

Vitamin K a kalciový paradox



J. Čepová, E. Klapková, K. Dunovská,
Ústav lékařské chemie a klinické biochemie,
2. LF UK a FN v Motole, Praha

Vitaminy - ODD / DDD

Vitamin	ODD (optimální) / DDD (doporučený denní příjem)	Zdroje
Vitamin A (retinol)	900 / 800 µg	Játra, žloutek, máslo, mléko, červená a žlutá zelenina
Vitaminy B	-	Kvasnice, játra, maso, obilniny, mléko...
Vitamin C	90 / 80 mg	Ovoce, zelenina
Vitamin D (kalciferol)	-	Ryby, mořské produkty, rybí tuk, mléčné výrobky
Vitamin E (tokoferol)	15 / 12 mg	Obilné klíčky, rostlinné oleje, vnitřnosti, arašídý
Vitamin K (phylochinon, menachinon)- K1 a K2	120 / 75 µg	Fermentované potraviny, sýry, zelená listová zelenina

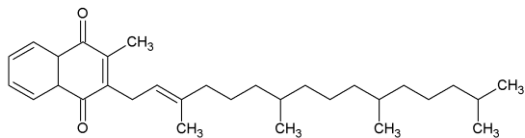
Historie - vitamin K



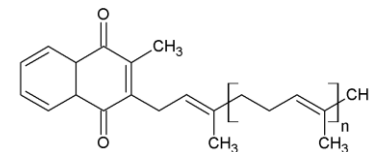
- **1929** - Dr. Henrich Dam zkoumal roli cholesterolu – pokus na kuřatech se stravou bez tuku- zvířata trpěla nekontrolovatelným krvácením, izoloval neznámou živinu a nazval ji vitaminem K = „**Koagulationsvitamin**“

- Americký biochemik Edward Albert Doisy odhalil strukturu a charakter vitaminu K

1943 - Henrich Dam, E. A. Doisy - Nobelova cena



Vitamin K



Vitamin K1 – fylochinon

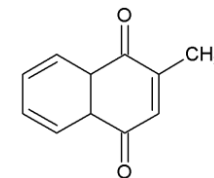
- syntetizován rostlinami, využíván především při hemokoagulaci

Vitamin K2 – menachinon

- produkován bakteriemi, dělí se podle počtu opakujících se izoprenových jednotek v bočním řetězci molekuly (MK - n)
- využíván především při metabolismu a mineralizaci kostní tkáně, buněčném růstu a metabolismu buněk cévní stěny

Vitamin K3 – menadion

syntetický, přidávaný do zvířecích krmiv, konverze na K2 v játrech



Vitamin K2 - menachinon



- běžné podtypy MK-4, MK-7, MK-8, MK-9
- lidský organizmus, resp. bakterie v lidském organizmu vytvářejí MK-10, MK-11, ...ale i MK-7, MK-8 (Bacteroides, Firmicutes)

Příjem potravou:

MK-4 (konzumací zvířat)

MK-7 (konzumací fermentovaných potravin)

Vitamin K

Vitamin K1 → → →



Vitamin K2 (MK-4) → → →



Vitamin K2 (MK-7)

Vitamin K1 a jeho účinky



Hemokoagulace

- kofaktor enzymu katalyzujícího karboxylaci kyseliny glutamové na gama-karboxyglutamovou → nezbytné pro správnou vazbu Ca^{2+}
- schopnost vázat Ca^{2+} je nutná pro aktivaci vitamin K dependentních faktorů srážlivosti (koagulační kaskáda)
- faktor II (protrombin), faktor VII, faktor IX, faktor X
- antikoagulační faktory - protein S, protein C, Protein Z

Vitamin K2 a jeho účinky

Zajišťuje pohyb vápníku v organismu



- podporuje ukládání vápníku v kostech a zubech (mineralizace zubů, prevence kazů)
- odstraňuje vápník z artérií
(ochrana měkkých tkání, ↓ onemocnění koronárních tepen o 57%, ↓ těžké kalcifikace aorty o 52%)
- inhibice buněčného cyklu někt. nádorových bb, jejich apoptóza (ca ovárií, hepatocel. ca)
- ochrana před Alzheimerovou chorobou

Účinky vitaminu K

Mineralizace kostí

V kostech izolovány 3 vitamin K dependentní proteiny:
osteokalcin , matrix GLA protein (MGP), protein S

osteokalcin – schopnost vázat minerály podmíněna vitamin K dependentní karboxylací tří zbytků kyseliny glutamové (17, 21, 24)

MGP – zabraňuje kalcifikaci měkkých tkání a chrupavek, usnadňuje růst a zrání kostí, nedostatečná karboxylace MGP → „kalciový paradox“

protein S – antikoagulační protein syntetizovaný také osteoblasty, jeho role v kostním metabolismu je nejasná, ale stimuluje fagocytózu a působí neuroprotektivně během ischemie



„Kalciový paradox“



Důsledkem nedostatečného příjmu K2 je osteokalcin a MGP nedostatečně karboxylovaný a vzniká „**kalciový paradox**“.

Dochází k nadměrnému ukládání Ca^{2+} iontů do stěny cév na úkor kostní hmoty.

Statiny snižují konverzi K1 na K2.

Příčiny nedostatku vitamínu K

V organismu uchováván jen v malém mn. cca **100 µg**



Biologický poločas:

- K1 a MK- 4....1 - 1,5hod
- další formy K2 s delším postranním řetězcem...až dny

Biologická dostupnost (vstřebatelnost):

K1... do oběhu se dostane 5 - 15% z podaného množství

K2... do oběhu se dostane 95 - 100% z podaného mn.

- střevní bakterie syntetizující vitamin K2 – uváděno 50% z celkového množství, poslední výzkumy ukazují na mnohem nižší hodnoty

Nedostatek vitamínu K

Projevy nedostatku:

- **poruchy krevní srážlivosti** (modřiny, krvácení z nosu a dásní, krev v moči,...)
- **řidnutí kostí** (osteoporóza, fraktury) - zejména u žen po menopauze (pomalejší obnova kosti, nedostatečné zabudování vápníku)
- **stařecká neurologická degenerace** (pokles sulfatidů)

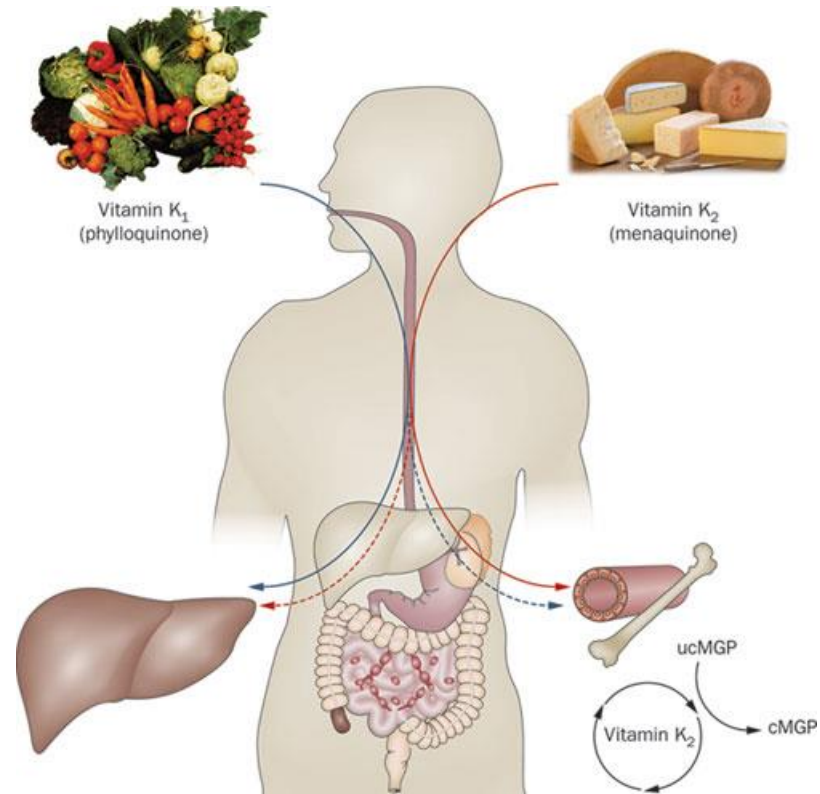


Ohrožené skupiny:

Kojenci – mateřské mléko má nízký obsah vitamínu K, nutná suplementace

Dospělí – pacienti s poškozením či onemocněním jater, pacienti užívající antagonisty vitamínu K – (antikoagulační terapie), ženy po menopauze

Vitamin K zdroje



Vitamin K - zdroje



Vitamin K1 (fylochinon)

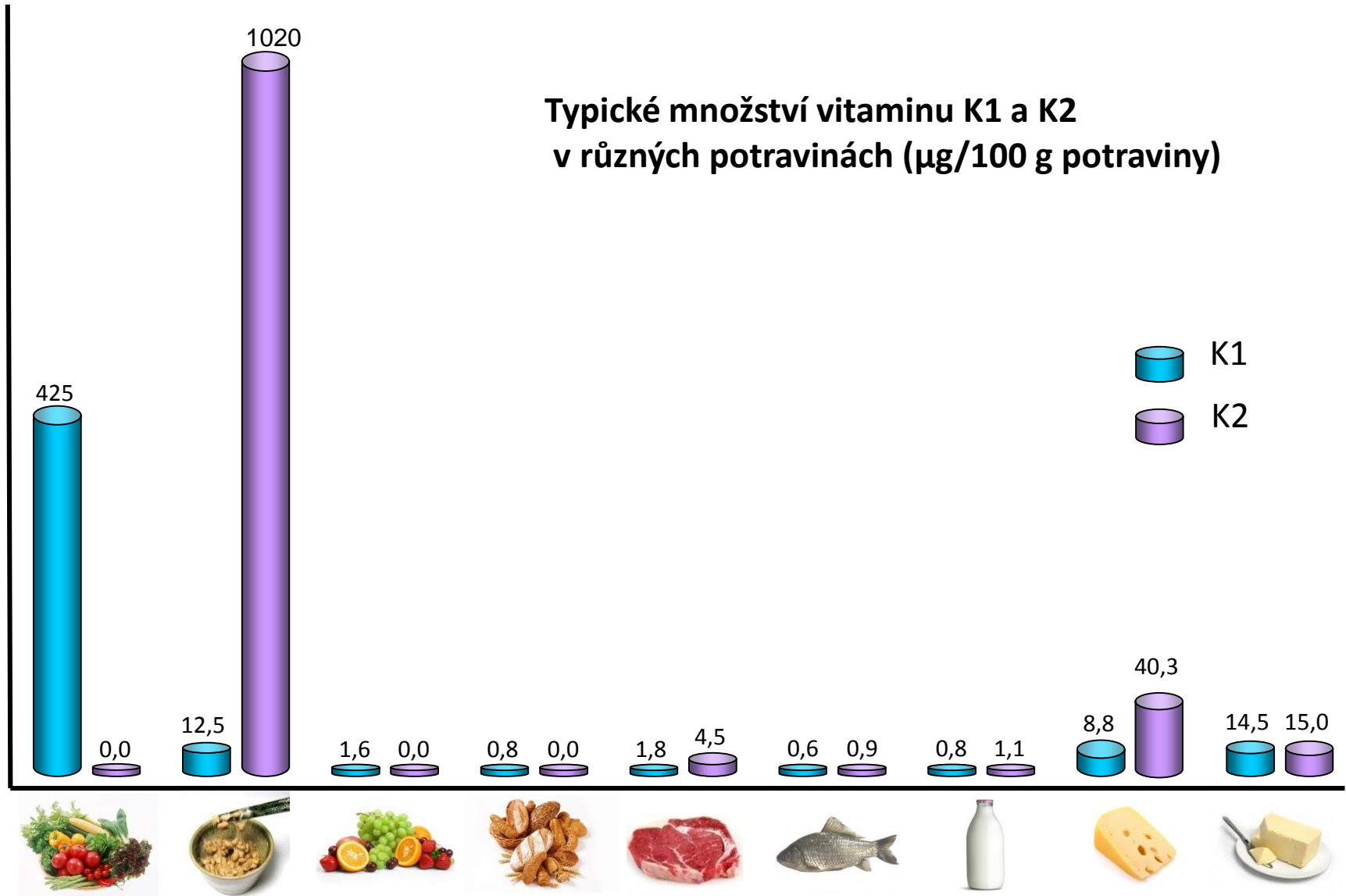
- zelená listová zelenina
(špenát, kapusta, petržel, brokolice, chřest)
- některé oleje (olivový, řepkový, sojový)

Vitamin K2 (menachinon)

- maso (3 - 5 μg /šálek), vejce, sýry (brie, gouda 267 μg K2/100 g), jogurty
- jahody, fazole, soja
- kysané zelí
- fermentované sojové boby (natto 1020 μg /100 g)



Typické množství vitamínu K1 a K2 v různých potravinách ($\mu\text{g}/100\text{ g}$ potraviny)



Doporučený příjem vitamínu K

[EFSA Journal:](#)

(2017 European Food safety Authority)

1 µg/kg hmotnosti

[ČR vyhláška č.450/2004 Sb a novela 330/2009 Sb:](#)

75 µg/ den

Věk	novorozenci	7-11m	1-3roky	15-17let	Těhotné a kojící	Dospělí
Dávka (µg)/d	2	10	12	60 dívky 70 chlapci	60	70-120

Všechna doporučení jsou pouze pro vitamin K1!

Doporučený příjem vitamínu K2



Není

Vitamin K2 MK-4 a MK-7

Minimální funkční množství vitaminu K2:

- MK-4 je 1500 μg
- MK-7 je 100 μg



Optimální množství je dvojnásobné

Vitamin K2 - zdroje

Potravina (100g)	kJ	B (g)	C (g)	T (g)	Vitamin K (μg)
Chléb	961	9	41	3,5	0
Máslo	2997	0,9	0,1	81,1	7
Šunka	447	18,8	0,7	2,6	0
Eidam	1495	25	1,4	27,8	2,3
Kuřecí prsa	720	20,8	0	9,2	9
Vepřové maso	2261	37	1,4	41,8	0,1
Hovězí játra	565	20,4	3,9	3,6	3,1
Rýže	543	2,7	28,2	0,3	0
Jablko	218	0,3	13,8	0,2	2,2

K2 podtypy v potravinách



Potravina (100g)	K2 celkově (μg)	MK4 (%)	MK7 (%)	Ostatní typy (%)
Natto	1020	0	90	
Tvrdý sýr	76	6	2	MK-9: 67
Měkký sýr	56,5	6,5	2	MK-8: 20, MK-9:70
Cheddar	10,2	6		94 ostatní
Vepřový steak	3,7	57	13	MK-8:30
Kyselé zelí	4,8	100		
Kuřecí steak	9,0	100		

MK-4 - zdroje

Potravina (100 g)	MK-4 $\mu\text{g}/100\text{ g}$
Husí stehno	31
Kuřecí játra	14
Kuřecí prsa	9,0
Slanina	5,5
Losos	0,4
Bílek	0,9
Vaječný žloutek	15
Máslo	15

Kolik potravin musíme za den sníst, aby dávka vitamínu K2 ve formě MK-4 byla dostatečná?

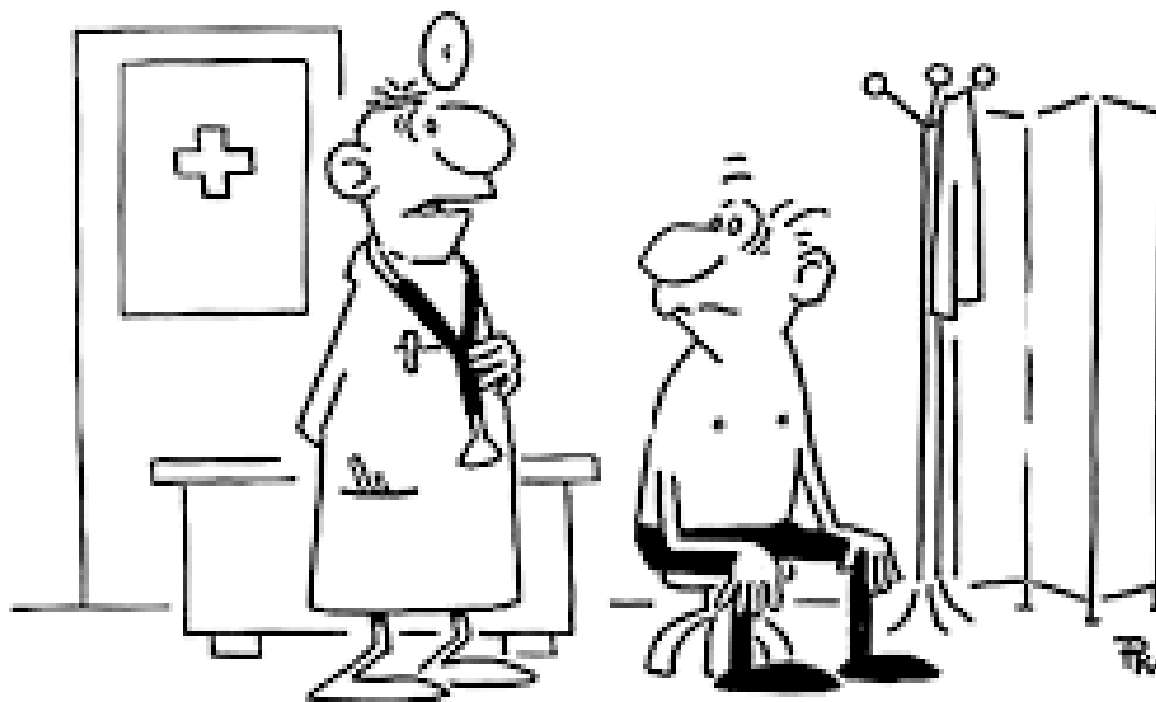
Potravina (100 g)	MK-4 $\mu\text{g}/100\text{ g}$	Doporučená dávka MK-4 na den v potravě
Husí stehno	31	4,8 kg
Kuřecí játra	14	10,7 kg
Kuřecí prsa	9	16,6 kg
Slanina	5,5	27,3 kg
Losos	0,4	375 kg
Bílek	0,4	375 kg
Vaječný žloutek	15	10 kg
Máslo	15	10 kg



Které potraviny si dáme raději, protože mají K2 MK-7?

Potravina (100g)	K2 (μg)
Natto	1030
Cheddar	76,3
Brie	76,3
Eidam	76,3
Mozzarella	56,5

Co když nám nechutná...



„No, já bych začal tou dobrou zprávou. Bude se o vás
peát v lékařských sbornících.“

Vitamin K2

Preparát	Složení	Účinná látka	Denní dávka
Femoralex forte	Vitamin K2 Vitamin D3 Laktoferin	45 µg 800 IU 100 mg	1tbl.
Osteo K2	Vitamin K2 Vitamin D3 Vápník	45 µg 200 IU 1000 mg	1 tbl.
Vitamin K2 + Vitamin D3 Biomin	Vitamin K2 Vitamin D3	60 µg 1000 IU	1-2 tob.
Vitamin K2 a D3 Premium Biomin	Vitamin K2 Vitamin D3	60 µg 2000 IU	1 tob.

Vitamin K2

Preparát/ Výrobce	Složení	Účinná látka	Denní dávka
Vitamin K2, Generica	Vitamin K2	60 µg	1-2 tbl.
Vitamin K2, Nutramed	Vitamin K2 Vitamin D3	75 µg 200 IU	1tbl.
Vitamin K2 MK-7 + D3 forte PharmaActiv	Vitamin K2 Vitamin D3 Inulin	100 µg 400 IU 696 mg	1 tbl.
Vitamin K2, Natures Aid	Vitamin K2 Vitamin D3	100 µg 400 IU	1 tbl.
Solgar Vitamin K2 100 µg	Vitamin K2	100 µg	1 tbl.

Calcium snižuje účinnost K2!!!

Laktoferin podporuje činnost osteoblastů.

K2 nad 50 µg – pozor Warfarin !!!

Referenční rozmezí vitaminů K1 a K2

Fyziologické hodnoty uváděné v literatuře se liší:

K1

0,10 - 3,20 ng/ml (Kraemer, 2012)

0,66 - 1,94 ng/ml (Mumah-Schnedel a Suttie, 1986)

0,22 - 2,28 ng/ml (Immundiagnostik AG)

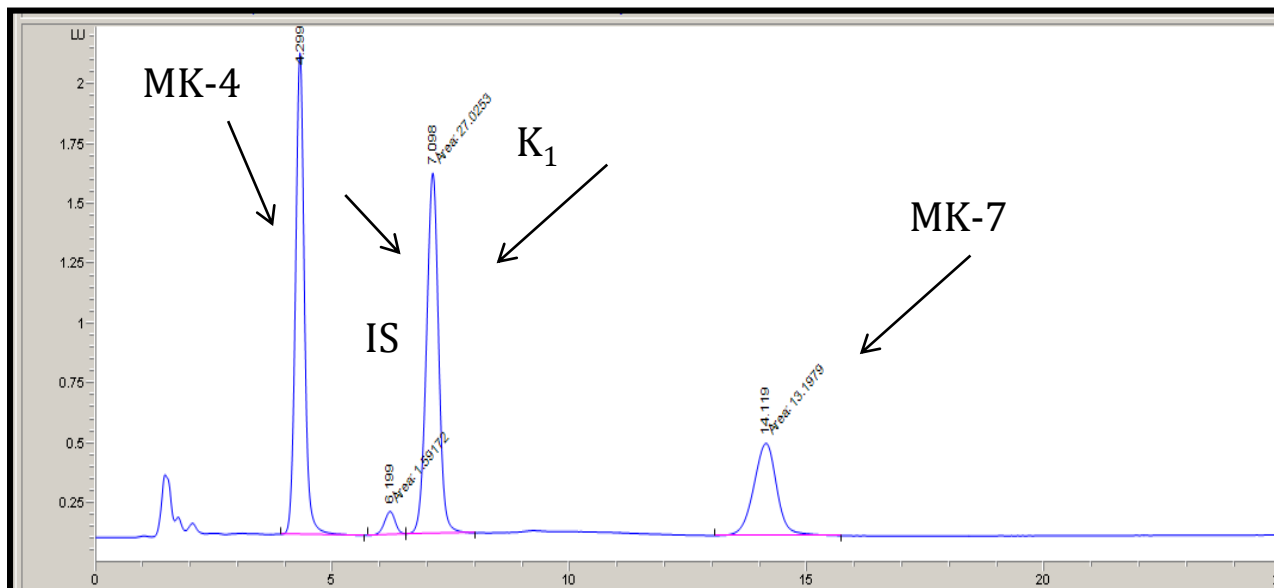
K2

Údaje chybí

K₁ (ng/ml)	MK-4 (ng/ml)	MK-7 (ng/ml)	Místo	Soubor	n	Zdroj
0.51 ± 0.37	neměřeno	0.29 ± 0.18	Velká Británie	Mladá populace	11	Suttie (1992)
0.60 ± 0.28	neměřeno	0.33 ± 0.17	Velká Británie	Starší populace	17	Suttie (1992)
0.10 ± 0.14	0.01 ± 0.0004	0.35 ± 0.65	Japonsko	Zdravé postmenopauzální ženy	23	Kawana et al. (2001)
0.85 ± 0.99	neměřeno	neměřeno	Čína	Starší muži	86	Yan et al. (2004)
1.12 ± 1.45	neměřeno	neměřeno	Čína	Starší ženy	92	Yan et al. (2004)
0.69 ± 0.90	neměřeno	neměřeno	USA	Starší muži	741	Booth et al. (2004)
1.81 ± 1.11	0.15 ± 0.17	16.27 ± 20.58	Japonsko	Zdravá populace	20	Kamao et al. (2005)
0.62 ± 0.25	46.83 ± 46.41	4.18 ± 6.28	Japonsko	Pacienti s osteoporózou	10	Kamao et al. (2005)
1.22 ± 0.57	0.39 ± 0.46	6.37 ± 7.45	Japonsko	Zdravá populace	20	Suhara et al. (2005)
0.32 ± 0.24	0.02 ± 0.04	1.97 ± 2.80	Japonsko	Zdravé postmenopauzální ženy	344	Tsugawa et al. (2006)
1.21 ± 0.15	0.65 ± 0.19	1.51 ± 0.34	Japonsko	Zdravá populace	6	Ahmed et al. (2007)
0.68 ± 0.05	neměřeno	neměřeno	USA	Afroameričané	180	Shea et al. (2012)
neměřeno	2.20 ± 0.38	< LoD (0.04 ng/ml)	Japonsko	Zdravé ženy	10	Sato et al. (2012)
1.36 ± 1.08	0.91 ± 0.85	1.95 ± 1.37	Itálie	Dárci krve	62	Fusaro et al. (2012)
0.61 ± 0.21	0.09 ± 0.01	< LoD (2.86 ng/ml)	Holandsko	Pacienti po transplantaci ledviny	60	Riphagen et al. (2016)

Metody stanovení vitamínu K1 a K2

- HPLC s fluorescenční detekcí



- HPLC s chemiluminiscenční detekcí
- **LC-MS/MS**

Referenční rozmezí pro K1 a K2 - už to existuje?

Ale ano...



Vitamin		
K1	muži	0,028 - 1,214 ng/ml
	ženy	0,044 - 1,357 ng/ml
MK-4		0,050 - 1,598 ng/ml
MK-7		0,074 - 0,759 ng/ml

Máme je u nás v Motole, ale...

**Co zjistíme měřením
vitaminu K?**

Kazuistika č.1



D.K., žena, 1989

OA, RA, LA: bezvýznamná

Konzumace natto po dobu jednoho měsíce

(25 - 30 g v syrovém stavu/den)

	19.11.14	26.2.15	14.4.15
Vitamin D	67,5	55,8	57,6
MK-4		0,513	0,848
K1		0,166	0,09
MK-7		0,546	2,238

Kazuistika č.2 - co dělají naše kolegyně

E.K., žena, 40 let

OA: běžné, polyvalentní alergie

Datum	Vitamin D (nmol/l)	ucOC (ng/ml)	MK-4	K1	MK-7	Terapie
11.7.2017	95,2	12,03	0,046	0,327	0,182	Femoralex forte
5.1.2018	87,2	9,15	0,051	0,680 ?	0,628	



dieta dle Mačingové!!!

Kazuistika č.3

M.G., žena, 62 let

OA: DLP, hypotyreóza, dna, HT, ICHS se stabilní AP, stp. angioplastice koronárních tepen, stp. HY+A, APPE, stp TEP P kyčle, osteopénie

Datum	Vitamin D (nmol/l)	ucOC (ng/ml)	MK-4	K1	MK-7	Terapie
12.4.13	23,4	3,32	0,337	0,441	0,394	Vit D3 2000 IU
26.11.13	56,3	2,33	0,798	0,318	1,152	Vit D3 + 45µg vit K2
26.2.14	90,1	2,27	0,586	0,253	12,855	Vit D3 + 45µg vit K2
21.5.14	77,1	2,61	0,368	0,253	12,986	Vit D3 + 45µg vit K2

**Jak zjistíme zásoby
vitaminu K ?**

Jaká vyšetření máme k dispozici?

protrombinový čas:

není citlivý a není ukazatelem příjmu a zásob vitamínu K2

PIVKA II:

protein indukovaný při nedostatku vitamínu K, nízká senzitivita pro detekci změn při příjmu vitamínu K

5C a 7C metabolity vitamínu K:

močové analyty, ukazatel celkového tělesného množství vitamínu K u dospělých

Jaká vyšetření máme k dispozici?

Osteokalcin (Oc): ukazatel kostní novotvorby, vitamin K je důležitý pro gama-karboxylaci Oc.

Ale! Je ovlivněn hladinou vitaminu D, kouřením

ucOsteokalcin : podkarboxylovaný osteokalcin

Podkarboxylovaný osteokalcin (ucOc) má nižší schopnost vázat kostní minerál

poměr ucOc/Oc:

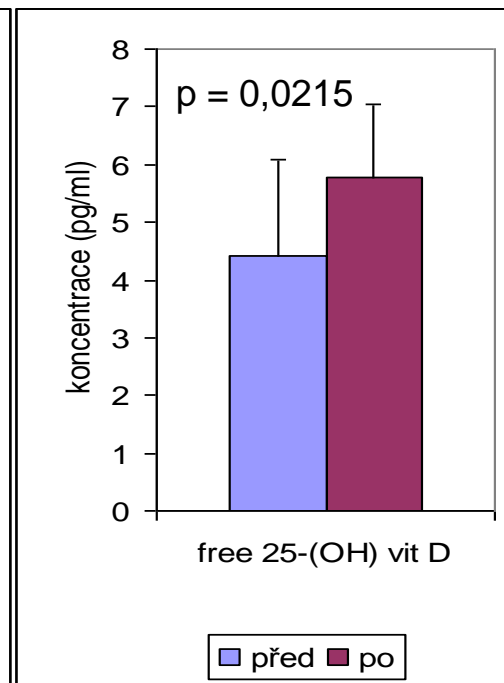
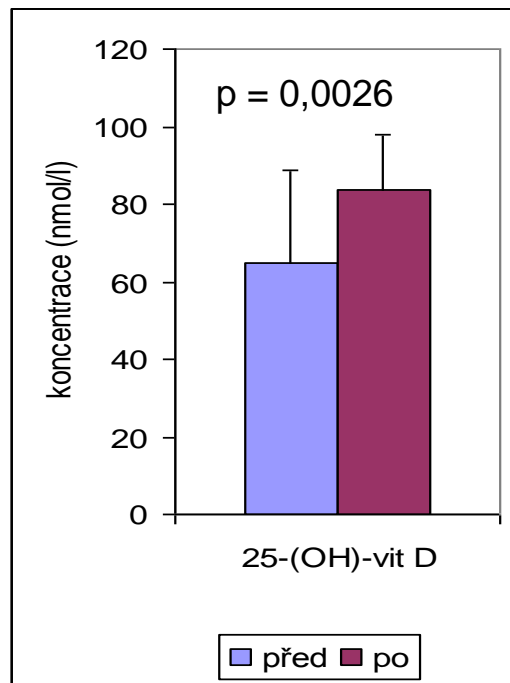
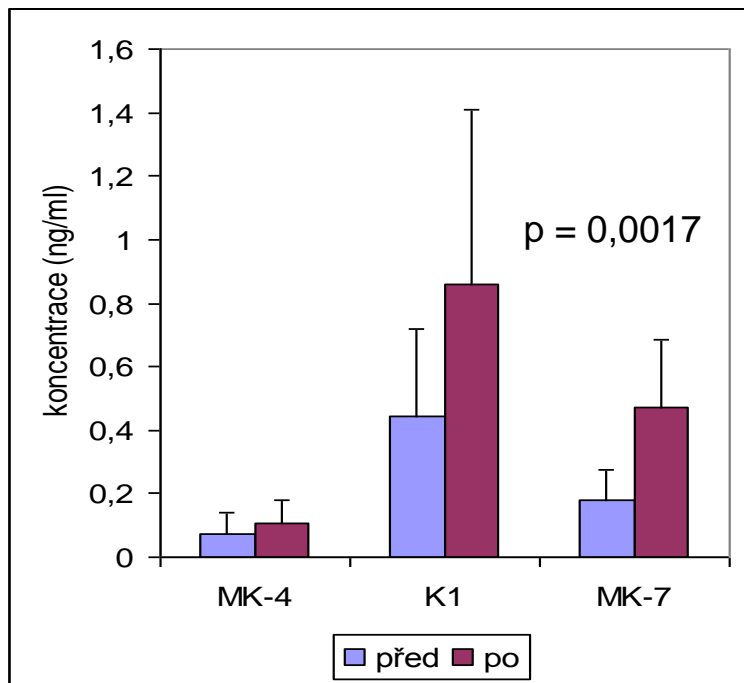
ukazatel zásob vitaminu K v organizmu

Hladiny **ucOC** jsou vyšší u žen po menopauze než před ní a výrazně vyšší u žen nad 70 let.

Současný stav - naše zkušenosti

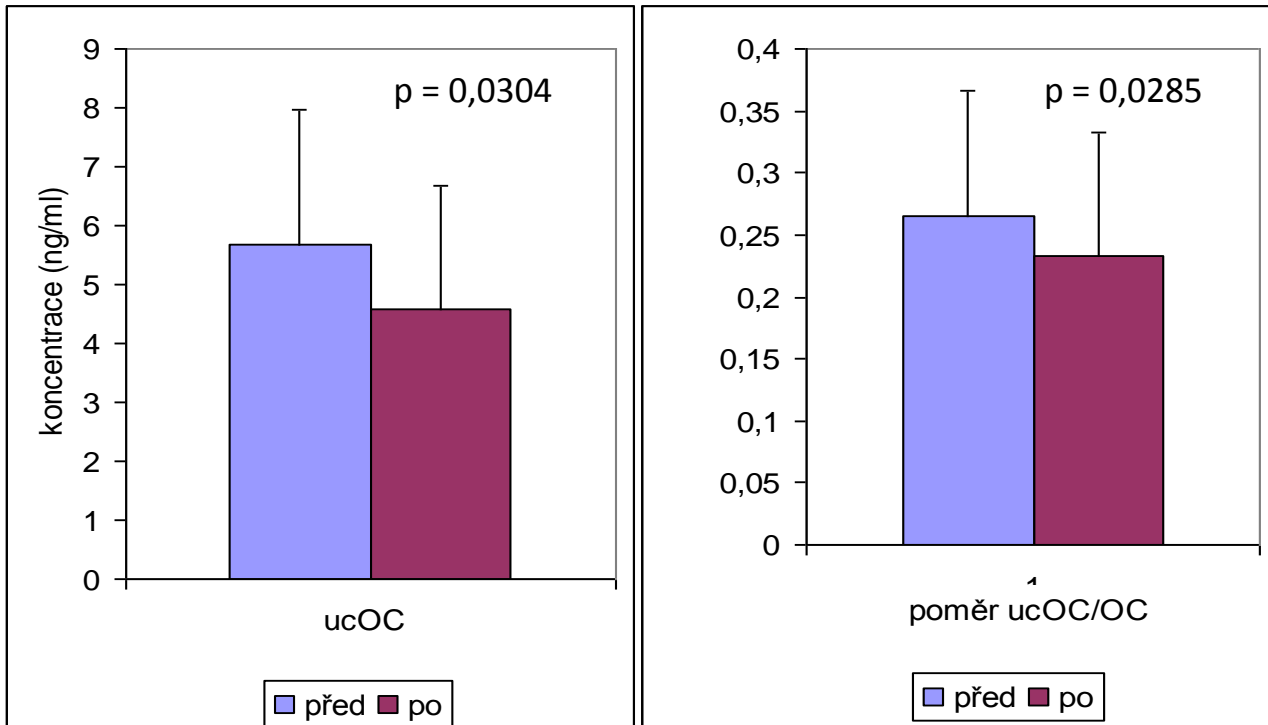
	25-(OH)-vit D (nmol/l)	free 25- (OH)-vit D (pg/ml)	MK-4 (ng/ml)	K1 (ng/ml)	MK-7 (ng/ml)
osteoporóza	81,88 ± 11,86	6,15 ± 1,86	0,195 ± 0,142	0,874 ± 0,418	0,357 ± 0,153
osteopénie	83,13 ± 13,50	6,32 ± 1,44	0,143 ± 0,144	0,912 ± 0,800	0,400 ± 0,299
zdravé	67,56 ± 22,46	5,06 ± 2,0	0,232 ± 0,381	0,633 ± 0,704	0,307 ± 0,270

Preparát s 45 µg vit. K2 MK-7 a 800 IU vit. D3/den



	25-(OH)-vit D (nmol/l)	free 25-(OH)-vit D (pg/ml)	MK-4 (ng/ml)	K1 (ng/ml)	MK-7 (ng/ml)
před	65,02 ± 23,51	4,43 ± 1,66	0,076 ± 0,064	0,443 ± 0,274	0,178 ± 0,094
po	83,63 ± 14,37	5,79 ± 1,24	0,106 ± 0,076	0,856 ± 0,551	0,469 ± 0,214

Preparát s 45 µg vit K2 MK-7 a 800 IU vit D3/den



	OC (ng/ml)	ucOC (ng/ml)	poměr ucOC/OC
před	21,58 ± 5,38	5,68 ± 2,27	0,266 ± 0,100
po	20,33 ± 6,80	4,57 ± 2,10	0,233 ± 0,100

Chlapci a chlapi – vitamin K2 MK-7



- vyšetřeno 60 mužů ve věku 18 - 84 let
- 41 pacientů splňovalo kritéria MS (3 z 5)
- 23 pacientů mělo deficit vitamínu D (< 50 nmol/l)
- 56 mužů mělo hladinu vitamínu K2 MK-7
v referenčním rozmezí (0,074 – 0,759 ng/ml)
- **4 muži měli hladinu vitamínu K2 MK-7 vyšší**
 - všichni mají MS
 - vitamin D v dopor. hladinách

Není lepší být tlustý a nemocný?



Závěrečný komentář...



- Vitamin K není jen jeden vitamin.
- Vitamin K1 se uplatňuje při srážení krve (projevuje se při akutním deficitu).
- Vitamin K2 se uplatňuje v kostním metabolismu, v kardiovaskulární oblasti a ostatních chorobách (chronický deficit).
- Warfarin neblokuje všechny formy vitamínu K. Pacienti užívající warfarin mohou jíst potraviny s vitamínem K.
- Používání ATB snižuje syntézu vitamínu K střevními bakteriemi. Absorpce vit.K je snížena též při užívání: salicylátů, colestipolu, cholestyraminu, orlistatu...

Závěrečné opakování

Funkce vitamínu K v lidském organizmu

Funkce v organizmu	Forma vitamínu K
Koagulační faktory	K1
Kostní metabolismus	K2
Cévní kalcifikace	K2
Záněť	K2
Neurologická degenerace	K2
Diabetes mellitus	K1, K2
Antikancerogenní účinky	K1, K2, K3

Závěrečné opakování

Funkce vitamin K depend. proteinů a jejich inhibice

Vitamin K depend. proteiny (VKDPs)	Funkce	Inhibice VKDPs
Koagul. faktory II, VII, IX, X, proteiny C, S, Z	Koagulace	Zvýšené riziko krvácení
Osteokalcin, MGP, Gas6	Cévní ochrana	Cévní kalcifikace
Osteokalcin, MGP	Kostní metabolismus	Zvýšené riziko fraktur, osteoporóza
Gas6	Buněčná proliferace	Inhibice apoptózy

Závěrečná informace pro muže

Vitamin K: málo citlivý na teplo (vaření)
a kyslík, ztráty při přípravě nízké



A je rozpustný v tucích, takže v libovém mase
ho najdeme, ale špatně vstřebáme!

Závěrečná informace pro ženy



Vitamin K2 ovlivňuje stárnutí pleti.

Vrásky vznikají zejména poté, co jsou elastická vlákna v pleti postižena zvápenatěním, a tak ztratí svoji původní pružnost.

(Vitamin K2 ovlivňuje aktivitu MGP, který odvádí vápník nejen z cév, ale i z pokožky).

A ženy s vysokým počtem vrásek mají po menopauze mnohem větší pravděpodobnost vzniku osteoporózy!

Kazuistika č.4 - závěr

Muž	OA	Dieta	Vit D	MK-4	K1	MK-7	Tg
M.Č.	Zdráv	Drží	58,5	0,063	0,505	0,190	1,61
P.Č.	HT, DLP	Nedrží	54,5	0,640	1,213	0,654	2,56





„Zdravý určitě nejste, protože dnes už je medicína tak pokročilá, že zdravý člověk neexistuje.“

Děkuji za pozornost