



Роль ВИТАМИНА К В МКН-ХБП.

Домашенко О.М.

Сестрорецк 07.12.2019

Нобелевская премия 1943 г.



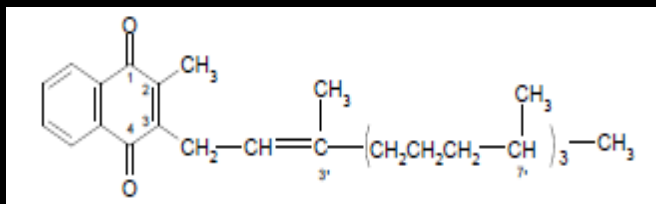
Хенрик Карл Петер Дам



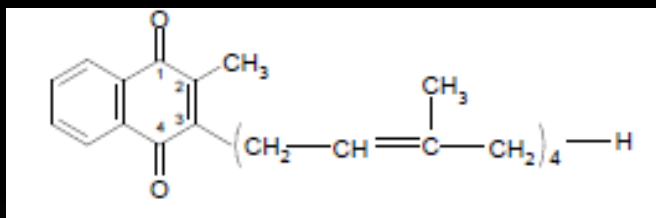
Эдвард Альберт Дойзи

Витамины К: структурные отличия.

Филлохинон (Витамин К₁).



Менахинон (Витамин К₂).



МК₄, МК₆, МК₇, МК₈, МК₉, МК₁₀.

- Общее для всех витаминов К – хиноновое кольцо.
- Различия – количество и положение звеньев длинного хвоста (изопреноидных). Чем длиннее хвост, тем менее растворим в воде.
- Витамин К₁ – 3 звена, при этом он может иметь два оптических изомера.
- Витамин К₂ – от 4 до 9 изопреноидных звеньев.
- Синтетические витамины -К₃ менадион.

Содержание витаминов К в рационе.

■ Витамин К₁.

- Зеленые овощи, шпинат, зелень.
- Растительные масла (более биодоступен).

■ Витамин К₂.

- Яйца, мясо, животные продукты. МК₄.
- Синтезируется бактериями кишечника. МК₇₋₁₀
- Ферментированные продукты – творог, некоторые сыры, натто (ферментированный соевый продукт японской кухни, максимальное содержание - 775 мкг / 100 г.)

Рекомендуемая суточная потребность.

- 2 мкг / день у новорожденных
- 75 мкг / день у подростков и одинаково для обоих полов.
- Взрослые - 120 мкг / день для мужчин и 90 мкг / день для женщин .

Рекомендуемая суточная потребность.

Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование
Российской Федерации

2.3.1. РАЦИОНАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ

Нормы физиологических потребностей
в энергии и пищевых веществах для различных
групп населения Российской Федерации

Методические рекомендации
МР 2.3.1.2432—08

Витамин К. Метаболическая роль витамина К обусловлена его участием в модификации ряда белков свертывающей системы крови и костной ткани. Недостаток витамина К приводит к увеличению времени свертывания крови, пониженному содержанию протромбина в крови. Среднее потребление в разных странах 50-250 мкг/сут. Установленный уровень потребности в разных странах - 55-120 мкг/сут. Верхний допустимый уровень потребления не установлен.

Физиологическая потребность для взрослых - 120 мкг/сут (вводится впервые).
Физиологическая потребность для детей - от 30 до 120 мкг/сут (вводится впервые).

GLA-белки и витамин К.

- Витамин К служит кофактором для фермента гаммаглутаматкарбоксилазы (GGCX), которая находится в эндоплазматическом ретикулуме различных клеток млекопитающих и катализирует превращение глутаминовой кислоты в GLA (γ -карбоксиглутаминовую кислоту).
- GLA белки – секреторные белки, обнаруживаются в экстрацеллюлярном матриксе или биологических жидкостях.
- GLA остатки этих белков прочно связывают кальций, обеспечивая сродство к Ca GLA-белков. Количество GLA-остатков в каждом виде белка различно, от 3-х в BGP до 10 в протромбине и 16 в GRP (Gla rich protein).

Классификация GLA-белков в соответствии с функциями.

Функция	Названия белков
Гемостаз (прокоагулянтная активность)	Протромбин, фактор VII, IX, X
Гемостаз (антикоагулянтная активность)	Протеин С, Z.
Ингибиторы сосудистой кальцификации	Матриксный GLA белок (MGP)
Костный метаболизм	Остеокальцин (костный Gla-протеин - BGP)
Регуляторы клеточного роста	GAS6
Функция окончательно неясна	GRP, периостин, периостин-подобный фактор, трансмембранные GLA протеины.

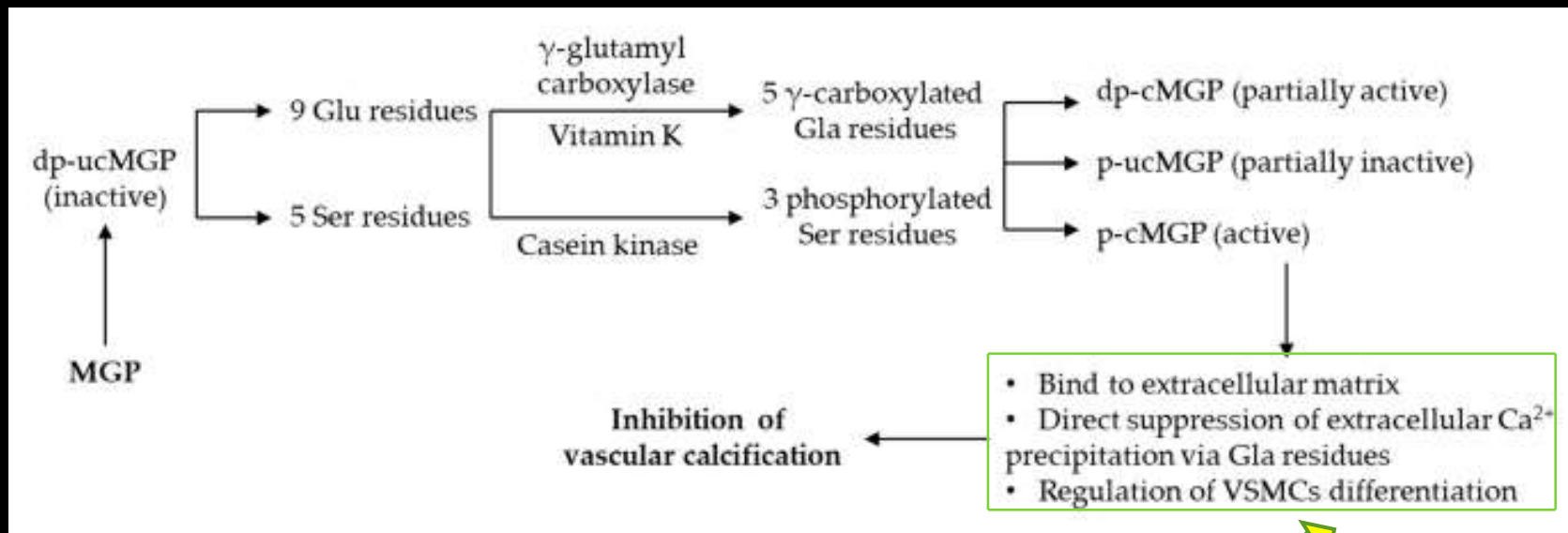
MGP – матриксный GLA белок.

- 10,6 кДа, 84 аминокислотных остатка 9 из которых глутаминовая кислота.
- MGP синтезируется и секретируется во внеклеточный матрикс гладкомышечными сосудистыми клетками (VSMCs) и хондроцитами.
- Ингибитор кальцификации – только полностью карбоксилированный MGP в фосфорилированной конформации – p-cMGP. Это внепеченочная трансформация

Price, P.A.; Otsuka, A.A.; Poser, J.W.; Kristaponis, J.; Raman, N. Characterization of a gamma-carboxyglutamic acid-containing protein from bone. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **1976**, 73, 1447–1451

Schurgers, L.J.; Spronk, H.M.H.; Skepper, J.N.; Hackeng, T.M.; Shanahan, C.M.; Vermeer, C.; Weissberg, P.L.; Proudfoot, D. Post-translational modifications regulate matrix Gla protein function: Importance for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. J. Thromb. Haemost. **2007**, 5, 2503–2511.

MGP-молекулярные механизмы и физиологические функции.



MGP - матриксный белок gla;

Glu - глутаминовая кислота;

Gla - карбоксиглутаминовая кислота;

Ser- серин;

dp-ucMGP – дефосфорилир-й-декарбоксилир-й MGP;

p-ucMGP – фосфорилир-й-декарбоксилир-й MGP;

p-cMGP – фосфорилир-й карбоксилированный MGP;

VSMCs - гладкомышечные клетки сосудов.

- ✓ Связь с экстрацеллюлярным матриксом.
- ✓ Прямое подавление экстрацеллюлярного отложения Ca^{2+} связыванием с GLA-остатками.
- ✓ Регуляция дифференцировки гладкомышечных сосудистых клеток.

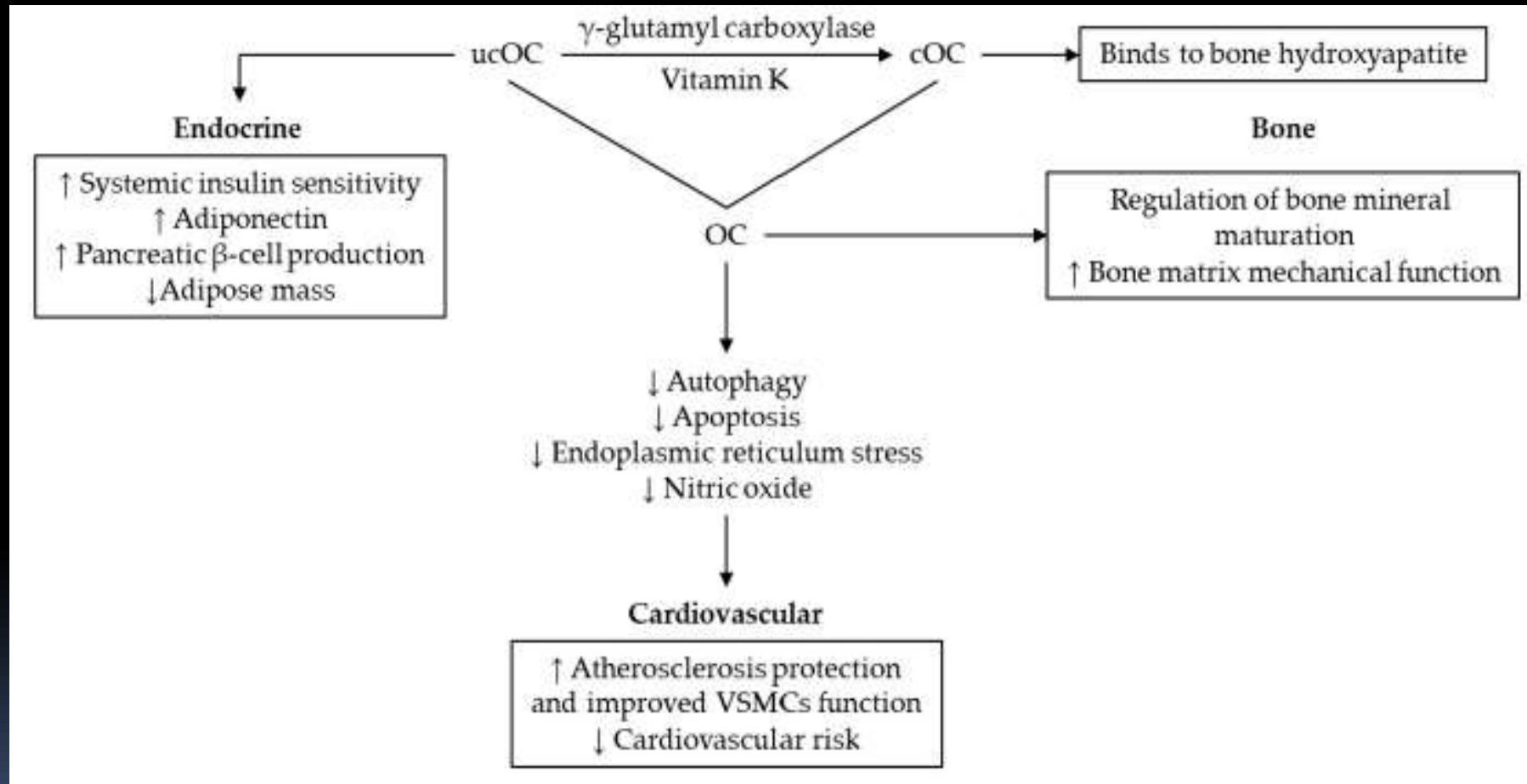
ОС – остеокальцин.

- 5,6 кДа , 49 аминокислот , 3 из которых – глутаминовая кислота, подверженная карбоксилированию.
- Синтезируется в кости остеобластами, в кровоток попадает незначительная часть.
- Отвечает за синтез и регуляцию костного матрикса.
- В зависимости от статуса карбоксилирования - 2 конформации: некарбоксилированный ОС (ncOC) и карбоксилированный ОС (cOC).
- ncOC обладает меньшим сродством к гидроксиапатиту и легче выделяется в кровоток, чем cOC.

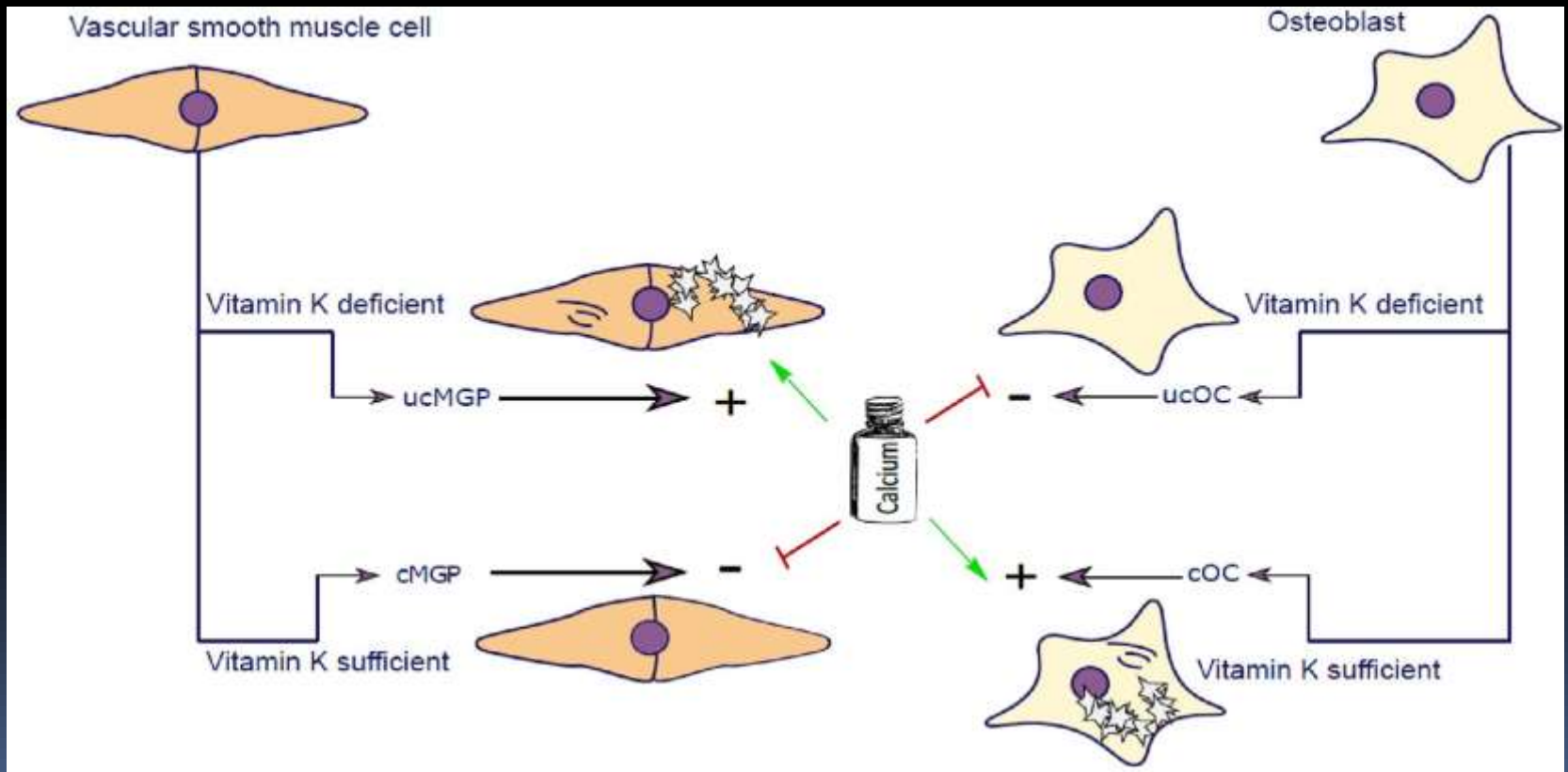
Остеокальцин – ОС.

- ucОС стимулирует секрецию инсулина в самой поджелудочной железе или опосредованно, стимулируя секрецию глюкагоноподобного пептида-1 в тонкой кишке, а также высвобождение адипонектина в жировой ткани, повышая чувствительность мышц к инсулину.
- Передача сигнала инсулина в остеобластах является положительным модулятором экспрессии ОС однако и активации его через усиление резорбции кости остеокластами.
- При резорбции кости фрагменты ОС попадают в кровоток, делая ОС маркером костного обмена.
- ОС экспрессируется в гладкомышечных сосудистых клетках в кальцинированных атеромных бляшках, особенно у больных с ХБП.

Системные и костные специфические эффекты остеокальцина.



Роль витамина К и кальция в регуляции костной минерализации и внекостной кальцификации



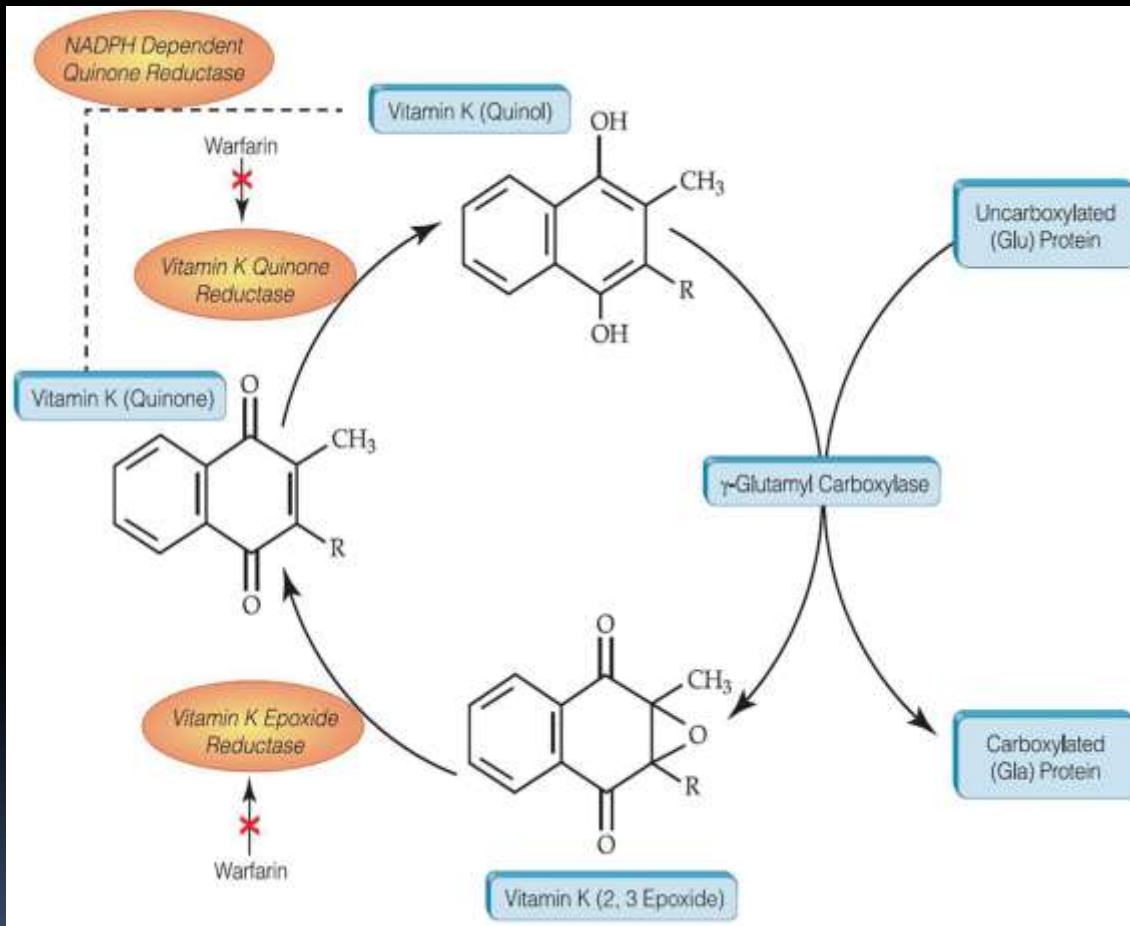
Growth Arrest Specific Protein - Gas6

- Gas6 - белок с N-концевым Gla-доменом, имеет молекулярную массу 75 кДа.
- Ген Gas6 экспрессируют лейкоциты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные сосудистые клетки.
- Ингибирует апоптоз гладкомышечных сосудистых клеток.
- Небольшие апоптотические фрагменты могут выступать в качестве ядра кальцификации, запуская этот процесс.

GRP- GLA-rich protein.

- 10,2 кДа содержит 74 аминокислоты, из которых 16 – GLA.
- GRP содержится в коже, костях, сосудах и хрящевой ткани, участвует в торможении суставной и сердечно-сосудистой кальцификации.
- Тормозит сердечно-сосудистую и суставную кальцификацию.
- Из-за большого количества GLA-остатков обладает повышенным сродством к Са и гидроксиапатиту, как MGP.

Цикл витамина К.



- Карбоксилирование витамин К-зависимых белков.
- Гидрохинон витамина К восстанавливается до хинола витамина К, который служит кофактором фермента γ -глутамилкарбоксилазы, который карбоксилирует витамин К-зависимых белков.
- В результате хинол окисляется до эпоксида витамина К, который восстанавливается до формы хинона.

Витамин К эпоксиэстераза и изменение кодирующего её гена.

- Генотип VKORC1 CG/GG.
- Обсервационное проспективное исследование 167 пациентов с ХБП от 3 до 5 стадий.
- Выживаемость ≤ 4 лет была оценена у всех участников
- Прогрессирование САС - в подгруппе из 86 пациентов.

- Результаты:

Участники с CG / GG-генотипом VKORC1 :

Выше САС (медианный показатель 112 против 299; $P = 0,036$).

Риск смерти в 4 раза (отношение шансов 3,8; 95% доверительный интервал 1,2–12,5; $P = 0,02$) с поправкой на возраст, пол, сахарный диабет, предполагаемую скорость клубочковой фильтрации, исходный индекс САС и артериальную гипертензию.

Витамин К и плотность костной ткани (BMD).

Проанализированно 11 плацебоконтролируемых исследований, 5 нейтральных, 6 позитивных.

Author, year	Country	n	Subjects	Trial duration	Intervention	Co-interventions *	Results
Bolton-Smith C et al. 2007 [56]	UK	209	Healthy postmenopausal women	2 years	K1 (200 mcg/day) and/or vitamin D (400 IU/day) plus calcium (1000 mg/day) vs. placebo.		Increased ultradistal radius BMD and BMC in K1 plus vitamin D plus calcium group
Kanellakis S et al. 2012 [19]	Greece	219	Postmenopausal women	1 year	K1 or K2 (100 mcg/day) vs. placebo	Fortified dairy products (vitamin D 10 mcg and calcium 800 mg)	Increased total BMD in all groups vs. placebo, increased lumbar spine BMD in CaDK1 and CaDMK-7 vs. placebo after adjusting for changes in serum vitamin D levels and dietary calcium intake
Moschonis G et al. 2011 [73]	Greece		Postmenopausal women	1 year	K1 (100 mcg/day) or K2 (100 mcg/day) vs. placebo. Fortified milk and yoghurt, one control group on normal diet.	Calcium (800 mg) and vitamin D (10 µg)	Increased total BMD vs. placebo. No difference in QUS parameters
Knapen MHJ et al. 2013 [60]	Netherlands	244	Healthy postmenopausal women	3 years	MK-7 (180 mcg/day) vs. placebo		Decreased bone loss at lumbar spine and femoral neck vs. placebo after adjusting for age and BMI. Increased impact strength vs. placebo after adjusting for age
Ushiroyama T et al. 2002 [74]	Japan	172	Postmenopausal women affected by osteopenia or osteoporosis	2 years	MK-4 (45 mg/day) and/or Vitamin D3 (1 mcg/day) vs. placebo		Increased %BMD change at 18 and 24 months in MK4 group vs. placebo, increased BMD at 6 months up to 24 months in MK-4 plus D3 group
Braam LAJLM et al. 2003 [75]	Netherlands	181	Healthy postmenopausal women aged 50-60	3 years	Calcium (500/day)mg, magnesium (150 mg/day), zinc (10 mg/day), vitamin D (8 mcg/day) with or without K1 (1 mg/day) vs. placebo		Decreased bone loss of the femoral neck vs. placebo [1.7% (95% CI: 0.35-3.44)], and vs. vitamin D group [1.3% (95% CI: 0.10-3.41)]. No difference in change of BMD at lumbar spine
Booth SL et al. 2008 [76]	US	452	Men and postmenopausal women aged 60-80	3 years	K1 (500 mcg/day) vs. placebo	Calcium (600 mg) and vitamin D (400 UI)	No difference in BMD at any site
Cheung AM et al. 2008 [63]	Canada	440	Postmenopausal women with osteopenia and normal levels of vitamin D	4 years	K1 (5 mg/day) vs. placebo		No difference in BMD
Binkley N et al. 2009 [58]	US	381	Postmenopausal women	1 year	MK-4 (45 mg/day), K1 (1 mg/day) vs. placebo	Calcium and Vitamin D	No difference in lumbar spine or proximal femur BMD or proximal femur geometric parameters
Emaus N et al. 2010 [59]	Norway	334	Healthy early postmenopausal women	1 year	MK-7, in the form of natto capsules.		No difference in BMD
Koitaya N et al. 2013 [57]	Japan	50	Healthy postmenopausal women	1 year	MK-4 (1.5 mg/day) vs. placebo		No difference in BMD

Витамин К и переломы.

Проанализированно 16 исследований, 3 из них плацебоконтролируемые – 7 позитивных, 1 негативное, 5 нейтральных. Из плацебоконтролируемых исследований - 2 позитивных и 1 нейтральное.

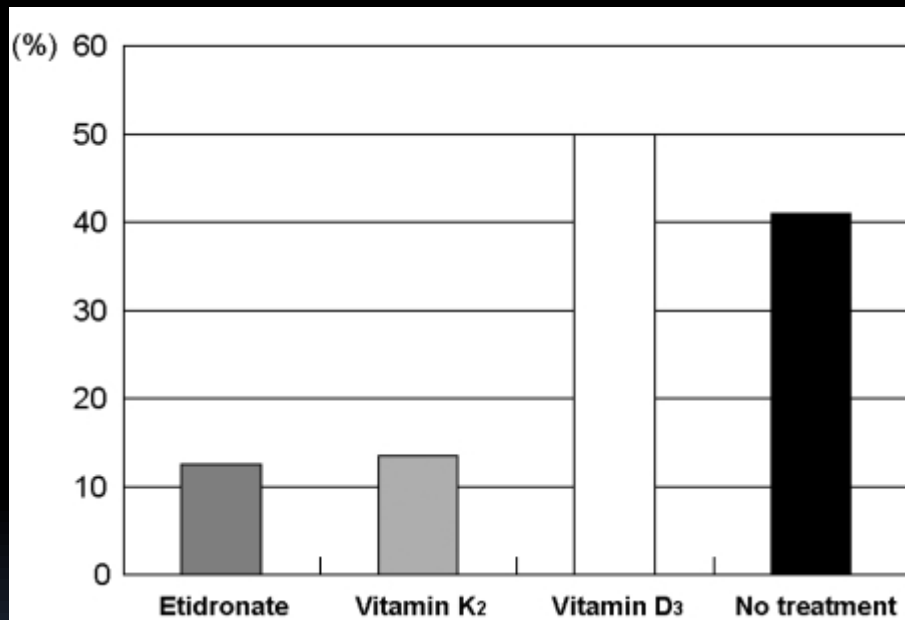
Cross sectional studies							
Author, year	Country	n	Subjects	Results			
Toibergsen AC et al. 2015 [53]	Norway	189	Hip fractured patients vs. controls	Low concentration of vitamin K1 was associated with increased risk of fracture			
Nakano T et al. 2011 [85]	Japan	147	Hip fractured patients vs. controls	Low concentration of vitamin K1 was associated with increased risk of fracture			
Yaegashi Y et al. 2008 [86]	Japan	118,500	Hip fractured patients	Low concentration of vitamin K1 was associated with increased risk of fracture			
Tsugawa N et al. 2008 [87]	Japan	379	Healthy Asian women aged 30–88 years	Low concentration of vitamin K1 was associated with increased risk of fracture			
Feskanich D et al. 1999 [88]	US	72,327	Women aged 38–63 years	Quintiles from 2nd to 5th of vitamin K intake had a significantly lower age-adjusted relative risk (RR: 0.70; 95% CI: 0.53, 0.93) of hip fracture compared with women in the lowest quintile			
Booth SL et al. 2000 [71]	US	888	Elderly subjects mean age 75	Highest quartile of vitamin K intake had a significantly lower relative risk (RR = 0.35; 95% CI: 0.13, 0.94) of hip fracture than lowest quartile, after adjustment for confounding factors			
Apalset EM et al. 2011 [89]	Norway	2807	Men and women (71–75 years)	Patients in the lowest quartile of vitamin K had an increased hip fracture risk (RR = 1.57 [95% CI 1.09, 2.26]) compared to the highest quartile			
Chan R et al. 2012 [90]	China	2940	Elderly over 65 years	No association between vitamin K intake and fracture risk in both genders			
Rejnmark L et al. 2006 [72]	Denmark	2016	Perimenopausal women	No different vitamin K intake in fractured patients vs. controls after logistic regression analysis			
Finnes TE et al. 2015 [84]	Norway	21,774	Men and women aged 65–79	Inverse relationship between vitamin K1 and D serum levels and risk of hip fractures			
Kawana K et al. 2001 [91]	Japan	74	Elderly women aged 52–93 with hip or vertebral fractures vs. control	No difference in K1, MK-4 and MK-7 levels vs. controls			
Tsugawa N et al. 2008 [87]	Japan	379	Healthy Asian women aged 30–88 years	No association between MK-4 and MK-7 and vertebral fractures			
Apalset EM et al. 2011 [89]	Norway	2807	Men and women (71–75 years)	No association between K2 intake and vertebral fractures			
Randomized controlled trials							
Author, year	Country	n	Subjects	Trial duration	Intervention	Co-interventions*	Results
Cheung AM et al. 2008 [63]	Canada	440	Postmenopausal women with osteopenia and normal levels of vitamin D	4 years	K1 (500 mcg/day) vs. placebo		Fewer women in the vitamin K group had clinical fractures compared to control group
Knapen MHJ et al. 2013 [60]	Netherlands	244	Healthy postmenopausal women	3 years	MK-7 (180 mcg/day) vs. placebo		The height loss of the vertebrae was significantly lower in the MK-7 group vs. placebo
Kasukawa Y et al. 2014 [92]	Japan	101	Women with postmenopausal osteoporosis aged >60 years	1 year	Vitamin K2 (45 mg/day)	Risedronate (17.5 mg/week)	No significant difference in terms of vertebral fracture incidence

RR: relative risk; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; MK-4: Menaquinone-4; MK-7: Menaquinone-7.

* Administered to all groups.

Исследования лечебного и профилактического применения витамина К2.

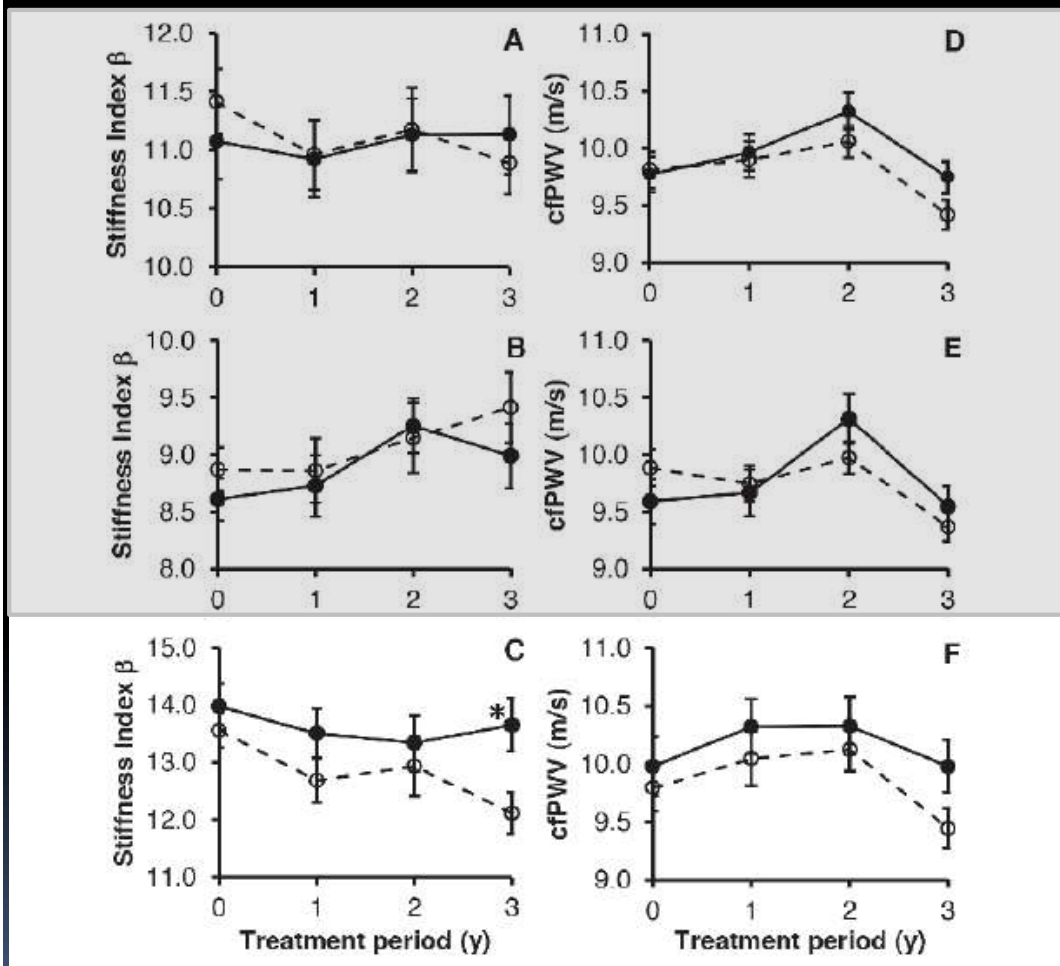
Назначение витамина К2 пациентам с кортикостероид-ассоциированным остеопорозом.



- Частота повторных переломов позвоночника после двух лет лечения у пациентов с кортикостероид-ассоциированным остеопорозом.
- 103 пациента.
- Влияние двухлетнего лечения витамином К₂ (МК₄ -5 мг/д), этидронатом (200 мг / день в течение двух недель каждые три месяца), активным витамином D₃ или отсутствием лечения на частоту переломов позвонков.
- Лечение витамином К₂ и этидронатом значительно снижало риск переломов позвонков (Odd's ratio 0.03, $p=0.003$ and Odd's ratio 0.02, $p=0.002$).

Исследования лечебного и профилактического применения витамина К2.

Индекс жесткости сосудистой стенки.

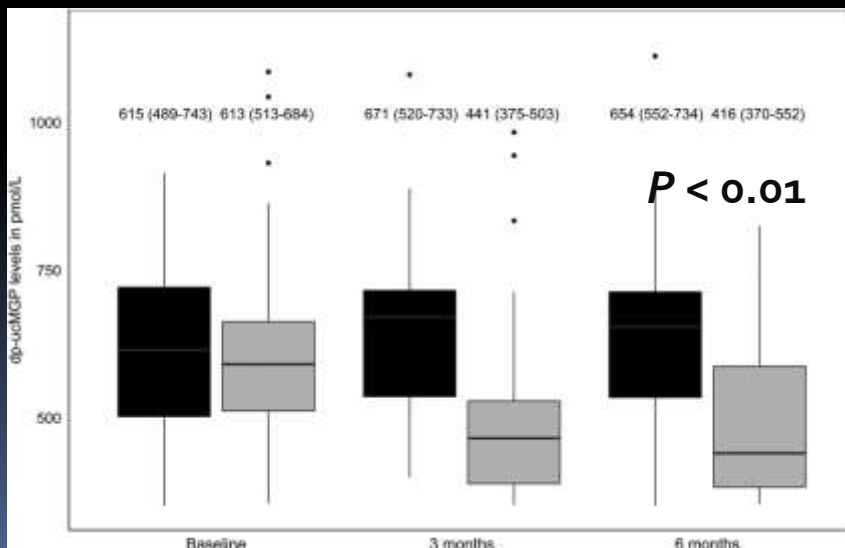
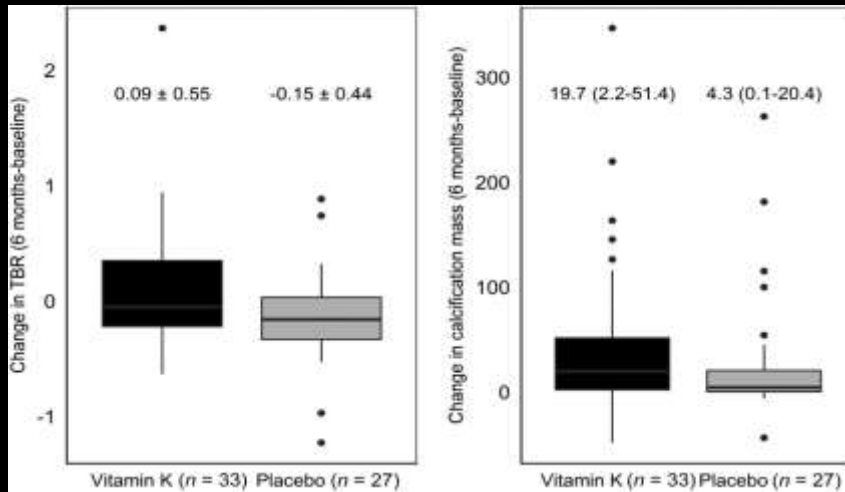


Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование. 244 здоровые женщины в постменопаузе. 120 – плацебо, 124 – МК7 – 180 мкг/д – 3 года.

Индекс жесткости (слева) и cfPWV – скорость пульсовой волны (справа) плацебо (линия) или МК-7 (пунктир) в общей группе (A и D) и после распределения в низкий (<10,8, B и E) и высокий (10,8, C и F) индекс жесткости.. * $p < 0,05$.

Исследования лечебного и профилактического применения витамина К2.

Назначение витамина К2 пациентам с СД 2 типа.



Двойное слепое плацебоконтролируемое МК7 360 мкг/плацебо, 6 месяцев. 60 пациентов (33 –МК7, 27 – плацебо) вошло в анализ. ПЭТ-КТ с ^{18}F -NaF.

- Нет статистически достоверного изменения ккальцификации.
- Статистически достоверно витамин К2 понижал неактивный MGP, $P < 0,01$

Исследования эффективности витамина К у пациентов с ХБП.

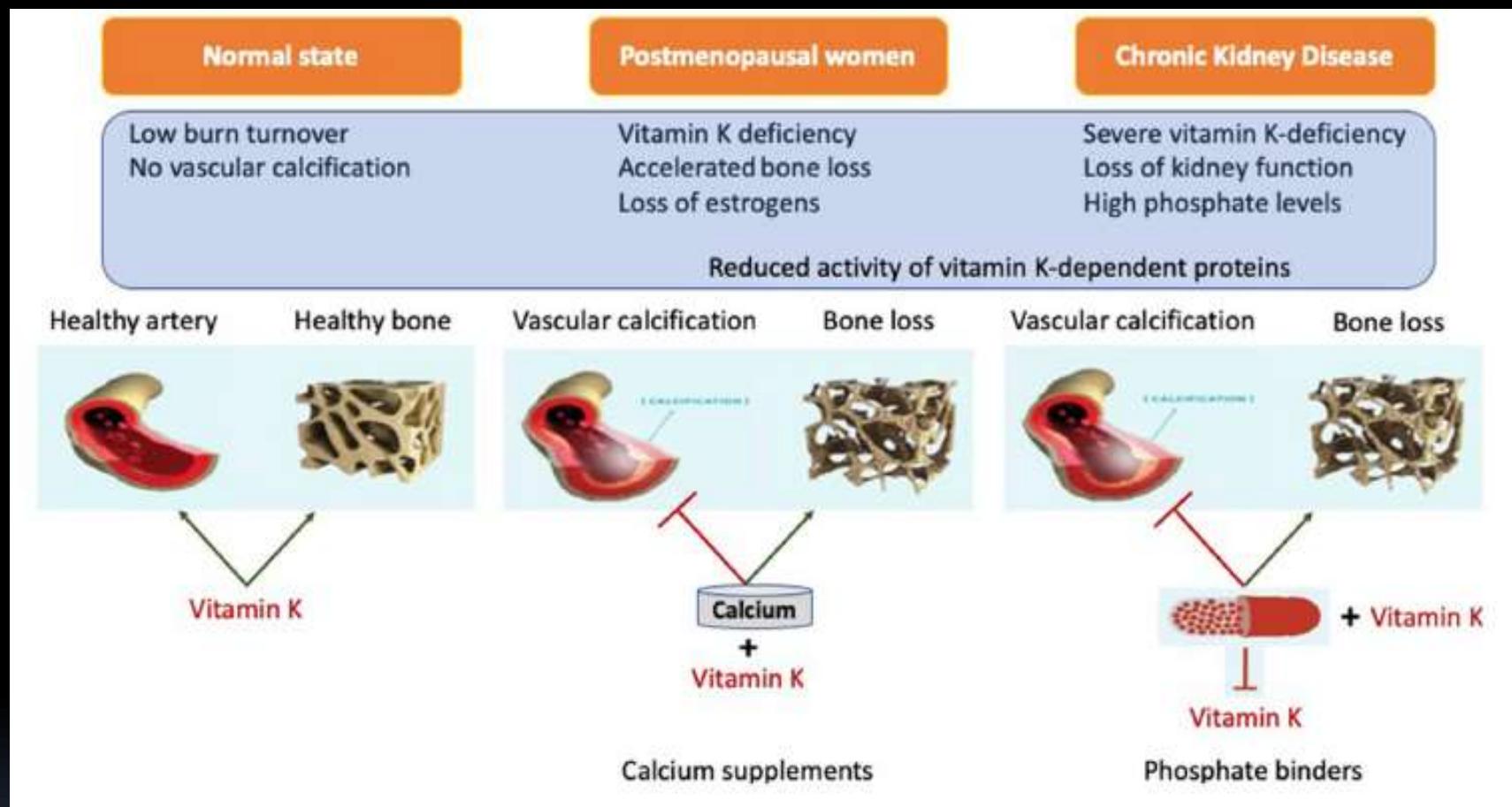
У пациентов после АТП

- 60 пациентов.
- 360 мкг МК7 – 8 недель.
- Жесткость сосудистой стенки – скорость пульсовой волны – cfPWV до лечения = 9.8 ± 2.2 m/s, после = 8.4 ± 1.5 m/s; $P < .001$.
- Уровень dp-ucMGP снизился на 55%; $P = .001$.

Исследование пациентов на ХГД - не закончено.

- VitaVasK – 348 пациентов ХГД с исходно высоким уровнем кальцификации коронаров по МСКТ.
- 1/2 пациентов будет рандомизирована в группу 18 месяцев приема 5 мг К1, остальные – базисная терапия, МСКТ через 12, 18 мес..
- Будут оценены - смертность, кальциоз коронаров.

Витамин К и кальций и фосфатбайндеры при ХБП.



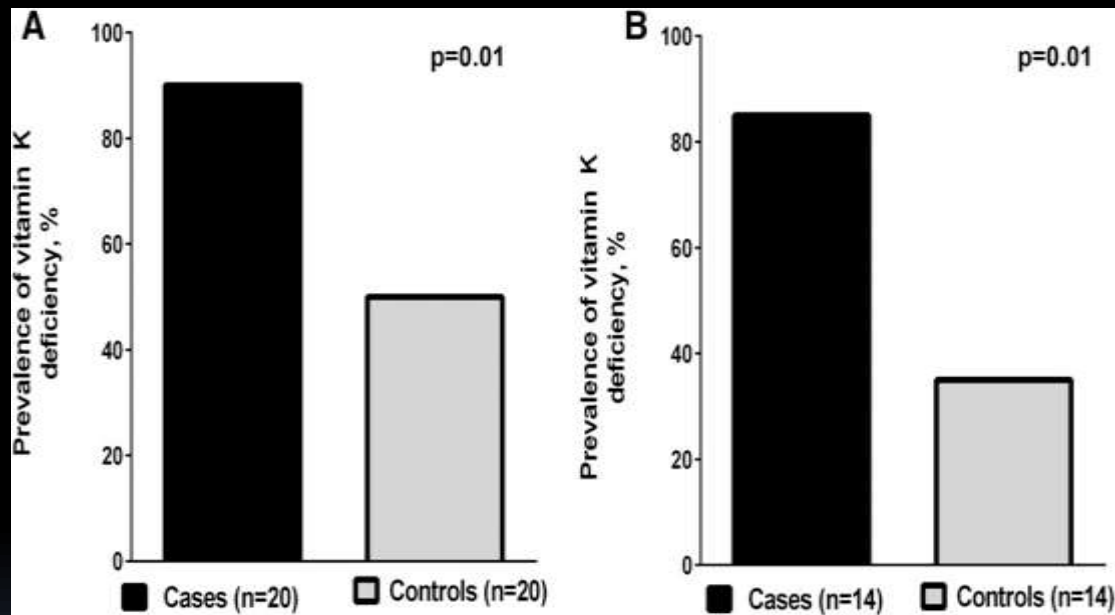
- Представление о системном действии витамина К на кости и сосудистую сеть в присутствии кальция и фосфатбайндеров.
- Доказано, что севеламер повышает декарбоксилированный и дефосфорилированный MGP у больных на ЗПТ. Он связывает витамин К в кишечнике и усугубляет его дефицит.

Витамин К и варфарин.

- Варфарин – 1940-е – родентицид, с 1950-х – антикоагулянт.
- Только в мае 2016 года Европейское медицинское агентство (ЕМА) потребовало от производителей добавить сосудистую кальцифилаксию в список редких побочных эффектов. Было внесено изменение о возможном редком возникновении кальцификации мелких сосудов кожи.

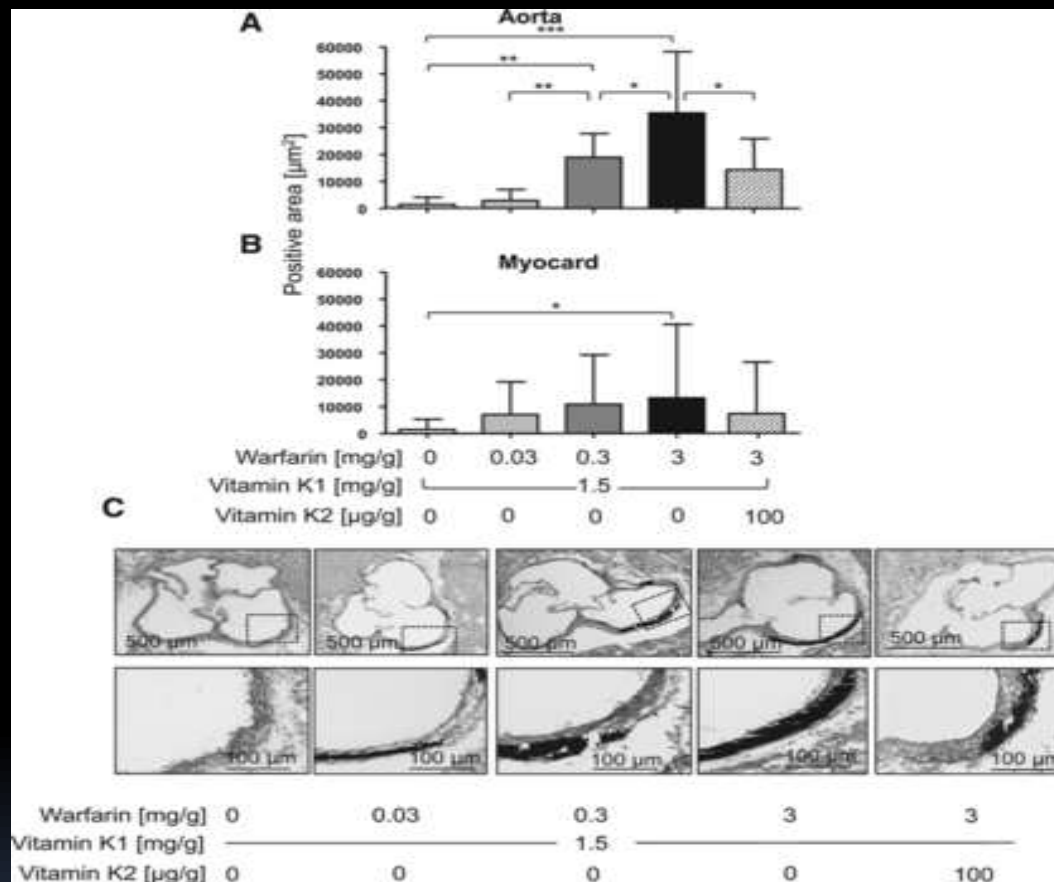
Витамин К и варфарин.

Применение варфарина приводит снижению активности MGP через витамин К зависимый механизм.



MGP - активируется фосфорилированием и витамин К-зависимым гамма-карбоксилированием (соответственно варфарин подавляет активацию MGP).

Варфарин увеличивает сосудистую кальцификацию. Применение витамина К снижает негативный эффект.



Сердечно-сосудистая кальцификация, выявленная с помощью количественной гистоморфометрии аорты (A) и миокарда (B), у мышей после 28 дней приема варфарина с введением витамина К. Ступенчатое увеличение кальцификации с увеличением концентрации варфарина с 0,03 через 0,3 до 3 мг / г пищи по сравнению с контрольными мышами, получавшими стандартную еду (C). Дополнительное лечение витамином К₂ снижает содержание кальция. *** P < 0,001; ** P < 0,01; * P < 0,05.

Варфарин и сосудистая кальцификация у диализных пациентов.

7028 пациентов на ХГД с ФП, 9 лет наблюдения, 2 группы – на варфарине и никогда не получавшие варфарин.

Результаты по увеличению ССЗ:

- Риск застойной сердечной недостаточности (HR 1,82, 95% CI 1,86–6,31),
- Риск периферической окклюзионной болезни (HR 3.42, CI 1,86–6,31)
- Риск стеноза аортального клапана (HR 3,20, ДИ 1,02–9,98).

Lee KH, Li SY, Liu JS, Huang CT, Chen YY, Lin YP et al. J Chin Med Assoc 2017;80:277–82.

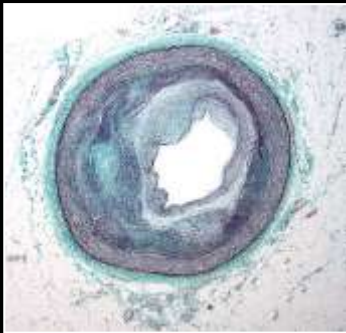
Изучены истории болезней 253 пациентов с кальцификацией за 9 лет – более 50% получали варфарин.

Brandenburg V et All - 2016 г.

Сосудистая кальцификация.

Кальциноз интимы

Разрывы бляшек и острая окклюзия сосудов



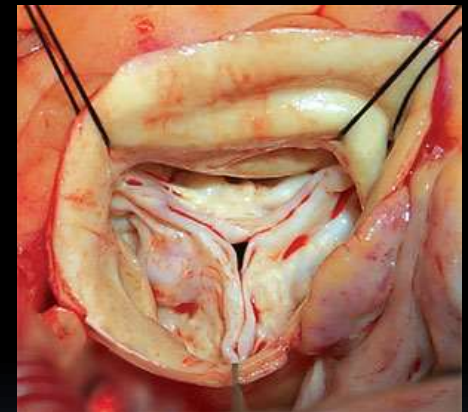
Медиакальциноз

Ригидность сосудов (неокклюзионная)
ХБП, ГЛЖ, ремоделирование миокарда



Кальциноз клапанов

Клапанные пороки (стеноз и/или недостаточность). Приклапанные тромбы.
Сердечная недостаточность. ТЭЛА.



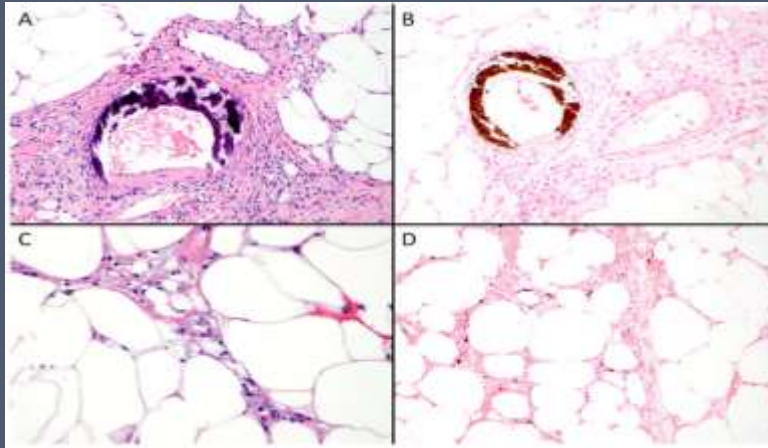
Biomarkers. Author manuscript; available in PMC 2013 Mar 1. Published in final edited form as: Biomarkers. 2012 Mar; 17(2): 111-118.

Proudfoot D. Herz. 2001;26:245-251

Giachelli CM. J Am Soc Nephrol. 2004;15:2959-2964

London GM, et al. Nephrol Dial Transplant. 2003;18:1731-1740

Кальцифилаксис (кальцинирующий уремический артериолосклероз)



Последствия

Ишемия кожи, интенсивный септальный панникулит.

Проявление

Сетчатое ливедо. Язвенно-некротические поражения.

Факторы развития

До конца не определены. Са, Р, ПТГ (как высокий так и низкий) и тд.

21 сентября 2015 Бельгия –
первая согласительная комиссия по кальцифилаксису
(CUA Calcific uraemic arteriopathy).

50%

50%

100%

- Дефект ингибиторов кальцификации – потенциальное условие кальцифилаксиса.

- Терапия витамином К.

У большинства диализных пациентов имеется дефицит витамина К. Нет данных исследований о влиянии на кальцифилаксис витамина К, однако есть исследования, показывающие безопасность такой терапии, а так же повышение активного MGP у пациентов, получающих К₂.

Нет единого мнения К₁ или К₂.

- Употребление ингибиторов витамина К является фактором риска развития кальцифилаксиса.

- Прекращение терапии антагонистами витамина К (варфарин).

Оценка дефицита витамина К.

- Филлохинон – не показывает полноценного статуса витамина К, дает оценить только плазменный пул, показатели могут широко варьировать в зависимости от липидного статуса и всасываемости в ЖКТ, а так же от отклонений в рационе.
- Уровень дефосфорилированного некарбоксилированного MGP – недостаточная точность коммерческих тест-систем. Показано повышение при прогрессировании кальциноза артерий, однако нет окончательной ясности что первично.
- Остеокальцин – при прогрессировании ХБП концентрация нарастает – не может быть достоверным маркером.

А что в аптеках?



Менадион



Менахинон-7 100 мкг



витамин К2 45 мкг (менахинон)
витамин Д3 5 мкг.



К2+Д3+Са+Мг

Натто - 775 мкг К₂ /100 г.



Спасибо за внимание!

