

Vitamin K – unsuspected effects and expectations



Pavlina Peneva, MD

Clinic of Pneumology and Phthisiatry, University Hospital "St. Marina", Varna, Medical University, Varna, Bulgaria

Vitamin K is a general name of several groups of vitamin K. It is a key factor in the synthesis of vital proteins participating in the coagulation and calcium homeostasis. Vitamin K deficiency is related to the development of osteoporosis and accelerated vascular calcification. The sufficient intake of vitamin K2 improves bone density and leads to a decrease in bone fractures. More studies are needed on the role of vitamin K and its deficiency, but it seems that additional supplementation may have an effect on bone density, the prevention of vascular calcification and the processes of carcinogenesis in different patient populations, including such with chronic kidney diseases.

keywords:

vitamin K, vitamin K deficiency, osteoporosis, carcinogenesis, vitamin K-dependent protein

ВИТАМИН К

Неподозирани ефекти и очаквания



Павлина Пенева, гм

Клиника по пневмология и фтизиатрия, УМБАЛ „Света Марина“, МУ-Варна, гр. Варна

Витамин К е обединяващо име на няколко форми на витамин К и е ключов фактор за синтеза на важни протеини, участващи в коагулацията и калциевата хомеостаза.

Недостигът на витамин К е свързан с развитие на остеопороза и акцелерирана съдова калцификация.

Достатъчният внос на витамин К2 подобрява костната плътност и води до намаляване на фрактурите на костите. Необходими са още проучвания за ролята на витамин К и неговия дефицит, но изглежда, че допълнителната суплементация, може да има ефект по отношение на костната плътност, профилактиката на калцификацията на съдовете и процесите на канцерогенеза при различен контингент от болни, включително и при болни с хронични бъбречни заболявания.

История на витамин К

ключови думи:

витамин К, дефицит на витамин К, остеопороза, канцерогенеза, К-зависими протеини

Откриването на витамин К е свързано с името на датския биохимик *Carl Peter Henrik Dam*. През периода

1928-1930 г. той наблюдава коагулационни нарушения при пилета, хранени с богата на холестерол и мазнини диета за период от 2-3 седмици. Тогава за първи път се описва удължено време на съсирване на кръвта, анемия и кръвене. Друг учен *Е.А.*

Doisy, десет години по-късно, описва химичната структура на витамин К. Така двамата през 1943 г. получават Нобелова награда по медицина за откриването и описанието на витамин К. Тогава този витамин е наречен „Витамин на коагулацията“^[5,10].



Роля на витамин К във физиологичните процеси

Днес е проучено, че витамин К (обединяващо име на няколко форми на витамин К) е ключов кофактор за синтеза на важни протеини, участващи в процесите на коагулацията и калциевата хомеостаза.

Установено е, че витамин К упражнява множество функции, медирувани от протеините Gla, където той е кофактор. Многобройни публикации потвърждават, че Gla-протеините са свързани с физиологични проце-

си извън коагулацията като костен метаболизъм и съдов статус^[22]. Витамин К участва и в процесите на остеопороза, съдовата калцификация, остеоартрита и вероятно има отношение към развитието на карцином^[26].

Витамин К и витамин К-зависимите протеини (остеокалцин, протеин Gla, намиращ се в костите и дентин) са важни за минерализацията на костите. Смята се, че остеокалцинът участва в регулирането на остеобластите и растежа на кристалите от хидроксиапатит. Matrix Gla протеинът (MGP), споделящ някои последователности с остеокалцина, е локален инхибитор

на артериалната калцификация. Недостигът на витамин К нарушава функцията на остеокалцин и MGP и следователно, вероятно допринася за деминерализацията на костите и съдовата калцификация, т.нар. калциев парадокс^[22]. Хиперпаратиреоидизмът, малабсорбцията на витамин Д, повишените възпалителни цитокини (IL-1, IL-6), играят също роля в костната резорбция и е важно да бъдат споменати^[1].

Източници, физиологични норми и дефицит

на витамин К

В природата, по-точно в растенията, витамин К се среща под формата на филонквинон (витамин К1). Някои бактерии могат да синтезират менаквинони (семейство от няколко молекули на витамин К2), докато в човешкия организъм могат да се синтезират само някои молекули на витамин К^[7,19].

Основните хранителни източници на витамин К са зелените листни зеленчуци като спанак, зелена салата, зеле, броколи и брюкселско зеле, и някои растителни масла като соево и рапично масло (и в по-малка степен зехтин), маргарини и салатни дресинги, направени от тях. Сравнително големи количества витамин К2 могат да бъдат намерени и в някои сирена^[25] и ферментирани храни, типични за японската кухня – ферментирала соя, йогурт, млечни продукти, яйца, извара, месо^[7,19].

Дневните препоръчителни норми за прием на витамин К са 120 µg дневно за мъже и 90 µg дневно за жени^[8], докато горната граница на безопасен прием на витамин К при хора на антикоагулантно лечение е 50 µg дневно^[24,25].

Недостигът на витамин К е свързан с развитието на остеопороза и акцелерирана съдова калцификация^[12].

Едни от най-чувствителните маркери за недостиг на витамин К са некарбоксилният остеокалцин или некарбоксилният Gla протеин, за които се смята, че са предиктори за фрактури на тазобедрената става^[26]. Могат да бъдат споменати много причини за ниски нива на витамин К в организма, като се има предвид, че може да настъпи промяна в неговата абсорбция или да

възникнат взаимодействия, вследствие прием на антибиотици, при бедна на мазнини диета, прием на медикаменти като холестирамин, някои минерални масла, при гастроинтестинални^[2] и чернодробни заболявания, прием на естрогени и др.^[26].

Витамин К и сърдечно-съдов риск

Витамин К потиска калцификацията на съдовете чрез Gla протеините. Активирани от този тип протеини възпрепятстват отлагането на калций в съдовата стена и меките тъкани^[11,16]. Кохортно проучване сочи, че всяко повишаване с 10 µg на приема на витамин К при жени без сърдечно-съдови заболявания води до 9% спад в честотата на коронарните инциденти при проследяване за 8-годишен период от време^[15].

Известно е, че пациентите с ХБЗ също имат повишен риск от сърдечно-съдови заболявания и по-висока смъртност, вследствие на това. По-високият риск се дължи на припокриването на класическите рискови фактори за атеросклероза и специфичните за болните с хронично бъбречно заболяване фактори като нарушен калциев и фосфорен метаболизъм, хиперхормонемия, ренална анемия, повишен оксидативен стрес и микровъзпалителни процеси^[22].

През последните години има много публикации как недостигът на витамин К се описва като патофизиологичен механизъм в процесите на съдова калцификация.

През 2012 г. екипът на *E. C. Cranenburg*^[8] публикува данни за по-ниски нива на витамин К при 40

пациенти на хемодиализа, в сравнение със стойностите при здрави хора в Нидерландия. Те установяват, че това е свързано с приема на бедна на натрий и калий храна, в която се съдържат също така двете форми на витамин К – витамин К1 и витамин К2. Изглежда, че приемът на витамин К чрез храната при хемодиализни пациенти е достатъчен за нуждите на кръвосъсирването, но не и за активиране на Gla протеина, за да се потисне калцификацията на артериалната стена^[20,23,30].

Витамин К и остеопороза

Достатъчният внос на витамин К2 изглежда подобрява костната плътност и води до намаляване на фрактурите. Рискът от поне една фрактура през целия живот се намалява с 25% при ежедневна употреба на 800 IU витамин D, 45 µg витамин К2 и 1200 mg калций^[14]. Витамин К2 от ферментирала соя стимулира остеоластите и инхибира остеокластите, което води до анаболен ефект върху калцирането на костите^[28]. Систематичен преглед показва, че витамин К2 предотвратява фрактурите на прешлените с 60%, фрактурите на тазобедрената става със 77% и други фрактури (без прешлени) с 81% при пациенти в Япония^[6], а това е сравнимо с конвенционалната терапия с бисфосфонати^[26].

В клинични проучвания витамин К2 поддържа минералната костна плътност на лумбалните кости, намалява свързаните с възрастта остеопоротични фрактури, намалява предизвиканите от глюкокортикоидите остеопоротични фрактури на прешлените и поддържа лумбалната



НОВИНИ

▶ Как помага Витамин В3 срещу развитието на МЕЛАНОМ?

Никотинамид, познат също като ниацинамид, е форма на витамин В3 или ниацин. Открива се в множество храни като мляко, яйца, риба, зелени зеленчуци. Нови проучвания, проведени от проф. Гари Халидей и негови колеги от Университета в Сидни, Австралия, предполагат, че витамин В3 може да бъде използван при меланом, особено при хора, които са с висок риск от развитие на заболяването.

Меланомът е вид рак на кожата, който започва в меланоцитите. Излагането на УВ лъчи е водещ фактор за развитието на болестта. Меланомът променя ДНК на епителиоцитите, което довежда до неконтролируемостта им делене. Никотинамидът подсилва възстановяването на ДНК на клетките на кожата. Въпреки че слънцезащитните кремове са приети като основен метод за защита на кожата от развитие на меланом, според проф. Халидей и неговия екип, това средство е неубедително. Въпреки това учените споделят, че съществуват редица други методи за превенция на меланом, един от които е витамин В3.

За проучването си екипът изучава множество други изследвания, базирани на темата и резултатите показват, че витаминът е смятан за ефективен за превенция на меланом особено сред хора с висок риск. Екипът цитира богат набор от проучвания, които доказват благоприятния ефект на никотинамида при защитата на кожата от увреждащите ефекти на УВ лъчите. Например, проучване върху клетките на човешкия организъм твърди, че никотинамидът може да спомогне за ДНК поправката на клетките, изложени на слънчево облъчване. Освен това, витамин В3 участва в редуцията на имуносупресорните и възпалителните механизми, присъщи на туморната патогенеза.

минерална костна плътност при остеопороза, предизвикана от чернодробна дисфункция^[26].

Проучване на екип на *Zhelyazkova-Savova M.* сред жени в менопауза, които са на хемодиализа, отчита намалена костна плътност и повишен 10-годишен риск от остеопоротични фрактури при дефицит на витамин К^[22,30].

Витамин К и канцерогенеза

Понастоящем се провеждат много изследвания, разглеждащи семейството на витамин К в процесите на канцерогенеза^[18]. Витамин К2 може безопасно да потисне растежа и инвазията на човешкия хепатоцелуларен карцином, чрез активиране на протеинкиназа А и да намали риска от рецидиви^[17]. Доказано е също така, че той може да потисне растежа на раковите клетки в *in vitro* условия при рак на белия дроб^[29]. Подобни резултати са описани и при рак на панкреаса^[27]. Кохортно проучване на над 11 000 пациенти показва, че по-високият прием на витамин К2 е свързан със значително намаляване на случаите с напреднал рак на простатата, а същевременно няма връзка между по-високия прием на витамин К1 и риска от рак на простатата^[21,26].

Заклучение

В обобщение може да се каже, че са необходими още проучвания за ролята на витамин К и неговия дефицит, но изглежда, че допълнителната суплементация при недостиг може да има благоприятен ефект по

отношение на костната плътност, профилактика на калцификацията на съдовете и процесите на канцерогенеза при различен контингент от болни, включително и при болните с хронични бъбречни заболявания^[22]. В допълнение, ниските стойности на серумен албумин, холестерол и повишен С-реактивен протеин са предиктори на появата на още едно отклонение (малнутрицията) при популацията от болни с хронични бъбречни заболявания^[3]. ■

КНИГОПУС:

1. Grudeva L. Gluten-related disorders and gluten-free diet – current indication. Monography. Varna: Gea Print; 2019. p. 87. (in Bulgarian).
2. Grudeva L. Gluten enteropathy. Scientific facts and real evidence. Varna: Gea Print; 2019. p. 39. (in Bulgarian).
3. Petrov P, Grudeva L, Petrov A, Benkova M, Koleva T, Koleva R, et al. Assessment of the nutritional status and the inflammation markers as a predictor of survival and 25,3,19 (in Bulgarian).
4. Beilert JW, Booth SL, van den Heuvel EG, et al. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *Br J Nutr* 2013;110(8):1357-1368 Binkley SB, MacCosquado DW, Thayer SA, et al. The isolation of vitamin K. *J Biol Chem* 1939;130:219-234.
5. Cockayne S, Adams J, Lanham-New S. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(12):1256-1261. doi: 10.1001/archinte.166.12.1256.
6. Coyle JM, Stein K. The production of menaquinones (vitamin K2) by intestinal bacteria and their role in maintaining coagulation homeostasis. *Prog Food Nutr Sci* 1992;16(4):307-343.
7. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Uiterwijk HJ, et al. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2012; 82(5):605-610.
8. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemostasis* 2007;98(1):120-125.
9. Dam H. Cholesterin Stoffwechsel im Huhnereier und Huhnchen. *Biochemische Zeitschrift* 1929;215:475-792.
10. El Asmar M. S., Naoum J. J., Arbid E. J. Vitamin K dependent proteins and the role of vitamin K2 in the modulation of vascular calcification: a review. *Oman Medical Journal*. 2014;29(3):172-177. doi: 10.5001/omj.2014.44.
11. Fiore R., Ponziani F. R., Di Rienzo T. A., et al. Something more to say about calcium homeostasis: the role of vitamin K2 in vascular calcification and osteoporosis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2013;17(18):2433-2440.
12. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Washington (DC): National Academies Press (US) (2001) ISBN-10: 0-309-07279-4 ISBN-10: 0-309-07290-5.
13. Gajic-Veljanoski O., Bajjouk A. M., Tomlinson G., Khan K., Cheung A. M. Vitamin K supplementation for the primary prevention of osteoporotic fractures: is it cost-effective and is future research warranted? *Osteoporosis International*. 2012;23(11):2681-2692. doi: 10.1007/s00198-012-1939-4.
14. Gast G., de Roos N., Sluijs I., et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19(7):504-510. doi: 10.1016/j.numecd.2008.10.004.
15. Geleijnse J. M., Vermeer C., Grobbee D. E., et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr*. 2004;134(11):3100-3105.
16. Ishizuka M., Kubota K., Shimoda M., et al. Effect of menatrenone, a vitamin K2 analog, on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection: a prospective randomized controlled trial. *Anticancer Research*. 2012;32(12):5415-5420.
17. Lamson D. W., Plaza S. M. The anticancer effects of vitamin K. *Altern Med Rev*. 2003;8(3):303-318.
18. Maresz K. Proper Calcium Use: Vitamin K2 as a Promoter of Bone and Cardiovascular Health. *Integrative Medicine* 2015;14(1):34-39.
19. McCabe K, Adams M, Holden M. Vitamin K status in chronic kidney disease. *Nutrients* 2013;5:490-498.
20. Nimpfisch K., Rohmann S., Linsenisen J. Dietary intake of vitamin K and risk of prostate cancer in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg) American Journal of Clinical Nutrition. 2008;87(4):985-992.
21. Petkova NY, Petrova KB, Bliznakova MI, Paskalev DN, Galunskia BT. The new face of vitamin K – more than blood clotting factor. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018;22(1):29-37. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-29-37>.
22. Schurgers L, Uitto J, Reutelingsperger C. Vitamin K dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends in Molecular Medicine* 2013;19(4):2017-226.
23. Schurgers LJ, Geleijnse JM, Groene DE, Pols HAP, Hofman A, Witteman JCM, Vermeer C. Nutritional intake of vitamins K1 (phylloquinone) and K2 (menaquinone) in The Netherlands. *J Nutr Environ Med* 1999;3:15-22.
24. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyak K, et al. Vitamin K containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood* 2007;109(8):3279-3283.
25. Schwallenberg GK. Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *J Nutr Metab*. 2017; 6254836. Published online 2017 Jun 18. doi: 10.1155/2017/6254836.
26. Showalter S. L., Wang Z., Costantino C. L. Naturally occurring K vitamins inhibit pancreatic cancer cell survival through a caspase-dependent pathway. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010;25(4):738-744. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06085.x.
27. Yamaguchi M. Regulatory mechanism of food factors in bone metabolism and prevention of osteoporosis. *Yakugaku Zasshi*. 2006;126(11):1117-1137. doi: 10.1248/yakushi.126.1117.
28. Yoshida T., Miyazawa K., Kasuga I., et al. Apoptosis induction of vitamin K2 in lung carcinoma cell lines: the possibility of vitamin K2 therapy for lung cancer. *International Journal of Oncology*. 2003;23(3):627-632. doi: 10.3892/ijo.23.3.627.
29. Zhelyazkova-Savova M, Galunskia B, Gerova D, et al. Undercarboxylated Osteocalcin in Postmenopausal Patients on hemodialysis. *Nephrology (St. Petersburg)* 2011;15(3):35-39.