo istotnego postępu jaki dokonał się w zakresie leczenia osób z niewydolnością serca (m.in.: β -blokery, ACEIs, MRAs, iwabradyna, terapia resynchronizująca) rokowanie tej grupy chorych nadal pozostaje bardzo poważne. W celu poprawy rozumienia molekularnych mechanizmów leżących u podstaw rozwoju i progresji niewydolności serca, będącej chorobą ogólnoustrojową, pod uwagę należy wziąć nie tylko lokalne zaburzenia metabolizmu mięśnia sercowego ale również zaburzenia metaboliczne w zakresie innych układów i narządów. Metabolomika daje możliwość jednoczesnej identyfikacji zarówno jakościowej, jak i ilościowej możliwie największej liczby metabolitów obecnych w organizmie w danym punkcie czasowym. W związku z czym możliwe jest nakreślenie specyficznego dla danej jednostki chorobowej profilu metabolicznego o potencjalnym znaczeniu predykcyjnym, który w przyszłości mógłby stanowić punkt odniesienia w ocenie skuteczności wdrożonej terapii. Łatwość pozyskania materiału do badań (krew obwodowa) jest dodatkowym atutem metabolomiki.

Celem pracy była identyfikacja zmian w profilu metabolitów w surowicy krwi, zachodzących w przebiegu niewydolności serca, przy wykorzystaniu niecelowanej metody metabolicznego „odcisku palca”.

Badaniem objęto 67 stabilnych pacjentów z minimum sześciomiesięcznym wywiadem optymalnie leczonej przewlekłej niewydolności serca z typowymi objawami klinicznymi (II-III klasa hemodynamiczna wg NYHA), z echokardiograficznie potwierdzoną upośledzoną funkcją skurczową LV (frakcja wyrzutowa lewej komory – LVEF $\leq 35\%$), niezależnie od etiologii HF. Grupę kontrolną stanowiło 39 ochotników z klinicznie, biochemicznie i echokardiograficznie wykluczoną niewydolnością serca leczonych ambulatoryjnie z powodu nadciśnienia tętniczego, migotania przedsionków, choroby niedokrwiennej serca, hipercholesterolemii. Zastosowano następujące kryteria wyłączenia z badania: brak zgody pacjenta, terapia resynchronizująca - CRT (implantacja w wywiadzie), wywiad aktywnej choroby nowotworowej w ostatnich pięciu latach, ostre i przewlekłe choroby zapalne (reumatoidalne zapalenie stawów, astma), ciężkie upośledzenie filtracji kłębuszkowej (eGFR $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$), cukrzyca, choroba tarczycy wymagająca farmakoterapii, zaostrzenie HF w ciągu ostatniego miesiąca, ciężkie POChP (przewlekła obturacyjna choroba płuc; natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa – FEV1 $< 50\%$ wn). Ocenę różnic w profilu metabolitów krwi

obwodowej chorych z niewydolnością serca oraz grupy kontrolnej przeprowadzono dwuetapowo stosując analizę derywacyjną (36 chorych z przewlekłą HF oraz 19 chorych bez HF dobranych pod względem wieku) a następnie analizę walidacyjną (31 chorych z przewlekłą HF oraz 20 pacjentów w grupie kontrolnej dobranych pod względem wieku, płci, BMI, częstości występowania choroby niedokrwiennej serca oraz stosowania statyn). Do analizy metabolomu wykorzystano surowicę pobraną na czczo w chwili włączenia do badania.

Analiza porównawcza profilu metabolitów w surowicy krwi wykazała istotnie niższą intensywność fosfatydylocholiny (PC) 34:4, PC 36:5, lizofosfatydylocholiny (lyso-PC) 14:0, lyso-PC 15:0, lyso-PC 18:0, lyso-PC 18:2, lyso-PC 20:3, lizofosfatydyloetanalaminy (lyso-PE) 18:1, lyso-PE 18:2 w grupie chorych z przewlekłą niewydolnością serca w porównaniu z grupą kontrolną. Deficyt intensywności fosfolipidów (PLs) był istotnie większy wśród chorych prezentujących bardziej nasilone objawy HF oraz w grupie chorych o niedokrwiennej etiologii HF. Ponadto większy niedobór zidentyfikowanych PLs (wyliczony w odniesieniu do średniej/mediany intensywności danego metabolitu w grupie kontrolnej) korelował z niższym stężeniem cholesterolu całkowitego, upośledzoną funkcją nerek, obniżoną tolerancją wysiłku, nasiloną wysiłkową odpowiedzią oddechową oraz parametrami związanymi z upośledzonym obwodowym tlenowym metabolizmem kwasów tłuszczowych. W regresji krokowej wstecznej przeprowadzonej w grupie chorych z przewlekłą HF wiek, intensywność acetylkarnityny i stężenie kwasu moczowego w surowicy były negatywnie powiązane z procentem niedoboru lyso-PC 14:0, 18:0, 18:2 i lyso-PE 18:1 podczas gdy intensywność karnityny w surowicy, czynność nerek, stężenie cholesterolu całkowitego, LDL i HDL prezentowały dodatni związek z procentem deficytu lyso-PC 14:0, 18:0, 20:3 i lyso-PE 18:1.

Zastosowanie niecelowanej metody metabolicznego „odcisku palca” umożliwiło wykazanie istotnych zmian w metabolizmie fosfolipidów wśród chorych z stabilną przewlekłą niewydolnością serca. Większy niedobór zidentyfikowanych fosfolipidów obserwowano u starszych pacjentów z bardziej zaawansowaną HF, większym upośledzeniem funkcji nerek, istotnie zaburzonym obwodowym metabolizmem tlenowym oraz większym nasileniem procesów katabolicznych. Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że zaburzenia metabolizmu fosfolipidów poprzez związek z wcześniej opisanymi zaburzeniami metabolicznymi związanymi z HF (obniżone stężenie cholesterolu, podwyższone stężenie kwasu moczowego, upośledzenie

funkcji nerek, zaburzenie obwodowego metabolizmu tlenowego kwasów tłuszczowych, wzmożony katabolizm) mogą odgrywać istotną rolę w patofizjologii HF. Potrzebne są dalsze badania, aby w pełni opisać dokładny patomechanizm (aktywowany układ odpornościowy, zaburzony metabolizm energetyczny, zmieniony metabolizm choliny, rola mikroflory jelitowej) odpowiedzialny za zaburzenia w zakresie metabolizmu PLs u pacjentów z przewlekłą HF.

