

РОЛЯ НА ВИТАМИНИТЕ ПРИ СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Антония Кишева^{1,4}, Таня Иванова^{1,4}, Йото Йотов^{1,4}, Миглена Николова², Яна Бочева^{3,4}, Весела Аврамова^{4,6}, Месут Рушид⁴, Даниела Ванкова², Севим Шефкет^{3,4}, Димитър Маринов⁵

¹Катедра „Кардиология и ревматология“, Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна

²Катедра „Биохимия, молекулна медицина и нутригеномика“,
Факултет по фармация, Медицински университет – Варна

³Катедра „Клинична лаборатория“, Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна

⁴УМБАЛ „Света Марина“ – Варна

⁵Катедра „Хигиена и епидемиология“, Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна

⁶Катедра „Пропедевтика на вътрешните работи“, Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна

THE ROLE OF VITAMINS IN HEART FAILURE

Antoniya Kisheva^{1,4}, Tanya Ivanova^{1,4}, Yoto Yotov^{1,4}, Miglena Nikolova², Yana Bocheva^{3,4}, Vesela Avramova^{4,6}, Mesut Rushid⁴, Daniela Vankova², Sevim Shefket^{3,4}, Dimitar Marinov⁵

¹Department of Cardiology and Rheumatology, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

²Department of Biochemistry, Molecular Medicine, and Nutrigenomics,
Faculty of Pharmacy, Medical University of Varna

³Department of Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, Medical University of Varna

⁴St. Marina University Hospital, Varna

⁵Department of Hygiene and Epidemiology, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

⁶Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Сърдечната недостатъчност е водеща причина за смъртност и заболяемост. Ролята на витамините е обект на интерес поради участието им като ключови кофактори в енергийната хомеостаза, в производството на ренин и в антиоксидантните системи. Дефицитът на витамини и микроелементи е широко разпространен при пациенти със сърдечна недостатъчност в целия спектър на фракцията на изтласкване. Най-често се наблюдава недостиг на витамин D и тиамин. В обзора са разгледани ефекти-

ABSTRACT

Heart failure is a leading cause of mortality and morbidity. The role of vitamins is of interest due to their involvement as key cofactors in energy homeostasis, renin production, and antioxidant systems. Deficiencies in vitamins and microelements are widespread among patients with heart failure across the entire spectrum of ejection fraction. Deficiencies in vitamin D and thiamine are most commonly observed. This review examines the effects of vitamin D, thiamine, vitamin A, and vitamin E on cardiac function and the benefits of supplementation.

те на витамин D, тиамин, витамин A и витамин E върху сърдечната функция и ползата от суплементацията.

Ключови думи: сърдечна недостатъчност, витамин D, витамин A, витамин E, тиамин

Keywords: heart failure, vitamin D, vitamin A, vitamin E, thiamine

Сърдечната недостатъчност (CH) е водеща причина за смъртност и заболяемост в световен мащаб, което налага необходимостта от цялостно разбиране на всички фактори, допринасящи за нейното развитие и лечение (1). Въпреки че фармакологичните и хирургичните интервенции са добре утвърдени, ролята на хранителния състав, и по-специално витамините, предизвиква все по-голям интерес за повлияване на хода на заболяването и изхода за пациентите. Те участват като ключови кофактори в енергийната хомеостаза, като повлияват метаболизма на въглехидратите и мастните киселини, калциевата хомеостаза, производството на ренин и антиоксидантните свойства (2). Дефицитът на витамини и микроелементи е широко разпространен при пациенти със CH в целия спектър на фракцията на изтласкване, като до 75% от тях имат ниски нива на витамин D, а над 20% имат недостатъчен прием на други есенциални микроелементи като витамин A, тиамин, витамин E, калций, магнезий, селен и йод (3). Дисбалансът във витамините може да окаже значително влияние върху патофизиологията и клиничното протичане на CH (4).

Въпреки потенциалното им значение конкретни диетични препоръки, освен режимите с ниско съдържание на холестерол и сол, рядко се обсъждат и предписват при пациенти със CH (5).

ЦЕЛ

Целта на обзора е да се разгледа ролята на витамините в развитието и протичането на сърдечната недостатъчност.

МЕТОДИ

За извършване на обзора са използвани публикации от научните бази данни PubMed и Google Scholar.

РЕЗУЛТАТИ

Роля на витамин D

Рецепторите за витамин D (вит. D) се експресират директно в миокарда. Ниските нива на вит. D са свързани с активирането на ренин-ан-

гиотензин-алдостероновата система, повишени възпалителни реакции посредством експресия на проинфламаторни цитокини и ендотелна дисфункция (6). Недостигът на витамина се свързва с по-висока смъртност в кохортите със CH, като пациентите с тежък дефицит ($<25,0$ nmol/L) показват значително по-висока смъртност в сравнение с тези с нива над $75,0$ nmol/L (6).

Ефектите от суплементация с вит D не са напълно изяснени. Метаанализ от 2023 г. на 10 рандомизирани контролирани проучвания, обхващащи 1099 пациенти, установява, че приемането на добавки с витамин D не води до статистически значимо подобрене във фракцията на изтласкване на лявата камера (средна разлика - MD=0,74, $p=0,41$) или във вътрешния диаметър на лявата камера в края на диастолата (MD=-0,59, $p=0,25$) (6). Въпреки това други обширни метаанализи (включващи до 18 проучвания) отчитат значителни положителни ефекти, включително средно подобрене на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF) от 3,18% и намаление на теледиастолния размер на лява камера (LVEDD) (7). Нивата на NT-pro BNP не показват статистически значима промяна след приемане на вит D (MD=-0,08, $p=0,34$), което сочи липса на пряко въздействие върху маркерите за миокарден стрес (6). Макар че някои проучвания, като проучването VINDICATE, са показали благоприятни ефекти върху LVEF и обратно развитие на ремоделирането при по-високи дози (4000 IU/ден), обобщените анализи не успяват да покажат значително намаляване на смъртността или подобрене в толерантността към физическо натоварване (8).

Доказано е, че приемането на добавки с витамин D подобрява качеството на живот, свързано със здравето, и намалява серумните нива на възпалителни медиатори като C-реактивния протеин и туморния некротичен фактор- α . Въпреки тези ефекти върху системното възпаление те не водят последователно до подобрене на клиничната сърдечна физиология или функционалния капацитет (9). Някои данни сочат, че подобренията в LVEF могат да бъдат по-изразени при пациенти, които не приемат едновременно добав-

ки с калций, тъй като прекомерните нива на калций могат потенциално да повлияят на сърдечната функция при СН (10).

Роля на тиамин

Дефицитът на тиамин е значително по-разпространен при пациенти със СН в сравнение с общата популация (11). Проучванията сочат, че честотата на дефицита при пациенти със СН варира от 3% до 91%, в зависимост от клиничния контекст и използвания метод за измерване. Тежката недостатъчност е свързана особено с напредналите стадии на заболяването. Например дефицит е налице при 49% от пациентите с LVEF <35% в сравнение с 24% при тези с по-висока фракция на изтласкване (12).

Няколко фактора допринасят за редукиранта на нивата на тиамин при кохортите със СН. Прилагането на високи дози бримкови диуретици е основен фактор за дефицита, тъй като тези лекарства увеличават екскрецията на тиамин с урината (13). Сърдечната кахексия и спланхниковата конгестия могат да доведат до лошо усвояване на микроелементите в червата. Освен това се оценява, че до 50% от пациентите със СН имат недостатъчен прием на поне един есенциален микроелемент, включително тиамин.

Тиаминът служи като критичен кофактор за ензимите в митохондриалната верига за пренос на електрони; неговата липса компрометира сърдечното митохондриално дишане и производството на АТФ, което влошава състоянието на „енергиен дефицит“ на сърцето при СН (14).

Клиничните проучвания, изследващи приема на тиамин, отчитат подобрения във функционалните показатели, въпреки че резултатите варират в зависимост от мащаба на проучването и изходния статус на дефицита. В едно рандомизирано проучване с пациенти на продължителна диуретична терапия тези, които са приемали 300 mg/ден тиамин в продължение на 28 дни, са показали 13,5% увеличение на LVEF в сравнение с контролната група (13). По подобен начин в едногодишно проучване с използване на коктейл от микроелементи (включващ тиамин, цинк и селен) е наблюдавано средно увеличение на LVEF от 26% на 31% (14).

Въпреки че добавките с тиамин са високо ефективни за коригиране на лабораторно потвърден дефицит, някои скорошни метаанализи предполагат, че прякото им терапевтично въздействие върху хроничната СН може да бъде ограничено при пациенти, които все още не страдат от дефицит (15). Независимо от това употребата им често се препоръчва за пациенти,

приемащи диуретици или спазващи ограничителни диети, за да се предотврати по-нататъшно влошаване на сърдечната функция (14).

Роля на витамин А

В клиничните наблюдения относно нивата на витамин А често се прави разграничение между циркулиращия ретинол и неговите активни метаболити. Обсервационните клинични проучвания като цяло не успяват да покажат статистически значима разлика в нивата на серумния ретинол между пациенти със СН и здрави контролни групи от същия пол. Следователно пациентите със СН обичайно не страдат от „дефицит на ретинол“ според стандартните показатели (16).

За разлика от ретинола ниските нива на активния метаболит на витамин А - транс ретиноевата киселина (ATRA), в кръвта са свързани с повишен риск от сърдечносъдови събития и смъртност от всички причини. Протеомни анализи на човешки сърца показват специфичен спад на резидентната сърдечна ATRA при прогресиране на СН (16).

Витамин А и неговите метаболити играят роля в поддържането на сърдечната структура и функция чрез специфични сигнални пътища. Доказано е, че липсата на рецептора за ретиноева киселина α в сърдечните тъкани води до диастолна дисфункция (16) (Yang et al., 2021). Както и други микроелементи като селен и цинк, витамин А се смята за част от основния „пакет“, необходим за нормалния сърдечен метаболизъм и запазване на енергийната хомеостаза (14,3).

Данните относно интервенциите, свързани с витамин А при СН, са изключително ограничени. Според последните систематични обзори няма рандомизирани интервенционни проучвания, които конкретно да са оценявали въздействието на добавките само с витамин А или ATRA върху изходите при СН (16). Макар че добавките с множество микроелементи (които често включват витамин А) са показали потенциал за подобряване на LVEF и качеството на живот при някои кохорти от възрастни хора, конкретният терапевтичен принос на витамин А остава неизяснен (17).

Роля на витамин Е

Витамин Е (предимно под формата на α -токоферол) е мастноразтворим антиоксидант, който стабилизира липидните пероксилни радикали и прекъсва верижните реакции на липидната пероксидация в клетъчните мембрани (18). Макар че животински модели на СН са показали, че добавките с витамин Е могат да окажат терапевтичен ефект, клиничното им приложение при хора

е до голяма степен противоречиво (19). В среди с вече съществуващ висок оксидативен стрес α -токоферолът може парадоксално да действа като прооксидант, което може да потисне, вместо да подпомогне миокардната функция (13).

Мащабни рандомизирани контролирани проучвания са породили сериозни опасения относно безопасността на приема на високи дози витамин Е. В HOPE и HOPE-TOO пациентите без СН в началото на проучването, които са били рандомизирани в група, приемаща 400 IU витамин Е дневно, са имали 13% по-висок риск от възникване на СН и 21% по-висок риск от хоспитализация поради СН в сравнение с плацебо групата. В проучването GISSI-Prevenzione при пациенти след миокарден инфаркт с установена левокамерна дисфункция (LVEF < 50%) лечението с витамин Е е било свързано със статистически значимо 50% увеличение на риска от развитие на симптоматична СН ($p=0,034$) (20).

Проспективни обсервационни данни при мъже на възраст 60–79 години сочат, че високият прием на витамин Е с храната може да бъде свързан с повишен риск от СН, въпреки че основната биологична причина остава неясна (13).

Ефектът от витамин Е може да варира значително в зависимост от вида на СН. Повечето клинични данни сочат, че при пациенти със систолна дисфункция или няма полза от приема, или съществува повишен риск от обостряне на заболяването (19).

Данните от проучването Women's Health Study, включващо прием на 600 IU витамин Е на всеки два дни, не показват повишен риск от систолна СН. Освен това предварително определен подгрупов анализ посочва потенциално 40% намаление на риска от развитие на HFpEF, което предполага, че клиничното въздействие на витамин Е може да е специфично за фенотипа (20).

Въпреки способността си в кратък срок да намалява биомаркерите на оксидативния стрес при пациенти със СН, дългосрочното добавяне на витамин Е не е показало забележим положителен ефект върху първичните сърдечносъдови събития или клиничните симптоми (1). Освен това в сравнение с други естествени антиоксиданти като коензим Q10, витамин Е изглежда по-малко ефективен при инхибирането на окислението на липопротеините с ниска плътност в условията на СН (14). Настоящите научни ръководства, като например тези на Американската кардиологична асоциация, не препоръчват употребата на високи дози витамин Е (≥ 400 IU/ден) при лечението на СН поради потенциалния риск от вреда (20).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ролята на витамините при СН остава сложно клинично предизвикателство. Приемът на добавки с тиамин и витамин D може да доведе до функционални ползи, особено при пациенти с доказан дефицит или такива, които приемат диуретици. Употребата на витамин Е трябва да се избягва поради документирания риск от влошаване на симптомите и хоспитализации за СН. Активният метаболит на витамин А - АТРА, може да има по-голяма прогностична стойност от стандартното мониториране на ретинола.

Очаква се в бъдеще да бъдат натрупани нови данни за ползата от изследването и суплементацията с витамини при СН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sciatti E, Lombardi C, Ravera A, Vizzardelli E, Bonadei I, Carubelli V, et al. Nutritional deficiency in patients with heart failure. *Nutrients*. 2016;8(7):442. doi:10.3390/nu8070442
2. Abu-Sawwa R, Dunbar SB, Quyyumi AA, Sattler ELP. Nutrition intervention in heart failure: should consumption of the DASH eating pattern be recommended to improve outcomes? *Heart Fail Rev*. 2019;24(4):565–573. doi:10.1007/s10741-019-09774-0
3. Cascino T, Hummel S. Nutrient deficiencies in heart failure: a micro problem with macro effects? *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e010447. doi:10.1161/JAHA.118.010447
4. Al-Mubarak A, van der Meer P, Bömer N. Selenium, selenoproteins, and heart failure: current knowledge and future perspective. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18:122–131. doi:10.1007/s11897-021-00510-7
5. Girerd N. Is the correction of micronutrient deficiencies the next step in heart failure management? *J Intern Med*. 2022;291(6):710–712. doi:10.1111/joim.13463
6. Chen X, Zhao W, Zhao Y, Ma J, Bu H, Zhao Y. Vitamin D on cardiac function in heart failure: a systematic review and meta-analysis of 10 RCTs. *Rev Cardiovasc Med*. 2023;24(11):325. doi:10.31083/j.rcm2411325
7. Tang Q, Liu L, Liu L, Chen M. Effects of vitamin D supplementation on patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *Nutr Clin Metab*. 2024;38(3):168–178.
8. Gruson D, Pouleur A, Makris K, Chrysoshoou C. Systematic vitamin D supplementation and monitoring: improving outcomes in heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2017;19(5):686–687. doi:10.1002/ehf.801
9. Rodríguez AJ, Mousa A, Ebeling PR, Scott D, de Courten B. Effects of vitamin D

- supplementation on inflammatory markers in heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2018;8(1):1169. doi:10.1038/s41598-017-18938-8
10. Wang T, Liu Z, Fu J, Min Z. Meta-analysis of vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure. *Scand Cardiovasc J*. 2019;53(3):110–116. doi:10.1080/14017431.2019.1612084
11. Kattoor AJ, Goel A, Mehta JL. Thiamine therapy for heart failure: a promise or fiction? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018;32(4):313–317. doi:10.1007/s10557-018-6810-4
12. Wooley JA. Characteristics of thiamin and its relevance to the management of heart failure. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5): 487–493
13. Cicero AFG, Colletti A, von Haehling S, Vinereanu D, Bielecka-Dąbrowa A, Sahebkar A, et al. Nutraceutical support in heart failure: a position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Nutr Res Rev*. 2020;33(1):155–179. doi:10.1017/S0954422420000049
14. Bömer N, Pávez M, Beverborg NG, Cleland JGF, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Micronutrient deficiencies in heart failure: mitochondrial dysfunction as a common pathophysiological mechanism. *J Intern Med*. 2022;291(6):713–731. doi:10.1111/joim.13456
15. He S, Wang S, Xu T, Wang S, Qi M, Chen Q, et al. Role of thiamine supplementation in the treatment of chronic heart failure: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol*. 2024;47(7). doi:10.1002/clc.24199
16. Yang N, Parker LE, Yu J, Jones JW, Liu T, Papanicolaou KN, et al. Cardiac retinoic acid levels decline in heart failure. *JCI Insight*. 2021;6(8):e137593. doi:10.1172/jci.insight.137593
17. Witte KK, Nikitin NP, Parker AC, von Haehling S, Volk H, Anker SD, et al. The effect of micronutrient supplementation on quality of life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2238–2244. doi:10.1093/eurheartj/ehi442
18. Peoples JN, Saraf A, Ghazal N, Pham TT, Kwong JQ. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Exp Mol Med*. 2019;51(12):1–13. doi:10.1038/s12276-019-0355-7
19. Sawyer DB. Oxidative stress in heart failure: what are we missing? *Am J Med Sci*. 2011;342(2):120–124. doi:10.1097/MAJ.0b013e3182249fcd
20. Chow SL, Bozkurt B, Baker WL, Bleske BE, Breathett K, Fonarow GC, et al. Complementary and alternative medicines in the management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;147(2). doi:10.1161/CIR.0000000000001110

Адрес за кореспонденция:

Антония Кишева
Факултет по медицина
ул. „Марин Дринов“ 55
Варна, 9000
e-mail: tony_kisheva@yahoo.com