

Vitamin K₂, cévní kalcifikace a kardiovaskulární onemocnění v obecné populaci a u dialyzovaných pacientů

Prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.^{1,2}; MUDr. Jan Opatrný³

¹ I. interní klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

² Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

³ Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

SOUHRN

Vitamin K₂ se účastní procesů antagonizujících kalcifikaci cévní stěny a mineralizace kostí. Byl prokázán inverzní vztah mezi rizikem ischemické choroby srdeční a kalcifikace aorty a mírou příjmu vitamínu K₂ v obecné populaci a později byly obdobné asociace prokázány i u nemocných s chronickým selháním ledvin a dialyzovaných. Hlavním zdrojem vitamínů K včetně vitamínu K₂ je příjem potravou. Specifická dieta dialyzovaných pacientů snižuje i příjem vitamínu K₂, který je navíc v gastrointestinálním traktu vyvazován většinou vazačů fosfátů (kromě sevelamer karbonátu a oxohydroxidu železitého stabilizovaného sacharidovým obalem ze sacharózy a škrobu). Střevní dysmikrobie navozená např. antibiotickou léčbou přispívá rovněž k deficitu vitamínu K₂. Nedostatek vitamínu K₂ lze léčit suplementací *per os*. U dialyzovaných pacientů se již uskutečnily studie zaměřené na optimální dávku substituce. V současné době probíhají prospektivní intervenční studie sledující, zda suplementace vitamínu K₂ může snížit riziko vzniku cévních kalcifikací v obecné populaci i u hemodialyzovaných pacientů.

KLÍČOVÁ SLOVA: cévní kalcifikace - hemodialýza - chronické onemocnění ledvin - menachinon - vitamin K₂

V posledních letech bylo zjištěno, že deficit vitamínu K₂ je značně rozšířený a přispívá ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění, neboť usnadňuje vznik cévních kalcifikací.^{1,2} Ve starší literatuře byly výsledky studií, které zkoumaly vztah vitamínu K ke kardiovaskulárním onemocněním nebo k jejich rizikovým faktorům, nejednoznačné, protože nebyly zvlášť sledovány účinky vitamínu K₁ a K₂.

Vitamin K je širší pojem popisující několik strukturně příbuzných sloučenin. Jeho hlavní biologickou rolí je působení jako kofaktor karboxylace, a tím i biologické aktivace proteinů nezbytných pro koagulaci, tvorbu kosti a prevenci cévních kalcifikací. Deriváty vitamínu K obsahují 2-methyl-1,4-naftochinonové jádro v lipofilním postranním řetězci. Vitamin K₁ (fylochinon) má postranní řetězec fytylový. Vitamin K₂ (menachinon) má několik forem, které obsahují izoprenoidní postranní řetězec a jsou označovány jako MK-4 (menatetrenon) až MK-13 podle délky tohoto postranního řetězce.³ Dobře známou funkcí vitamínu K je jeho role v koagulační kaskádě, kde

je nezbytným kofaktorem klíčových proteinů koagulace a také antikoagulačního účinku proteinů S a C. Je ovšem také kofaktorem proteinů účastnících se mineralizace kostí, včetně osteokalcinu a matrix Gla proteinu (MGP). MGP secernovaný buňkami hladkých svalů cévní stěny je jedním z nejúčinnějších proteinů antagonizujících kalcifikační procesy, které v ní probíhají.⁴ Dokládá to například zvířecí model deficitu MGP u myši, kdy dochází k úmrtí za šest týdnů od narození v důsledku ruptury těžce kalcifikovaných cév. Aby se MGP stal biologicky aktivním, musí být karboxylován, což je, jak již uvedeno výše, proces přímo závislý na vitamínu K₂. Je doloženo rovněž v humánních studiích, že karboxylovaný MGP je detekovatelný v intaktních zdravých cévách, zatímco nekarboxylovaný MGP se kumuluje v místě cévních kalcifikací intimy i medie tepen.⁵

Plazmatické koncentrace vitamínu K₁ a K₂ lze přímo měřit, např. metodou ELISA. Dále je možné přímo kvantifikovat plazmatické koncentrace defosforylovaného-ne-

karboxylovaného (de-un) MGP, které odrážejí dostupnost vitamínu K_2 v cévní stěně, potažmo tedy jeho případný funkční deficit, i stanovit MGP imunohistochemicky ve tkáních.^{4,6}

Je vitamin K_2 klinicky relevantní?

Vztah mezi příjmem menachinonu (vitamínu K_2) a snížením rizika ischemické choroby srdeční a kalcifikace aorty byl zjištěn ve velké populační Rotterdamské studii publikované v roce 2004. Analýza zahrnovala nutriční data 4 807 jedinců bez anamnézy infarktu myokardu při vstupu do studie mezi lety 1990–1993. Sledování probíhalo do 1. ledna 2000. Riziko incidentní ischemické choroby srdeční (ICHS), kalcifikace aorty a mortality ze všech příčin bylo vztaženo k tercilům příjmu vitamínu K_1 a K_2 po příslušné adjustaci. Relativní riziko ICHS bylo signifikantně nižší ve středním a horním tercilu dietního příjmu menachinonu (vitamínu K_2) ve srovnání s nízkým tercilem. Příjem menachinonu byl negativně asociován též s mortalitou ze všech příčin a s těžkou kalcifikací aorty. Příjem vitamínu K_1 nekoreloval se žádným z těchto klinických výsledků. Autoři dospěli k závěru, že dostatečný příjem vitamínu K_2 menachinonu může být důležitý pro prevenci ICHS.⁷

V roce 2009 byly publikovány dvě další nizozemské studie. První vycházela ze souboru 564 postmenopauzálních žen a zkoumala vztah mezi příjmem vitamínu K_1 a K_2 a koronárními kalcifikacemi, které byly přítomny u 360 vyšetřených. Příjem vitamínu K_2 v nejvyšším oproti nejnižšímu kvartilu byl spojen se statisticky významně nižším výskytem koronárních kalcifikací.⁸ Druhá studie byla subanalýzou dat kohorty Prospect-EPIC od 16 057 žen ve věku 49–70 let, které byly při vstupu do studie bez kardiovaskulárního onemocnění. Po adjustaci na tradiční rizikové a dietní faktory byl zjištěn statisticky významný inverzní vztah mezi příjmem vitamínu K_2 a rizikem vzniku ICHS. U vitamínu K_1 tento vztah zjištěn nebyl.⁹

Tyto souvislosti potvrdila i nedávná velká studie nutriční, která odvodila na základě dostupnosti jednotlivých potravinových komodit nutriční profily včetně příjmu vitamínu K_2 pro obyvatele 168 zemí.¹⁰ Vycházela z dat Světové zdravotnické organizace (WHO), Food and Agriculture Organization (FAO), Institute for Health Metrics and Evaluation a International Diabetes Federation. Dále byly zpracovány kohortové údaje ohledně předčasného úmrtí z kardiovaskulárních příčin (15–64 let), nedostatečné fyzické aktivity, nikotinismu, biometrických markerů kardiovaskulárního onemocnění, socioekonomických rizikových faktorů pro kardiovaskulární onemocnění a pohlaví. Bylo zjištěno, že rizikovým faktorem předčasného úmrtí z kardiovaskulárních příčin je vedle nadměrného příjmu alkoholu, nikotinismu, vysokého krevního tlaku, znečištěného ovzduší, mužského pohlaví a chudoby i nedostatečný příjem vitamínu K_2 . Ženy i muži v zemích, kde je příjem vitamínu K_2 nižší než 5 $\mu\text{g}/2\,000\text{ kcal}/\text{den}$ na osobu, měli 2,2krát vyšší riziko časného úmrtí z kar-

diovaskulárních příčin než osoby s příjmem vitamínu K_2 vyšším než 24 $\mu\text{g}/2\,000\text{ kcal}/\text{den}$.

Platí tyto vztahy i pro nemocné s chronickým onemocněním ledvin a dialyzované?

Z dosud provedených studií se zdá, že ano. Největší výpovědní hodnotu má zřejmě studie týmu prof. Kettelera a Floegeho publikovaná v roce 2011 v Journal of American Society of Nephrology. Autoři se cévními kalcifikacemi u dialyzovaných dlouhodobě zabývají a mimo jiné i opakovaně přednášeli v České republice. Ve studii zkoumali vztah funkčního deficitu vitamínu K_2 k obecné mortalitě i k mortalitě z kardiovaskulárních příčin. Funkční deficit vitamínu K_2 byl definován podle koncentrace defosforylovaného-nekarboxylovaného MGP (de-un MGP) a defosforylovaného-karboxylovaného MGP (de-ca MGP) v krvi u 188 hemodialyzovaných pacientů oproti 98 subjektům shodného věku a pohlaví bez poruchy funkce ledvin. Prokázalo se, že pacienti s funkčním deficitem vitamínu K_2 měli zvýšené riziko úmrtí a zvýšené riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin. U 17 hemodialyzovaných pacientů byla provedena substituce vitamínu K_2 a již po šesti týdnech se funkční deficit tohoto vitamínu snížil.¹¹

O rok později publikovala tato skupina další studii, tentokrát intervenční, kontrolovanou a randomizovanou ve třech paralelních skupinách, byť bez placebové kontroly. Bylo do ní zařazeno 53 hemodialyzovaných pacientů a 50 zdravých jedinců shodného věku jako kontroly. Intervencí bylo perorální podání menachinonu 7 (vitamínu K_2) v dávkách 45 $\mu\text{g}/\text{d}$, 135 $\mu\text{g}/\text{d}$ nebo 360 $\mu\text{g}/\text{d}$ po dobu šesti týdnů. Cílem bylo posoudit změny koncentrací biomarkerů funkčního deficitu vitamínu K_2 v krvi po substituci. Po šesti týdnech se markery funkčního deficitu vitamínu K_2 skutečně snížily – o 77 % a 93 % ve skupinách suplementovaných 135 $\mu\text{g}/\text{d}$, resp. 360 μg denně. Autoři uzavírají, že tato studie odůvodňuje intervenční studii cílenou na snížení výskytu cévních kalcifikací u hemodialyzovaných pomocí suplementace vitamínu K_2 .¹²

I v další observační multicentrické italské studii byl funkční deficit vitamínu K_2 zjištěn u třetiny z celkového počtu 387 sledovaných pacientů a predikoval stupeň kalcifikace aorty a ilických tepen.¹³

Již v roce 2014 byla publikována další intervenční studie, tentokrát z Belgie, která se snažila definovat optimální suplementační dávku vitamínu K_2 menachinonu-7 pro hemodialyzované pacienty k maximální aktivaci matrix-Gla proteinu, který inhibuje cévní kalcifikace. MK-7 byl podáván třikrát týdně (po hemodialýze k zajištění compliance) po dobu osmi týdnů třem podskupinám pacientů v dávce 360 $\mu\text{g}/\text{d}$, 720 $\mu\text{g}/\text{d}$ a 1 080 $\mu\text{g}/\text{d}$. Tato suplementace vedla ke snížení funkčního deficitu vitamínu K_2 o 17 %, resp. 33 % a 44 %.¹⁴

Další studie srovnávala vliv suplementace 360 μg vitamínu K_2 denně 50 hemodialyzovaným pacientům, u nichž se funkční deficit po čtyřech týdnech snížil o 86 %.¹⁵

Jaké jsou příčiny deficitu vitamínu K₂?

Jednou z hlavních příčin funkčního deficitu vitamínu K₂ v obecné populaci i u hemodialyzovaných je zřejmě jeho nedostatečný příjem.

Nejvydatnějšími potravinovými zdroji vitamínu K₂ jsou fermentované potraviny ze sóji a játra, dále pak některé sýry a další fermentované potraviny. Vitamin K₂ může organismus získat i metabolismem vitamínu K₁, jehož zdrojem je hlavně listová zelenina.³ Je zřejmé, že doporučená dieta pro dialyzované – s omezením příjmu fosfátů, tedy i masa a mléčných výrobků, a s omezením příjmu kaloria, a tudíž i listové zeleniny – je co do příjmu vitamínu K₂ deficitní. Situace dialyzovaných pacientů se v tomto ohledu dostává do bludného kruhu. Aby se zabránilo vzniku cévních kalcifikací, musejí pacienti omezovat příjem fosfátů, což vede k deficitu vitamínu K₂ a k urychlení vzniku cévních kalcifikací.

Navíc bylo nedávno prokázáno v pokusu *in vitro*, že většina vazačů fosfátů (kromě oxohydroxidu železitého stabilizovaného sacharidovým obalem ze sacharózy a škrobu a sevelamer karbonátu) předepisovaných v prevenci cévních kalcifikací vyvazuje i vitamin K₂ – protektivní faktor cévních kalcifikací, čímž dostává výše uvedený bludný kruh další rozměr.¹⁶ Střevní mikrobiom, který je také zdrojem vitamínu K₂, je ovlivněn antibiotickou léčbou, které jsou dialyzovaní pacienti také často vystaveni.

Dále je specificky třeba upozornit i na negativní roli léchy kumarinovými deriváty, antagonisty vitamínu K,

jejichž podávání velmi pravděpodobně vznik cévních kalcifikací urychluje mechanismem zablokování aktivace MGP.^{17–19}

Může mít suplementace vitamínu K₂ příznivý terapeutický účinek?

V současné době probíhá několik studií, ve kterých se zjišťuje, zda farmakologické dávky vitamínu K₂ zpomalí progresi cévních kalcifikací. Tři z nich jsou prováděny u hemodialyzovaných pacientů. Další studie srovnávají vliv warfarinu a přímých antikoagulancií na progresi cévních kalcifikací. Jedna z nich (probíhá u hemodialyzovaných) zařazuje i podskupinu pacientů, které bude suplementováno 2 000 µg vitamínu K₂ třikrát týdně k antikoagulační léčbě rivaroxabanem 10 mg.²⁰

Otázka, zda rozvoj cévních kalcifikací dialyzovaných lze zpomalit tak jednoduchým a levným způsobem, jakým je podání vitamínu K₂, zůstává dosud nezodpovězena a na výsledky již zahájených studií zatím musíme čekat. Pokud by se hypotéza potvrdila, jednalo by se vedle fosfátů, kalciofosfátového součinu a parathormonu o další prvek do mozaiky faktorů ovlivňujících cévní kalcifikace a snad i mortalitu z kardiovaskulárních příčin u dialyzovaných. Na tyto parametry byl soustředěn výzkum, vývoj přípravků farmaceutického průmyslu i léčebné strategie dialyzačních lékařů.²¹ Role vitamínu K₂ by představovala zcela nové paradigma.

LITERATURA

- Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *J Nutr Metab* 2017;2017:6254836.
- Flore R, Ponziani FR, Di Rienzo TA, et al. Something more to say about calcium homeostasis: the role of vitamin K2 in vascular calcification and osteoporosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:2433–2440.
- Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin K. Up-to-date in medicine, 2018.
- Schurgers LJ, Cranenburg EC, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008;100:593–603.
- Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH, et al. Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxy-glutamic acid (Gla) protein: undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1629–1633.
- Cranenburg EC, Koos R, Schurgers LJ, et al. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thromb Haemost* 2010;104:811–822.
- Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 2004;134:3100–3105.
- Beulens JW, Bots ML, Atsma F, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis* 2009;203:489–493.
- Gast G, Roos NM, Sluijs I, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc* 2009;19:504–510.
- Cundiff DK, Agutter PS. Cardiovascular Disease Death Before Age 65 in 168 Countries Correlated statistically with Biometrics, Socio-economic Status, Tobacco, Gender, Exercise, Macronutrients, and Vitamin K. *Cureus* 2016;8:e748.
- Schlieper G, Westenfeld R, Krueger T, et al. Circulating Nonphosphorylated Carboxylated Matrix Gla Protein Predicts Survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:387–395.
- Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, et al. Effect of Vitamin K2 Supplementation on Functional vitamin K deficiency in Hemodialysis Patients: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59:186–195.
- Fusaro M, Noale M, Viola V, et al. Vitamin K, vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality: Vitamin K Italian (VIKI) dialysis study. *J Bone Miner Res* 2012;27:2271–2278.
- Caluwé R, Vandecasteele S, Vlem VB, et al. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1385–1390.
- Aoun M, Makki M, Azar H, et al. High Dephosphorylated-Uncarboxylated MGP in Hemodialysis patients: risk factors and response to vitamin K2, A pre-post intervention clinical trial. *BMC Nephrol* 2017;18:191.
- Neradova A, Schumacher SP, Hubeek I, et al. Phosphate binders affect vitamin K concentration by undesired binding, an in vitro study. *BMC Nephrol* 2017;18:149.
- Zhang YT, Tang ZY. Research progress of warfarin-associated vascular calcification and its possible therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014;63:76–82.
- Krueger T, Floege J. Vitamin K antagonists: beyond bleeding. *Semin Dial* 2014;27:37–41.
- Fusaro M, Tripepi G, Noale M, et al. Prevalence of vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality in warfarin treated hemodialysis patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2015;13:248–891.
- Caluwé R, Verbek F, De Vriese A. Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2018 Dec 26. doi: 10.1093/ndt/gfy373. [Epub ahead of print]
- Dusilová Sulková S. Bone disease in chronic renal failure and its modern therapy. *Vnitř Lék* 2011;57:620–625.