



تغذية علاجية على أساس فردية كيميائية حيوية

يمكن إعادة طبع هذه المقالة مجانًا بشرط

1. أن يكون هناك إسناد واضح إلى "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" Orthomolecular Medicine News Service
2. أن يتم تضمين كلاً من رابط الاشتراك المجاني في "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" <http://orthomolecular.org/subscribe.html> وكذلك رابط أرشيف "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" <http://orthomolecular.org/resources/omns/index.shtml>

للتشر الفوري

خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي ، 12 أكتوبر ، 2023

فشل في القلب أم فشل في العلاج؟

السموم تسبب اعتلال عضلة القلب

بقلم توماس إي. ليفي، دكتوراه في الطب، دكتوراه في القانون، محرر مشارك

OMNS (3 نوفمبر 2023)

اعتلال عضلة القلب يعني ببساطة مرض في عضلة القلب. [1] يمكن أن يحدث كإصابة أولية في عضلة القلب، أو من حالة ثانوية تؤثر سلبيًا على وظائف القلب، أو من مزيج من هاتين الحالتين السريريتين. [2،3] تم طرح تغييرات حديثة نسبيًا في تعريف اعتلال عضلة القلب والتي تختلف إلى حد ما مع هذه التصنيفات القديمة لأمراض القلب. ومع ذلك، بالنسبة للطبيب الممارس، فإن أهم الاعتبارات عند التعامل مع مريض اعتلال عضلة القلب المصاب بقصور القلب السريري هي:

هل عضلة القلب نفسها مريضة؟

هل عضلة القلب طبيعية ولكنها تتعرض للفشل بسبب عوامل غير قلبية؟

هل العرض السريري مزيج من هاتين الحالتين؟

هل يهدف بروتوكول العلاج فقط إلى تخفيف الأعراض أم أيضًا إلى حل الأمراض الأساسية التي تؤدي إلى قصور القلب السريري؟

نظرًا لأن اعتلال عضلة القلب الذي يظهر على أنه قصور القلب السريري هو حالة تنطوي عادةً على عوامل متعددة، فلا يوجد بروتوكول سريري واحد يمكن اعتباره خطة العلاج الأمثل. علاوة على ذلك، نادرًا ما يحدث قصور القلب من تلقاء نفسه دون وجود أمراض أخرى وحالات مرضية مصاحبة تساهم في ظهور الأعراض أيضًا. [4،5] ومع ذلك، فإن جميع حالات قصور القلب تشترك في السمات التي يجب معالجتها سريريًا دائمًا، بغض النظر عن العلاجات الأخرى التي يتم تناولها. لا يمكن المبالغة في التأثير الضخم لقصور القلب على الصحة العامة. في ألمانيا، على سبيل المثال، يعد قصور القلب هو التشخيص الأولي الأكثر شيوعًا للمرضى الداخليين. [6]

الفيزيولوجيا المرضية لفشل القلب

عندما تضعف وظيفة القلب بدرجة كافية لتقليل كمية الدم التي يجب ضخها مع كل نبضة قلب (النتاج القلبي)، سنظهر في النهاية صورة سريرية لفشل القلب. وبما أن الجسم يستطيع التعويض سريريًا بشكل معقول عن قصور القلب المبكر، فإنه فقط عندما يكون القصور الوظيفي شديدًا بدرجة كافية ومزمنًا بدرجة كافية تصبح أعراض قصور القلب واضحة. ولهذا السبب، فإنه حتى أعراض قصور القلب التي تبدو خفيفة يجب أن تؤخذ على محمل الجد، مع تشخيص كامل (خاصة في ظل الوباء المستمر)، وتطبيق علاجات علمية لدعم وتحسين وظائف القلب.

تشمل الأعراض الشائعة لفشل القلب ما يلي، ويرجع ذلك أساسًا إلى التراكم غير الطبيعي للسوائل في الرئتين وبقية الجسم بسبب عدم كفاية قدرة القلب على ضخ الدم: [7،8]

- ضيق في التنفس أثناء الراحة أو بسرعة كبيرة مع المجهود
- ضيق في التنفس عند الاستلقاء بشكل مسطح
- الاستيقاظ فجأة بضيق في التنفس
- تعب
- تورم في القدمين والكاحلين وفي النهاية الساقين و/أو البطن
- تسارع ضربات القلب، والخفقان

خلايا عضلة القلب لا تفشل فحسب و"تبلى" بدون سبب. عندما يزيد الإجهاد التأكسدي داخل أنسجة القلب، فإن الالتهاب بحكم تعريفه يكون موجود أيضاً. أيضاً، جزء من هذا الإجهاد التأكسدي المتزايد هو نتيجة لانخفاض إنتاج ATP (الأدينوزين ثلاثي الفوسفات) في الميتوكوندريا في خلايا القلب. نظراً لأن ATP هو الجزيء الرئيسي الذي يوفر الطاقة في الجسم، فإن خلايا القلب التي لديها ضعف في إنتاج ATP لديها المزيد من الإجهاد التأكسدي، مما يؤدي إلى صورة سريرية للالتهاب، أو التهاب عضلة القلب.

عندما تكون العوامل التي تزيد من الإجهاد التأكسدي شديدة وحادة في البداية، سيؤدي ذلك إلى تضخم القلب السريع مع ضعف انقباض القلب (اعتلال عضلة القلب الاحتقاني). ومع ذلك، عندما تكون العوامل التي تزيد من الإجهاد التأكسدي أقل شدة وأكثر مزمنة بطبيعتها، فإن القلب عمومًا سوف "يتكيف" أولاً عن طريق زيادة سمك جدار القلب دون توسيع أبعاد البطين الأيسر (اعتلال عضلة القلب الضخامي). ستظل الصورة السريرية لقصور القلب موجودة وتستمر في التطور حيث أن سماكة جدار القلب تجعل البطين الأيسر أكثر صلابة وأقل امتثالاً. وينتج عن ذلك عدم امتلاء حجرة القلب بسهولة (فشل القلب الانبساطي، أو فشل القلب مع الحفاظ على الكسر القذفي). [9،10] على نحو فعال، هذا النوع من اعتلال عضلة القلب يستهلك في الواقع المزيد من ATP في محاولة لملء القلب بدلاً من إفراغه. [11]

مع هذه المقاومة لملء الحجرة، تقل كمية الدم التي يتم ضخها مع كل نبضة قلب بينما "يعود" تدفق الدم القادم إلى تلك الحجرة، مما يؤدي إلى أعراض قصور القلب المذكورة أعلاه. **سنناقش أدناه أن السموم تسبب كلا الشكلين من اعتلال عضلة القلب.** إذا تركت دون علاج، فإن المراحل النهائية من اعتلال عضلة القلب الضخامي تتطور إلى اعتلال عضلة القلب الاحتقاني، مع تضخم كبير في البطين الأيسر وانقباض ضعيف للغاية. سيحدث هذا حتى عندما لا يكون القلب متضخمًا أو ينقبض بشكل سيئ في بداية التهاب عضلة القلب. يتم تقسيم العرض السريري الأولي لقصور القلب بالتساوي تقريبًا بين اعتلال عضلة القلب الضخامي والاحتقاني. [12]

يعتبر تدفق الدم المحدود في القلب (نقص التروية) هو سبب اعتلال عضلة القلب الاحتقاني في معظم الأوقات. يعد هذا بالتأكيد سببًا رئيسيًا لفشل القلب عند حدوث نوبات قلبية متعددة مع موت عضلة القلب وحدوث تندب متليف بدلاً من تقلص عضلة القلب. ومع ذلك، فإن خزعات القلب في المرضى المتتاليين الذين يعانون من انسداد الشريان التاجي المتقدم وفشل القلب السريري أشارت إلى خلاف ذلك. وأشار التقييم المجهرى لهذه الخزعات إلى أن التهاب عضلة القلب هو السبب الكامن وراء ذلك، وأن وظائف القلب لدى بعض هؤلاء المرضى **تحسنت بشكل كبير** مع التدابير المضادة للالتهابات. في حالة عدم وجود نقص التروية النشط أو النوبات القلبية القديمة مع فقدان واسع النطاق لأنسجة القلب، فمن الخطأ اعتبار نقص التروية السبب الرئيسي لفشل القلب الاحتقاني. **النقطة المهمة هنا هي أن التهاب عضلة القلب ليس بالضرورة تشخيصًا واضحًا.**

يجب أن يكون هناك حد أدنى لأخذ خزعات أنسجة القلب، حيث أن عدم تشخيص حالة قابلة للعلاج يزيد بشكل كبير من معدلات الإصابة بالأمراض والوفيات لدى العديد من المرضى. [13]

السموم والقلب

في حين أن تراكم السموم في عضلة القلب يمكن أن يكون السبب الوحيد لقصور القلب المتقدم، إلا أنه غالبًا ما يكون أحد العوامل العديدة التي تساهم في انخفاض انقباض القلب. أيضًا، فإن مزمنا قصور القلب، بغض النظر عن السبب، ستلعب دورًا كبيرًا في تحديد قابلية عكسه، حيث أن المزيد والمزيد من خلايا القلب الملتهبة ستموت في النهاية ولن تبقى في حالة التهاب مزمن. يُرى مثل هذا الالتهاب باستمرار في الدراسة المجهرية لخزعات القلب في اعتلال عضلة القلب المرتبط بالسموم والعدوى. [14، 15] تم ربط العديد من السموم المختلفة، بما في ذلك العديد من المعادن الثقيلة، إما بقصور القلب أو ثبت بوضوح أنها السبب المباشر. علاوة على ذلك، **فإن واحدًا أو أكثر من هذه السموم يتواجد دائمًا تقريبًا بتركيزات عالية في عضلة القلب المصابة.** تتضمن القائمة الجزئية لهؤلاء الوكلاء ما يلي:

- الرصاص
- النحاس
- الحديد
- الزئبق
- الألومنيوم
- الكوبالت/الكروم
- الكاديوم
- الذهب/الفضة
- العلاج الكيميائي
- البروتين الشوكي لكوفيد

الرصاص: في فتاة تبلغ من العمر 3 سنوات تعاني من تسمم مزمن بالرصاص، أصيبت بفشل القلب الحاد الذي تم عكسه سريريًا بعد أربعة أيام من العلاج باستخلاف الكالسيوم EDTA. [16] تم توثيق أن الأطفال الذين ماتوا بسبب قصور القلب الناتج عن التسمم الحاد بالرصاص لديهم نتائج مجهرية لالتهاب عضلة القلب. [17] وقد تبين في دراسات أخرى أن الرصاص يستهدف القلب والأوعية الدموية. [18-21] أظهرت الدراسات التي أجريت على الحيوانات أيضًا أن التعرض الكافي للرصاص سيؤدي بشكل موثوق إلى التهاب عضلة القلب وتلف الأوعية الدموية كما هو الحال عند البشر. تظهر هذه الدراسات أن التعرض للرصاص يسبب تصلب الشرايين وارتفاع ضغط الدم أيضًا. [22-24]

النحاس: معدن انتقالي ضروري لوظيفة الخلايا الطبيعية ولكن يتم دفعه بسهولة إلى مستويات زائدة وسامة في الجسم، والنحاس هو مادة سامة أخرى شائعة الاستخدام في مرضى اعتلال عضلة القلب. [25،26] يبدو أن النحاس الزائد سام بشكل خاص للقلب، حيث يؤدي حقن النحاس في الدورة الدموية التاجية للفئران إلى ضعف وظائف القلب في دقائق فقط. [27] تم ربط اعتلال عضلة القلب الضخامي بقوة بمستويات النحاس الزائدة التي تظهر في مرض ويلسون. لقد ثبت أن الترينتين Trientine، وهو خالب انتقائي للنحاس، يحسن وظيفة القلب لدى مرضى اعتلال عضلة القلب الضخامي. [28]

في تجربة عشوائية مضبوطة بالعلاج الوهمي على مرضى السكري الذين يعانون من سماكة البطين الأيسر (والتي يمكن أن تؤدي إلى اعتلال عضلة القلب الضخامي)، أدت عملية إزالة المعادن الثقيلة للنحاس إلى تقليل سماكة جدار القلب بشكل ملحوظ. هذه الدراسة لم تفحص حتى مستويات النحاس المرتفعة. [29،30] علاوة على ذلك، أظهرت عملية إزالة المعادن الثقيلة باستخدام الترينتين في الجرذان المصابة بداء السكري مع فشل البطين الأيسر المتقدم على مدى فترة ثمانية أسابيع تحسناً ملحوظاً في وظائف القلب. [31] دراسة أخرى لإزالة المعادن الثقيلة في الجرذان المصابة بداء السكري باستخدام الترينتين أو السيترات (حمض الستريك) أدت إلى حماية وظيفة القلب بشكل كبير. [32] في تقرير حالة، تحسن مريض مصاب بتصلب الجلد واعتلال عضلة القلب الاحتقاني بشكل كبير عند تناول البنسلامين، وهو خالب فعال للنحاس والرصاص والزنك. لم يتم الإبلاغ عن أي اختبار لمستوى النحاس كجزء من تقييم هذا المريض. [33] تشير هذه الدراسات أيضاً إلى أن السمية الناتجة عن النحاس و/أو المعادن الثقيلة الأخرى في القلب غالباً ما تكون عاملاً مساهماً مهماً في المرضى الذين يعانون من سماكة جدار القلب في وقت مبكر ومن ثم عدم تعويضها لاحقاً إلى انخفاض وظيفة القلب وفشل القلب.

يبدو أنه لا يلزم إجراء تشخيص واضح لفقرط النحاس قبل علاج المرضى الذين يفترض أنهم يعانون من وجود الكثير من النحاس في قلوبهم، خاصة عند وجود سماكة في جدار القلب لدى مريض السكري. [34] وقد تبين أيضاً أن حالة الحمل الزائد للنحاس هي العامل الأساسي في التسبب في تلف أي عضو في مريض السكري. [35] كما تبين أن إزالة النحاس تقلل من الاستجابة الالتهابية لعلاج سرطان الكبد بالاستئصال بالترددات الراديوية لدى الجرذان. [36] تشير هذه النتائج بقوة إلى ما يلي:

إن الوجود غير المتوقع للنحاس الزائد في الأنسجة والأعضاء يمكن أن يضعف حل أي مرض يتم علاجه، مما يشير إلى دور إيجابي لإزالة النحاس في جميع الحالات الطبية تقريباً.

الحديد: تم وصف قصور القلب الاحتقاني الناتج عن الحمل الزائد الشديد للحديد في الجسم. أدى تناول اليومي لمخلب الحديد (ديفيروكسامين) لدى مريض اعتلال عضلة القلب الاحتقاني على مدار عام تقريباً إلى تحسين وظائف القلب والنتاج القلبي

بشكل كبير، مع زيادة قدرة ضخ القلب بأكثر من الضعف (الكسر الفذفي من 20% إلى 48%). [37] وصف تقرير حالة آخر امرأة تبلغ من العمر 27 عامًا تعاني من "قصور شديد في القلب" وقد عادت إلى طبيعتها تمامًا بعد اتباع نظام إزالة الحديد. [38] المرضى الذين يعانون من اعتلال عضلة القلب الناتج عن زيادة مستوى الحديد لديهم متوسط البقاء على قيد الحياة لمدة عام واحد فقط عندما لا يتم استخدام الفصد العلاجي (التبرع بالدم) واستخلاف الحديد. يبدأ هذا النوع من اعتلال عضلة القلب بامتلاء مقيد للقلب (خلل وظيفي انبساطي)، ثم يتطور إلى اعتلال عضلة القلب الاحتقاني. [39]

يحدث اعتلال عضلة القلب الناتج عن زيادة مستوى الحديد بشكل شائع في المرضى الذين يعانون من داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي أو داء ترسب الأصبغة الدموية الثانوي (كما هو الحال مع الثلاسيميا بيتا وفقر الدم المنجلي). [40] ومع ذلك، فإن الحديد الزائد غير ذلك الذي يظهر في داء ترسب الأصبغة الدموية الكامل لا يزال من المتوقع أن يسبب سميته المعتمدة على الجرعة. يعاني معظم البالغين بالفعل من مستويات زائدة من الحديد في أجسامهم، وهو ما يتجلى في ارتفاع مستويات الفيريتين التي تظل تعتبر خطأً طبيعية في النطاقات المرجعية المختبرية. [25] الحديد الزائد في القلب هو أيضًا عامل مهية لتطويع الرجفان الأذيني، وهو عدم انتظام ضربات القلب الذي يساهم في زيادة معدلات الإصابة بالأمراض والوفيات. [41]

في الدراسات التي أجريت على الحيوانات، تبين أن الحديد الخلوي الزائد في خلايا القلب يزيد من الإجهاد التأكسدي ويضعف قدرة سلسلة نقل الإلكترون في الميتوكوندريا (ETC) على إنتاج ATP. نظرًا لأن ATP هو الجزيء الأساسي الذي يوفر الطاقة في الجسم، فإن أي انخفاض في إنتاجه يؤدي دائمًا إلى ضعف الوظيفة الخلوية والإصابة بالأمراض. [42,43] تجدر الإشارة إلى أن مكملات ريسفيراترول أظهرت تحسنًا كبيرًا في وظائف القلب في النماذج الحيوانية لاعتلال عضلة القلب الزائد الحديد. [44-46] في دراسة حيوانية أخرى، كان الديفيريريرون أو إن-أسيتيل سيستايين فعالين في تقليل تركيز الحديد في القلب. [47]

الزئبق: يعتبر الزئبق من أكثر العناصر غير المشعة سمية، وهو معدن ثقيل يسبب أضرارًا جسيمة أينما تراكم. قارنت دراسة بارزة بشكل مباشر تركيزات المعادن الثقيلة السامة في خزعات عضلة القلب مع خزعات العضلات الضابطة لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال عضلة القلب التوسعي مجهول السبب (IDCM)، مما يعني فشل القلب المتقدم لسبب غير معروف. كانت عضلة القلب المصابة باعتلال عضلة القلب تحتوي على زئبق أكثر بـ 22000 مرة من عضلة القلب الطبيعية. ومقارنة بالعينات الطبيعية، كانت عضلة القلب المريضة نفسها تحتوي على 12000 مرة أكثر من الأنثيمون، و 11 مرة أكثر من الذهب، و 13 مرة أكثر من الكروم، و 4 مرات أكثر من الكوبالت. من الأهمية بمكان أنه لم يكن هناك فحص أولي للكشف عن زيادة التعرض للمعادن الثقيلة في مجموعة الدراسة، مما يعني أن هذه التراكمات من المحتمل أن تمثل النتيجة في معظم حالات IDCM. [48] ما لم يكن التعرض الزائد للمعادن الثقيلة واضحًا بسهولة، فإن التأثيرات واسعة النطاق لمثل هذه الحالات التسمم تجعل من غير المحتمل جدًا الاشتباه في مثل هذه السمية ومن ثم تشخيصها بشكل صحيح. [49]

في دراسة أخرى، كشفت عضلة القلب لدى مرضى اعتلال عضلة القلب الذين تم فحصهم عند تشريح الجثث عن مستويات أعلى بكثير من الرصاص والنيكل والنحاس والمنغنيز، ومستويات أقل بكثير من الزنك مقارنة بعضلة القلب لدى المرضى غير المصابين باعتلال عضلة القلب. ولم يتم الإبلاغ عن مستويات الزئبق والأنتيمون ومن المفترض أنه لم يتم قياسها. [50] تشير هذه الدراسة إلى أن معظم المرضى الذين يعانون من IDCM ليس لديهم مستويات فلورية من الزئبق والأنتيمون فحسب، بل لديهم أيضًا ارتفاعات كبيرة في الرصاص والنيكل والنحاس. إذا لم يكن عضوًا حيويًا، فإن قدرة القلب على إزالة المعادن الثقيلة بشكل انتقائي من الدم وبقيّة الجسم يمكن اعتبارها آلية وقائية لصحة الجسم! وهذا يؤدي إلى استنتاج مفاده أن:

عضلة القلب لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال عضلة القلب الاحتقاني المتقدم هي الموقع المفضل لتجميع معظم المعادن الثقيلة التي تدخل الجسم.

حاليًا، يعد IDCM هو سبب فشل القلب لدى أكثر من 100000 شخص في الولايات المتحدة، وهو التشخيص الأساسي الذي يؤدي إلى 45% من عمليات زرع القلب. علاوة على ذلك، تم العثور على دليل على وجود عدوى فيروسية تم حلها أو استمرارها في عينات خزعة القلب في 25% من مرضى IDCM. [51] ما يصل إلى 80% من مرضى IDCM لديهم واحد أو أكثر من الأجسام المضادة الذاتية المضادة للقلب. [52] هذه الأجسام المضادة عادة ما تكون نتيجة للعدوى الخفية. يبدو أن تراكمات المعادن الثقيلة والتهاب عضلة القلب الفيروسي المزمن هما شريكان في تسريع ظهور الأمراض. [53] في حين أنه من غير الواضح ما إذا كان أحد العوامل يسهل وجود الآخر بشكل أفضل، يبدو أن تراكم المعادن الثقيلة، وعلى رأسها الزئبق، هو سبب شائع جدًا لـ IDCM. بناءً على هذه الدراسات التي قامت بقياس حالة المعادن الثقيلة في عضلة القلب IDCM على وجه التحديد، يبدو أن تراكم المعادن الثقيلة هو السبب وراء هذا الشكل المتقدم من قصور القلب في معظم الأوقات. يبدو أن قلب من لديه IDCM هو موقع جذاب كيميائيًا لتراكم العديد من المعادن الثقيلة بعد أن تم تجهيزه بواسطة عدوى فيروسية سابقة مسببة لالتهاب عضلة القلب، حيث لا يبدو أن أي عضو آخر في أجسام مرضى IDCM يقوم بتركيز هذه السموم بالمثل.

كما يعمل الزئبق بشكل فعال على إنتاج حالة نقص السيلينيوم. إن استعادة مخازن السيلينيوم الناقصة يمكن أن تقلل من سمية الزئبق السريرية، على الرغم من أنها لا تشجع بشكل مباشر على تعبئة الزئبق أو التخلص منه. تم الإبلاغ عن اعتلال عضلة القلب الاحتقاني الناتج عن نقص السيلينيوم، ويمكن أن تؤدي استعادة مستويات السيلينيوم المنضب إلى ذلك. [54-57] استنادًا إلى البيانات المذكورة أعلاه بشأن الزئبق و IDCM، من المحتمل أن يكون اعتلال عضلة القلب المرتبط بنقص السيلينيوم من المحتمل أن يكون اعتلال عضلة القلب بسبب سمية الزئبق الزائد الذي لم يمكن إبطاله من خلال وجود كافٍ

للسيلينيوم. تجدر الإشارة إلى أن تناول الكثير من مكملات السيلينيوم له سميته الخاصة، على عكس العديد من المكملات الغذائية الأخرى، ويجب عدم الإفراط في تناوله.

الألومنيوم: تسبب فوسفيد الألومنيوم، وهو عامل يستخدم كمبيد للآفات، في حدوث اعتلال عضلة القلب الحاد، ولكن القابل للشفاء، بعد التسمم العرضي في شركة إبادة. [58] وقد تبين أن الرعاية الداعمة المكثفة لعكس انخفاض ضغط الدم تسهل تعافي الأفراد الآخرين الذين تسمموا بفوسفيد الألومنيوم مما أدى إلى تعرضهم لخطر شديد لانقباض القلب. [59،60] في مريض غسيل الكلى الذي توفي بسبب قصور القلب، شوهدت رواسب الألومنيوم الثقيلة في خلايا القلب عند فحصها بالمجهر الإلكتروني. [61] أظهرت دراسة أجريت على الحيوانات أيضًا أن كلوريد الألومنيوم يمكن أن يسبب اعتلال عضلة القلب القابل للشفاء إلى حد كبير. [62] تعتبر الأحماض العضوية (السكسينيك، المالك، أو الستريك) ومخلب الحديد، ديسفريوكسامين، عوامل يمكنها تحريك (إذابة) وإزالة تراكمات الألومنيوم. [63]

الكوبالت/الكروم: الكوبالت هو معدن ثقيل سام آخر تم توثيقه كسبب لاعتلال عضلة القلب الاحتقاني. تم تحديد مستويات مرتفعة من الكوبالت في الدم لدى بعض مرضى زراعة الورك المعدني. [64،65] ويمكن ملاحظة ارتفاع مستويات الكروم في الدم من زراعات أيضًا. [66،67] ومع ذلك، فإن وجود مثل هذه الارتفاعات ليس ضمانًا لحدوث اعتلال عضلة القلب. [68] كما هو مذكور أعلاه، غالبًا ما يبدأ مرض IDCM بالتهاب عضلة القلب الفيروسي غير المشخص. يبدو أن التهاب عضلة القلب هذا يسبب تلفًا في عضلة القلب يؤدي إلى امتصاص الكوبالت والمعادن الثقيلة الأخرى بشكل يشبه الإسفنج تقريبًا، كما هو موضح في القسم الخاص بترام الزئبق في القلب. أظهرت دراسة أجريت على الحيوانات أيضًا أن النظام الغذائي السيئ (تقييد البروتين) يزيد من استعداد القلب لتسمم الكوبالت. [69] إن-أسيتيل سيستامين فعال في تقليل تركيزات الدم من كل من الكوبالت والكروم بشكل ملحوظ. [70] حمض ألفا ليبويك هو مخلب فعال آخر للكوبالت. [71]

الكادميوم: وجدت دراسة فحصت مستويات المعادن الثقيلة في الدم والمصل والبول أن مستويات الكادميوم أعلى بكثير لدى مرضى IDCM مقارنة بالأشخاص الأصحاء. [72]

الذهب/الفضة: في حين لا يتم التعرف على الذهب والفضة كمادة سامة بشكل عام، إلا أنه يجب دائمًا بذل بعض العناية في نظام المكملات، خاصة تلك التي تحتوي على المعادن. في تقرير حالة، نتج اعتلال عضلة القلب الاحتقاني المتوسع عن الإفراط في تناول الذهب الغروي لمدة ثلاثة أشهر تقريبًا، بالإضافة إلى تاريخ من ابتلاع الفضة الغروية بشكل متقطع على مدار السنوات السبع السابقة. بالإضافة إلى تضخم القلب الذي كان ينقبض بشكل سيئ، نتج عن هذه المكملات خلل كبير جديد في توصيل القلب (إحصار فرع الحزمة اليسرى). بعد العلاج بالاستخلاب (ديميركابروول) اختفت الإحصار وتحسن الكسر القذفي للقلب من

20% إلى 50%، وهو تحسن كبير للغاية. تجدر الإشارة إلى أن فحص البول (بدون قياس مستويات الأنسجة) لم يكشف عن أي دليل على وجود زيادة من الألومنيوم أو الزرنيخ أو الباريوم أو البريليوم أو الكاديوم أو النحاس أو المنغنيز أو التالسيوم. [73]

العلاج الكيميائي: يستخدم العلاج الكيميائي للسرطان بعض العوامل شديدة السمية للقلب. غالبًا ما تؤدي مجموعة الأنتراسيكلين (دوكسوروبيسين، إيداروبيسين، إبيروبيسين، ميتوكسانترون) إلى بعض التضخم في القلب وانخفاض انقباضه. [74،75] هذه هي التأثيرات القلبية التي لا تزال تعتبر غير قابلة للإصلاح إلى حد كبير، على الرغم من أن العلاج بالاستخلاب أثبت فعاليته في منع مثل هذا الضرر القلبي. [76-79] وبالنظر إلى أن السموم المتعددة والمعادن الثقيلة موجودة عادة في المرضى الذين يعانون من IDCم، فلا ينبغي الافتراض أن محاولة إزالة أكبر قدر ممكن من السموم من الجسم (والقلب) لن تكون ذات فائدة. عادةً ما يعاني مرضى السرطان من أمراض أخرى أيضًا، ومن المعقول الاعتقاد بأن بعض هؤلاء المرضى (مثل أولئك الذين يعانون من تراكم النحاس الذي يظهر غالبًا في مرض السكري) ربما كانوا قد تراكمت لديهم بالفعل سموم قلبية قبل أن يكون هناك أي دليل على إصابة القلب. على هذا النحو، فإن العلاج بالاستخلاب سيكون لديه القدرة على عكس الضرر القلبي الذي يحدث حاليًا مع العلاج الكيميائي على الأقل جزئيًا.

البروتين الشوكي لكوفيد: تظهر متلازمة البروتين الشوكي المزمن (PSP) عندما يبقى البروتين الشوكي المرتبط بمسببات مرض كوفيد في الجسم بعد التطعيم ضد كوفيد و/أو لأنه لم يتم التخلص منه تمامًا بعد عدوى فيروس كورونا التي لم يتم حلها (كوفيد مزمن أو طويل الأمد). [80-82] بينما تم العثور على البروتين الشوكي في جميع أنحاء الجسم في دراسات تشريح الجثث لمرضى كوفيد، يبدو أن لديه ميل خاص لمهاجمة القلب وأوعيته الدموية. [83-88]

يُلقق البروتين الشوكي الضرر بالقلب وأماكن أخرى في الجسم من خلال آليات متعددة. وتشمل هذه الآليات:

- تسهيل دخول مسببات مرض كوفيد إلى الخلايا (ربط مستقبلات ACE2). [89-91]
- المبالغة في تحفيز الاستجابة المناعية من خلال وجودها بشكل مزمن، وتتطور إلى مرض مناعي ذاتي. [92-94]
- ولا يقتصر الأمر على مهاجمة خلايا الأنسجة والأعضاء بشكل مباشر فحسب، بل يهاجم أيضًا جدران الأوعية الدموية والصفائح الدموية المنتشرة فيها، مما يؤدي إلى زيادة تكوين جلطات الدم. [95،96]
- السمية الجوهرية (أنه سام بطبيعته) لكل من البروتين الشوكي الكامل وكذلك أجزاء منه. [97-99]
- القدرة على دخول جينوم الخلية حيث لا يمكن القضاء عليها حاليًا بشكل موثوق، إلى جانب القدرة الظاهرة على التضاعف إلى أجل غير مسمى. [100]

يمكن أن ينجم التهاب عضلة القلب، الذي غالبًا ما يتطور مع تضخم القلب وفشل القلب، عن التعرض للبروتينات الشوكية بعد لقاح (لقاحات) فيروس كورونا و/أو من استمرار وجوده في مرض كوفيد المزمن. ومع ذلك، فإن العديد من حالات التهاب عضلة القلب من البروتين الشوكي، ربما تكون أغلبية كبيرة، هي حالات مزمنة مشتتة تظل غير مشخصة إلا عندما يكون هناك دليل سريري واضح يشير إلى وجودها.

تشمل متلازمة PSP القلب بشكل روتيني، حتى عندما لا تكون واضحة سريريًا. في الواقع، يفضل البروتين الشوكي عضلة القلب لدرجة أنه من غير المرجح أن يعاني مرضى كوفيد المزمن أو مرضى ما بعد التطعيم من البروتين الشوكي أو تأثيره المرضي في أي مكان آخر من الجسم أثناء سلامة القلب. في تشريح جثث المرضى الذين ماتوا بسبب كوفيد-19، شوهد إما الحمض النووي الريبي الفيروسي المرتبط بكوفيد أو دليل على التهاب عضلة القلب في أكثر من 80% من الحالات. [101] كشفت دراسة تشريحية أخرى عن وجود البروتين الشوكي في أكثر من 60% من الحالات. [102]

غالبًا ما يتم إغفال التهاب عضلة القلب الواضح سريريًا الثانوي لـ PSP ويكون غير متوقع تمامًا سريريًا بسبب الطبيعة غير المكتملة والمحدودة للعديد من حالات التهاب عضلة القلب الناجمة عن البروتين الشوكي. [103] في تقرير حالة، تم التهاب خلايا نظام التوصيل (العقدة الأذينية البطينية) في القلب بشكل انتقائي، مما يشير إلى السبب في أن التهاب عضلة القلب البسيط الناجم عن البروتين الشوكي وغير المكتشف يمكن أن يؤدي إلى عدم انتظام ضربات القلب المميّنة. [104] في تقرير حالة آخر لتشريح الجثة، كان البروتين الشوكي في القلب هو الأكثر هيمنة في العقدة الأذينية البطينية وكذلك في خلايا منظم ضربات القلب في الأذين. كانت هناك خلايا قلب نخرية (ميّنة) منفردة متناثرة في جميع أنحاء القلب، بجوار خلايا على قيد الحياة. [105] أفادت دراسة أخرى لتشريح الجثة أيضًا عن موت الخلية المنفردة في قلوب متوفي. [106,107]

على عكس اعتلالات عضلة القلب السامة الأخرى، نادرًا ما يؤثر البروتين الشوكي على القلب بأكمله، ويمكن أن تكون كمية تضمين عضلة القلب ضئيلة للغاية. ومع ذلك، فإن الموت القلبي المفاجئ (ليس بسبب نوبة قلبية بسبب تصلب الشرايين التاجية "التقليدي") لم يعد أمرًا غير شائع، ويبدو أن عددًا كبيرًا من الأفراد حول العالم يمكن أن لا تظهر عليهم أعراض ولا يزالون عرضة لاضطراب نظم ضربات القلب الذي يهدد الحياة تحت وطأة المرض. ظروف الضغوط، بما في ذلك الرياضيين الشباب الذين كانوا يتمتعون بصحة جيدة سابقًا. [108]

نظرًا لأن عدد الأشخاص الذين يعانون من البروتين الشوكي غير المكتشف/التهاب عضلة القلب الناجم عن فيروس كورونا هائل بالفعل ويزداد بشكل مطرد، فإن جزءًا من العلاج لأي شخص يشعر أن لديه البروتين الشوكي المزمن يجب أن يشمل الإدارة المنتظمة لواحد أو أكثر من عوامل إزالة معدن ثقيل. كما نوقش أعلاه، يبدو أن المعادن الثقيلة "تنتظر" البيئة الدقيقة

لالتهاب عضلة القلب الناتج عن عدوى فيروسية سابقة لتبدأ في التراكم، إذا لم تكن قد تراكمت هناك بالفعل قبل الإصابة بكوفيد أو إعطاء اللقاح. كما هو الحال مع جميع السموم الأخرى، فإن المعادن الثقيلة تؤدي دائماً إلى تفاقم أي التهاب وعدم استقرار كهربائي ناتج بالفعل عن وجود البروتين الشوكي ومسببات مرض كوفيد. على الأرجح أن هذا التفاقم هو تآزري بطبيعته، وليس فقط التأثير الإضافي للبروتينات والمعادن الثقيلة.

قبل تشخيص اعتلال عضلة القلب مجهول السبب (منشأ غير معروف)، يجب استبعاد الأسباب السامة والمعدية. إذا لم يتم إثبات غياب هذه الأسباب بشكل واضح، فيجب دائماً أن تكون عملية إزالة المعادن الثقيلة الوقائية باستخدام المغذيات جزءاً من أي بروتوكول علاجي، وإلا فلن تتحقق أبداً إمكانية عكس فشل القلب السريري. حالياً، نادراً ما يتم إجراء مثل هذه التأثيرات التشخيصية. [109]

فسيولوجيا ATP واعتلال عضلة القلب

لا توجد خلية، سواء في القلب أو في أي مكان آخر، تكون صحيحة عندما يتم تثبيط وظيفة الميتوكوندريا وإنتاج ATP بشكل مزمن. سيحدث مثل هذا التثبيط بشكل موثوق عندما يتم تحويل توازن الأكسدة والاختزال داخل الخلايا بشكل كافٍ نحو الأكسدة الزائدة. تحتوي جميع الخلايا المريضة على القليل جداً من مضادات الأكسدة، وينعكس هذا في المستويات الخلوية المرتفعة من الكالسيوم وانخفاض المستويات الخلوية من المغنيسيوم وفيتامين سي والجلوتاثيون. عندما تظل هذه المستويات غير طبيعية، فإن إنتاج الميتوكوندريا ATP سيكون دائماً منخفضاً أيضاً. هذه التشوهات الخلوية موجودة دائماً في الأنسجة أو الأعضاء المريضة. [110,111]

عندما يمكن استعادة إنتاج ATP القلبي إلى المستويات المثلى مع زيادة طبيعية في القدرة على ممارسة التمارين الرياضية، سينتج قلب سليم، ما لم يحدث بالفعل ضرر لا يمكن إصلاحه. [112] تجدر الإشارة إلى أن الميتوكوندريا متوفرة بكثرة بشكل خاص في أنسجة القلب، ويتم توليد أكثر من 90% من طاقة القلب بواسطة هذه الميتوكوندريا. نظراً لأن القلب يحدد محتواه من ATP كل 20 ثانية أو نحو ذلك، فقد يظهر قصوراً واضحاً في الميتوكوندريا (فشل القلب) عندما تبدو الأعضاء الأخرى أقل تأثراً أو غير متأثرة تماماً. [113،114] ولا يوجد أي عضو من أعضاء الجسم يستهلك طاقة لكل جرام واحد من الأنسجة أكثر من القلب. [115]

نظراً لأن الميتوكوندريا هي المواقع داخل الخلايا لإنتاج ATP (الطاقة)، فقد تم توجيه أبحاث مهمة لإيجاد طرق لعكس أو تقليل "خلل الميتوكوندريا". [116] ترجع معظم حالات خلل الميتوكوندريا إلى زيادة الإجهاد التأكسدي الناتج عن العدوى

المزمنة وتراكم السموم، وذلك على الرغم من أن العيوب الوراثية النادرة في وظيفة الميتوكوندريا يمكن أن تؤدي إلى نفس الصور السريرية لانخفاض إنتاج الطاقة. [117]

ركزت الكثير من أبحاث الميتوكوندريا على العيوب في سلسلة نقل الإلكترون (ETC) الموجودة في أغشية الميتوكوندريا. يقوم ETC مباشرة بتغذية إنزيم ATP سينتاز الحيوي لإنتاج ATP في نهاية تلك السلسلة. يحتوي ETC على أربعة مركبات أو خطوات رئيسية تعمل على نقل الإلكترونات على النحو الأمثل إلى الإنزيم الطرفي المنتج لـ ATP. [119، 118] ويمكن تلخيص وتبسيط هذه المركبات وخصائصها الهامة على النحو التالي:

- المركب الأول: NAD (نيكوتيناميد أدينين ثنائي النوكليوتيد) في شكله المختزل، NADH، يبدأ تسلسل التبرع بالإلكترون.
- المركب الثاني: يواصل FAD (ثنائي نوكليوتيد فلافين الأدينين) في شكله المختزل، FADH2، تتابع الإلكترون إلى يوبيكوينون (الإنزيم المساعد المؤكسد Q10 [CoQ10]).
- المركب الثالث: يوبيكوينول (CoQ10 المختزل) ينقل الإلكترونات إلى السيتوكروم ج.
- المركب الرابع: يستقبل السيتوكروم ج أو أكسيديز الإلكترونات حيث يرتبط الأكسجين الجزيئي ويُخزل إلى الماء.
- يتم بعد ذلك تنشيط إنزيم ATP سينتاز (المعروف أيضًا باسم المركب الخامس) لإكمال رحلات الإلكترون داخل ETC مع الإنتاج اللاحق لـ ATP.

تتم معالجة خلل الميتوكوندريا بنجاح أكبر عندما يتم تناول مكملات من ركائز ETC وهي (NAD، FAD، CoQ10) إما بشكل مباشر أو يتم تناول مكملات استكمال السلائف اللازمة لتخليقها. إن تزويد ETC بالوقود لا ينتج المزيد من ATP فحسب، بل يؤدي أيضًا إلى **تقليل الإجهاد التأكسدي** المتولد في العملية بواسطة عوامل ETC حيث تصبح وظيفة الميتوكوندريا أكثر كفاءة وينخفض إجمالي الأوكسدة الخلوية. [120، 121] وعندما يمكن زيادة ATP ويمكن تقليل الإجهاد التأكسدي، يمكن أن يحدث **شفاء** الميتوكوندريا. تم اقتراح حدوث هذا الشفاء في دراسة وجدت أن معدل الوفيات القلبية الوعائية **يظل منخفضًا لمدة ثماني سنوات** بعد الانتهاء من فترة أربع سنوات من المكملات مع CoQ10 والسيلينيوم. [122]

تم تحديد العيوب في ETC على وجه التحديد في قصور القلب وهي موجودة دائمًا. [123] حتى في حالات قصور القلب الأكثر تقدمًا، لا تزال معظم القلوب المتضررة تحتوي على خلايا قلب ملتتهبة ولكنها قابلة للحياة والتي يمكن أن تتأثر بشكل إيجابي مع تحسين إنتاج ATP. بصرف النظر عن علاجات إزالة المعادن الثقيلة المذكورة أعلاه، كان تعزيز وظيفة الميتوكوندريا هدفًا فسيولوجيًا رئيسيًا في علاج قصور القلب. [124] في حين أن أمراض القلب يمكن أن تحدث بسبب اضطرابات الميتوكوندريا

الموروثة، فإن معظم حالات قصور القلب تكون بسبب الميتوكوندريا المريضة بسبب مسببات الأمراض والسموم المتراكمة في القلب. [125]

لا يوجد في الطب التقليدي أدوية تعمل بشكل مباشر على تطبيع خلل الميتوكوندريا لدى مرضى قصور القلب. بدلاً من ذلك، تعمل جميع الأدوية الموصوفة حالياً فقط على تحريك تراكمات السوائل الزائدة و/أو تقليل عبء العمل (المقاومة المحيطة) الذي تواجهه عضلة القلب الفاشلة. هذا لا يعني أنه لا يوجد مكان لهذه الأدوية، ولكن لا ينبغي أن تكون الأدوية الوحيدة التي تعطى للمريض. كما هو الحال مع معظم الأدوية الموصوفة، يبدو أن الهدف العلاجي يقتصر على تحسين الأعراض مع السماح للمرض الأساسي بالاستمرار في التطور. إن الطب التقليدي أفضل بكثير في تشخيص وتسمية الحالات الطبية من عكسها أو حلها.

عند استخدام العلاجات المستهدفة القادرة على دخول ETC للميتوكوندريا وتحسين إنتاج ATP، غالباً ما تكون الاستجابة السريرية في قصور القلب مثيرة. يشمل ذلك العديد من المرضى الذين يعتبرون مصابين باعتلال عضلة القلب الاحتقاني النهائي ولا توجد إمكانية للتحسن أو البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل دون زراعة القلب.

يعتبر CoQ10 هو العلاج الأكثر بحثاً من بين هذه العلاجات التي تستهدف ETC لاعتلال عضلة القلب، وقد تم توثيق فوائده الهائلة على وظيفة القلب جيداً. وينعكس الدور الحيوي بشكل خاص لـ CoQ10 في دعم إنتاج ATP في القلب في تركيزاته في الأنسجة المختلفة في الجسم. تم العثور على كمية أكبر بكثير من CoQ10 في القلب مما هو موجود في أي من الأنسجة البشرية الـ 12 الأخرى التي تم فحصها. علاوة على ذلك، يحتوي القلب على ضعف كمية CoQ10 تقريباً الموجودة في الكلى، وهي العضو/الأنسجة في الدراسة التي تحتوي على ثاني أعلى تركيزات من CoQ10. تحتوي العضلات غير القلبية على ثلث CoQ10 فقط مقارنة بعضلة القلب. [126]

يعزز CoQ10 بشكل مباشر الميتوكوندريا ETC من خلال دعم نقل الإلكترون في المركبين الأول والثاني، وكذلك من خلال دوره الثابت في المركب الثالث. لقد كان تأثيره في استعادة وظيفة القلب في اعتلال عضلة القلب كبيراً ومذهلاً في بعض الأحيان، خاصة وأن هذه الحالة لا تحظى إلا برعاية داعمة من قبل أطباء القلب التقليديين بينما يستمر التدهور المستمر للقلب.

في تجربة عشوائية مزدوجة التعمية أجريت على 420 مريضاً يعانون من قصور شديد في القلب وتم متابعتها لمدة عامين، كان هناك انخفاض بنسبة 42% في الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب ووفيات القلب لدى المرضى الذين تناولوا 100 ملغ من

CoQ10 ثلاث مرات يوميًا. حدثت حالات دخول أقل إلى المستشفى بسبب قصور القلب في المجموعة المعالجة أيضًا. [127]
يبدو أن مكملات السيلينيوم مع CoQ10 فعالة بشكل خاص في تقليل الوفيات لدى مرضى اعتلال عضلة القلب. [128]

الكسر القذفي (EF)، وهو مقياس لمدى فعالية انقباض القلب وإفراغه في كل نبضة، وهو المؤشر الأكثر موضوعية وقابلية للقياس بسهولة لتقييم وظيفة القلب. تعتبر EFs طبيعية تقريبًا من 65 إلى 80٪. تمثل EFs التي تتراوح من 10% إلى 15% أكبر فقدان لوظيفة القلب وهي أرقام مميزة للمرضى المدرجين في قوائم انتظار زراعة القلب. أنقذت مكملات CoQ10 العديد من المرضى الذين يعانون من قصور القلب النهائي، وكان هذا مصحوبًا بتحسينات كبيرة في EF والقدرة الوظيفية لدى معظم المرضى، حيث أظهرت إحدى الدراسات أن متوسط EF انتقل من 25 إلى 42%. [129-134] وتجدر الإشارة أيضًا إلى أن زيادة EF من 15% إلى 25% يمكن أن تأخذ المريض الذي يعاني من صعوبة في المشي عبر الغرفة دون حدوث ضيق في التنفس إلى شخص يمكنه العمل بشكل طبيعي طالما تم تجنب الضغوط البدنية الكبيرة.

تم أيضًا تحسين الحالة المرضية الأولية التي تظهر في فشل القلب الناتج عن اعتلال عضلة القلب الضخامي مع EFs المحفوظ بشكل واضح باستخدام مكملات CoQ10. [135,136]

تم توثيق انخفاض مستويات CoQ10، إلى جانب زيادة مستويات CRP (بروتين سي التفاعلي، وهو علامة على الإجهاد التأكسدي) في قصور القلب، سواء كان ذلك بسبب مرض الشريان التاجي أو لسبب غير معروف. [137] وقد أظهرت دراسات أخرى أيضًا أن انخفاض مستويات مصلى CoQ10 يرتبط بزيادة الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب بشكل عام، وكذلك في مرضى قصور القلب. [138,139]

على العكس من ذلك، فقد ثبت أن مكملات CoQ10 تقلل من الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب في جميع المواضيع. علاوة على ذلك، فقد أدت مكملات CoQ10 إلى زيادة القدرة على ممارسة التمارين الرياضية لدى مرضى قصور القلب بشكل واضح دون أن يكون لها أي آثار سلبية كبيرة أو مشكلات تتعلق بالسلامة. [140-143] منذ تم اكتشافه لأول مرة في عام 1955، فقد تم توثيق فوائد CoQ10 في علاج قصور القلب على نطاق واسع في الأدبيات العلمية لمدة 50 عامًا حتى الآن، ومع ذلك فإن كتب الطب والأدلة العلاجية الطبية لا تذكر أي شيء على الإطلاق عن هذا العنصر الغذائي الحيوي المضاد للأكسدة. ، ناهيك عن تأثيره على قصور القلب الاحتقاني. [144-148]

بما أن CoQ10 يزيد من إنتاج الطاقة في جميع خلايا الجسم، فلا ينبغي أن يكون مفاجئاً أن الدراسات أظهرت فوائده في مجموعة واسعة من الأمراض. وقد تم توثيق مستويات منخفضة في العديد من الحالات الطبية، إلى جانب الأدلة على فوائده الواضحة عند تناوله بشكل مكمل أو مناسب. وتشمل هذه الشروط ما يلي:

- اضطرابات الدماغ، بما في ذلك مرض باركنسون ومرض الزهايمر والسكتة الدماغية والاكتئاب [149-152]
- التوحد [153]
- ADHD (اضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط) [154]
- ارتفاع ضغط الدم [155-158]
- مرض الشريان التاجي (تصلب الشرايين) واحتشاء عضلة القلب الحاد [159-162]
- تحسين النتائج السريرية بعد مجازة الشريان التاجي وما بعد رأب الأوعية للشريان التاجي [163,164]
- الرجفان الأذيني [165]
- الربو [166,167]
- السمنة [168]
- فيبروميالغيا [169]
- مرض السكري (تحسين مستوى الجلوكوز والدهون) [170]
- فشل الأعضاء المتعددة في حالة الخلل الوراثي [171]
- تحسن في مرض الكلى المزمن [172]
- أمراض الرئة المزمنة [173]
- مرض الكبد الدهني [174]
- زيادة الإجهاد التأكسدي بشكل مزمن [175]
- الدوار [176]
- الإنتان وأي مرض خطير [177-179]
- اعتلال عضلة القلب الستاتيني [180]
- اعتلال العضلي الستاتيني (العضلات الهيكلية) [181]
- أمراض العيون [182]

نظرًا لأن CoQ10 هو أحد مضادات الأكسدة الحيوية القليلة التي يتم تصنيعها في الجسم، فإن الشيخوخة مسؤولة عن الكثير من نقصه في الجسم. ينتج كبار السن كمية أقل من مادة CoQ10، وعادةً ما يكون لديهم كمية أقل منه في نظامهم الغذائي، ويعانون من حالات طبية أخرى تستهلكه بشكل مفرط. يمتلك الشخص العادي البالغ من العمر 80 عامًا حوالي 50% فقط من

محتوى CoQ10 القلبي مثل الشخص البالغ من العمر 20 عامًا. [183،184] ولكن أهميته في وظيفة القلب هي نفسها بغض النظر عن العمر. مثلما يجب استعادة مستويات الهرمونات الناقصة لتحسين الصحة لدى المريض المتقدم في السن، يجب معالجة CoQ10 بالمثل أيضًا، لأنه ضروري للصحة المثلى لجميع الخلايا. [185]

يمكن للمكملات الإضافية أن تستهدف على وجه التحديد المركبات الأول والثاني والرابع في ETC داخل الميتوكوندريا للمساعدة في تحسين إنتاج ATP. لن تكون هذه المكملات مفيدة لجميع خلايا الجسم فحسب، بل إن زيادة متطلبات القلب من ATP تجعلها مناسبة بشكل خاص للمساعدة في دعم وتحسين القلب الفاشل. [186]

NAD (نيكوتيناميد أدينين ثنائي النوكليوتيد) هو المركب الأساسي الذي يغذي المركب الأول. الطريقة الأساسية للحفاظ على مستويات NAD عالية، بالإضافة إلى تناول مكمل مباشر لـ NAD نفسه، هي تناول كميات كبيرة من سلانفه الأولية ليتم تصنيعها في الجسم. يقوم بهذا الدور النياسين (فيتامين ب3) ونظائره (مثل النياسيناميد). [199] تم توثيق مستويات كل من NAD و ATP لتكون منخفضة بشكل ملحوظ في عينات خزعة اعتلال عضلة القلب. [187] مثل CoQ10، يعمل النياسين على تحسين جميع حالات القلب والأوعية الدموية بشكل ملحوظ، وليس فقط اعتلال عضلة القلب. [188-198]

تم أيضًا توثيق حالة نقص النياسين الشديدة على أنها السبب الجذري للأمراض في مرض انفصام الشخصية واضطرابات الدماغ الأخرى، بما يتوافق مع متطلبات ATP العالية للجهاز العصبي المركزي من أجل الوظيفة الطبيعية. [199] يؤدي النقص الشديد في النياسين إلى الإصابة بالبلاجرا، وهي حالة تهدد الحياة وترتبط أيضًا بانخفاض انقباض القلب. [200-202]

يلعب الريبوفلافين (فيتامين ب2) أيضًا دورًا حاسمًا في تحسين إنتاج الميتوكوندريا ATP. إنه بمثابة مقدمة، أو لبنة بناء، لـ FAD، الركيزة الأساسية لنقل الإلكترون في المركب الثاني من ETC. [203] أظهرت دراسة أجريت على الحيوانات أن الريبوفلافين يمكن أن يخفف من قصور القلب ويحسن التمثيل الغذائي للقلب. [204] كما يمكن أن يقلل من كمية الضرر الذي يحدثه انخفاض تدفق الدم، أو نقص التروية، على القلب. [205] يؤدي النقص الوراثي للمركب الثاني إلى اعتلال عضلة القلب الاحتقاني المتقدم، مما يشير إلى أهميته في هذه الحالة. [206] عندما يتم استهداف FAD كمستضد بواسطة الأجسام المضادة للميتوكوندريا، ينتج أيضًا اعتلال عضلة القلب المتوسع. [207]

المركب الرابع من ETC، الذي يتضمن نقل الإلكترونات عبر السيتوكروم سي (ج) وأكسيداز إلى الأكسجين، مستقبل الإلكترون الطرفي، مدعوم بقوة بواسطة الميثيلين الأزرق (MB). [208] MB هو صبغة أكسدة واختزال قوية تلك التي ثبت

أنها تفيد الأمراض التنكسية العصبية عن طريق زيادة إنتاج طاقة الميتوكوندريا. [209-212] يعد تعزيز إنتاج ATP في ETC من خلال الدعم المباشر للمركب الرابع أمرًا مهمًا بشكل خاص حيث يتم تجنب الإجهاد التأكسدي المتولد في المركبات الثلاثة الأولى. وهذا يعني أن صافي الإجهاد التأكسدي يتولد في الخلية دون المساس بإنتاج ATP، وهو هدف علاجي نادرًا ما يتم تحقيقه. [213] وهذا التأثير هو أيضًا سبب الترويج للميثيلين الأزرق كعامل مضاد للشيخوخة، حيث أن الإجهاد التأكسدي التراكمي هو السبب وراء جميع جوانب الشيخوخة. [214] في الدراسات الخلوية، من الواضح أن MB يؤخر عملية الشيخوخة. [215]

تماشيًا مع فوائد الدماغ الموثقة، فقد ثبت أيضًا أن MB يحمي القلب ويشفيه. تم توثيقه جيدًا لإنقاذ وعلاج المرضى الذين يعانون من الصدمة الإنتانية المتقدمة المقاومة للعلاج **كعلاج وحيد**، وكان MB أيضًا قادرًا على تحسين وظيفة القلب لدى مريض الصدمة الإنتانية الذي كان يعاني بالفعل من اعتلال عضلة القلب المتقدم. [216-218] وقد أكدت دراسات أخرى هذا التأثير الإيجابي المستمر للميثيلين الأزرق في الصدمة الإنتانية. [219,220] تم أيضًا حل الحالات المتقدمة من صدمة الدورة الدموية دون الإنتان عن طريق علاج MB. [221] في الدراسات التي أجريت على الحيوانات، لا يعمل بروميد الميثيل على تحسين إنتاج الطاقة من ETC فحسب، بل يقلل أيضًا من الإجهاد التأكسدي ويحسن مستويات NAD في الميتوكوندريا. [222,223]

علاج اعتلال عضلة القلب

العلاج المناسب لأي شكل من أشكال اعتلال عضلة القلب، وخاصة قصور القلب الاحتقاني المتقدم بسبب تضخم القلب وضعف انقباضه، يجب أن يتم توجيهه في المقام الأول إلى:

1. القضاء على السموم
2. استعادة إنتاج الطاقة الخلوية الطبيعية

التخلص من السموم: يعد إجراء فحص تشخيص شامل هو الأمثل دائمًا، على الرغم من أنه من غير المرجح حدوثه حاليًا حيث نادرًا ما يتم إجراء خزعة شغاف القلب، باستثناء مراقبة الأدلة المجهرية لرفض الأعضاء بعد عملية زرع القلب. وعندما يتم إجراؤه، فإن قياس محتوى المعادن الثقيلة لا يكون أبدًا جزءًا روتينيًا من الفحص. غالبًا ما يؤدي اختبار تحدي البول المستحث باستخدام عامل إزالة معدن ثقيل مثل EDTA (حمض إيثيلين أمين رباعي الأسيتيك) أو DMSA (حمض ثنائي المركابتوسوسينيك) أو DMPS (ثنائي ميركابتوبروبان سلفونات) إلى إطلاق كبير للعديد من المعادن الثقيلة، ويجب أن يكون جزءًا من علاج فشل القلب بشكل روتيني. [224]

يتم اكتشاف الزئبق لدى معظم الأشخاص على الرغم من أنه لا يحظى باهتمام كبير في كثير من الأحيان لأنه لا توجد حالات تعرض "واضحة" للزئبق. ومع ذلك، فإن عدد الأشخاص الذين تعرضوا لسنوات للغازات المنبعثة من حشوات الأسنان

الملغمية الزئبقية العديدة هائل، والمستويات الفلكية للزئبق الموجودة في العديد من مرضى IDCM تكون دائماً ثانوية بالنسبة لهذه الحشوات. [225-228] علاوة على ذلك، لا ينبغي أبداً تجاهل الإطلاق السريع للزئبق في تحدي إزالة المعادن الثقيلة من البول باعتباره غير مهم.

يمكن أن يكون تحليل الشعر مفيداً جداً أيضاً في تقييم محتوى المعادن الثقيلة في الجسم ويجب إجراؤه جنباً إلى جنب مع تحدي البول. على سبيل المثال، كان لدى الأطفال المصابين بالتوحد مستويات أعلى بكثير من الزئبق والرصاص والزرنيخ والأنثيمون والكاديوم مقارنة بالمجموعة الضابطة. [229] وفي دراسة أخرى، تبين أن DMSA فعال في زيادة إفراز الزئبق والأنثيمون لدى الأطفال الذين يعانون من اضطرابات طيف التوحد. [230]

لا يزال إجراء عملية الاستحلاب لإزالة المعادن الثقيلة نادراً، على الرغم من أنه يجب أن يصبح منطقياً جزءاً من بروتوكولات العلاج القياسية لمعظم الحالات والأمراض الطبية، حتى في غياب اختبار تراكم المعادن الثقيلة.

ويحظى الأنثيمون ببعض الاهتمام الإضافي، حيث كانت مستوياته داخل قلوب IDCM مرتفعة أيضاً بشكل مذهل. [48] وبشكل عام، رغم قلة الاهتمام به، يعتبر الأنثيمون ساماً، أو حتى أكثر سمية، من الزرنيخ. [231] عند العثور على عضلة قلب IDCM تحتوي على 22000 مرة من المستوى الطبيعي للزئبق و 12000 مرة من المستويات الطبيعية للأنثيمون فإن هكذا نتائج يجب ألا يتم تجاهلها كما لو كانت نوعاً من الفضول، ولكن يجب اعتبارها السبب الرئيسي لانخفاض وظيفة القلب، ومعالجتها مستحضرين في أذهاننا هذا الأمر. من الصعب تجنب التعرض الكبير للأنثيمون، حيث تستمر المستويات في الهواء والماء في الارتفاع بسبب مصادر متعددة، بما في ذلك التسرب الكبير للأنثيمون من الحاويات البلاستيكية. [232-235]

وإلى أن يتم إثبات خلاف ذلك بشكل قاطع، يجب افتراض أن القلب المتضخم وضعيف الانقباض (اعتلال عضلة القلب الاحتقاني المتقدم) هو أمر ثانوي لتراكم الزئبق والأنثيمون في عضلة القلب.

كما تمت مناقشته بالتفصيل أعلاه، تشير الأدلة إلى أنه يمكن افتراض أن اعتلال عضلة القلب لديه تراكم كبير للمعادن الثقيلة و/أو التهاب مزمن مستمر منخفض الدرجة. أيضاً، سيتم مواجهة وجود السموم في شكل تراكم البروتين الشوكي بشكل متكرر بشكل متزايد في جائحة فيروس كورونا المستمرة.

بغض النظر عن أي نتائج اختبار، يجب على جميع مرضى اعتلال عضلة القلب تناول واحد أو أكثر من العوامل المخليبية أو المحركة للسموم. علاوة على ذلك، ينبغي إجراء اختبارات متابعة للدم والبول و/أو الشعر للتأكد من أن السموم يتم تحريكها بسبب إعطاء المخلب. عندما يشير الاختبار بوضوح إلى وجود مستويات عالية من واحد أو أكثر من المعادن الثقيلة في القلب، غالبًا ما يُنصح باستخدام وصفة طبية قوية للاستخلاب، خاصة عندما يكون قصور القلب متقدمًا. وتشمل هذه العوامل، على سبيل المثال لا الحصر، ما يلي: [236]

- EDTA (عن طريق الفم، بينما عن طريق الوريد؛ ثنائي صوديوم الكالسيوم EDTA هو الخيار الأفضل)
- DMSA (عن طريق الفم؛ جيد بشكل خاص للزئبق والأنتيمون) [237،238]
- DMPS (يُعطى عن طريق الوريد، وهو قوي جدًا، ويمكن أن يسبب أعراضًا كبيرة للتخلص من السموم)
- ثنائي المركابول (المضاد البريطاني للويزيت [IBAL]) [239]
- البنسيلامين
- ديفيروكسامين
- ترينتين (خاصة للنحاس)

مخليات المغذيات الهامة أو مواد تعبئة السموم:

- الأحماض العضوية، بما في ذلك حمض ألفا ليبويك، وحمض الستريك، وحمض الأسكوربيك [243-240]
- NAC (ن-أسيتيل سيستينين)
- جلايسين
- IP6 (سداسي فوسفات الإينوزيتول)
- كارنيتين [244]
- أكبر قدر ممكن من مجموعة واسعة من مضادات الأكسدة، بما في ذلك البيوفلافونويد والأحماض الأمينية وأي مكمل أو طعام يحتوي على نسبة عالية من الكبريت العضوي. [245] معظم المخليات، بما في ذلك الأدوية الموصوفة طبيًا، هي مشتقات اصطناعية من الأحماض الأمينية. [246]

إنتاج الطاقة الخلوية: تعاني جميع حالات اعتلال عضلة القلب من نقص إلى نقص حاد في إنتاج الميتوكوندريا من ATP. في حين أن مجموعة واسعة من المكملات الغذائية عالية الجودة تكون دائمًا مفيدة لأي مرض أو حالة طبية، إلا أن المكملات المحددة بجرعة كافية مطلوبة لتحسين إنتاج ATP في خلايا القلب. سيكون نظام المكملات المقترح لتحقيق هذا الهدف كما يلي:

- فيتامين سي في صورة حمض الأسكوربيك أو أسكورات الصوديوم، من ثلاثة إلى تسعة جرامات يوميًا
- المغنيسيوم، بأي شكل من الأشكال المتعددة، من واحد إلى ثلاثة جرامات يوميًا

- فيتامين د3، 3000 إلى 10000 وحدة يوميًا، مع مستوى مستهدف في الدم يتراوح بين 50 إلى 100 نانوجرام/سم مكعب

هذه المكملات الثلاثة هي مكملات هامة أساسية، حيث يعمل كل منها على خفض مستويات الكالسيوم داخل الخلايا، وتقليل الإجهاد التأكسدي في جميع الخلايا، وتقليل الوفيات الناجمة عن جميع الأسباب. [252-247]

المكملات الغذائية لتحفيز ودعم إنتاج الميتوكوندريا ATP:

- نياسيناميد، من جرام إلى ثلاثة جرامات يوميًا (أو مكملات NAD)
- الريبوفلافين، 200 إلى 400 ملغ يوميًا
- الإنزيم المساعد Q10 (يويكوبينون أو يويكوبينول)، 300 إلى 900 ملغ يوميًا
- الميثيلين الأزرق: 10 إلى 25 ملغ يوميًا

يجب أن يتناول جميع مرضى اعتلال عضلة القلب المكملات السبعة المذكورة أعلاه. نظرًا لأن ATP مهم في جميع خلايا الجسم، فإن هذه المكملات السبعة يمكن أن تنتج أيضًا فوائد سريرية كبيرة في جميع الحالات الطبية الأخرى تقريبًا. تدعم المكملات الغذائية التالية أيضًا إنتاج الميتوكوندريا ATP ويمكن إضافتها إلى بروتوكول الاستحلاب/المكملات الشامل حسب الرغبة:

- ثيروزين (سلانف CoQ10)
- السيلينيوم (غالبًا ما ينضب في اعتلال عضلة القلب)
- سكسينات [253]
- حمض 5-أمينوليفولينيك (يدعم وظيفة السيتوكروم سي (ج) أو أكسيديز) [254]
- الجلایسین (يساعد على إنتاج حمض 5 أمينوليفولينيك) [255]
- الرايبوز (سلانف الحد من معدل تخليق نيوكليوتيدات الأدينين وإنتاج ATP) [256]
- الكارنيتين (يزيد ATP؛ ونقصه يؤدي أيضًا إلى اعتلال عضلة القلب) [257,258]

يجب أن تكون جميع جرعات الوصفات الطبية والعوامل التكميلية تحت إشراف ممارس الرعاية الصحية الذي يدير رعاية المريض. تهدف العوامل المذكورة أعلاه إلى أن تكون دليلاً عاماً فقط. تعد الاستجابة السريرية والتغيرات التسلسلية في الاختبارات المعملية من الطرق الرئيسية لتحديد مدى استجابة مريض معين.

خلاصة

يتم استنفاد عضلة القلب في جميع حالات اعتلال عضلة القلب من الـ ATP، وهو الجزيء الأكثر أهمية لإنتاج الطاقة في الجسم. كلما كان اعتلال عضلة القلب أسوأ، كان النضوب أكثر خطورة. في كل الأوقات تقريباً، تنتج حالة استنفاد ATP هذه وتستمر من خلال تراكمات المعادن الثقيلة، والتي غالباً ما يتم تسريعها بسبب التهاب عضلة القلب الناجم عن مسببات الأمراض (التهاب عضلة القلب). عادةً ما يكون التهاب عضلة القلب هذا غير قابل للاكتشاف في الاختبارات الكيميائية الروتينية، ولا يمكن توثيقه بوضوح إلا من خلال الاختبارات الأكثر تدخلاً.

عندما يعاني المريض من تضخم القلب وضعف انقباضه، يجب افتراض وجود تراكمات كبيرة من المعادن الثقيلة ويجب أن يتضمن بروتوكول العلاج، العلاج بالاستخلاب/تحريك السموم.

اعتماداً على تاريخ المريض والنتائج المختبرية، يحتاج الطبيب إلى تحديد ما إذا كان كوفيد المزمن المصحوب بالتهاب منخفض الدرجة بوساطة البروتين الشوكي هو جزء رئيسي (أو كامل) من علم الأمراض المعني. إذا تم تأكيد ذلك، أو إذا كانت الشوك السريرية مرتفعة، فيجب متابعة التدابير الرامية إلى القضاء على البروتين الشوكي بقوة. [80-83]

بالإضافة إلى تدابير إزالة المعادن الثقيلة/السموم، فإن المكملات المستهدفة المصممة لدعم ومعالجة القدرة الفاشلة للميتوكوندريا القلبية على إنتاج مستويات طبيعية من ATP ضرورية لتحقيق الاستجابة القلبية والسريرية المثلى.

حتى لو كان هناك رفض للاعتراف بالوجود المحتمل للمعادن الثقيلة في عضلة القلب الفاشلة، والذي سيظل هو القاعدة وليس الاستثناء بين أطباء القلب التقليديين، فلا يزال من الممكن تناول المخليبات الغذائية التي لا تستلزم وصفة طبية ومحفزات إنتاج ATP حسب الرغبة. وسوف تنتج فائدة كبيرة في معظم الأوقات.

توماس إي. ليفي، دكتوراه في الطب، دكتوراه في القانون، هو أستاذ مساعد سابق في الطب في كلية الطب في تولين وزميل سابق في الكلية الأمريكية لأمراض القلب. وهو أيضًا محام معتمد. يمكن الوصول إليه على televymd@yahoo.com. يمكن الوصول إلى جميع مقالاته لخدمة أخبار الطب الجزيئي على https://www.tomlevymd.com/health_ebytes.php.

ملاحظة: للوصول إلى أي من المراجع أدناه، اكتب رقم PMID بعد الاقتباس في مربع البحث على هذا الرابط: [./https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)

المراجع

1. Brieler J, Breeden M, Tucker J (2017) Cardiomyopathy: an overview. American Family Physician 96:640-646. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29431384>
2. Maron B, Towbin J, Thiene G et al. (2006) Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 113:1807-1816. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16567565>
3. Elliott P, Andersson B, Arbustini E et al. (2008) Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Heart Journal 29:270-276. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17916581>
4. van Deursen V, Damman K, van der Meer P et al. (2014) Co-morbidities in heart failure. Heart Failure Reviews 19:163-172. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23266884>
5. Deichl A, Wachter R, Edelmann F (2022) Comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction. Herz 47:301-307. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35674774>
6. Dorr M, Riemer U, Christ M, et al. (2021) Hospitalizations for heart failure: still major differences between East and West Germany 30 years after reunification. ESC Heart Failure 8:2546-2555. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33949148>
7. La Franca E, Manno G, Ajello L et al. (2021) Physiopathology and diagnosis of congestive heart failure: consolidated certainties and new perspectives. Current Problems in Cardiology 46:100691. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33012532>

8. Chen J, Aronowitz P (2022) Congestive heart failure. *The Medical Clinics of North America* 106:447-458. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35491065>
9. Borlaug B (2020) Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews: Cardiology* 17:559-573. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32231333>
10. de Abreu (2022) Heart failure with a preserved ejection fraction and the EMPEROR-Preserved Trial: a review of how we got here. *Heart Failure Reviews* 27:2077-2082. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35604573>
11. Sinatra S (2009) Metabolic cardiology: the missing link in cardiovascular disease. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 15:48-50. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19284182>
12. King M, Kingery J, Casey B (2012) Diagnosis and evaluation of heart failure. *American Family Physician* 85:1161-1168. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22962896>
13. Chimenti C, Frustaci A, Pieroni M, Maseri A (1999) Histologically proven myocarditis in patients with biventricular dysfunction and severe asymptomatic coronary artery disease. *Cardiologia* 44:177-180. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10208054>
14. Marin-Garcia J (2016) Cell death in the pathogenesis and progression of heart failure. *Heart Failure Reviews* 21:117-121. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26886226>
15. Tschope C, Ammirati E, Bozkurt B et al. (2021) Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nature Reviews: Cardiology* 18:169-193. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046850>
16. Freeman R (1965) Reversible myocarditis due to chronic lead poisoning in childhood. *Archives of Disease in Childhood* 40:389-393. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14329255>
17. Kopp S, Barron J, Tow J (1988) Cardiovascular actions of lead and relationship to hypertension: a review. *Environmental Health Perspectives* 78:91-99. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3060356>
18. Prozialeck W, Edwards J, Nebert D et al. (2008) The vascular system as a target of metal toxicity. *Toxicological Sciences* 102:207-218. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17947343>
19. Read J, Williams J (1952) Lead myocarditis: report of a case. *American Heart Journal* 44:797-802. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12985544>
20. Kline T (1960) Myocardial changes in lead poisoning. *A.M.A. Journal of Diseases of Children* 99:48-54. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14409891>

21. Hegde S, Maysky M, Zaidi A (2020) A rare case of lead-induced cardiomyopathy. JACC: Case Reports 2:1496-1500. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34317004>
22. Revis N, Major T, Horton C (1980) The effects of cadmium, magnesium, lead, or cadmium on lipoprotein metabolism and atherosclerosis in the pigeon. Journal of Environmental Pathology and Toxicology 4:293-303. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7462906>
23. Webb R, Winqvist R, Victory W, Vander A (1981) In vivo and in vitro effects of lead on vascular reactivity in rats. The American Journal of Physiology 241:H211-H216. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7270708>
24. Revis N, Zinsmeister A, Bull R (1981) Atherosclerosis and hypertension induction by lead and cadmium ions: an effect prevented by calcium ion. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 78:6494-6498. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6947240>
25. Levy T (2023) <https://www.tomlevymd.com/articles/omns20230731/The-Toxic-Nutrient-Triad>
26. Shokrzadeh M, Ghaemian A, Salehifar E et al. (2009) Serum zinc and copper levels in ischemic cardiomyopathy. Biological Trace Element Research 127:116-123. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18953508>
27. Cheung C, Soon C, Chuang C et al. (2015) Low-dose copper infusion into the coronary circulation induces acute heart failure in diabetic hearts: new mechanism of heart disease. Biochemical Pharmacology 97:62-76. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26208785>
28. Reid A, Miller C, Farrant J et al. (2022) Copper chelation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Open Heart 9:e001803. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35169044>
29. Cooper G, Young A, Gamble G et al. (2009) A copper(II)-selective chelator ameliorates left-ventricular hypertrophy in type 2 diabetes patients: a randomized placebo-controlled study. Diabetologia 52:715-722. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19172243>
30. Cooper G, Phillips A, Choong et al. (2004) Regeneration of the heart in diabetes by selective copper chelation. Diabetes 53:2501-2508. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15331567>
31. Lu J, Pontre B, Pickup S et al. (2013) Treatment with a copper-selective chelator causes substantive improvement in cardiac function of diabetic rats with left-ventricular impairment. Cardiovascular Diabetology 12:28. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23368770>
32. Baynes J, Murray D (2009) The metal chelators, trientine and citrate, inhibit the development of cardiac pathology in the Zucker diabetic rat. Experimental Diabetes Research 2009:696376. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19390595>

33. Muers M, Stokes W (1976) Treatment of scleroderma heart by D-penicillamine. *British Heart Journal* 38:864-867. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/135572>
34. Zheng Y, Li X, Wang Y, Cai L (2008) The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators. *Hemoglobin* 32:135-145. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18274991>
35. Cooper G (2011) Therapeutic potential of copper chelation with triethylenetetramine in managing diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Drugs* 71:1281-1320. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21770477>
36. Yin J, Sun L, Zheng J et al. (2016) Copper chelation by trientine dihydrochloride inhibits liver RFA-induced inflammatory responses in vivo. *Inflammation Research* 65:1009-1020. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27613237>
37. Rahko P, Salemi R, Uretsky B (1986) Successful reversal of chelation therapy of congestive cardiomyopathy due to iron overload. *Journal of the American College of Cardiology* 8:436-440. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3734266>
38. Mancuso L, Iacona M, Marchi S et al. (1985) [Severe cardiomyopathy in a woman with intermediate beta-thalassemia. Regression of cardiac failure with desferrioxamine.] Article in *Italian. Giornale Italiano di Cardiologia* 15:916-920. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4085735>
39. Gulati V, Harikrishnan P, Palaniswamy C et al. (2014) Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiology in Review* 22:56-68. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24503941>
40. Kumfu S, Chattipakorn S, Fucharoen S, Chattipakorn N (2012) Mitochondrial calcium uniporter blocker prevents cardiac mitochondrial dysfunction induced by iron overload in thalassemic mice. *Biometals* 25:1167-1175. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910858>
41. Ju H, Liu T, Yang M et al. (2023) Iron and atrial fibrillation: a review. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 46:312-318. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36799332>
42. Khamseekaew J, Kumfu S, Wongjaikam S et al. (2017) Effects of iron overload, an iron chelator and a T-type calcium channel blocker on cardiac mitochondrial biogenesis and mitochondrial dynamics in thalassemic mice. *European Journal of Pharmacology* 799:118-127. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28192097>
43. Kumfu S, Chattipakorn S, Chattipakorn N (2022) Iron overload cardiomyopathy: using the latest evidence to inform future applications. *Experimental Biology and Medicine* 247:574-583. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130741>

44. Das S, Wang W, Zhabyeyev P et al. (2015) Iron-overload injury and cardiomyopathy in acquired and genetic models is attenuated by resveratrol therapy. *Scientific Reports* 5:18132. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26638758>
45. Das S, DesAulniers J, Dyck J et al. (2016) Resveratrol mediates therapeutic hepatic effects in acquired and genetic models of iron-overload. *Liver International* 36:246-257. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26077449>
46. Das S, Zhabyeyev P, Basu R et al. (2018) Advanced iron-overload cardiomyopathy in a genetic murine model is rescued by resveratrol therapy. *Bioscience Reports* 38:BSR20171302. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29208771>
47. Sumneang N, Kumfu S, Khamsekaew J et al. (2019) Combined iron chelator with N-acetylcysteine exerts the greatest effect on improving cardiac calcium homeostasis in iron-overloaded thalassemic mice. *Toxicology* 427:152289. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542421>
48. Frustaci A, Magnavita N, Chimenti C et al. (1999) Marked elevation of myocardial trace elements in idiopathic dilated cardiomyopathy compared with secondary cardiac dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 33:1578-1583. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10334427>
49. Baldwin D, Marshsall W (1999) Heavy metal poisoning and its laboratory investigation. *Annals of Clinical Biochemistry* 36(Pt 3):267-300. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10376071>
50. Cirovic Ana, Dordevic A, Cirovic A et al. (2023) Trace element concentrations in autopsied heart tissues from patients with secondary cardiomyopathy. *Biological Trace Element Research* Sep 25. Online ahead of print. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37747654>
51. Cooper L, Rader V, Ralston N (2007) The roles of selenium and mercury in the pathogenesis of viral cardiomyopathy. *Congestive Heart Failure* 13:193-199. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17673870>
52. Caforio A, Mahon N, Tona F, McKenna W (2002) Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *European Journal of Heart Failure* 4:411-417. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12167378>
53. Ilback N, Lindh U, Fohlman J, Friman G (1995) New aspects of murine coxsackie B3 myocarditis-focus on heavy metals. *European Heart Journal* 16 Suppl O:20-24. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8682094>
54. Reeves W, Marcuard S, Willis S, Movahed A (1989) Reversible cardiomyopathy due to selenium deficiency. *JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 13:663-665. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2614867>

55. Yusuf S, Rehman Q, Casscells W (2002) Cardiomyopathy in association with selenium deficiency: a case report. *JPEN: Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 26:63-66. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11833754>
56. Munguti C, Rifai M, Shaheen W (2017) A rare cause of cardiomyopathy: a case of selenium deficiency causing severe cardiomyopathy that improved on supplementation. *Cureus* 9:e1627. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29098137>
57. Spiller H (2018) Rethinking mercury: the role of selenium in the pathophysiology of mercury toxicity. *Clinical Toxicology* 56:313-326. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29124976>
58. Petrovic M, Otero D, Leigh A, Singh V (2021) Acute heart failure due to aluminum phosphide poisoning. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal* 17:6-12. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34824673>
59. Akkaoui M, Achour S, Abidi K et al. (2007) Reversible myocardial injury associated with aluminum phosphide poisoning. *Clinical Toxicology* 45:728-731. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17849252>
60. Elabbassi W, Chowdhury M, Fachartz A (2014) Severe reversible myocardial injury associated with aluminum phosphide toxicity: a case report and review of literature. *Journal of the Saudi Heart Association* 26:216-221. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25278724>
61. Roth A, Nogues C, Galle P, Druke T (1984) Multiorgan aluminum deposits in chronic haemodialysis patient. Electron microscope and microprobe studies. *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histopathology* 405:131-140. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6438896>
62. Galal S, Hasan H, Abdel-Rafei M, Kiki S (2019) Synergistic effect of cranberry extract and losartan against aluminum chloride-induced hepatorenal damage associated cardiomyopathy in rats. *Archives of Physiology and Biochemistry* 125:357-366. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685075>
63. Domingo J (1989) The use of chelating agents in the treatment of aluminum overload. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 27:355-367. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2697761>
64. Giacon G, Boon K (2021) Cobalt toxicity: a preventable and treatable cause for possibly life threatening cardiomyopathy. *The New Zealand Medical Journal* 134:103-108. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33582712>
65. Umar M, Jahangir N, Khan M et al. (2020) Cobalt-related cardiomyopathy: a real concern! A review of published evidence. *Journal of Orthopaedic Surgery* 28:2309499020905993. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410523>

66. Fung E, Monnot A, Kovoichich M et al. (2018) Characteristics of cobalt-related cardiomyopathy in metal hip implant patients: an evaluation of 15 published reports. *Cardiovascular Toxicology* 18:206-220. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29188590>
67. Bradberry S, Wilkinson J, Ferner R (2014) Systemic toxicity related to metal hip prostheses. *Clinical Toxicology* 52:837-847. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25132471>
68. Jenkinson M, Meek R, Tate R et al. (2021) Cobalt-induced cardiomyopathy-do circulating cobalt levels matter? *Bone & Joint Research* 10:340-347. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34053230>
69. Rona G (1971) Experimental aspects of cobalt cardiomyopathy. *British Heart Journal* 33(Suppl):171-174. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5572639>
70. Giampreti A, Lonati D, Ragghianti B et al. (2016) N-acetyl-cysteine as effective and safe chelating agent in metal-on-metal hip-implanted patients: two cases. *Case Reports in Orthopedics* 2016:8682737. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27148463>
71. Webb M (1962) The biological action of cobalt and other metals. III. Chelation of cations by dihydrolipoic acid. *Biochimica et Biophysica Acta* 65:47-65. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13999338>
72. Smetana R, Glogar D, Gemeiner M (1985) [Heavy metal and trace element concentrations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.] Article in German. *Weiner Klinische Wochenschrift* 97:697-701. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4060731>
73. Archer S (2008) Dilated cardiomyopathy and left bundle branch block associated with ingestion of colloidal gold and silver is reversed by British antiLewisite and vitamin E: the potential toxicity of metals used as health supplements. *The Canadian Journal of Cardiology* 24:397-399. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18464946>
74. Bloom M, Harno C, Cardinale D et al. (2016) Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: Part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circulation: Heart Failure* 9:e002661. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26747861>
75. Hamo C, Bloom M, Cardinale D et al. (2016) Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: Part 2: prevention, treatment, guidelines, and future directions. *Circulation: Heart Failure* 9:e002843. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26839395>
76. Keefe D (2001) Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Seminars in Oncology* 28:2-7. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11552224>
77. Sauer H (1997) [The prevention of anthracycline-induced cardiomyopathy with a chelating agent (dexrazoxane = ICRF-187).] Article in German. *Strahlentherapie und Oncologie* 173:51-51. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9082586>

78. Higgins A, O'Halloran T, Chang J (2015) Chemotherapy-induced cardiomyopathy. Heart Failure Reviews 20:721-730. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26338137>
79. Hellmann K (1996) Cardioprotection by dexrazoxane (Cardioxane; ICRF 187): progress in supportive care. Supportive Care in Cancer 4:305-307. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8829310>
80. Levy T (2023) <https://www.tomlevymd.com/articles/omns20230310/Resolving-Persistent-Spike-Protein-Syndrome>
81. Levy T (2023) <https://www.tomlevymd.com/articles/omns20230927/Persistent-Spike-Protein-Syndrome:-Rapid-Resolution-with-Ultraviolet-Blood-Irradiation>
82. Levy T (2021) <https://www.tomlevymd.com/articles/omns20211018/Canceling-the-Spike-Protein:-Striking-Visual-Evidence>
83. Levy T (2023) <https://www.tomlevymd.com/articles/omns20230105/Myocarditis:-Once-Rare-Now-Common>
84. Parry P, Lefringhausen A, Turni C et al. (2023) "Spikeopathy": COVID-19 spike protein is pathogenic, from both virus and vaccine mRNA. Biomedicines 11:2287. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37626783>
85. Ondruschka B, Heinrich F, Lindenmeyer M et al. (2021) Multiorgan tropism of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. International Journal of Legal Medicine 135:2347-2349. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34486072>
86. Ping H, Zhang K, Wang Y et al. (2021) Cell death and pathological findings of the spleen in COVID-19 patients. Pathology, Research, and Practice 227:153610. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34601398>
87. Morz M (2022) A case report: multifocal necrotizing encephalitis and myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccination against COVID-19. Vaccines 10:1651. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36298516>
88. Macedo S, Pestana A, Santos L et al. (2022) Detection of SARS-CoV-2 infection in thyroid follicular cells from a COVID-19 autopsy series. European Thyroid Journal 11:e220074. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35900859>
89. Shang J, Wan Y, Luo C et al. (2020) Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 117:11727-11734. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376634>
90. Pillay T (2020) Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. Journal of Clinical Pathology 73:366-369. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376714>

91. Belouzard S, Millet J, Licitra B, Whittaker G (2012) Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses* 4:1011-1033. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22816037>
92. Uversky V, Redwan E, Makis W, Rubio-Casillas A (2023) IgG4 antibodies induced by repeated vaccination may generate immune tolerance to the SARS-CoV-2 spike protein. *Vaccines* 11:991. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37243095>
93. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshnev V (2022) SARS-CoV-2-specific immune response and the pathogenesis of COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences* 23:1716. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163638>
94. Theoharides T (2022) Could SARS-CoV-2 spike protein be responsible for long-COVID syndrome? *Molecular Neurobiology* 59:1850-1861. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35028901>
95. Biswas S, Thakur V, Kaur P et al. (2021) Blood clots in COVID-19 patients: simplifying the curious mystery. *Medical Hypotheses* 146:110371. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33223324>
96. Zhang S, Liu Y, Wang K et al. (2020) SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *Journal of Hematology & Oncology* 13:120. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887634>
97. Cao S, Song Z, Rong J et al. (2023) Spike protein fragments promote Alzheimer's amyloidogenesis. *ACS Applied Materials & Interfaces* 15:40317-40329. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37585091>
98. Seneff S, Kyriakopoulos A, Nigh G, McCullough P (2023) A potential role of the spike protein in neurodegenerative diseases: a narrative review. *Cureus* 15:e34872. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36788995>
99. Fernandes B, Feitosa N, Barbosa A et al. (2022) Toxicity of spike fragments SARS-CoV-2 S protein for zebrafish: a tool to study its hazardous for human health? *The Science of the Total Environment* 813:152345. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34942250>
100. Alden M, Falla F, Yang D et al. (2022) Intracellular reverse transcription of Pfizer BioNTech COVID-19 mRNA vaccine BNT162b2 in vitro in human liver cell line. *Current Issues in Molecular Biology* 44:1115-1126. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35723296>
101. Haslbauer J, Tzankov A, Mertz K et al. (2021) Characterisation of cardiac pathology in 23 autopsies of lethal COVID-19. *The Journal of Pathology: Clinical Research* 7:326-337. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33837673>

102. Lindner D, Fitzek A, Brauninger H et al. (2020) Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiology* 5:1281-1285. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730555>
103. Bielecka-Dabrowa A, Cichocka-Radwan A, Lewek J et al. (2021) Cardiac manifestations of COVID-19. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 22:365-371. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34258904>
104. Jakovac H, Ferencic A, Stemberger C et al. (2022) Detection of SARS-CoV-2 antigens in the AV-node of a cardiac conduction system-a case report. *Tropical Medicine and Infectious Diseases* 7:43. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35324590>
105. Choi S, Lee S, Seo J et al. (2021) Myocarditis-induced sudden death after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in Korea: case report focusing on histopathological findings. *Journal of Korean Medical Science* 36:e286. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34664804>
106. Fox S, Akmatbekov A, Harbert J et al. (2020) Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet: Respiratory Medicine* 8:681-686. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473124>
107. Jum'ah H, Loeffler A, Tomasshefski Jr J (2021) Histopathological findings in the hearts of COVID-19 autopsies: a letter to *Cardiovascular Pathology* journal editor in response to Halushka et al. 2020. *Cardiovascular Pathology* 52:107333. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741530>
108. Nedeljkovic I, Giga V, Ostojic M et al. (2021) Focal myocarditis after mild COVID-19 infection in athletes. *Diagnostics* 11:1519. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34441453>
109. Hantson P (2019) Mechanisms of toxic cardiomyopathy. *Clinical Toxicology* 57:1-9. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30260248>
110. Levy T (2019) *Magnesium, Reversing Disease*, Henderson, NV: MedFox Publishing [Free eBook download available at <https://mag.medfoxpub.com/>]
111. Levy T (2013) *Death by Calcium: Proof of the toxic effects of dairy and calcium supplements*, Henderson, NV: MedFox Publishing [Free eBook download available at <https://dbc2.medfoxpub.com/>]
112. Sabbah H (2020) Targeting the mitochondria in heart failure: a translational perspective. *JACC: Basic to Translational Science* 5:88-106. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043022>
113. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V, Joubert F (2011) Bioenergetics of the failing heart. *Biochimica et Biophysica Acta* 1813:1360-1372. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20869993>

114. Peoples J, Saraf A, Ghazal N et al. (2019) Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Experimental & Molecular Medicine* 51:1-13. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31857574>
115. Sinatra S (2009) Metabolic cardiology: an integrative strategy in the treatment of congestive heart failure. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 15:44-52. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19472864>
116. Danieli M, Antonelli E, Piga M et al. (2023) Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and respiratory chain enzyme defects in inflammatory myopathies. *Autoimmunity Reviews* 22:103308. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36822387>
117. El-Hattab A, Scaglia F (2016) Mitochondrial cardiomyopathies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 3:25. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27504452>
118. Nolfi-Donagan D, Braganza A, Shiva S (2020) Mitochondrial electron transport chain: oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. *Redox Biology* 37:101674. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32811789>
119. Lesnefsky E, Chen Q, Hoppel C (2016) Mitochondrial metabolism in aging heart. *Circulation Research* 118:1593-1611. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27174952>
120. Berthiaume J, Kurdys J, Muntean D, Rosca M (2019) Mitochondrial NAD⁺/NADH redox state and diabetic cardiomyopathy. *Antioxidants & Redox Signaling* 30:375-398. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29073779>
121. Chen Z, Jin Z, Cai J et al. (2022) Energy substrate metabolism and oxidative stress in metabolic cardiomyopathy. *Journal of Molecular Medicine* 100:1721-1739. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36396746>
122. Alehagen U, Aaseth J, Alexander J, Johansson P (2018) Still reduced cardiovascular mortality 12 years after supplementation with selenium and coenzyme Q10 for four years: a validation of previous 10-year follow-up results of a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial in elderly. *PLoS One* 13:e0193120. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29641571>
123. Casademont J, Miro O (2002) Electron transport chain defects in heart failure. *Heart Failure Reviews* 7:131-139. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11988637>
124. Brown D, Perry J, Allen M et al. (2017) Expert consensus document: mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nature Reviews: Cardiology* 14:238-250. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28004807>
125. Meyers D, Basha H, Koenig M (2013) Mitochondrial cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and management. *Texas Heart Institute Journal* 40:385-394. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24082366>

126. Ernster L, Daliner G (1995) Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochimica et Biophysica Acta* 1271:195-204. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7599208>
127. Mortensen S, Rosenfeldt F, Kumar A et al. (2014) The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC: Heart Failure* 2:641-649. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25282031>
128. Alehagen U, Johansson P, Bjornstedt M et al. (2013) Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation: a 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *International Journal of Cardiology* 167:1860-1866. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626835>
129. Sacher H, Sacher M, Landau S et al. (1997) The clinical and hemodynamic effects of coenzyme Q10 in congestive cardiomyopathy. *American Journal of Therapeutics* 4:66-72. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10423594>
130. Fotino A, Thompson-Paul A, Bazzano L (2013) Effect of Coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 97:268-275. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221577>
131. Langsjoen P, Folkers K, Lyson K et al. (1990) Pronounced increase in survival of patients with cardiomyopathy when treated with coenzyme Q10 and conventional therapy. *International Journal of Tissue Reactions* 12:163-168. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2276894>
132. Langsjoen P, Langsjoen A, Folkers K (1990) A six-year clinical study of therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10. *International Journal of Tissue Reactions* 12:169-171. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2276895>
133. Langsjoen P, Langsjoen A (2008) Supplemental ubiquinol in patients with advanced congestive heart failure. *Biofactors* 32:119-128. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19096107>
134. Sharma A, Fonarow G, Butler J et al. (2016) Coenzyme Q10 and heart failure: a state-of-the-art review. *Circulation: Heart Failure* 9:e002639. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27012265>
135. Sobirin M, Herry Y, Sofia S et al. (2019) Effects of coenzyme Q10 supplementation on diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Drug Discoveries & Therapeutics* 13:38-46. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30880321>
136. Langsjoen P, Langsjoen A, Willis R, Folkers K (1997) Treatment of hypertrophic cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Molecular Aspects of Medicine* 18 Suppl:S145-S151. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9266516>

137. Senes M, Erbay A, Yilmaz F et al. (2008) Coenzyme Q10 and high-sensitivity C-reactive protein in ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 46:382-386. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18254715>
138. Molyneux S, Florkowski C, George P et al. (2008) Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 52:1435-1441. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19017509>
139. Shimizu M, Miyazaki T, Takagi A et al. (2021) Low coenzyme Q10 levels in patients with acute cardiovascular disease are associated with long-term mortality. *Heart Vessels* 36:401-407. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32939561>
140. Oleck S, Ventura H (2016) Coenzyme Q10 and utility in heart failure: just another supplement? *Current Heart Failure Reports* 13:190-195. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27333901>
141. An P, Wan S, Luo Y et al. (2022) Micronutrient supplementation to reduce cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology* 80:2269-2285. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36480969>
142. Lei L, Liu Y (2017) Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cardiovascular Disorders* 17:196. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738783>
143. Di Lorenzo A, Iannuzzo G, Parlato A et al. (2020) Clinical evidence for Q10 coenzyme supplementation in heart failure: from energetics to functional improvement. *Journal of Clinical Medicine* 9:1266. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349341>
144. Ayer A, Macdonald P, Stocker R (2015) CoQ10 function and role in heart failure and ischemic heart disease. *Annual Review of Nutrition* 35:175-213. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25974695>
145. Goldman L, Schafer A (2019) *Goldman-Cecil Medicine*, 26th edition, Elsevier Publishing
146. Ancha S, Auberle C, Cash D et al. (2022) *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 37th edition, Lippincott Williams & Wilkins Publisher
147. Festenstein G, Heaton F, Lowe J, Morton R (1955) A constituent of the unsaponifiable portion of animal tissue lipids (λ damax. 272 μ). *The Biochemical Journal* 59:558-566. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14363147>
148. Crane F, Hatefi Y, Lester R, Widmer C (1957) Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta* 25:220-221. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13445756>

149. Maes M, Mihaylova I, Kubera M et al. (2009) Lower plasma coenzyme Q10 in depression: a marker for treatment resistance and chronic fatigue in depression and a risk factor to cardiovascular disorder in that illness. *Neuro Endocrinology Letters* 30:462-469. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20010493>
150. Nikolaevna O, Aronovna G, Igorevna K et al. (2020) Intravenous administration of coenzyme Q10 in acute period of cerebral ischemia decreases mortality by reducing brain necrosis and limiting its increase within 4 days in rat stroke model. *Antioxidants* 9:1240. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33297323>
151. Manzar H, Abdulhussein D, Yap T, Cordeiro M (2020) Cellular consequences of coenzyme Q10 deficiency in neurodegeneration of the retina and brain. *International Journal of Molecular Sciences* 21:9299. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33291255>
152. Rauchova H (2021) Coenzyme Q10 effects in neurological diseases. *Physiological Research* 70:S683-S714. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35199552>
153. Gvozdjakova A, Kucharska J, Ostatnikova D et al. (2014) Ubiquinol improves symptoms in children with autism. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014:798957. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24707344>
154. Gamal F, Agami O, Salamah A (2022) Coenzyme Q10 in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a randomized controlled trial. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* 21:717-723. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34819012>
155. Burke B, Neuenschwander R, Olson R (2001) Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in isolated systolic hypertension. *Southern Medical Journal* 94:1112-1117. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11780680>
156. Rosenfeldt F, Hilton D, Pepe S, Krum H (2003) Systematic review of effect of coenzyme Q10 in physical exercise, hypertension and heart failure. *Biofactors* 18:91-100. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14695924>
157. Rosenfeldt F, Haas S, Krum H et al. (2007) Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *Journal of Human Hypertension* 21:297-306. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287847>
158. Yang Y, Wang L, Chen L et al. (2015) Coenzyme Q10 treatment of cardiovascular disorders of ageing including heart failure, hypertension and endothelial dysfunction. *Clinica Chimica Acta* 450:83-89. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26254995>
159. Singh R, Wander G, Rastogi A et al. (1998) Randomized, double-blind placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 12:347-353. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9825179>

160. Yalcin A, Kilinc E, Sagcan A, Kultursay H (2004) Coenzyme Q10 concentrations in coronary artery disease. *Clinical Biochemistry* 37:706-709. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15302616>
161. Rabanal-Ruiz Y, Llanos-Gonzalez E, Alcain F (2021) The use of coenzyme Q10 in cardiovascular diseases. *Antioxidants* 10:755. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34068578>
162. Shah I, Memon M, Ansari S et al. (2021) Role of coenzyme Q10 in prophylaxis of myocardial infarction. *Cureus* 13:e13137. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728151>
163. Huang C, Kuo C, Huang C et al. (2016) High plasma coenzyme Q10 concentration is correlated with good left ventricular performance after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Medicine* 95:e4501. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27495100>
164. Makhija N, Sendasgupta C, Kiran U et al. (2008) The role of oral coenzyme Q10 in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 22:832-839. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18834786>
165. Zhao Q, Kebbati A, Zhang Y et al. (2015) Effect of coenzyme Q10 on the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Journal of Investigative Medicine* 63:735-739. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25919281>
166. Comhair S, Grandon D, Khan A et al. (2015) Coenzyme Q in asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 191:1336-1338. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26029840>
167. Gazdik F, Gvozdjakova A, Nadvornikova R et al. (2002) Decreased levels of coenzyme Q(10) in patients with bronchial asthma. *Allergy* 57:811-814. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12169177>
168. Bour S, Carmona M, Galinier A et al. (2011) Coenzyme Q as an antiadipogenic factor. *Antioxidants & Redox Signaling* 14:403-413. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091355>
169. Sawaddiruk P, Apaijai N, Paiboonworachat S et al. (2019) Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients via reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. *Free Radical Research* 53:901-909. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31387429>
170. Ahmadvand H, Ghasemi-Dehnoo M (2014) Antiatherogenic, hepatoprotective, and hypolipidemic effects of coenzyme Q10 in alloxan-induced type 1 diabetic rats. *ARYA Atherosclerosis* 10:192-198. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25258634>
171. Desbats M, Vetro A, Limongelli I et al. (2015) Primary coenzyme Q10 deficiency presenting as fatal neonatal multiorgan failure. *European Journal of Human Genetics* 23:1254-1258. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25564041>

172. Yeung C, Billings 4th F, Claessens A et al. (2015) Coenzyme Q10 dose-escalation study in hemodialysis patients: safety, tolerability, and effect of oxidative stress. *BMC Nephrology* 16:183. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26531095>
173. De Benedetto F, Pastorelli R, Ferrario M et al. (2018) Supplementation with Qter(r) and creatine improves functional performance in COPD patients on long term oxygen therapy. *Respiratory Medicine* 142:86-93. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30170808>
174. Farhangi M, Alipour B, Jafarvand E, Khoshbaten M (2014) Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on serum vaspin, chemerin, pentraxin 3, insulin resistance and oxidative stress. *Archives of Medical Research* 45:589-595. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25450583>
175. Gutierrez-Mariscal F, Arenas-de Larriva A, Limia-Perez L et al. (2020) Coenzyme Q10 supplementation for the reduction of oxidative stress: clinical implications in the treatment of chronic diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 21:7870. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33114148>
176. Kumar A, Kaur H, Devi P, Mohan V (2009) Role of coenzyme Q10 (CoQ10) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome. *Pharmacology & Therapeutics* 124:259-268. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638284>
177. Coppadoro A, Berra L, Kumar A et al. (2013) Critical illness is associated with decreased plasma levels of coenzyme Q10: a cross-sectional study. *Journal of Critical Care* 28:571-576. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23618779>
178. Soltani R, Alikiaie B, Shafiee F et al. (2020) Coenzyme Q10 improves the survival and reduces inflammatory markers in septic patients. *Bratislavske Lekarske Listy* 121:154-158. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32115970>
179. Shimizu M, Miyazaki T, Takagi A et al. (2017) Low circulating coenzyme Q10 during acute phase is associated with inflammation, malnutrition, and in-hospital mortality in patients admitted to the coronary care unit. *Heart Vessels* 32:668-673. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27942805>
180. Langsjoen P, Langsjoen J, Langsjoen A, Rosenfeldt R (2019) Statin-associated cardiomyopathy responds to statin withdrawal and administration of coenzyme Q10. *The Permanente Journal* 23:18. [257. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496499>
181. Zlatohlavek L, Vrablik M, Grauova B et al. (2012) The effect of coenzyme Q10 in statin myopathy. *Neuro Endocrinology Letters* 33 Suppl 2:98-101. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23183519>
182. Qu J, Kaufman Y, Washington I (2009) Coenzyme Q10 in the human retina. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 50:1814-1818. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19060288>

183. Aaseth J, Alexander J, Alehagen (2021) Coenzyme Q10 supplementation-in ageing and disease. *Mechanisms of Ageing and Development* 197:111521. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34129891>
184. Kalen A, Appelkvist E, Dallner G (1989) Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues. *Lipids* 24:579-584. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2779364>
185. Acosta M, Fonseca L, Desbats M et al. (2016) Coenzyme Q10 biosynthesis in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 1857:1079-1085. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27060254>
186. Schwemmlin J, Maack C, Bertero E (2022) Mitochondria as therapeutic targets in heart failure. *Current Heart Failure Reports* 19:27-37. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35147851>
187. Starling R, Hammer D, Altschuld R (1998) Human myocardial ATP content and in vivo contractile function. *Molecular and Cellular Biochemistry* 180:171-177. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9546644>
188. Bays H, Rader D (2009) Does nicotinic acid (niacin) lower blood pressure? *International Journal of Clinical Practice* 63:151-159. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19054161>
189. Trueblood N, Ramasamy R, Wang L, Schaefer S (2000) Niacin protects the isolated heart from ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology* 279:H764-H771. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10924076>
190. Diguett N, Trammell S, Tannous C et al. (2018) Nicotinamide riboside preserves cardiac function in a mouse model of dilated cardiomyopathy. *Circulation* 137:2256-2273. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217642>
191. Rotllan N, Camacho M, Tondo M et al. (2021) Therapeutic potential of emerging NAD⁺-increasing strategies for cardiovascular diseases. *Antioxidants* 10:1939. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34943043>
192. Tannous C, Booz G, Altara R et al. (2021) Nicotinamide adenine dinucleotide: biosynthesis, consumption and therapeutic role in cardiac diseases. *Acta Physiologica* 231:e13551. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853469>
193. Abdellatif M, Trummer-Herbst V, Koser F et al. (2021) Nicotinamide for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Science Translational Medicine* 13:eabd7064. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33568522>
194. Abdellatif M, Sedej S, Kroemer G (2021) NAD⁺ metabolism in cardiac health, aging, and disease. *Circulation* 144:1795-1817. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34843394>

195. Vignier N, Chatzifrangkeskou M, Rodriguez B et al. (2018) Rescue of biosynthesis of nicotinamide adenine dinucleotide protects the heart in cardiomyopathy caused by lamin A/C gene mutation. *Human Molecular Genetics* 27:3870-3880. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30053027>
196. Podyacheva E, Yu N, Vsevolod V et al. (2022) Intravenous nicotinamide riboside administration has a cardioprotective effect in chronic doxorubicin-induced cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences* 23:13096. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36361882>
197. Tong D, Schiattarella G, Jiang N et al. (2021) NAD⁺ repletion reverses heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation Research* 128:1629-1641. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882692>
198. Zhu X, Li J, Wang H et al. (2023) Nicotinamide restores tissue NAD⁺ and improves survival in rodent models of cardiac arrest. *PLoS One* 18:e0291598. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37713442>
199. Levy T (2023) <https://www.tomlevymd.com/articles/omns20231012/Schizophrenia-Is-Chronic-Encephalitis...and-Niacin-Cures-It>
200. Holubiec P, Lenoczyk M, Staszewski F et al. (2021) Pathophysiology and clinical management of pellagra-a review. *Folia Medica Cracoviensia* 61:125-137. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34882669>
201. Rivadeneira A, Moyer P, Salciccioli J (2019) Pellagra in the USA: unusual manifestations of a rare entity. *BMJ Case Reports* 12:e230972. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570356>
202. Seftel H (1972) Cardiomyopathies in Johannesburg Bantu. II. Aetiology of idiopathic cardiomyopathy. *South African Medical Journal* 46:1823-1828. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4649262>
203. Schwartz B, Gjini P, Gopal D, Fetterman J (2022) Inefficient batteries in heart failure: metabolic bottlenecks disrupting the mitochondrial ecosystem. *JACC: Basic to Translational Science* 7:1161-1179. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36687274>
204. Wang G, Li W, Lu X, Zhao X (2011) Riboflavin alleviates cardiac failure in type I diabetic cardiomyopathy. *Heart International* 6:e21. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22355488>
205. Kotegawa M, Sugiyama M, Haramaki N (1994) Protective effects of riboflavin and its derivatives against ischemic reperfused damage of rat heart. *Biochemistry and Molecular Biology International* 34:685-691. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7866293>

206. Jain-Ghai S, Cameron J, Maawali A et al. (2013) Complex II deficiency-a case report and review of the literature. *American Journal of Medical Genetics: Part A* 161A:285-294. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23322652>
207. Otto A, Stahle I, Klein R et al. (1998) Anti-mitochondrial antibodies in patients with dilated cardiomyopathy (anti-M7) are directed against flavoenzymes with covalently bound FAD. *Clinical and Experimental Immunology* 111:541-547. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9528896>
208. Yang L, Youngblood H, Wu C, Zhang Q (2020) Mitochondria as a target for neuroprotection: role of methylene blue and photobiomodulation. *Translational Neurodegeneration* 9:19. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32475349>
209. Lin A, Poteet E, Du F et al. (2012) Methylene blue as a cerebral metabolic and hemodynamic enhancer. *PLoS One* 7:e46585. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23056355>
210. Tretter I, Horvath G, Holgyesi A et al. (2014) Enhanced hydrogen peroxide generation accompanies the beneficial bioenergetic effects of methylene blue in isolated brain mitochondria. *Free Radical Biology & Medicine* 77:317-330. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25277417>
211. Gonzalez-Lima F, Auchter A (2015) Protection against neurodegeneration with low-dose methylene blue and near-infrared light. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9:179. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26029050>
212. Tucker D, Lu Y, Zhang Q (2018) From mitochondrial function to neuroprotection-an emerging role for methylene blue. *Molecular Neurobiology* 55:5137-5153. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28840449>
213. Svab G, Kokas M, Sipos I et al. (2021) Methylene blue bridges the inhibition and produces unusual respiratory changes in complex III-inhibited mitochondria. *Studies on rates, mice and guinea pigs. Antioxidants* 10:305. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669457>
214. Xue H, Thaivalappil A, Cao K (2021) The potentials of methylene blue as an anti-aging drug. *Cells* 10:3379. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34943887>
215. Atamna H, Kumar R (2010) Protective role of methylene blue in Alzheimer's diseases via mitochondria and cytochrome c oxidase. *Journal of Alzheimer's Disease* 2:S439-452. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20463399>
216. Jaiswal A, Kumar M, Silver E (2020) Extended continuous infusion of methylene blue for refractory septic shock. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 24:206-207. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32435102>

217. Dumbarton T, Minor S, Yeung C, Green R (2011) Prolonged methylene blue infusion in refractory septic shock: a case report. *Canadian Journal of Anaesthesia* 58:401-405. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21246318>
218. Schlesinger J, Burger C (2016) Methylene blue for acute septic cardiomyopathy in a burned patient. *Journal of Burn Care & Research* 37:e287-291. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25798807>
219. Brown G, Frankl D, Phang T (1996) Continuous infusion of methylene blue for septic shock. *Postgraduate Medical Journal* 72:612-614. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8977944>
220. Kirov M, Evgenov O, Evgenov N et al. (2001) Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Critical Care Medicine* 29:1860-1867. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11588440>
221. Lo J, Darracq M, Clark R (2014) A review of methylene blue treatment for cardiovascular collapse. *The Journal of Emergency Medicine* 46:670-679. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508113>
222. Duicu O, Privistirescu A, Wolf A et al. (2017) Methylene blue improves mitochondrial respiration and decreases oxidative stress in a substrate-dependent manner in diabetic rat hearts. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 95:1376-1382. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738167>
223. Berthiaume J, Hsiung C, Austin A et al. (2017) Methylene blue decreases mitochondrial lysine acetylation in the diabetic rat heart. *Molecular and Cellular Biochemistry* 432:7-24. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28303408>
224. Ruha A (2013) Recommendations for provoked challenge urine testing. *Journal of Medical Toxicology* 9:318-325. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24113861>
225. Bengtson U, Hylander L (2017) Increased mercury emissions from modern dental amalgams. *Biometals* 30:277-283. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28220332>
226. Edlich R, Greene J, Cochran A et al. (2007) Need for informed consent for dentists who use mercury amalgam restorative material as well as technical considerations in removal of dental amalgam restorations. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology* 26:305-322. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18197828>
227. Sibley R (1990) The relationship between mercury from dental amalgam and the cardiovascular system. *The Science of the Total Environment* 99:23-35. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2270468>

228. Khordi-Mood M, Sarraf-Shirazi A, Balali-Mood M (2001) Urinary mercury excretion following amalgam filling in children. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 39:701-705. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11778667>
229. Al-Ayadhi L (2005) Heavy metals and trace elements in hair samples of autistic children in central Saudi Arabia. *Neurosciences* 10:213-218. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473261>
230. Adams J, Baral M, Geis E et al. (2009) Safety and efficacy of oral DMSA therapy for children with autism spectrum disorders: Part A-medical results. *BMC Clinical Pharmacology* 9:16. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19852789>
231. Periferakis A, Caruntu A, Periferakis A-T et al. (2022) Availability, toxicology and medical significance of antimony. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19:4669. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35457536>
232. Yang Y, Genesi B, Adams A (2023) Collection tubes can cause false elevations in occupational and clinical evaluation of antimony exposure. *Journal of Analytical Toxicology* 46:1079-1083. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35141746>
233. Iijima A, Sato K, Yano K et al. (2008) Emission factor for antimony in brake abrasion dusts as one of the most atmospheric antimony sources. *Environmental Science & Technology* 42:2937-2942. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18497147>
234. Krachler M, Zheng J, Koerner R et al. (2005) Increasing atmospheric antimony contamination in the northern hemisphere: snow and ice evidence from Devon Island, Arctic Canada. *Journal of Environmental Monitoring* 7:1169-1176. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16307068>
235. Filella M, Belzile N, Chen Y (2002) Antimony in the environment: a review focused on natural waters. I. Occurrence. *Earth-Science Reviews* 57:125-176.
236. Blanusa M, Varnai V, Piasek M, Kostial K (2005) Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. *Current Medicinal Chemistry* 12:2771-2794. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16305472>
237. Basinger M, Jones M (1981) Structural requirements for chelate antidotal efficacy in acute antimony(III) intoxication. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 32:355-363. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6264554>
238. Kosnett M (2013) The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning. *Journal of Medical Toxicology* 9:347-354. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24178900>
239. Dawn L, Whited L (2023) *Dimercaprol Treasure Island, FL: StatPearls Publishing*

240. Vega A, Delgado N, Handford M (2022) Increasing heavy metal tolerance by the exogenous application of organic acids. *International Journal of Molecular Sciences* 23:5438. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35628249>
241. Thinh N, Osanai Y, Adachi T et al. (2021) Removal of lead and other toxic metals in heavily contaminated soil using biodegradable chelators: GLDA, citric acid and ascorbic acid. *Chemosphere* 263:127912. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33297011>
242. Ke X, Zhang F, Zhou Y et al. (2020) Removal of Cd, Pb, Zn, Cu in smelter soil by citric acid leaching. *Chemosphere* 255:126690. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387903>
243. Jean L, Bordas F, Gautier-Moussard C et al. (2008) Effect of citric acid and EDTA on chromium and nickel uptake and translocation by *Datura innoxia*. *Environmental Pollution* 153:555-563. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18029071>
244. Banihani S, Bayachou M, Alzoubi K (2015) L-carnitine is a calcium chelator: a reason for its useful and toxic effects in biological systems. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology* 26:141-145. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25046310>
245. Bjorklund G, Oliinyk P, Lysiuk R et al. (2020) Arsenic intoxication: general aspects and chelating agents. *Archives of Toxicology* 94:1879-1897. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32388818>
246. Dolev N, Katz Z, Ludmer Z et al. (2020) Natural amino acids as potential chelators for soil remediation. *Environmental Research* 183:109140. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31999998>
247. Khaw K, Bingham S, Welch A et al. (2001) Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Lancet* 357:657-663. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11247548>
248. Ford E, Zhao G, Tsai J, Li C (2011) Vitamin D and all-cause mortality among adults in USA: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Linked Mortality Study. *International Journal of Epidemiology* 40:998-1005. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21266455>
249. Naesgaard P, De La Fuente R, Nilsen S et al. (2012) Serum 25(OH)D is a 2-year predictor of all-cause mortality, cardiac death and sudden cardiac death in chest pain patients from Northern Argentina. *PLoS One* 7:e43228. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22970121>
250. Reffelmann T, Ittermann T, Dorr M et al. (2011) Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality. *Atherosclerosis* 219:280-284. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21703623>

251. Ferre S, Li X, Adams-Huet B et al. (2018) Association of serum magnesium with all-cause mortality in patients with and without chronic kidney disease in the Dallas Heart Study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 33:1389-1396. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077944>
252. Zhang X, Xia J, Del Gobbo L et al. (2018) Serum magnesium concentrations and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality among U.S. adults: results from the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Clinical Nutrition* 37:1541-1549. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890274>
253. Mills E, O'Neill L (2014) Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends in Cell Biology* 24:313-320. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24361092>
254. Ogura S, Maruyama K, Hagiya Y et al. (2011) The effect of 5-aminolevulinic acid on cytochrome c oxidase activity in mouse liver. *BMC Research Notes* 4:66. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21414200>
255. Shoolingin-Jordan P, Al-Daihan S, Alexeev D et al. (2003) 5-aminolevulinic acid synthase: mechanism, mutations and medicine. *Biochimica et Biophysica Acta* 1647:361-366. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12686158>
256. Pierce J, Shen Q, Mahoney D et al. (2022) Effects of ubiquinol and/or D-ribose in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *The American Journal of Cardiology* 176:79-88. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35644694>
257. Paulson D (1998) Carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. *Molecular and Cellular Biochemistry* 180:33-41. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9546628>
258. Owen L, Sunram-Lea S (2011) Metabolic agents that enhance ATP can improve cognitive functioning: a review of the evidence for glucose, oxygen, pyruvate, creatine, and L-carnitine. *Nutrients* 3:735-755. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22254121>

طب التغذية هو طب التصحيح الجزيئي

يستخدم طب التصحيح الجزيئي علاجًا غذائيًا آمنًا وفعالًا لمحاربة المرض. لمزيد من المعلومات :

<http://www.orthomolecular.org>

اعثر على طبيب

لتحديد موقع طبيب في التصحيح الجزيئي بالقرب منك:

<http://orthomolecular.org/resources/omns/v06n09.shtml>

خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي التي تمت مراجعتها من قبل الأقران هي مصدر معلومات غير ربحي وغير تجاري.

مجلس مراجعة التحرير:

Albert G. B. Amoa, MB.Ch.B, Ph.D.

(Ghana)

Seth Ayettey, M.B., Ch.B., Ph.D. (Ghana)

Ilyès Baghli, M.D. (Algeria)

Barry Breger, M.D. (Canada)

Ian Brighthope, MBBS, FACNEM

(Australia)

Gilbert Henri Crussol, D.M.D. (Spain)

Carolyn Dean, M.D., N.D. (USA)

Ian Dettman, Ph.D. (Australia)

Susan R. Downs, M.D., M.P.H. (USA)

Ron Ehrlich, B.D.S. (Australia)

Hugo Galindo, M.D. (Colombia)

Gary S. Goldman, Ph.D. (USA)

William B. Grant, Ph.D. (USA)

Claus Hancke, MD, FACAM (Denmark)

Patrick Holford, BSc (United Kingdom)

Ron Hunninghake, M.D. (USA)

Bo H. Jonsson, M.D., Ph.D. (Sweden)

Dwight Kalita, Ph.D. (USA)

Felix I. D. Konotey-Ahulu, M.D., FRCP

(Ghana)

Peter H. Lauda, M.D. (Austria)

Fabrice Leu, N.D. (Switzerland) p

Alan Lien, Ph.D. (Taiwan)

Alan Lien, Ph.D. (Taiwan) Homer Lim, M.D.

(Philippines)

Stuart Lindsey, Pharm.D. (USA)

Pedro Gonzalez Lombana, M.D., Ph.D. (Colombia)

Victor A. Marcial-Vega, M.D. (Puerto Rico)

Juan Manuel Martinez, M.D. (Colombia)

Mignonne Mary, M.D. (USA)

Joseph Mercola, D.O. (USA)

Dr.Aarti Midha M.D., ABAARM (India)

Jorge R. Miranda-Massari, Pharm.D. (Puerto Rico)

Karin Munsterhjelm-Ahumada, M.D. (Finland)

Sarah Myhill, MB, BS (United Kingdom)

Tahar Naili, M.D. (Algeria)

Zhiyong Peng, M.D. (China)

Isabella Akyinbah Quakyi, Ph.D. (Ghana)

Selvam Rengasamy, MBBS, FRCOG (Malaysia)

Jeffrey A. Ruterbusch, D.O. (USA)

Gert E. Schuitemaker, Ph.D. (Netherlands)

Thomas N. Seyfried, Ph.D. (USA)

Han Ping Shi, M.D., Ph.D. (China)

T.E. Gabriel Stewart, M.B.B.CH. (Ireland)

Jagan Nathan Vamanan, M.D. (India)

رئيس التحرير: [أندرو دبليو. سول](#) ، Ph.D. (الولايات المتحدة الأمريكية)

محرر مشارك: روبرت جي. سميث ، Ph.D. (الولايات المتحدة الأمريكية)

محرر الطبعة اليابانية: أتسو ياناغيساوا ، M.D. ، Ph.D. (اليابان)

محرر الطبعة الصينية: ريتشارد تشينج ، M.D. ، Ph.D. (الولايات المتحدة الأمريكية)

محرر الطبعة النرويجية: داج فيلين يوليزينسكي ، Ph.D. (النرويج)

محرر الطبعة العربية: مصطفى كامل ، P.G.C.M ، R.Ph (جمهورية مصر العربية)

محرر الطبعة الكورية: هابونجو شين ، M.D. (كوريا الجنوبية)

محرر الطبعة الأسبانية: سونيا ريتا رايل ، Ph.D. (الأرجنتين)

محرر الطبعة الألمانية: برنارد ويلكر، M.D. (ألمانيا)
 محرر مساعد الطبعة الألمانية: جيرهارد داتشغر، M.Eng (ألمانيا)
 محرر مساعد: مايكل باسووتر (الولايات المتحدة الأمريكية)
 محرر مساهم: توماس إي. ليفي، M.D., J.D (الولايات المتحدة الأمريكية)
 محرر مساهم: داميان داوونينج، M.B.B.S., M.R.S.B. (المملكة المتحدة)
 محرر مساهم: ديليو تود بينثيري، Ph.D (الولايات المتحدة الأمريكية)
 محرر مساهم: كين واكر، M.D (كندا)
 محرر مساهم: مايكل ج. جونزاليس، Ph.D، .N.M.D (بورتوريكو)
 محرر تقني: مايكل إس. ستيوارت، B.Sc.C.S. (الولايات المتحدة الأمريكية)
 محرر تقني مساعد: روبرت سي. كينيدي، M.S. (الولايات المتحدة الأمريكية)
 مستشار قانوني: جيسون إم سول، J.D (الولايات المتحدة الأمريكية)،

للتعليقات والاتصال الإعلامي:

drsaul@doctoryourself.com

ترحب OMNS "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" برسائل البريد الإلكتروني للقراء ولكنها غير قادرة على الرد على بشكل فردي على جميع الرسائل.

تصبح تعليقات القراء ملكاً لـ OMNS "خدمة أخبار طب التصحيح الجزيئي" وقد يتم استخدامها للنشر أو لا.

للتسجيل مجاناً:

<http://www.orthomolecular.org/subscribe.html>

لإلغاء التسجيل في هذه القائمة:

<http://www.orthomolecular.org/unsubscribe.html>