La composante nutritionnelle de l'insuffisance cardiaque chronique

A. GRYNBERG
INRA, CHATENAY-MALABRY.

L'insuffisance cardiaque chronique s'accompagne d'un syndrome nutritionnel aboutissant souvent à un état de cachexie. Cette composante nutritionnelle joue un rôle péjoratif, la plupart des études mettant en évidence les conséquences favorables d'une obésité modérée sur la morbi-mortalité.

Ce syndrome nutritionnel résulte de deux processus directement liés au développement de l'insuffisance cardiaque. Le premier est la perturbation neuro-endocrinienne qui aboutit à un déclin des facteurs anabolisants et une augmentation des facteurs catabolisants, aboutissant à un état hypercatabolique qui conduit à la cachexie. Le second est la réduction de la consommation calorique et de l'absorption survenant dans un contexte associant une diminution de la production énergétique à une augmentation de la demande.

Les travaux réalisés dans ce domaine mettent en évidence l'existence de deux populations différentes au sein des patients insuffisants chroniques : ceux qui sont entrés dans un processus de dénutrition et ceux qui n'y sont pas entrés, les différences principales concernant la morbi-mortalité, le statut neuro-humoral et hormonal, la tolérance à l'effort et la qualité de vie. Des essais d'apports alimentaires ou de supplémentations spécifiques ont été réalisés avec un certain succès, mais un consensus reste à établir.

L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) se définit comme l'incapacité du cœur à assurer un débit systémique adapté aux besoins en oxygène de l'organisme, qui peut survenir de manière chronique, progressive ou aiguë. La prise en compte de l'existence d'un syndrome nutritionnel associé à l'ICC est récente et l'IMC est désormais reconnu comme un facteur pronostique important. S'il est désormais acquis que les patients cachectiques présentent un pronostic très défavorable [7], plusieurs études ont démontré qu'un IMC en excès modéré a un effet favorable sur la morbi-mortalité associée à l'ICC [6, 11]. A un stade avancé, l'ICC s'accompagne d'une cachexie résultant d'un désordre métabolique avec un pronostic péjoratif.

Cet état de "dénutrition", aggravé par l'âge, affecte 16 % des patients ambulatoires, mais la prévalence peut atteindre 60 % des hospitalisés en stades III et IV. Il est corrélé au stade NYHA, à l'activité physique, à la durée et la fréquence des hospitalisations et à la mortalité. Associant une perte de poids significative et un état hypercatabolique, ce processus multifactoriel résulte à la fois des perturbations neuro-endocriniennes (déséquilibre entre facteurs anaboliques et facteurs cataboliques) et de la réduction de la consommation calorique et de l'absorption (diminution de la production d'énergie alors que les dépenses énergétiques totales au repos et cardiaques augmentent [1 900 vs 1 700 kcal/j]). La dépense énergétique moyenne augmente (1 900 kcal/j vs 1 700) et le bilan énergétique devient négatif (-190 kcal/j vs +105 kcal).

La cachexie liée à l'ICC est définie comme une perte de poids de plus de 6 %, non volontaire et non liée à un traitement déplétif au cours du suivi [2]. La baisse de l'IMC traduit une perte de masse maigre et de masse grasse avec diminution de la force et altération de la fonction immunitaire. Ce processus évolutif s'accompagne à la fois d'une augmentation de la sévérité de l'atteinte nutritionnelle avec la sévérité de l'ICC et d'une augmentation de la prévalence avec le temps (dans l'étude V-HeFT II, la fréquence de patients ayant perdu plus de 6 % de leur poids augmentait de 15 % à 24 à 31 % à 36 mois).

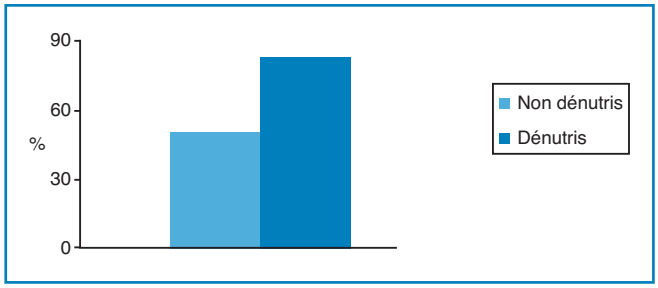

Fig. 1 : *Influence de la dénutrition sur la mortalité à 18 mois dans l'ICC. Les patients classés dans le groupe "dénutris" avaient perdu plus de 7,5 % de leur poids (d'après Anker* et al., *2003).*

IMPACT PRONOSTIQUE ET CLINIQUE DE LA DENUTRITION

La malnutrition est un facteur indépendant de mauvais pronostic indépendant des facteurs classiques comme l'âge, la classification NYHA ou la fraction d'éjection. Comme le montre la ***figure 1***, la mortalité en 18 mois était significativement plus importante chez les insuffisants cardiaques cachectiques que chez les non cachectiques.

La cachexie cardiaque affecte tous les tissus et particulièrement les muscles [2], la fonte des muscles périphériques étant corrélée à la gravité de l'affection et contribuant à l'incapacité à l'effort [9]. Les patients non cachectiques peuvent présenter une fonte musculaire prédominant au niveau des membres inférieurs, liée au déséquilibre entre les facteurs anaboliques et cataboliques, qui entraîne le remplacement du tissu musculaire par du tissu adipeux. Chez les patients cachectiques, la fonte musculaire est généralisée et associée à une diminution de la masse grasse, probablement associée à la composante anorexique. Le processus catabolique affecte également le cœur. Une étude sur le suivi de 37 patients montre une diminution de la masse ventriculaire gauche chez les patients qui ont développé une cachexie, alors qu'elle n'a pas évolué chez les patients non cachectiques [8].

ICC ET CATABOLISME

La plupart des auteurs constatent un lien étroit entre la sévérité de l'IC et les paramètres biologiques "nutritionnels", mais l'analyse des données biologiques met en lumière les différences significatives entre les patients entrés dans le processus de dénutrition et les autres.

>>> **Le TNF-α** est un facteur catabolique puissant. Le TNF-α et son récepteur soluble **TNF-R1** sont réputés augmenter avec la sévérité de l'ICC, et un taux élevé de TNF-R1 est associé à un pronostic défavorable. Mais les études plus détaillées révèlent que l'augmentation n'est vraiment ample que chez les patients dénutris. Le rôle de ces médiateurs pro-inflammatoires est bien établi dans la genèse de la cachexie et de la diminution de la capacité à l'effort. La production de cytokines entraîne une stimulation neuro-endocrinienne importante et associée à une intolérance à l'effort [5] selon des processus complexes et encore mal connus.

D'autres cytokines, comme l'IL-2 et l'IL-6, augmentent au cours de l'IC, et globalement, la production de cytokines pro-inflammatoires est plus importante chez les cachectiques que chez les non cachectiques [1, 3]. Des études préliminaires sur un petit nombre de patients ont montré qu'un traitement par antagoniste du TNF-α améliore la qualité de vie, la capacité de marche et la FE (fraction d'éjection), mais les études à plus grande échelle (RENAISSANCE et RECOVER) ont été décevantes. Par ailleurs, des études expérimentales ont montré que l'implantation de cellules produisant du TNF-α au niveau des muscles périphériques conduisait à un état cachectique, et que leur implantation dans le cerveau provoquait une anorexie. Les mécanismes responsables de cette stimulation de cytokines pro-inflammatoires sont complexes et mal connus. Il existe une production de cytokines par le myocarde lui-même, en réponse notamment à la surcharge de pression.

>>> **La stimulation sympathique** contribue à l'hypercatabolisme en augmentant le métabolisme basal. Les catécholamines sériques augmentent globalement dans l'ICC, phénomène connu à travers des études qui n'ont pas pris en compte l'aspect nutritionnel. En fait, il semble qu'il faille distinguer la population dénutrie, dans laquelle l'augmentation est très significative, de la population non dénutrie dans laquelle l'augmentation n'est pas significative [1]. Les taux élevés de catécholamines étant associés à un plus mauvais pronostic, cette surmortalité pourrait en fait ne refléter que celle de la composante dénutrition. De plus, les catécholamines étant des facteurs cataboliques, cet effet pourrait contribuer à l'efficacité des bêtabloquants dans l'ICC.

>>> **Le ratio cortisol/DHEA** augmente dans l'ICC [13] comme avec l'âge. Plus l'ICC s'aggrave, plus la DHEA (facteur anabolique) diminue, alors que le cortisol (facteur catabolique) augmente. Encore une fois, certaines études nutritionnelles suggèrent que le concept général de cette augmentation dans l'ICC ne traduirait en fait que la différence entre les deux sous-populations (augmentation forte chez les dénutris, pas d'augmentation notable chez les non-dénutris) [1, 3].

>>> **La stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone** dans l'ICC entraîne une augmentation notable de l'angiotensine II. C'est un facteur anorexigène puissant, connu pour induire une perte de masse musculaire via une modification du taux d'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1). L'étude SOLVD a montré qu'un traitement par les IEC permet de réduire de 19 % l'apparition de la cachexie [2].

>>> **La leptine** (anorexigène) augmenterait avec le stade NYHA, mais ce point reste controversé. Au contraire, le taux de ghréline augmente dans l'ICC. Ce processus est considéré comme un mécanisme compensatoire du déséquilibre catabolisme/anabolisme, destiné à abaisser l'insulinémie et la leptinémie. Une étude intéressante a montré que l'injection souscutanée de ghréline synthétique chez 10 patients augmente la FE, la force musculaire et la masse maigre. Comme d'autres paramètres, cette augmentation de leptine ne concernerait que la strate dénutrie.

L'ICC s'accompagne donc d'une augmentation significative des facteurs cataboliques et d'une diminution des facteurs anaboliques (***fig. 2***). L'augmentation progressive d'un ratio catabolisme/anabolisme très défavorable (*metabolic wasting*) explique le déséquilibre métabolique, la perte protéique et la fonte musculaire. Toutefois, les résultats publiés dans ce domaine montrent que la plupart des altérations neuro-humorales attribuées à l'ICC semblent plus spécifiques de la sous-population impliquée dans un processus nutritionnel péjoratif. Alors que la diminution des facteurs neuro-hormonaux anaboliques semble survenir chez tous les patients, les facteurs cataboliques (catécholamines, cortisol, TNF-α) n'augmentent que chez les patients cachectiques (***fig. 3***).

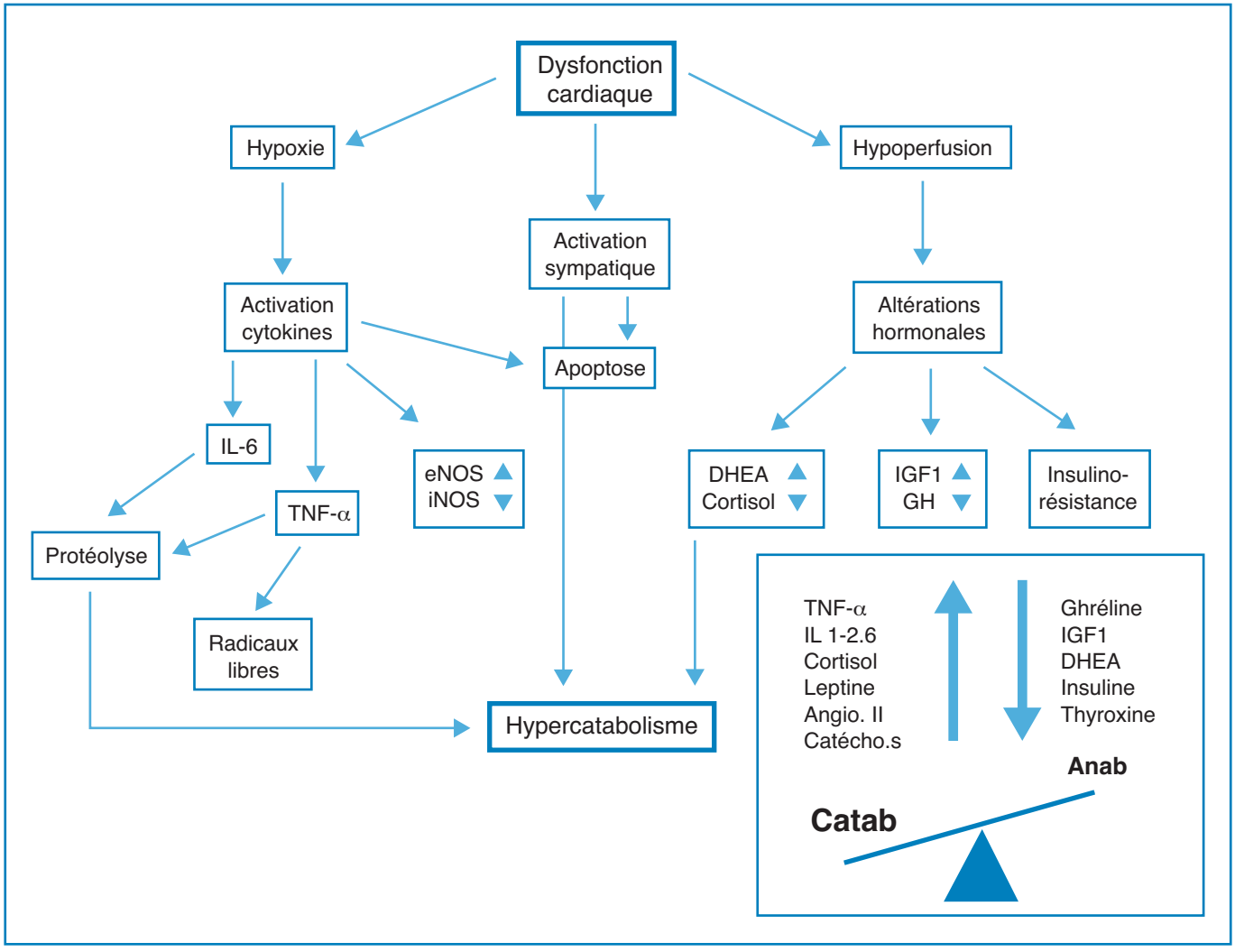

Fig. 2 : *Modifications neuro-endocriniennes dans l'ICC entraînant un déséquilibre entre les facteurs anaboliques et les facteurs cataboliques.*

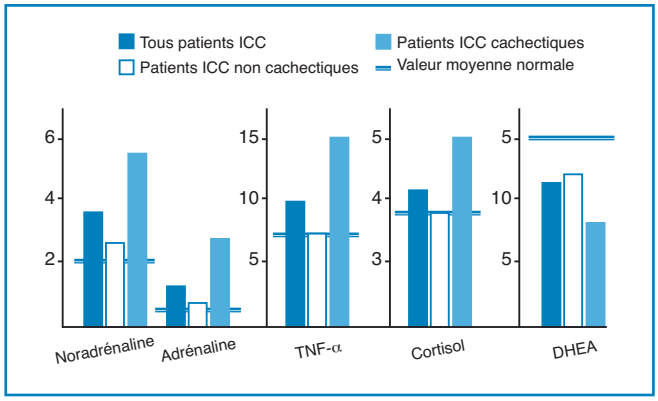

Fig. 3 : *Altérations de facteurs anabolisants et catabolisants dans une population de patients ICC et dans la même population si l'on prend en compte la composante nutritionnelle (d'après Anker* et al. *1997 et 2003).*

ICC ET APPORT ALIMENTAIRE

Le patient en ICC réduit très significativement sa consommation d'aliments et ce processus est également multifactoriel. Il implique une réduction de l'appétit, une sensation de satiété précoce, une hypertension portale avec stase dans la région hépato-splanchnique, une dyspepsie. Le régime hyposodé sévère (même si des recommandations à 2 g/j ne peuvent être tenues en pratique) et le nombre de médicaments contribuent à l'anorexie. Les conséquences de l'ICC sur le tube digestif sont importantes (ischémie, congestion veineuse) et entraînent des dysfonctions (perméabilité digestive, dysfonction de la barrière antibactérienne). L'accélération du sentiment de satiété a été attribuée à une surstimulation du peptide YY gastrique qui ralentit la vidange gastrique [12].

L'existence de malabsorptions est plus controversée, car elle se confond souvent avec la malabsorption des graisses chez les sujets âgés, nécessitant une supplémentation en vitamines liposolubles. Ces restrictions alimentaires non souhaitées s'accompagnent de déficiences, voire de carences spécifiques qui affectent principalement les micronutriments, qui sont aggravées par une fuite urinaire secondaire à l'administration de diurétiques et qui contribuent à l'aggravation de la dysfonction cardiaque [15] :

>>> **Le cuivre :** la déficience aggrave la cardiomyopathie par fragmentation mitochondriale et désorganisation myofibrillaire. Elle impacte sévèrement sur la production cardiaque d'énergie déjà très affectée dans l'ICC et sur la contractilité.

>>> **Le calcium :** la déficience en calcium (couplée à celle en vitamine D) joue sur la sensibilité au sel. De plus, elle aggrave l'ostéopénie qui affecte de nombreux patients dans l'ICC sévère. Certaines études rapportent une amélioration de la fonction ventriculaire gauche par supplémentation en calcium, liée à son rôle dans la contraction myocardique et des arythmies ventriculaires.

>>> **Le magnésium :** la déficience aggrave l'ICC, et certaines études rapportent là aussi une amélioration de la fonction ventriculaire gauche par supplémentation.

>>> **Le sélénium** est un élément majeur dans les défenses anti-oxydantes via la glutathion peroxydase. Les effets cardiaques du sélénium sont bien connus des cardiologues depuis la mise en évidence de la cardiomyopathie dilatée de Keshan, maladie virale (coxsackie B3) déclenchée par la carence en sélénium [4]. Les lésions myocardiques sont d'origine oxydative et associées à un déficit en glutathion peroxydase. Dans de nombreuses autres situations, on décrit une atteinte cardiaque analogue associée à une carence en sélénium, comme le kwashiorkor ou la nutrition parentérale sans sélénium. La survenue possible d'une déficience en sélénium doit être prise en compte dans l'ICC, d'autant plus que la population européenne est une population à risque de ce point de vue.

Les carences en micronutriments non minéraux ont également des retentissements importants dans l'ICC, en particulier sur l'insuffisance de la production d'énergie.

>>> La carence **en thiamine** (vitamine B1), engendrée par la baisse des apports et l'augmentation des pertes urinaires par les diurétiques, affecte fortement le métabolisme énergétique. La thiamine est le cofacteur indispensable de nombreuses enzymes, dont la pyruvate deshydrogénase, mitochondriale, enzyme-clé de la glycolyse. Plusieurs études rapportent qu'une supplémentation en thiamine améliore la fonction cardiaque dans l'ICC.

>>> **Le coenzyme Q10 (ubiquinone)** est un élément clé de la production d'ATP en assurant le transfert des électrons le long de la chaîne respiratoire mitochondriale. La défaillance cardiaque entraîne une perte de l'ubiquinone cardiaque qui peut atteindre 50 %, mais aussi d'autres effecteurs de la contraction comme la carnitine et la créatine [14]. Cependant, pour ces micronutriments, il reste à déterminer si leur diminution résulte de l'état de la composante nutritionnelle ou de l'ICC elle-même dont l'atteinte mitochondriale est sévère. Une supplémentation est néanmoins considérée comme un élément positif par de nombreux auteurs, la réduction de l'apport ne pouvant être considérée que comme un élément aggravant.

POINTS FORTS

- **L'insuffisance cardiaque chronique (ICC) s'accompagne chez plus de 20 % des patients d'une cachexie, syndrome de dénutrition associant une perte de poids supérieure à 6 % et un état hypercatabolique. Ce syndrome nutritionnel est lié à la physiopathologie de la progression de l'ICC.**
- **Cette "cachexie cardiaque" résulte de l'association de deux composantes : un état hypercatabolique induit par un ensemble d'altérations neuro-endocriniennes et un état d'anorexie multifactoriel qui retentit sur tous les aspects de l'apport alimentaire (protéino-énergétique, micronutriments et macronutriments).**
- **Un IMC (indice de masse corporelle) en excès (modéré) a un effet favorable sur le pronostic et la morbi-mortalité dans l'ICC.**
- **Les patients présentant une ICC devraient bénéficier d'une évaluation nutritionnelle suivie systématique.**
- **L'efficacité d'une prise en charge précoce de la composante nutritionnelle sur la fonction cardiaque commence à être documentée, mais un consensus reste à établir sur les mesures appropriées en fonction de l'évolution.**

>>> D'autres déficiences ont été décrites dans l'ICC qui peuvent avoir des répercussions sur la fonction cardiaque. C'est le cas de la **taurine** (acide aminé impliqué dans l'homéostasie calcique et la régulation de la pression artérielle), des **folates** et de la **vitamine C.**

LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

Le lien étroit entre l'ICC et sa composante nutritionnelle (élément du pronostic) justifie sa prise en considération précoce par le cardiologue, même si nous ne disposons pas actuellement des moyens d'identifier de façon précoce et spécifique les patients susceptibles de s'engager dans un processus catabolique, en dehors du suivi régulier de l'appétence et de la prise alimentaire.

Malheureusement, peu d'études interventionnelles mettent en lumière l'adaptation du traitement nutritionnel à l'évolution de l'ICC, surtout dans l'hypothèse d'un traitement préventif permettant de retarder le développement hypercatabolique. Si les recommandations générales cardiovasculaires des Sociétés savantes (incluant la limitation du sel à 2 g/j) conviennent au patient dans les phases précoces d'ICC, elles sont insuffisantes pour les patients engagés dans un processus de dénutrition. Du fait d'une sous-alimentation associée à un besoin énergétique accru, la méthode et le moment de l'intervention nutritionnelle sont les éléments clés d'une prise en charge adaptée.

Tant que la perte pondérale reste modérée, la nutrition par voie orale complétée de suppléments est envisagée, mais au-delà d'une perte de masse corporelle significative, la nutrition artificielle peut s'avérer nécessaire. Même si cette approche reste controversée, certains travaux montrent qu'il est possible de nourrir les patients même instables par un apport entéral de nutriments [10], la nutrition parentérale étant réservée aux patients développant des complications digestives.

Toutefois, la nutrition parentérale d'appoint pourrait avoir un impact favorable dans des cas d'ICC avancée. Dans un groupe présentant une ICC de classe NYHA IV avec un poids initial inférieur de 20 % au poids idéal, les patients recevant une nutrition parentérale (1 000 kcal et 6 g d'azote/j, 5 semaines) ont présenté une mortalité significativement moindre que celle du groupe contrôle (17 % vs 57 %).

La nutrition orale précoce reste un objectif prioritaire à évaluer. Elle passe par une alimentation riche en protéines et en calories (avec, si besoin, un apport parentéral complémentaire) associée à un entretien de la force musculaire et le remplacement du chlorure de sodium par du chlorure de potassium (1 à 2 g/j). Un protocole de re-nutrition orale naturelle ou artificielle (poudres hypercaloriques et hyperprotidiques) peut être mis en place sur la base d'apports nutritionnels fractionnés, si possible en 4 repas et 2 collations à distance des repas. Un complément spécifique a été proposé [15], comprenant entre autres du magnésium (0,6 à 1 g/j), du sélénium (0,8 mg/j pendant 3 mois, puis 0,2 à 0,4 mg/j), des vitamines C (2 à 3 g/j) et E (600 à 1 200 UI/) et des AGPI omega 3 à chaîne longue (1 à 3 g/j). D'autres travaux montrent l'intérêt d'une supplémentation en carnitine (3 g), ubiquinone (150 mg) et taurine (3 g) sur l'amélioration de la fonction cardiaque. Plus récemment, chez des patients de plus de 75 ans avec une fraction d'éjection < 35 %, Witte *et al.* [16] ont rapporté que le groupe recevant pendant 9 mois un supplément de micronutriments (Ca, Mg, Zn, Cu, Se, Vit A, B1, riboflavine, B6, folate, B12, vit C, E, D, coenzyme Q10) présente par rapport au groupe placebo une augmentation de la FEVG (5,3 %) et une augmentation significative de la qualité de vie.

Enfin, il ne faut pas négliger l'effet des traitements conventionnels de l'ICC sur la composante nutritionnelle. Les bêtabloquants (voir l'étude COPERNICUS sur le carvédilol) et les IEC (voir l'étude SOLVD), dont le mécanisme d'action interagit avec le statut catabolique (catécholamines, angiotensine II et production de cytokines pro-inflammatoires), exercent une action bénéfique sur le développement de la cachexie en limitant la composante hypercatabolique.

CONCLUSION

La dénutrition est donc un facteur fréquent et péjoratif dans le développement de l'ICC, en termes de morbi-mortalité. Elle doit être prise en considération le plus tôt possible comme une composante de la physiopathologie de l'ICC, dans le suivi par le cardiologue et dans la prise en charge.

La thérapeutique spécifique de cette prise en charge est de plus en plus étudiée, mais ne fait pas encore l'objet d'un consensus et les recommandations restent à préciser, d'autant plus qu'elles doivent tenir compte à la fois de l'évolution de la fonction cardiaque et de celle du statut nutritionnel. De plus, nous avons encore beaucoup à découvrir sur des aspects plus spécifiques d'une dénutrition particulière et complexe si nous voulons en prévenir ou au moins retarder les conséquences fonctionnelles cardiaques.

La fonction énergétique mitochondriale constitue un bon exemple de cet aspect. Dans l'ICC, elle réverse vers un phénotype métabolique de type "fœtal", caractérisé par une utilisation majoritaire du glucose et une incapacité à mobiliser les autres substrats, principalement les acides gras, pour faire face aux variations de la demande. Les membranes cardiaques humaines (en particulier mitochondriales) contiennent plus de 50 % d'acides gras polyinsaturés. Leur turnover est très rapide et assuré de façon à peine satisfaisante dans la population occidentale en raison du faible rapport polyinsaturés/saturés dans l'alimentation. Dans une population ICC, l'augmentation de masse cardiaque, et donc de membranes, requiert une augmentation significative des polyinsaturés ingérés pour assurer le turnover, alors qu'au contraire, la prise alimentaire, déjà mal équilibrée, diminue.

Depuis quelques années, la communauté cardiologique a pris conscience du problème, comme en témoigne l'augmentation des travaux de recherche expérimentale comme clinique. ■

Bibliographie

1. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P *et al*. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation*, 1997 ; 96 : 526-34.

2. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors : an observational study. *Lancet*, 2003 ; 361 : 1077-83.

3. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet*, 1997 ; 349 : 1050-3.

4. Burke MP, Opeskin K. Fulminant heart failure due to selenium deficiency cardiomyopathy (Keshan disease). *Med Sci Law*, 2002 ; 42 : 10-3.

5. Cicoira M, Bolger AP, Doehner W, Rauchhaus M, Davos C, Sharma R, Al-Nasser FO, Coats AJ, Anker SD. High tumour necrosis factor-alpha levels are associated with exercise intolerance and neurohormonal activation in chronic heart failure patients. *Cytokine*, 2001 ; 15 : 80-6.

6. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol SI, Bader F, Krumholz HM. The obesity paradox : body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med*, 2005 ; 165 : 55-61.

7. Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, Cicoira M, Francis DP, Coats AJ, Clark AL, Anker SD. Body mass and survival in patients with chronic heart failure without cachexia : the importance of obesity. *J Card Fail*, 2003 ; 9 : 29-35.

8. Florea VG, Moon J, Pennell DJ, Doehner W, Coats AJ, Anker SD. Wasting of the left ventricle in patients with cardiac cachexia : a cardiovascular magnetic resonance study. *Int J Cardiol*, 2004 ; 97 : 15-20.

9. Harrington D, Anker SD, Chua TP, Webb-Peploe KM, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1997 ; 30 : 1758-64.

10. Heymsfield SB, Casper K. Congestive heart failure : clinical management by use of continuous nasoenteric feeding. *Am J Clin Nutr*, 1989 ; 50 : 539-44.

11. Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, Hildebrandt P. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 2005 ; 112 : 1756-62.

12. Le Roux CW, Ghatei MA, Gibbs JS, Bloom SR. The putative satiety hormone PYY is raised in cardiac cachexia associated with primary pulmonary hypertension. *Heart*, 2005 ; 91 : 241-2.

13. Nakamura S, Yoshimura M, Nakayama M, Ito T, Mizuno Y, Harada E, Sakamoto T, Saito Y, Nakao K, Yasue H, Ogawa H. Possible association of heart failure status with synthetic balance between aldosterone and dehydroepiandrosterone in human heart. *Circulation*, 2004 ; 110 : 1787-93.

14. Sole MJ, Jeejeebhoy KN. Conditioned nutritional requirements : therapeutic relevance to heart failure. *Herz*, 2002 ; 27 : 174-8.

15. Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 1765-74.

16. Witte KK, Nikitin NP, Parker AC, von Haehling S, Volk HD, Anker SD, Clark AL, Cleland JG. 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 : 2238-44.