

# Znaczenie suplementacji witaminami z grupy B u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego

The importance of B vitamins' supplementation in patients with cardiovascular diseases

lek. Maria Zaborska-Dworak, dr hab. n. med. Piotr Jędrusik

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong

## WSTĘP

Według badań ankietowych aż 72% Polaków deklaruje, że przyjmuje suplementy diety, ale mniej niż 1/5 z nich konsultuje swoje wybory z lekarzem lub farmaceutą. Ponad połowa stosujących suplementy kieruje się chęcią wzmocnienia organizmu [1].

Niniejszy artykuł ma na celu przegląd badań klinicznych oraz stanowisk towarzystw naukowych i organizacji dotyczących stosowania preparatów witamin z grupy B w kardiologii. Skoncentrowano się na chorobach układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular diseases*), rozumianych zasadniczo jako choroba niedokrwienności serca (choroba wieńcowa), udar mózgu oraz zgony z tych przyczyn, ale uwzględniono również inne zagadnienia ważne dla kardiologów, takie jak: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, *venous thromboembolism*), ogólnomedyczne przyczyny niedoboru witamin oraz wskazania do suplementacji nimi.

Z perspektywy kardiologicznej największe znaczenie mają: kwas foliowy, witamina B<sub>6</sub> i witamina B<sub>12</sub>, a także

związana z tymi witaminami rola homocysteiny. Pokróćce omówiono też witaminy B<sub>1</sub> i B<sub>3</sub>. Oddzielnie przedstawiono również dowody i zalecenia dotyczące preparatów multiwitaminowych.

## WITAMINA B<sub>1</sub>/TIAMINA

W krajach rozwiniętych niedobór witaminy B<sub>1</sub> praktycznie nie występuje u zdrowych osób stosujących odpowiednio zbilansowaną dietę. Może się on pojawiać głównie u osób nadużywających alkoholu, wywołując zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne, takie jak encefalopatia Wernickego i psychoza Korsakowa. Klasyczna postać kliniczna niedoboru witaminy B<sub>1</sub>, beri-beri, wciąż występuje w Afryce subsaharyjskiej.

Niedobór witaminy B<sub>1</sub> może również wystąpić w przypadku zaburzeń wchłaniania w przewodzie pokarmowym (np. przewlekłe biegunki, pacjenci po operacji bariatrycznej), a także u osób w podeszłym wieku stosujących mało zróżnicowaną dietę. Zapotrzebowanie zwiększa się także w okresie ciąży i laktacji.

Donoszono o różnego stopnia niedoborze witaminy B<sub>1</sub> podczas długotrwałego stosowania dużych dawek diuretyków, zwłaszcza furosemidu w leczeniu niewydolności serca [2], zalecając rozważenie suplementacji u takich pacjentów.

## WITAMINA B<sub>3</sub>/NIACYNA, KWAS NIKOTYNOWY

Podobnie jak w przypadku witaminy B<sub>1</sub> niedobór witaminy B<sub>3</sub> praktycznie nie występuje u zdrowych osób stosujących odpowiednio zbilansowaną dietę. Niedobór może się pojawiać u osób nadużywających alkoholu, stosujących leki przeciwgruźlicze (izoniazyd), w przypadku zaburzeń wchłaniania w przewodzie pokarmowym, u pacjentów z rakowiakiem, a także w populacjach krajów rozwijających się. Jawny klinicznie niedobór witaminy B<sub>3</sub> to pelagra.

Niacyna w dużych dawkach (1–3 g/24 h) była stosowana jako lek hipolipemizujący (zwiększa stężenie cholesterolu HDL, zmniejsza stężenie cholesterolu LDL i triglicerydów). Stosowanie tego leku wiąże się jednak z istotnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: zaczerwienienie skóry, uszkodzenie wątroby, niekorzystny wpływ na tolerancję glukozy. W dużych kontrolowanych badaniach klinicznych (RCT, *randomized controlled trials*) w prewencji wtórnej nie stwierdzono jednak korzyści klinicznych z leczenia pomimo oczekiwanych zmian parametrów lipidowych [3–5]. Obecnie nie zaleca się/nie stosuje się niacyny w leczeniu hiperlipidemii.

## HOMOCYSTEINA

Homocysteina jest aminokwasem będącym pośrednim produktem w procesie przekształcania metioniny w cysteinę. Znaczenie homocysteiny w kontekście roli suplementacji witaminami z grupy B i jej wpływu na ryzyko CVD wynika z tego, że witaminy z grupy B (kwas foliowy, witamina B<sub>6</sub> i witamina B<sub>12</sub>) uczestniczą w metabolizmie homocysteiny, a ich niedobory mogą prowadzić do wzrostu jej stężenia. Skrajnym przykładem znacznego wzrostu stężenia homocysteiny we krwi i w moczu jest homocystynuria, rzadka choroba genetyczna dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Przejawy kliniczne

homocystynurii obejmują m.in. powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz nasiloną przedwczesną miażdżycę. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że homocysteina ma właściwości aterogenne i prozakrzepowe, co wskazuje na możliwy mechanizm obserwowanego związku z powikłaniami naczyniowymi.

Mniejszy wzrost stężenia homocysteiny we krwi występuje o wiele częściej, ponieważ dotyczy 5–7% populacji. Ta umiarkowana hiperhomocysteinemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka miażdżycowej choroby naczyń oraz VTE, tj. zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej.

Najczęstszą genetycznie uwarunkowaną przyczyną wzrostu stężenia homocysteiny jest termolabilny wariant enzymu metabolizującego homocysteinę, reduktazy metylenotetrahydrofolianu (*MTHFR*, *methylenetetrahydrofolate reductase*), który charakteryzuje się zmniejszoną aktywnością enzymatyczną. Odpowiedzialny za to wariant T genu *MTHFR* występuje często (w Stanach Zjednoczonych postać heterozygotyczna dotyka ok. 30% populacji, a postać homozygotyczna – 10% populacji). Homozygotyczne nosicielstwo termolabilnego wariantu *MTHFR* (genotyp TT) jest stosunkowo częstą przyczyną zwiększonego stężenia homocysteiny we krwi, często w połączeniu z małym stężeniem witamin z grupy B.

W badaniach populacyjnych wykazano odwrotną zależność między stężeniem homocysteiny we krwi a stężeniem kwasu foliowego, witaminy B<sub>12</sub> oraz witaminy B<sub>6</sub>, a także zmniejszenie stężenia homocysteiny w populacji oraz odsetka osób ze zwiększonym stężeniem homocysteiny po wprowadzeniu w Stanach Zjednoczonych powszechnego wzbogacania produktów zbożowych w kwas foliowy.

Inne przyczyny zwiększonego stężenia homocysteiny to m.in.: przewlekła choroba nerek, stosowanie niektórych leków (fibratów, kwasu nikotynowego, metforminy, metotreksatu) oraz palenie tytoniu.

Zwiększone stężenie homocysteiny we krwi wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CVD. W metaanalizie 12 badań

prospektywnych stężenie homocysteiny mniejsze o 25% (ok. 3  $\mu\text{mol/l}$ ) wiązało się z o 11% mniejszym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca oraz o 19% mniejszym ryzykiem udaru mózgu [6], a w innej metaanalizie każdy wzrost stężenia homocysteiny o 5  $\mu\text{mol/l}$  wiązał się z o 20% większym ryzykiem choroby wieńcowej po uwzględnieniu wpływu innych czynników ryzyka choroby wieńcowej [7].

W niektórych, ale nie wszystkich badaniach stwierdzono również związek zwiększonego stężenia homocysteiny z występowaniem VTE [8, 9], ale w części nowszych badań związek zwiększonego stężenia homocysteiny z VTE jednak zniknął po uwzględnieniu wpływu takich czynników jak wskaźnik masy ciała i palenie tytoniu [10].

Skorygowanie nieodpowiedniego spożycia kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> powoduje u większości osób zmniejszenie stężenia homocysteiny. Taki efekt wykazano również dla diety o dużej zawartości owoców, warzyw i ubogotłuszczowych produktów mlecznych oraz małej zawartości tłuszczów, w tym tłuszczów nasyconych (dieta DASH) [11].

Interwencją farmakologiczną, która może spowodować zmniejszenie stężenia homocysteiny, jest suplementacja kwasem foliowym, witaminą B<sub>6</sub> i witaminą B<sub>12</sub>. W licznych RCT, w których oceniano tę interwencję, uzyskano jednak generalnie negatywne wyniki, jeżeli chodzi o redukcję ryzyka CVD. Przeprowadzono również wiele metaanaliz tych RCT, które potwierdziły, że suplementacja tymi witaminami nie zapobiega CVD.

W najnowszej metaanalizie [12] uzyskano dane wskazujące na możliwy korzystny wpływ suplementacji kwasem foliowym, witaminą B<sub>6</sub> i witaminą B<sub>12</sub> na ryzyko udaru mózgu. Podobnie jak we wcześniejszych metaanalizach nie stwierdzono wpływu na ryzyko zawału serca ani na umieralność ogólną.

W RCT nie wykazano też, aby zmniejszenie stężenia homocysteiny powodowało zmniejszenie częstości występowania VTE. Najlepszych danych dostarczyła RCT obejmująca 701 pacjentów po pierwszym epizodzie VTE,

u których suplementacja witaminą z grupy B (5 mg kwasu foliowego, 50 mg witaminy B<sub>6</sub> oraz 0,4 mg witaminy B<sub>12</sub>) nie wiązała się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania nawrotów VTE [13].

Proponowano różne wytłumaczenia negatywnych wyników RCT, w których nie wykazano redukcji ryzyka CVD pomimo zmniejszenia stężenia homocysteiny poprzez przyjmowanie witamin z grupy B. Wiele badań przeprowadzono w krajach, w których stosuje się powszechne wzbogacanie żywności w kwas foliowy, co spowodowało zasadnicze zmniejszenie występowania niedoboru (małego stężenia) kwasu foliowego i mogło osłabić efekty dodatkowej suplementacji kwasem foliowym.

W większości badań uczestnicy nie musieli mieć zwiększonego stężenia homocysteiny na początku obserwacji (natomiast, jak wspomniano wcześniej, uzyskano dane wskazujące, że efekty suplementacji witaminami z grupy B mogą być większe w przypadku większego początkowego stężenia homocysteiny oraz jego większego zmniejszenia w wyniku interwencji). Podobnie, z badań nie wyłączano osób z prawidłowym stężeniem kwasu foliowego (a więc bez jego niedoboru) na początku obserwacji.

Postulowano również, że w warunkach powszechnego wzbogacania żywności w kwas foliowy główną rolę może odgrywać suplementacja witaminą B<sub>12</sub>, ale w badaniach, w których stosowano relatywnie duże dawki witaminy B<sub>12</sub> (1 mg) także nie wykazano zmniejszenia ryzyka CVD.

Badania mogły mieć niewystarczającą moc statystyczną do wykrycia stosunkowo niewielkiego efektu suplementacji (zbyt krótki czas obserwacji, zbyt mała liczba odnotowanych incydentów sercowo-naczyniowych), zwłaszcza w badaniach dotyczących prewencji wtórnej, których uczestnicy otrzymywali również inne leki skutecznie zmniejszające ryzyko sercowo-naczyniowe (statyny, kwas acetylosalicylowy, leki hipotensyjne itd.), co utrudnia wykrycie dodatkowego efektu suplementacji witaminami z grupy B.

Postuluje się również wytłumaczenia na poziomie komórkowym, takie jak brak korelacji między wewnątrz-

komórkowym statusem homocysteiny a jej stężeniem we krwi, a także aktywacja niekorzystnych szlaków metabolicznych (metylacja) przez kwas foliowy, prowadząca do dysfunkcji śródbłonna i ekspresji genów o działaniu proaterogennym.

## WITAMINA B<sub>6</sub>

Niedobór witaminy B<sub>6</sub> może występować u osób w podeszłym wieku, nadużywających alkoholu, u kobiet z cukrzycą typu 1, w przewlekłych chorobach zapalnych, a także u pacjentów dializowanych. Niektóre leki zmniejszają stężenie witaminy B<sub>6</sub>, tworząc z nią nieaktywne połączenia (m.in. izoniazyd, cykloseryna i penicylamina). Jawny klinicznie zespół niedoboru witaminy B<sub>6</sub> występuje rzadko, nawet w krajach rozwijających się.

Niedobór witaminy B<sub>6</sub> jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi miażdżycy i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CVD. Za główny mechanizm uważa się to, że niedobór witaminy B<sub>6</sub> stanowi jeden z czynników prowadzących do wzrostu stężenia homocysteiny. Duże stężenie homocysteiny jest związane ze zwiększonym ryzykiem CVD, a suplementacja kwasem foliowym, witaminą B<sub>6</sub> i witaminą B<sub>12</sub> może spowodować zmniejszenie stężenia homocysteiny.

Niektóre badania obserwacyjne wskazują, że małe stężenie witaminy B<sub>6</sub> było niezależnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [14], również jako niezależny czynnik obok dużego stężenia homocysteiny [15–17], co wskazuje na możliwość niezależnych działań witaminy B<sub>6</sub> w układzie naczyniowym (np. wykazano poprawę czynności śródbłonna w mechanizmie niezależnym od homocysteiny [18]). Natomiast same stężenia kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> zasadniczo nie okazywały się niezależnymi czynnikami ryzyka, a w niektórych badaniach małe stężenie kwasu foliowego lub witaminy B<sub>12</sub> wykazywało związek z miażdżycą lub incydentami naczyniowymi na podłożu miażdżycy, który był jednak przynajmniej częściowo tłumaczony przez wzrost stężenia homocysteiny [16, 19].

Interwencję polegającą na podawaniu samej witaminy B<sub>6</sub> oceniono w jednym z ramion przedwcześnie przerwane-

go badania WENBIT, nie wykazując wpływu na występowanie CVD ani umieralność ogólną, natomiast w pozostających dużych RCT z oceną klinicznych punktów końcowych suplementację witaminą B<sub>6</sub> oceniano w połączeniu z suplementacją kwasem foliowym i witaminą B<sub>12</sub>.

## WITAMINA B<sub>9</sub>/KWAS FOLIOWY

Stosowanie kwasu foliowego może dotyczyć zarówno osób z jawnym klinicznie niedoborem, jak i tych bez niedoboru, w celu zapobiegania różnym chorobom, takim jak CVD (w prewencji pierwotnej i wtórnej), nowotwory i inne.

Oczywistym wskazaniem do suplementacji kwasem foliowym jest jego niedobór. Przyczyn niedoboru może być wiele – od niedostatecznego spożycia, przez nieprawidłowe wchłanianie w przewodzie pokarmowym, do zwiększonego zapotrzebowania (kobiety w ciąży i karmiące, przewlekłe niedokrwistości hemolityczne, hemodializy). Na szczególne podkreślenie zasługują jatrogenne przyczyny niedoboru związane ze stosowaniem takich leków, jak: metotreksat, sulfasalazyna, triamteren, niektóre antybiotyki (trimetoprim, pirymetamina) czy leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, kwas walproinowy, karbamazepina).

Możliwy jest jednoczesny niedobór kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> (np. po operacji bariatrycznej, w przypadku innych zaburzeń wchłaniania w przewodzie pokarmowym, bardzo ograniczających diet, a także u osób w podeszłym wieku).

Niedobór kwasu foliowego wpływa na zwiększenie stężenia homocysteiny, które z kolei wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Mimo że suplementacja kwasem foliowym obniża stężenie homocysteiny, w dużych badaniach klinicznych nie zaobserwowano zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Uzyskano natomiast dane wskazujące na możliwy korzystny wpływ suplementacji kwasem foliowym, witaminą B<sub>6</sub> i witaminą B<sub>12</sub> na ryzyko udaru mózgu, głównie w prewencji wtórnej lub u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ale dotychczasowa interpretacja tych wyników jest raczej ostrożna.

Ponadto duże spożycie folianów (w porównaniu z niedostatecznym spożyciem, a nie prawidłowym) może zmniejszać ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego. W analizie danych z dwóch prospektywnie ocenianych kohort badania *Nurses' Health Study* stwierdzono, że w porównaniu z kobietami spożywającymi mniej niż 200 µg folianów dziennie (RDA wynosi 400 µg/24 h) ryzyko wystąpienia nadciśnienia było zmniejszone u młodszych kobiet (w wieku 27–44 lat) spożywających ponad 1000 µg folianów dziennie, z mniejszym efektem u starszych kobiet [20]. Według oceniających te wyniki autorów amerykańskich nie są to wystarczające dowody, aby zalecać suplementację kwasem foliowym w celu zmniejszenia ryzyka nadciśnienia tętniczego. Wydaje się, że może to częściowo wynikać z tego, że w Stanach Zjednoczonych rutynowo stosuje się wzbogacanie produktów zbożowych w kwas foliowy, a więc w przypadku prawidłowo zbilansowanej diety małe spożycie kwasu foliowego jest rzadkie. Również w wytycznych dotyczących nadciśnienia tętniczego nie rekomenduje się suplementacji kwasem foliowym jako interwencji zmniejszającej ryzyko nadciśnienia, ale jednocześnie wszystkim – zarówno osobom zdrowym, jak i pacjentom z nadciśnieniem – zaleca się dietę z odpowiednią podażą warzyw i owoców, która zasadniczo powinna zapewniać właściwe spożycie folianów.

Oceniano stosowanie kwasu foliowego w celu prewencji różnych chorób. Jedyną dowiedzioną naukowo korzyścią z suplementacji jest prewencja wad cewy nerwowej u płodów uzyskana przez suplementację folianami przez kobiety ciężarne.

Dane eksperymentalne i obserwacyjne świadczą o tym, że odpowiednie spożycie kwasu foliowego może zapobiegać nowotworom, ale w RCT nie potwierdzono takich korzyści z suplementacji kwasem foliowym, a nawet uzyskano dane wskazujące na możliwy wzrost ryzyka nowotworów podczas suplementacji kwasem foliowym i witaminą B<sub>12</sub> [21, 22]. W metaanalizie 13 RCT (n = 49 621) dotyczących suplementacji kwasem foliowym (10 badań dotyczących prewencji CVD, 3 badania u pacjentów z gruczolakami jelita grubego, średnio 5,2 roku obserwacji) nie stwierdzono jednak wpływu na łączne ryzyko nowotworów, a także oddzielnie oceniane ryzyko raka płu-

ca i raka prostaty [23]. Dane te nie dotyczą bezpośrednio CVD, ale są istotne, ponieważ w sytuacji, kiedy nie ma jednoznacznie dowiedzionych korzyści z suplementacji kwasem foliowym w celu prewencji CVD, każdy sygnał wskazujący na ryzyko, jakim jest w tym przypadku możliwy wzrost ryzyka nowotworu, może przemawiać przeciwko suplementacji kwasem foliowym.

### WITAMINA B<sub>12</sub>/KOBALAMINA

Jest wiele przyczyn niedoboru witaminy B<sub>12</sub>. Mogą do niego prowadzić stany powodujące zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym (zmiany zapalne błony śluzowej, operacje bariatryczne, stosowanie niektórych leków lub choroba Addisona-Biermera), jak również niedostateczne spożycie z pożywieniem. Ważnym powodem jest także wieloletnie leczenie metforminą. Zmniejszone wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> stanowi częste działanie niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem metforminy, może występować nawet u 30% pacjentów [24, 25]. Mechanizm zmniejszenia wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> pod wpływem metforminy jest związany ze zmianami homeostazy wapnia; suplementacja wapniem odwraca ten efekt [26]. Ta kwestia jest istotna dla kardiologów ze względu na częste współistnienie cukrzycy i CVD. Metformina to lek pierwszego rzutu i jeden z leków preferowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 ze względu na co najmniej neutralny wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe. Ponadto wskazania do stosowania metforminy uległy ostatnio rozszerzeniu o grupę pacjentów ze stanem przedcukrzycowym, co znacznie zwiększa potencjalną pulę chorych, w tym również ze współistniejącymi CVD. Niedobór witaminy B<sub>12</sub> może być istotną przyczyną hiperhomocysteinemii, zwłaszcza u osób starszych.

### PREPARATY MULTIWITAMINOWE

Suplementację za pomocą preparatów multiwitaminowych należy rozważać u osób zagrożonych niedoborami witamin (np. w przypadku nadużywania alkoholu, niedostatecznej jakości diety z małym spożyciem owoców i warzyw, zaburzeń wchłaniania w przewodzie pokarmowym, diety wegańskiej, przebytej operacji bariatrycznej, hemodializy, żywienia pozajelitowego). Uzasadnieniem

stosowania preparatów multiwitaminowych mogłoby też być to, że efekty zdrowotne wynikające z ich przyjmowania mogłyby być większe niż suma działania poszczególnych składowych witamin, jeżeli występuje interakcja między działaniem różnych witamin. Przykładem jest łączny wpływ kombinacji kwasu foliowego, witaminy B<sub>6</sub> i witaminy B<sub>12</sub> na metabolizm homocysteiny. Nie potwierdzono jednak, aby taka skojarzona suplementacja, prowadząca do zmniejszenia stężenia homocysteiny, powodowała zmniejszenie ryzyka CVD lub umieralności ogólnej.

Jeżeli nie ma szczególnych wskazań, zasadniczo nie zaleca się suplementacji preparatami multiwitaminowymi w celu pierwotnej prewencji chorób przewlekłych, w tym CVD, u osób stosujących odpowiednio zbilansowaną, zdrową dietę, ponieważ nie ma wystarczających dowodów na korzyści ze stosowania takich preparatów u większości osób.

Przeprowadzono wiele RCT i przeglądów systematycznych, w których oceniano wpływ poszczególnych witamin oraz ich kombinacji na różne choroby, w tym nowotwory, CVD, choroby oczu, a także umieralność ogólną.

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w 2013 r. dla *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF), obejmującym RCT w analizie skuteczności leczenia oraz RCT i badania obserwacyjne w analizie bezpieczeństwa terapii, stwierdzono, że dostępne są jedynie ograniczone dowody przemawiające za korzyściami ze stosowania witamin w celu zapobiegania nowotworom lub CVD [27]. Przegląd ten obejmował dwie duże RCT, w których oceniano suplementację za pomocą preparatu multiwitaminowego, a metaanaliza tych badań wykazała graniczne zmniejszenie ryzyka nowotworów (RR 0,94; 95% CI 0,89–1,00; efekt u mężczyzn: RR 0,93; 95% CI 0,87–0,99) oraz brak wpływu na CVD (RR 1,02; 95% CI 0,94–1,10). Suplementacja za pomocą preparatu multiwitaminowego nie spowodowała również zmniejszenia umieralności ogólnej (RR 0,95; 95% CI 0,89–1,01).

W najnowszych zaleceniach USPSTF, z 2014 r., stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów przema-

wiających za tym, aby zalecać bądź odradzać stosowanie preparatów multiwitaminowych lub preparatów pojedynczych witamin w celu zapobiegania CVD lub nowotworom, z wyjątkiem  $\beta$ -karotenu i witaminy E, których stosowanie w celu zapobiegania tym chorobom odradza się ze względu na dowody szkodliwości [28]. Również we wcześniejszym stanowisku amerykańskich Narodowych Instytutów Zdrowia [29] stwierdzono, że nie ma wystarczających dowodów na to, aby opowiedzieć się za stosowaniem preparatów multiwitaminowych w celu zapobiegania chorobom przewlekłym bądź przeciwko temu. Ponieważ jednak w Stanach Zjednoczonych i innych krajach preparaty multiwitaminowe są bardzo popularne, a odsetek Amerykanów stosujących je zwiększył się z 30% w latach 1988–1994 do 39% w latach 2003–2006, niektórzy eksperci opowiadają się bardziej stanowczo przeciwko rutynowemu stosowaniu preparatów multiwitaminowych i innych suplementów diety [30].

Podsumowując, zasadniczo nie zaleca się suplementacji za pomocą preparatów multiwitaminowych w celu pierwotnej prewencji CVD u zdrowych osób stosujących odpowiednio zbilansowaną, zdrową dietę, ponieważ nie ma wystarczających dowodów na korzyści ze stosowania takich preparatów u większości osób. Suplementację preparatami multiwitaminowymi należy rozważać u osób z grupy ryzyka, które są zagrożone niedoborami witamin.

## WYTYCZNE TOWARZYSTW NAUKOWYCH

W wytycznych kardiologicznych towarzystw naukowych generalnie nie zaleca się suplementacji witaminami z grupy B w celu zapobiegania CVD. Ani w najnowszych wytycznych ACC/AHA z 2019 r. dotyczących pierwotnej prewencji CVD [31], ani we wcześniejszych wytycznych ACC/AHA z 2013 r. dotyczących modyfikacji stylu życia w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [32] w częściach na temat żywienia nie ma żadnych zaleceń odnoszących się do suplementacji witaminami.

W wytycznych ESC z 2016 r. dotyczących prewencji CVD odnotowano jedynie, iż w próbach klinicznych nie wykazano korzyści ze stosowania witamin z grupy B (B<sub>6</sub>, kwasu foliowego i B<sub>12</sub>) [33].

## PODSUMOWANIE

Uznane wskazania do stosowania kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> obejmują leczenie udokumentowanych niedoborów oraz prewencję niedoborów w grupach ryzyka, a w przypadku kwasu foliowego także profilaktyczną suplementację nim u kobiet w wieku rozrodczym w celu zapobiegania wadom cewy nerwowej u płodów.

U pacjentów kardiologicznych lub będących skądinąd przedmiotem zainteresowania kardiologów mogą występować niedobory poszczególnych witamin w określonych sytuacjach klinicznych, np. niedobór witaminy B<sub>1</sub> podczas długotrwałego stosowania dużych dawek furosemidu w leczeniu niewydolności serca albo zmniejszone wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> podczas długotrwałego stosowania metforminy w leczeniu cukrzycy bądź stanu przedcukrzycowego.

Suplementację za pomocą preparatów multiwitaminowych należy rozważać u osób z grup ryzyka zagrożonych niedoborami witamin (np. w przypadku nadużywania alkoholu, niedostatecznej jakości diety z małym spożyciem owoców i warzyw, zaburzeń wchłaniania w przewodzie pokarmowym, diety wegańskiej, przebytej operacji bariatrycznej, hemodializy, żywienia pozajelitowego).

Zasadniczo nie zaleca się suplementacji za pomocą preparatów multiwitaminowych w celu pierwotnej prewencji CVD u zdrowych osób stosujących odpowiednio zbilansowaną, zdrową dietę, ponieważ nie ma wystarczających dowodów dotyczących korzyści ze stosowania takich preparatów u większości osób.

Niedobory kwasu foliowego, witaminy B<sub>6</sub> i witaminy B<sub>12</sub> mogą prowadzić do wzrostu stężenia homocysteiny. Duże stężenie homocysteiny wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CVD, a suplementacja kwasem foliowym, witaminą B<sub>6</sub> i witaminą B<sub>12</sub> może spowodować zmniejsze-

nie stężenia homocysteiny. W licznych RCT, w których oceniano tę interwencję, uzyskano jednak zasadniczo negatywne wyniki, jeżeli chodzi o redukcję ryzyka CVD, a metaanalizy tych RCT potwierdziły, że suplementacja wymienionymi witaminami nie zapobiega CVD ani nie zmniejsza umieralności ogólnej, z możliwym wyjątkiem słabego korzystnego wpływu na występowanie udarów mózgu.

Uzyskano pewne dane wskazujące, że interwencje zmniejszające stężenie homocysteiny (suplementacja samym kwasem foliowym lub kwasem foliowym, witaminą B<sub>6</sub> i witaminą B<sub>12</sub>) mogą zmniejszać ryzyko udaru mózgu, głównie w prewencji wtórnej bądź u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, ale dotychczasowa interpretacja tych wyników jest bardzo ostrożna, przede wszystkim dlatego, że nie jest jasne, czy pomimo stwierdzonej istotności statystycznej efekt ten należy uznać za rzeczywiście istotny klinicznie, a ponadto obserwowana redukcja ryzyka dotyczy tylko udaru mózgu, a nie występowania zawału serca czy umieralności ogólnej.

### Wkład autorów/Authors' contributions:

P. Jędrusik: przegląd piśmiennictwa i wybór danych uwzględnionych w pracy, ostateczna redakcja tekstu; M. Zaborska-Dworak: przygotowanie pierwszej wersji manuskryptu, ostateczna redakcja tekstu.

### Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

### Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

### Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helseńskiej, dyrektywami UE oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

**Ilek. Maria Zaborska, dr hab. n. med. Piotr Jędrusik**

Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A  
e-mail: maria.zaborska@uckwum.pl

## STRESZCZENIE

Według badań 72% Polaków przyjmuje suplementy diety, ale mniej niż 1/5 z nich konsultuje swoje wybory z lekarzem lub farmaceutą. W poniższym artykule dokonano przeglądu badań klinicznych oraz stanowisk towarzystw naukowych dotyczących suplementacji witaminami z grupy B w kardiologii.

Z perspektywy kardiologicznej największe znaczenie mają: kwas foliowy, witamina B<sub>6</sub> i witamina B<sub>12</sub>, a także związana z tymi witaminami homocysteina. Uznane wskazania do suplementacji obejmują leczenie niedoborów oraz ich prewencję w grupach ryzyka. Niedobory kwasu foliowego, witaminy B<sub>6</sub> i witaminy B<sub>12</sub> mogą prowadzić do wzrostu stężenia homocysteiny, który wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. W licznych badaniach randomizowanych i metaanalizach nie potwierdzono jednak pozytywnego wpływu suplementacji tymi witaminami na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego ani na zmniejszenie umieralności ogólnej, z możliwym wyjątkiem słabego korzystnego wpływu na występowanie udarów mózgu.

U pacjentów kardiologicznych w szczególnych sytuacjach klinicznych mogą występować niedobory poszczególnych witamin wymagające suplementacji, np. niedobór witaminy B<sub>1</sub> w okresie długotrwałego stosowania dużych dawek furosemidu albo zmniejszone wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> podczas długotrwałego stosowania metforminy.

Zasadniczo nie zaleca się suplementacji za pomocą preparatów multiwitaminowych w celu pierwotnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego u zdrowych osób stosujących odpowiednio zbilansowaną, zdrową dietę, ponieważ nie ma wystarczających dowodów na korzyści ze stosowania takich preparatów u większości osób.

**Słowa kluczowe:** suplementacja, witamina B<sub>12</sub>, homocysteina

## ABSTRACT

According to the surveys, 72% of Poles are taking supplements, but less than one fifth of them are consulting their choices with a healthcare professional. The following article is an overview of publications and guidelines regarding supplementation of group B vitamins in cardiology.

From the cardiological perspective, the most crucial are folic acid, vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> as well as homocysteine, which is related to those vitamins. The established indications for vitamin supplementation include treatment of deficiencies and preventing them in at-risk groups.

Folic acid, vitamin B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> deficiencies may lead to elevated homocysteine levels, which increase the risk of cardiovascular disease. However, many randomized controlled trials and their meta-analyses were unable to show a positive impact of group B vitamin supplementation on cardiovascular disease risk reduction and overall mortality, except for a possible mild beneficial effect on stroke incidence.

A need for supplementation of vitamin deficiencies may occur in certain clinical settings. For instance, prolonged use of high dose furosemide may lead to vitamin B<sub>1</sub> deficiency, and long-term use of metformin may result in decreased vitamin B<sub>12</sub> absorption.

In general, multivitamin supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease in healthy individuals consuming a well-balanced diet is not advised due to the lack of evidence supporting the beneficial outcomes.

**Key words:** supplementation, vitamin B<sub>12</sub>, homocysteine



## Piśmiennictwo

1. Raport badawczy Polacy a suplementy diety Grupy SW research.
2. Katta N, Balla S, Alpert MA. Does Long-Term Furosemide Therapy Cause Thiamine Deficiency in Patients with Heart Failure? A Focused Review. *Am J Med.* 2016; 129(7): 753.e7-753.e11. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.01.037>.
3. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med.* 2011; 365(24): 2255-67. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1107579>.
4. HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2014; 371(3): 203-12. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1300955>.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41(1): 111-88. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
6. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288: 2015-22.
7. Humphrey LL, Fu R, Rogers K et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 1203-12.
8. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 2101-06.
9. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost.* 1998; 80: 874-7.
10. Ospina-Romero M, Cannegieter SC, den Heijer M et al. Hyperhomocysteinemia and Risk of First Venous Thrombosis: The Influence of (Unmeasured) Confounding Factors. *Am J Epidemiol.* 2018; 187: 1392-400.
11. Appel LJ, Miller 3<sup>rd</sup> ER, Jee SH et al. Effect of dietary patterns on serum homocysteine: results of a randomized, controlled feeding study. *Circulation.* 2000; 102: 852-7.
12. Marti-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 8: CD006612. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD006612.pub5>.
13. den Heijer M, Willems HPJ, Blom HJ et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood.* 2007; 109: 139-44.
14. Folsom AR, Nieto F J, McGovern PG et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 1998; 98: 204-10.
15. Robinson K, Mayer EL, Miller DP et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation.* 1995; 92: 2825-30.
16. Robinson K, Arheart K, Refsum H et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations. Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation.* 1998; 97: 437-43.
17. Vanuzzo D, Pilotto L, Lombardi R et al. Both vitamin B6 and total homocysteine plasma levels predict long-term atherothrombotic events in healthy subjects. *Eur Heart J.* 2007; 28: 484-91.
18. Miner SES, Cole DE, Evrovski J et al. Pyridoxine improves endothelial function in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20: 964-9.
19. Siri P, Verhoef P, Kok FJ. Vitamins B6, B12, and folate: association with plasma total homocysteine and risk of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Nutr.* 1998; 17: 435-41.
20. Forman JP, Rimm EB, Stampfer MJ et al. Folate intake and the risk of incident hypertension among US women. *JAMA.* 2005; 293: 320-9.
21. Ebbing M, Banaa KH, Nygård O et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA.* 2009; 302: 2119-26.
22. Cole BF, Baron JA, Sandler RS et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2007; 297(21): 2351-9.
23. Vollset SE, Clarke R, Lewington S et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet.* 2013; 381: 1029-36.
24. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P et al. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016; 17: 44.
25. Ho M, Halim JH, Gow ML et al. Vitamin B12 in obese adolescents with clinical features of insulin resistance. *Nutrients.* 2014; 6: 5611-8.
26. Bauman WA, Shaw S, Jayatilake E et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care.* 2000; 23: 1227-31.
27. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013; 159: 824-34.
28. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: U.S. Preventive services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014; 160: 558-64.
29. NIH State-of-the-Science Conference Statement on Multivitamin/Mineral Supplements and Chronic Disease Prevention. *NIH Consens State Sci Statements.* 2006; 23: 1-30.
30. Guallar E, Stranges S, Mulrow C et al. Enough is enough: Stop wasting money on vitamin and mineral supplements. *Ann Intern Med.* 2013; 159: 850-1.
31. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 140: e596-e646. <http://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678>.
32. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 suppl 2): S76-99. <http://doi.org/10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1>.
33. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016; 37(29): 2315-81. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>.