



Witamina K2 – fakty kliniczne

Michał Stuss, Ewa Sewerynek

Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Witamina K - rys historyczny

- 1929 – **Henrik Dam odkrywa, że zastosowanie diety niskotłuszczowej u kurcząt wywołuje u nich niedokrwistość, wydłużenie czasu krzepnięcia oraz tendencję do krwawień**
- 1934 – Dam i Schönheyder identyfikują w nasionach konopii czynnik, która zapobiega krwawieniom. Otrzymuje on nazwę witaminy K od "Koagulations" z j. niemieckiego
- 1938 – Almquist i wsp. wykazują, że witamina K może być również produkowana przez bakterie jelitowe
- 1939 – Doisy i wsp. określają strukturę chemiczną witaminy K oraz opracowują jej syntezę
- 1943 – Dam and Doisy otrzymują Nagrodę Nobla za odkrycie witaminy K
- 1974 – Stenflo i Nelsestuen odkrywają, że protrombina w regionie zależnym od witaminy K zawiera kwas γ -karboksyglutaminowy (Gla), co przybliża do zrozumienia wpływu w/w witaminy na krzepnięcie
- 1975 – Esmon i wsp. odkrywają, że zależny od witaminy K proces karboksylacji odbywa się w wątrobie
- 1983 – **Price i wsp. odkrywają i opisują białko macierzy Gla (ang. *Matrix Gla-protein*; MGP), będący jednym z najsilniejszych poznanych inhibitorów kalcyfikacji**
- 1997 – Lou i wsp. udowadniają, rolę białka MGP na modelu zwierzęcym
- 2004 – **Geleijnse i wsp. publikują badanie populacyjne, które wykazuje że zwiększone spożycie witaminy K2 zmniejsza śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych o 50% (wyższość witaminy K2 nad K1)**
- 2007 – Schurgers i wsp. wykazują, że witamina K2- menachinon (MK-7) pochodzenia naturalnego charakteryzuje się dobrą biodostępnością oraz bioaktywnością
- 2008 – Gast i wsp. publikują kolejne duże badanie populacyjne, potwierdzające związek witaminy K2 pochodzenia naturalnego ze zdrowiem sercowo-naczyniowym. Pokreślono rolę witamin K2 o dłuższym łańcuchu MK-7, 8 i 9



Dam H. *Biochem J* 1935; 29(6):1273-85.
 Stenflo J i wsp. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974;71(7):2730-3.
 Nelsestuen GL i wsp. *J Biol Chem*. 1974; 10;249(19):6347-50.
 Esmon CT i wsp. *J Biol Chem*. 1975;250(12):4744-8
 Price PA i wsp. *J Biol Chem*. 1985;260(28):14971-5.
 Luo G i wsp. *Nature*. 1997;386(6620):78-81.
 Schurgers LJ i wsp. *Blood*. 2007;109(8):3279-83.
 Geleijnse i wsp. *J Nutr*. 2004;134(11):3100-5.
 Gast G.C.M. i wsp. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Sep;19(7):504-10.

Spodziewany efekt kliniczny wpływu wit. K na kość

1. Wpływ na markery obrotu kostnego – niekarboksylowana osteokalcyna, NTX, OC
2. Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD)
3. Wpływ na mikroarchitekturę

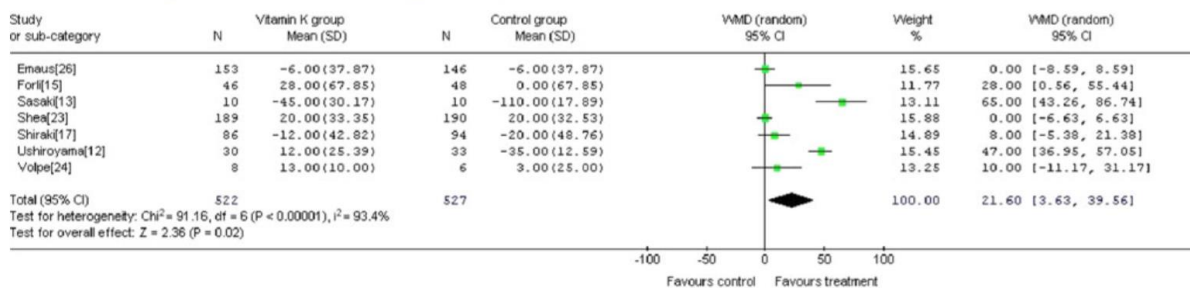
Wpływ wit. K na BMD kręgosłupa - metaanaliza

17 prospective randomized controlled studies included in the meta-analysis

8 with absolute change of BMD

12 with percentage change of BMD

Review: Effect of vitamin K on bone mineral density
Comparison: 01 absolute BMD change at lumbar spine in vitamin K group and control group
Outcome: 01 the weight mean differences in absolute BMD changes at lumbar spine



W 8 pracach zastosowano dawkę 45 mg K2 MK-4

Fang i wsp., J Bone Miner Metab (2012) 30:60–68

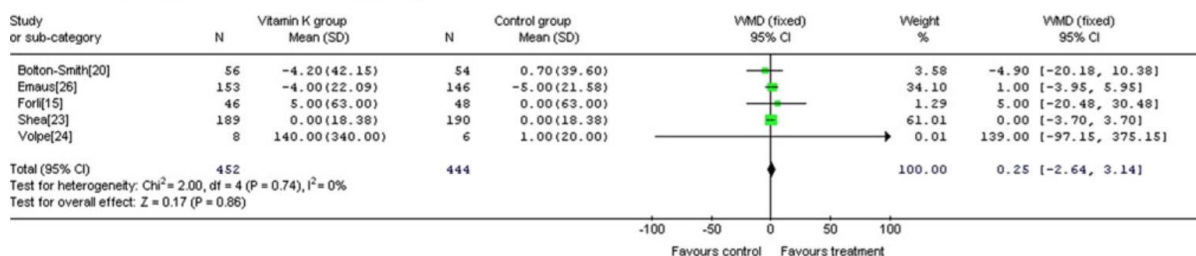
Wpływ wit. K na BMD biodra - metaanaliza

17 prospective randomized controlled studies included in the meta-analysis

8 with absolute change of BMD

12 with percentage change of BMD

Review: Effect of vitamin K on bone mineral density
Comparison: 02 absolute BMD change at femoral neck in vitamin K group and control group
Outcome: 01 the weight mean differences in absolute BMD changes at femoral neck



W 8 pracach zastosowano dawkę 45 mg K2 MK-4

Wniosek:

Suplementacja witaminy K2MK-4 zwiększyła BMD w kręgosłupie nie wywierając wpływu na biodro

Fang i wsp., J Bone Miner Metab (2012) 30:60–68

Wnioski: Wpływ witaminy K2 MK-4 na występowanie złamań u pacjentów z chorobami neurologicznymi (metaanaliza)

1. Wyniki analizy wskazują na efektywność stosowania MK-4 w prewencji złamań biodra oraz pozakręgowych u osób z ch. neurologicznymi.
2. Konieczne są dalsze badania w tym kierunku z uwzględnieniem ograniczeń/szczegółów:
 - w badaniach kontrolą nie było placebo lecz brak leczenia (w jednym grupie badana dostawała również wapń i witaminę D),
 - liczebność grup,
 - Dawka witaminy (MK-4 – 45 mg).

Wpływ witaminy K2 na układ kostny- meta-analiza – wyniki i wnioski

Wyniki:

1. Analiza subpopulacji pacjentek z osteoporozą wykazała znamienne przyrost BMD kręgosłupa w wyniku zastosowania terapii witaminą K2, zarówno w obserwacji długoterminowej, jak i o średnim czasie trwania.
2. Wśród pacjentów bez osteoporozy zmiany BMD pod wpływem witaminy K okazały się być nieistotne statystycznie.
3. Po wykluczeniu jednego z badań charakteryzujących się wysoką niejednorodnością (Inoue i wsp. JBMR 2009) względne ryzyko złamań było znacznie u chorych otrzymujących witaminę K2 (RR=0.5; p=0.0005).

Wnioski:

1. Powyższa meta-analiza popiera hipotezę zakładającą, że witamina K2 odgrywa rolę w poprawie BMD kręgosłupa oraz prewencji złamań u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.
2. Brak takich danych popierających powyższą hipotezę u kobiet bez osteoporozy.
3. Konieczne są dalsze randomizowane badania kliniczne z placebo, uwzględniające duże grupy pacjentów aby wysnuć jednoznaczne wnioski.

Huang ZB i wsp. Osteoporos Int. 2015 Mar;26(3):1175-86.

Wpływ witaminy K na ryzyko złamań - meta-analiza badań japońskich

1. Metaanaliza 7 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniano ryzyko złamań.
2. Interwencja obejmowała podaż witaminy Mk-4 w dawkach od **15 do 45 mg/dobę**.
3. Czas trwania obserwacji od 12 do 24 miesięcy.
4. Zarówno kobiety jak i mężczyźni, w tym także z wtórnymi przyczynami osteoporozy, między innymi: terapia GKS, przewlekła choroba nerek.

Cockayne i wsp. Arch Intern Med. 2006;166:1256-1261

Wpływ witaminy K na mikroarchitekturę - podsumowanie

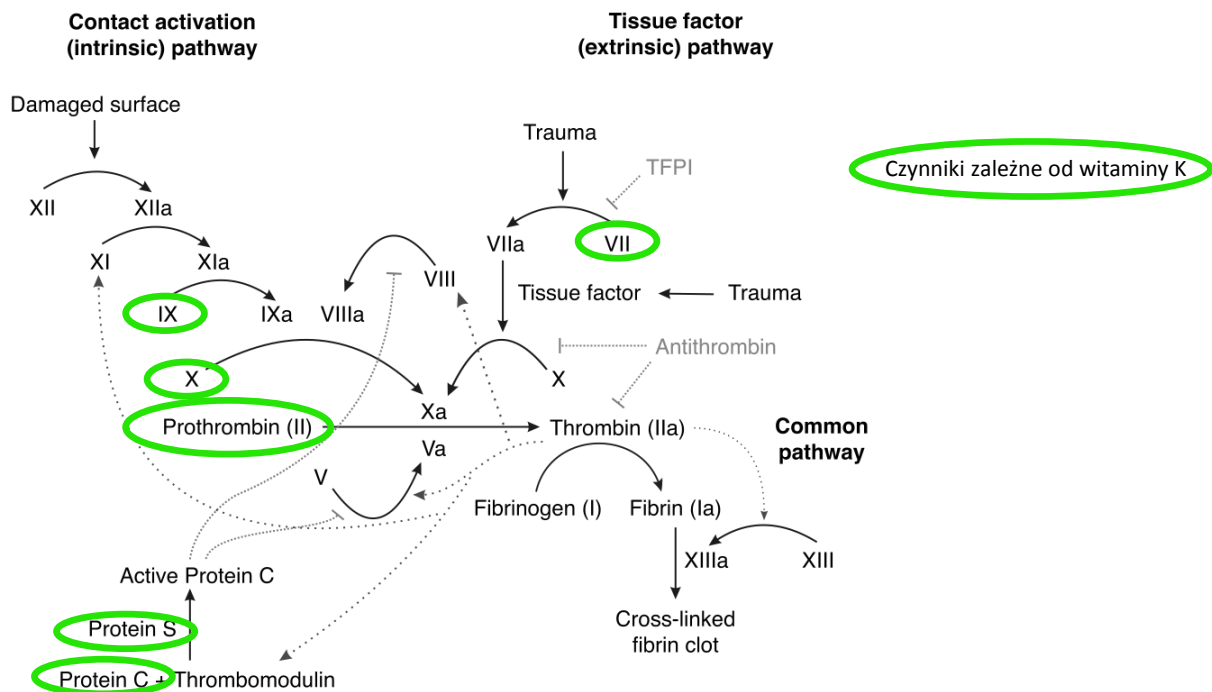
Wnioski:

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.

SH Roenn i wsp. ASBMR 2015- abstract 1051
Eur J Endocrinol. 2016 Dec;175(6):541-549

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 ślepą 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 K może sprzyjać poprawie BMD, zmniejszać ryzyko złamań i poprawiać mikroarchitekturę kości
4. Witamina K2 może wywierać działanie pleiotropowe.



Wpływ witaminy K na rozwój choroby wieńcowej

Table 3 Hazard ratio's for CHD risk by energy adjusted vitamin K₁ intake per 10 µg increase.

	HR (95% CI)	P-value
Model 1 ^a	1.01 (1.00–1.01)	0.02
Model 2 ^b	1.00 (1.00–1.02)	0.14
Model 3 ^c	1.00 (0.99–1.01)	0.51
Model 4 ^d	1.00 (1.00–1.02)	0.35

^a Model 1 = Univariate (crude) model.

^b Model 2 = Adjusted for age at baseline (continuous).

^c Model 3 = Additionally adjusted for classical risk factors for CHD: BMI (<23, 23–27, >27), smoking (never, past, current <10, 11–20, >20), hypertension (yes/no), diabetes (yes/no), hypercholesterolemia (yes/no), and energy adjusted alcohol intake (<1, 1–5, 5–15, 15–30, >30 g/d).

^d Model 4 = Further adjusted for energy-adjusted dietary factors: dietary fibre, protein from plant origin and folic acid.

Table 4 Hazard ratio's for CHD risk by energy adjusted vitamin K₂ intake per 10 µg increase.

	HR (95% CI)	P-value
Model 1 ^a	0.89 (0.82–0.96)	0.003
Model 2 ^b	0.90 (0.84–0.98)	0.009
Model 3 ^c	0.93 (0.86–1.00)	0.05
Model 4 ^d	0.91 (0.85–1.00)	0.04
Model 5 ^e	0.92 (0.83–1.01)	0.08

^a Model 1 = Univariate (crude) model.

^b Model 2 = Adjusted for age at baseline (continuous).

^c Model 3 = Additionally adjusted for classical risk factors for CHD: BMI (<23, 23–27, >27), smoking (never, past, current <10, 11–20, >20), hypertension (yes/no), diabetes (yes/no), hypercholesterolemia (yes/no), and energy adjusted alcohol intake (<1, 1–5, 5–15, 15–30, >30 g/d).

^d Model 4 = Further adjusted for energy-adjusted dietary factors: saturated fat, poly-unsaturated fatty acids and energy (kJ).

^e Model 5 = Model 4 with calcium.

1. Retrospektywna analiza prospektywnego badania z udziałem 16057 kobiet w wieku 49–70 lat wolnych od choroby wieńcowej.
2. Średni czas obserwacji $8,1 \pm 1,6$ lat.
3. Zidentyfikowano 480 przypadków choroby niedokrwiennej serca.
4. Wykazano znamienne odwrotną korelację pomiędzy spożyciem witaminy K₂ a ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca (MK-7, MK-8, MK-9).
5. Nie wykazano w/w związku dla spożycia witaminy K₁.

Wpływ witaminy K2 na kalcyfikację naczyń – przegląd badań interwencyjnych

Badanie	Liczebność	Populacja i czas obserwacji	Grupy	Wyniki
Dalmeijer Atherosclerosis 2012				1. Podaż wit. K2 korelowała ze: ➤ Spadkiem stężenia dp-ucMGP ➤ Redukcją grubości ściany naczyń (carotid intima media thickness)
Westenfeld Am J Kidney Dis 2012				
Caluwé Nephrol Dial Transplant 2014				
Kurnatowska Pol Arch Med. Wew 2015				2. Zmienny wpływ na szybkość fali tętna
Aoun BMC Nephrology 2017				
Ikari Nutr J 2016				3. Brak bezpośredniego wpływu na kalcyfikację
Mansour J Am Soc Hypertens. 2017				

Inne korzystne działania witaminy K2

Poprawa profilu lipidowego: spadek cholesterolu całkowitego i wzrost frakcji HDL.

Geleijnse i wsp. J Nutr. 2004;134(11):3100-5.

Właściwości przeciwnowotworowe w badaniach *in vitro*.

Kiely M i wsp. Nutr Res. 2015 Aug;35(8):736-43.

Setoguchi S i wsp. Cancer Prev Res (Phila). 2015 Feb;8(2):129-38.

Właściwości przeciwzapalne oraz hamujące aktywność niektórych chorób autoimmunologicznych, między innymi reumatoidalnego zapalenia stawów.

Ohsaki Y i wsp. J Nutr Biochem. 2010 Nov;21(11):1120-6.

Ebina K i wsp. Mod Rheumatol. 2013 Sep;23(5):1001-7.

Inne korzystne działania witaminy K2 cd.2

~~Witamina K zmniejsza insulinooporność:~~

- Metaanaliza 8 badań z udziałem 1077 pacjentów
- Brano pod uwagę wpływ witaminy K1 i K2 (MK-4 oraz MK-7)
- Czas suplementacji od 4 tygodni do 3 lat
- Brak wpływu WK na HOMA-IR, glikemię i insulinemię na czczo, CRP, leptynę, adiponektynę, IL-6

Suksomboon i wsp. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2017;10: 169-77

Inne korzystne działania witaminy K2 cd.3

~~Witamina K zmniejsza ryzyko udaru:~~

- Retrospektywna analiza prospektywnego badania z udziałem 35 476 pacjentów
- Czas obserwacji $12,1 \pm 2,1$ lat, odnotowano 580 incident przypadków udaru
- Brano pod uwagę wpływ witaminy K1 i K2
- Czas suplementacji od 4 tygodni do 3 lat
- Brak wpływu WK1 i WK2 na ryzyko udaru

Vissers i wsp., J Am Heart Assoc 2013; 2: e000455–e000455

ClinicalTrials.gov Identifier	Study design	Country	Population	Type of vitamin K	Duration (months)	Primary endpoint
NCT01742273 ⁸	International, multicentre, prospective, controlled, open label, randomized, interventional clinical trial	Europe	348 prevalent haemodialysis patients	Vitamin K1 (phyloquinone) 5 mg thrice weekly	18	Progression of thoracic aorta and coronary calcification
NCT01528800 ⁹	Prospective, placebo controlled, double-blinded, randomized, interventional clinical trial	Canada	80 incident haemodialysis patients	Vitamin K1 (phytonadione) 10 mg thrice weekly	12	Progression of CAC, cardiovascular events
NCT00785109 ⁵	Prospective, placebo-controlled, open label, randomized, interventional clinical trial	Germany	200 patients >50 years with echocardiographically verified aortic valve calcification	Vitamin K1 2 mg daily	18	Progression of aortic valve calcification
NCT01002157 ⁴	Prospective, placebo-controlled, double-blinded, randomized, interventional clinical trial	Netherlands	180 patients with established CAC	Vitamin K2 (MK-7) dose not mentioned	24	Progression of coronary calcification
NCT01922804 ⁶	Prospective, placebo-controlled, double-blinded, randomized, interventional clinical trial	Denmark	150 postmenopausal women with osteopaenia	Vitamin K2 (MK-7) 375 µg daily	36	Change in bone mineral density, insulin sensitivity, arterial stiffness
NCT02404519 ¹	Prospective, placebo-controlled, double-blinded, randomized, interventional clinical trial	Netherlands	240 men and women between 40 and 70 years with functional Vitamin K deficiency	Vitamin K2 (MK-7) 180 µg daily	12	Change in arterial stiffness
NCT02610933	Multicentre, prospective, controlled, open label, randomized, interventional clinical trial	Belgium	117 prevalent haemodialysis patients with AF	Vitamin K2 (MK-7) 2000 µg thrice weekly	18	Progression of thoracic aorta and CAC, progression of arterial stiffness

Całuwe i wsp. Clinical Kidney Journal 2016, vol. 9, no. 2, 273–279

Wpływ
witaminy K2
na
kalcyfikację
naczyń:
trwające
badania

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 ślepą 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 K może sprzyjać poprawie BMD, zmniejszać ryzyko złamań lub zapobiegać kalcyfikacji naczyń.
4. Witamina K2 może wywierać działanie plejotropowe.