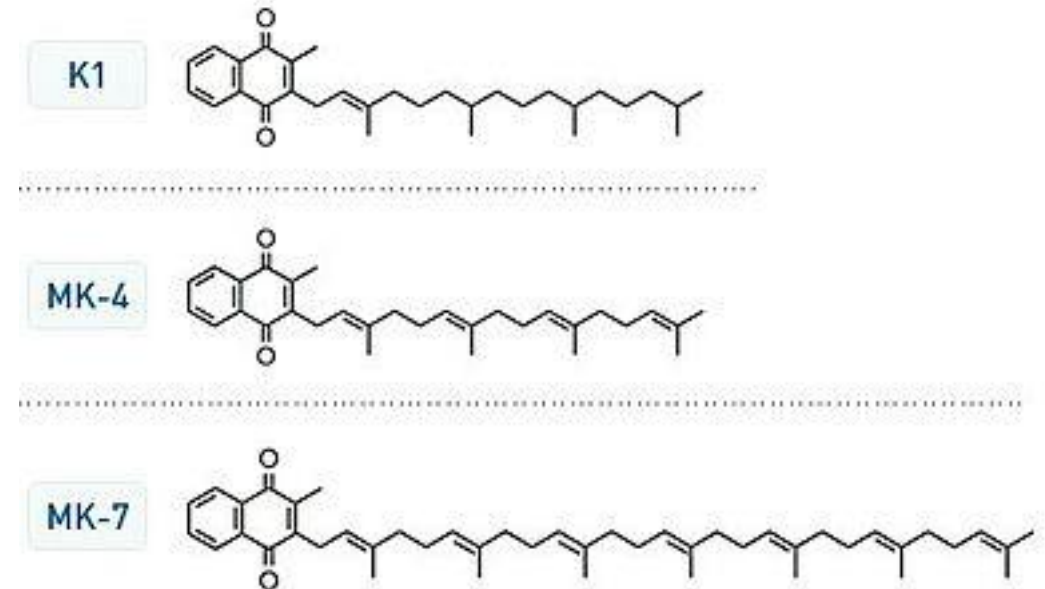
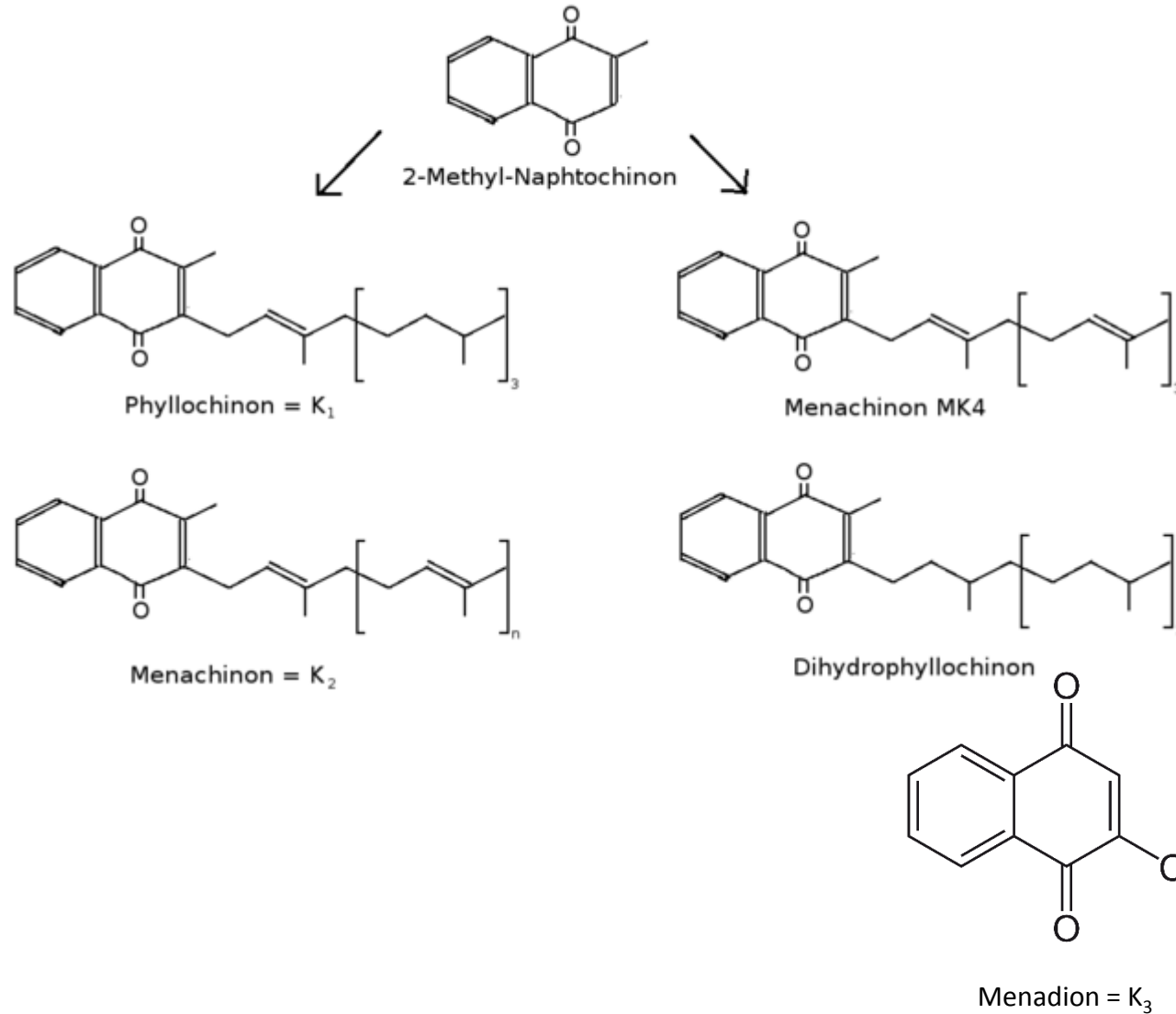


Rola witaminy K2 w prewencji utraty masy kostnej i w zaburzeniach mikroarchitektury oraz kalcyfikacji naczyń

Michał Stuss

Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Witamina K - struktura



Witamina K

- rozpuszczalna w tłuszczach

Witamina K1 (WK1) :

- ma pochodzenie roślinne i stanowi dominującą formę witaminy K w diecie
- jest silnie związana z błonami komórkowymi – ograniczona przyswajalność

Witamina K2 (WK2):

- grupa związków oznaczonych cyframi odpowiadającymi długości łańcucha bocznego
- może być dostarczana z pokarmem lub syntezowana przez bakterie jelitowe
- właściwości pleiotropowe przypisywane są jej zdecydowanie częściej
- transportowana przez cząsteczki LDL do różnych narządów efektorowych poza wątrobą (WK1 < WK2)

Witamina K – źródła naturalne

Produkt (100 g)	Mikrogramy	Proporcje witamin K2
Natto	1103,4	(90% MK7, 10% pozostałe)
Pasta z wątróbki gęsiej	369	(100% MK4)
Sery twarde	76,3	(6% MK4, 94% pozostałe)
Sery miękkie (np. Brie)	56,5	(6,5% MK4, 93,55% pozostałe)
Żółtko jaja	15,5- 32,1	(98% MK4, 2% pozostałe)
Gęsie udo	31,0	(100% MK4)
Ser twarogowy	24,8	(1,6% MK4)
Masło	15,0	(100% MK4)
Wątróbka kurza (surowa)	14,1	(100% MK4)
Wątróbka kurza (smażona)	12,6	(100% MK4)
Ser cheddar	10,2	(6% MK4, 94% pozostałe)
Pierś kurza	8,9	(100% MK4)
Udo kurze	8,5	(100% MK4)
Wołowina mielona (średnio tłusta)	8,1	(100% MK4)
Bekon	5,6	(100% MK4)
Wątroba cielęca	5,0	(100% MK4)
Kapusta kiszona	4,8	(różne rodzaje)
Mleko pełne	1,0	(100% MK4)
Łosoś	0,5	(100% MK4)
Makrela	0,4	(100% MK4)
Białko jaja	0,4	(100% MK4)

Wybrane produkty o największej zawartości witaminy K1	Dawka w µg/100g produktu
kiwi	40,3
szparagi	41,6
kapusta pekińska	45,5
ogórek kwaszony	47
por	47
soja, ziarna	47
śliwki suszone	59,5
kapusta włoska	68,8
kapusta zwykła	76
brokuły	101,2
sałata masłowa	103
rukola	108
brokuły kielki	177
szczypiorek	212
endywia	237
bazylia świeża	414 (5 listków = 10,4)
szpinak	482
rzeżucha	541
jarmuż	705
botwinka	830
natka pietruszki	1360
bazylia suszona	1714 (opakowanie 10g = 171,4)

Witamina K – podaż i metabolizm

Niedobór witaminy K - krwawienie wywołane brakiem aktywacji białek krzepnięcia, oceniane często w oparciu o stężenie niekarbosyloowanej protrombiny (ang. *Under-carboxylated Prothrombin*), które wzrasta wraz ze stopniem niedoboru witaminy K.

1. W praktyce klinicznej częściej spotykany niedobór subkliniczny. Rozpoznanie: niski poziom witaminy K w surowicy (N: 0,5 nM; 0,2-3,2 ng/mL) lub wysoki niekarboksylowanej osteokalcyny (ang. *Under-carboxylated Osteocalcin*) (N: $\geq 4,0$ ng/mL)

2. Witamina K1 (WK1) :

- zalecana dzienna podaż witaminy K1 (ang. *Recommended Daily Intake*; RDI) wynosi od 5 do 65 μg /dobę w zależności od płci i wieku (dorośli mężczyźni 65 μg /dobę; kobiety 55 μg /dobę).

3. Witamina K2 (WK2):

- Brak aktualnie wartości RDI dla WK2 oraz maksymalnej bezpiecznej dawki
- bezpieczeństwo dawek stosowanych w suplementach (wielokrotnie wyższe dawki w badaniach klinicznych np. 45 mg/dobę MK-4)

4. Przyczyny niedoboru: niska podaż, choroby trzustki i wątroby, zaburzenia trawienia i wchłaniania, alkoholizm, niedożywienie, mukowiscydoza

Traber i wsp. Nutr Rev 66 (2008) 624–629.
Sadowski i wsp. Am J Clin Nutr 50 (1989) 100–108.
Kaneki i wsp. Nutrition 22 (2006) 845–852.
Misra i wsp. Am. J. Med. 126 (2013) 243–248.

Czy lepsza WK1 czy lepsza WK2?

1. W badaniach in vitro, w zakresie aktywacji GGK, WK1 i WK2 wywierają porównywalny efekt biologiczny
2. Badania na materiale ludzkim wykazały, że WK2 MK-7 skuteczniej hamuje białka Gla w wątrobie oraz w kościach
3. Dla WK2 wykazano inne mechanizmy działania, niezwiązane z GGK
4. Witamina K2 ma większą aktywność biologiczną niż witamina K1 (MK-7 około 4 razy silniejsza) i dłuższy okres półtrwania.
5. Według niektórych autorów porównywanie skuteczności WK1 i 2 jest bezcelowe, ponieważ istnieje możliwość konwersji WK1 do WK2.
6. Wraz z wiekiem zmniejszeniu ulega:
 - skuteczność konwersji WK1 do WK2
 - zdolność do syntezy WK2 w jelicie
 - dostępność VK dla białek Gla, w wyniku stłuszczenia szpiku (rozpuszczalność w tłuszczach)-> spadek aktywności osteoblastów (hipoteza)

Kaneki i wsp. Nutrition 22 (2006) 845–852.
Shearer i wsp. Thromb Haemost 100 (2008) 530–547.
Schurgers i wsp. Blood 109 (2007) 3279–3283.
Beulens i wsp. Br. J. Nutr. 110 (2013) 1357–1368.
Geleijnse i wsp. J Nutr 134 (2004) 3100–3105.
Thijssen i wsp. Br J Nutr 75 (1996) 121–127.
Hodges i wsp. Clin Sci (Lond) 78 (1990) 63–66.
Vermeeri i wsp. Menopause Int 17 (2011) 19–23.
Saltzman i wsp. Clin North Am 27 (1998) 309–324.
Truong i wsp. J. Nutr. 142 (2012) 936–941.
Hodges i wsp. J Bone Miner Res 8 (1993) 1005–1008.

Wpływ witaminy K2 na układ kostny- metaanaliza

1. Metaanaliza 19 randomizowanych badań klinicznych z udziałem 6759 pacjentów.
2. Różnice w grupach kontrolnych w/w badaniach: w dwóch badaniach bisfosfonian, w 7 placebo, a w pozostałych 10 wapń, witamina D lub ich połączenie.
3. Analizę danych przeprowadzono w dwóch wariantach: obserwacji o średnim czasie trwania (po około 6 miesiącach) oraz długoterminowej (po 12 miesiącach lub dłużej).

Wnioski:

1. Witamina K2 korzystnie wpływa na BMD odc. lędźwiowego kręgosłupa u leczonych pacjentów, w tym również u chorych z osteoporozą, już po pierwszych 6 miesiącach terapii.
2. Witamina K2 istotnie zmniejsza ryzyko złamań, w tym również u chorych z osteoporozą.

Wpływ witaminy K na kalcyfikację naczyń w badaniach klinicznych

cd.2

Table 5. Logistic Regression With the Presence of Abdominal Aortic Calcification as Outcome

	Odds ratio	95% CI	<i>p</i>
Age (years)	1.05	1.03–1.07	<0.0001
Arterial hypertension	2.00	1.07–3.75	0.0307
Myocardial infarction	2.78	1.10–7.05	0.0310
Vertebral fractures	1.81	1.03–3.18	0.0389
MK4/triglycerides deficiency	2.82	1.13–7.05	0.0266
MK5/triglycerides deficiency	0.33	0.13–0.85	0.0217

CI = confidence interval.

Table 6. Logistic Regression With the Presence of Iliac Calcification as Outcome

	Odds ratio	95% CI	<i>p</i>
Age ≥ 67 years	1.86	1.21–2.87	0.0048
Triglycerides (>206 mg/dL)	1.67	1.00–2.79	0.0521
Atrial fibrillation	3.10	1.49–6.42	0.0024
Vertebral fractures	2.10	1.67–3.22	0.0007
MK7/triglycerides deficiency	1.61	1.02–2.54	0.0426

CI = confidence interval.

1. Do badania zakwalifikowano 387 pacjentów dializowanych przez co najmniej 1 rok oraz 62 zdrowych pacjentów
2. U pacjentów badano zwapnienie aorty brzusznej oraz tętnic biodrowych, półilościową metodą radiograficzną oraz stężenia witaminy K z podziałem na K1 i K2 (MK-4,5,6,7,8)

3. Wykazano znamieny związek między niedoborem witaminy K2 (MK-4 i 5) a ryzykiem wystąpienia zwapnień w aorcie brzusznej oraz nieadekwatną podażą witaminy MK7 a ryzykiem zwapnień w tt biodrowych

Wpływ witaminy K na mikroarchitekturę cd.

1. Randomizowane badanie kliniczne z *placebo*.
2. Grupa badana: 142 pacjentki z osteopenią po menopauzie (60-80 lat).
3. Badanie trwało 12 miesięcy.
4. Grupa badana otrzymywała codziennie 375 µg witaminy Mk-7, 38 µg witaminy D, 800 mg wapnia.
Grupa kontrolna otrzymywała codziennie 38 µg witaminy D, 800 mg wapnia.
5. W obu grupach grubość warstwy korowej (ang. *cortical thickness*) i obszar kości korowej (ang. *cortical area*) uległy znamiennemu obniżeniu ($p < 0,05$) podczas gdy obszar kości beleczkowej (ang. *trabecular area*) wzrósł ($p < 0,05$).

Wnioski:

1. Witamina K2 może zapobiegać związanej z wiekiem utracie BMD biodra.
2. Wyniki HRqCT sugerują, że witamina K2 może zapobiegać pogorszeniom mikroarchitektury tkanki kostnej poprzez zahamowanie spadku liczby beleczek.
3. Wzrost grubości beleczek kostnych w grupie placebo można tłumaczyć zanikiem najcieńszych beleczek kostnych oraz tworzeniem nowej kości beleczkowej tuż pod kością korową

WK2 a warfaryna i acenokumarol

6-tygodniowa suplementacja 10 ug/dobę MK-7 powodowała istotne zmiany wskaźnika INR w grupie młodych zdrowych osób otrzymujących acenokumarol

Theuwissen i wsp . J of Thromb and Haemostasis 2012;12:1085-1092

Witamina K2 ma większą aktywność biologiczną niż witamina K1 (MK-7 około 4 razy silniejsza) oraz dłuższy okres półtrwania.

Thijssen i wsp. Br J Nutr 75 (1996) 121–127.

Spronk i wsp. J Vasc Res 40 (2003) 531-537

Wnioski

1. Witamina K2 stanowi obecnie przedmiot badań.
2. W literaturze dostępnych jest niewiele wyników badań pochodzących z dużych metaanaliz obejmujących randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślełą próbą prowadzonych na dużych populacjach i oceniających wpływ witaminy K2 na twarde punkty końcowe np. ryzyko złamań lub śmiertelność oraz na konkretne efekty kliniczne np. zmiany BMD, zwapnienia naczyń.
3. Suplementacja witaminy K2 może sprzyjać poprawie BMD, zmniejszać ryzyko złamań lub zapobiegać kalcyfikacji naczyń.
4. Witamina K2 może wywierać działanie plejotropowe.