

Ilari Paakkari

## K-vitamiini: koagulaatiosta kalkkiutumiseen

Totunnaisesti K-vitamiinilla tarkoitettiin kasvikkunnan K1-vitamiinia, fyllökinonia, ja sen ainoaksi vaikutukseksi oletettiin veren hyytymistekijöiden aktivointia. Nytemmin on selvinnyt, että K1-vitamiini myös vahvistaa luustoa ja estää valtimoiden kalkkiutumista. Nämä vaikutukset välittyvät samalla mekanismilla eli Gla-kohdeproteiinien karboksylaatiolla. Uusien veren hyytymiseen tai kalsiumin metaboliaan liittymättömien Gla-proteiinien löytyminen viittaa siihen, että K-vitamiinilla on lisäksi vaikutuksia esimerkiksi haimassa ja keskushermostossa. Lisäravinteena kasvikkunnan K1-vitamiinin ja bakteeriperäisten K2-vitamiinien vaikutuksilla saattaa olla eroja. K2-vitamiini on MK4-muodossa osoittautunut K1-vitamiinin aktiiviseksi metaboliitiksi elimistössä.

**K**-vitamiini löydettiin 1930-luvulla ravinnon aineosana, jonka puute aiheutti kananpojille verenvuotoja. Tämä veren hyytymistä edistävä tekijä nimettiin K-vitamiiniksi saksankielisen Koagulation-sanana mukaan. Myöhemmin kuvattiin tarkemmin kasvikkunnan tuote K1-vitamiini (fyllökinoni) ja mikrobien tuottamat K2-vitamiinit (menakinonit), (**TAULUKKO**). K-vitamiinin antagonistin, varfariinin, kliininen käyttö alkoi 1950-luvulla. Yli puoli vuosisataa myöhemmin osoitettiin, että tällä koagulaatiovitamiinilla on merkitystä myös luun ja pehmytkudosten kalkkiutumiseen (1).

K-vitamiini on joukko naftokinoniyhdisteitä, jotka aktivoivat elimistön niin sanottuja Gla-proteiineja (**KUVA 1**). Aktivaatio perustuu glutamaattiryhmien karboksylaatioon, jossa K-vitamiini toimii kofaktorina, mikä viimeistelee proteiinin aktiivin rakenteen. Uuden vaiheen K-vitamiinin historiassa aloitti veren hyytymiseen liittymättömien yli kymmenen Gla-proteiinien löytyminen luustosta, verisuonista ja muista kudoksista. Tällä hetkellä parhaiten tunnetaan Gla-proteiineista luuta rakentava osteokalsiini ja verisuonien soluvälitilan matriksi-Gla-proteiini (MGP), joka estää verisuonien ja muiden pehmytkudosten kalsifikaatiota (**KUVA 2**).

Länsimaisen ravinnon pääasiallinen K-vitamiini on vihreiden kasvien K1-vitamiini, ja bakteerien tuottamien K2-vitamiinien mer-

kitystä on pidetty vähäisenä. Elimistö pystyy kuitenkin konvertoimaan K1-vitamiiniä fyllökinonin välimetaboliitti menadiolin kautta menakinoni neljäksi (MK4; K2-vitamiini), joka kumuloituu useisiin kudoksiin lähtöainettaan fyllökinonia suurempina pitoisuuksina. Tämän konversion viimeisen vaiheen entsyymi UBIAD1 (UbiA prenyltransferase-containing domain 1) on äskettäin kloonattu.

### K-vitamiinien saanti, merkkiaineet ja pitoisuudet

Maksan hyytymistekijä protrombiinin karboksylaatioastetta mittaa laboratoriotesti PIVKA-II (Protein Induced by Vitamin K Absence). Kudospesifiseksi K-vitamiinin saannin riittävydeksi on arvioitu pehmytkudosten MGP:n ja luuston osteokalsiinin karboksylaation (aktivaation) astetta. Alikarboksyloitunutta osteokalsiinia on mitattavissa silloinkin, kun K-vitamiinin saanti on hyytymistekijöiden kannalta riittävää, mikä tekee tästä merkkiaineesta PIVKA-II-mittausta herkemman K-vitamiinin saannin mittarin (2).

Länsimaisen ravinnon K-vitamiinista 90 % on kasvisperäistä fyllökinonia, ja loput eläinperäistä, esimerkiksi juustojen ja muiden maitotuotteiden MK4:ää. Pienen hyötyosuuden takia MK4:n pitoisuutta ei yleensä pystytä mit-

**TAULUKKO.** K-vitamiinin eri muotoja.

Lyhenne	Nimi	Synonyymejä	Esiintyminen ravinnossa (Esimerkkejä)	Esiintyminen ja vaikutukset elimistössä
K1	Fyllokinoni K1-vitamiini	Fytomendadioni Fytonadioni	<i>Kasvikunnan tuote:</i> lehtevät vihannekset (pinaatti, kaalit, parsakaali), avokado, kiivi, kasviöljyt, margariinit. Länsimaisen ravinnon tärkein K-vitamiini.	Puoliintumisaika veressä tunteja. Veripitoisuudet vaihtelevat ravinnon laadun myötä. Yli 100 µg:n päiväsaannilla vaikutus antikoagulaatioon. Osteokalsiinin täydellinen karboksylaatio edellyttää noin 1000 µg:n päiväsaantia.
K2	Menakinonit (MK), joilla vaihtelevan pituinen isopreenisivuketju (MK4–MK11)		<i>Mikrobien tuote:</i> paksusuolen bakteerit, liha, kananmunat, juustot, nattö (fermentoitu soijapapu).	Elimistön K1-vitamiinista syntetisoima menakinoni neljä (MK4), useiden kudosten tärkein K-vitamiini.
K3	Menadioni		Ei ravinnossa. Lemmikkieläinten ravintolisä. Lisänä toksinen ihmiselle.	Elimistön välimetaboliitti fyllokinonin konversiossa menakinoni neljäksi (MK4).
MK-4	K2-vitamiini, Menakinoni 4	Menatetrone (MK4)	Liha, kananmunat, juustot. Ei kasvikunnassa eikä bakteerituotteena.	Pieni hyötyosuus. Ravinnosta saatava määrä ei mitattavissa pitoisuutena tai Gla-karboksylaation lisääntymisenä. Elimistössä synteesi fyllokinonista. Fyllokinonia suuremmat pitoisuudet haimassa, sylkirauhaisissa ja aivoissa.
MK-7	K2-vitamiini Menakinoni 7		Nattö (fermentoituneen soijapavun tuote), juustot	K1-vitamiiniin verrattuna 3–6 kertaa suurempi hyötyosuus. Puoliintumisaika veressä päiviä. Yli 50 µg:n päiväsaannilla vaikutus antikoagulaatioon.

<sup>1</sup>K-vitamiinien esiintyminen ravinnossa

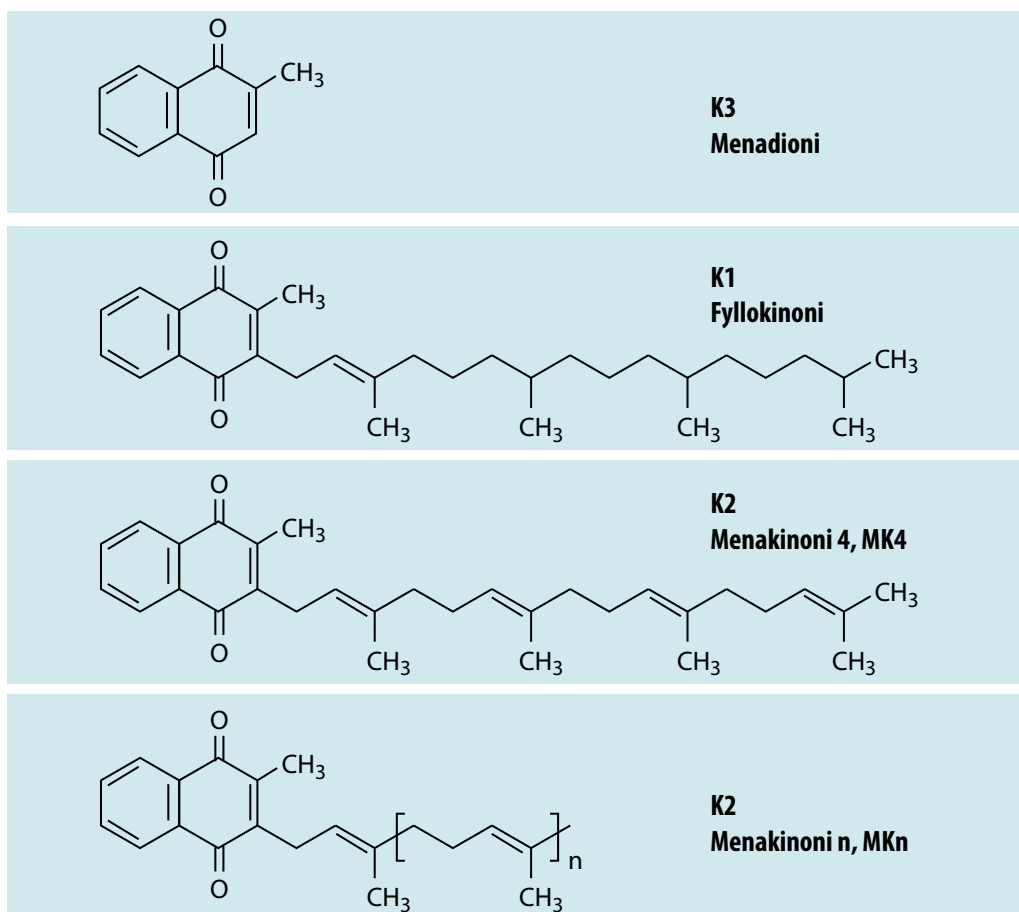
taamaan tavallista ruokaa syövilä. Vihannesravinnosta ja kasvirasvoista saatavan K1-vitamiinin veripitoisuus on pieni, noin 1 nmol/l (2).

K1-vitamiinin pieni pitoisuus ja lyhyt puoliintumisaika veressä (tunteja) johtuu ainakin osittain sen metaboloitumisesta jo suolen enterosyyteissä menadioniksi (K3-vitamiini) ja elimistössä edelleen MK4-vitamiiniksi. Se on vallitseva K-vitamiinin muoto monissa kudoksissa, kuten maksassa, haimassa, munuaisessa ja aivoissa. MK4-varastoituu pitempään kuin labiili K1-vitamiini, jonka suun kautta otettavasta annoksesta 70 % erittyy sappeen ja virtsaan muutamassa päivässä. Aikuisella veren hyytymisjärjestelmän pieni K-vitamiinin tarve selittyy karboksylaatioissa hapettuneen K-vitamiiniepoksidin kierrätyksellä takaisin aktiiviseksi K-vitamiineiksi. Tämän tekee pääosin K-vitamiinin epoksidireduktaasi (VKOR). Kierrätyksen tärkeyttä osoittaa se, että poisto-

geeniset VKOR-hiiret kuolevat päivien kuluessa verenvuotoihin (2).

Niillä japanilaisilla, jotka syövät käyneistä soijapavuista tehtyä perinneruokaa (nattö), K2-vitamiini MK7:n veripitoisuus on yli 10 nM, mutta MK4:n pitoisuus ei aina ole mitattavissa. MK7:ää käytetään ravintolisänä hyvän hyötyosuuden ja pitkän puoliintumisaajan vuoksi (2).

Aikaisemmin ajateltiin, että paksusuolen bakteerien tuottamat menakinonit olisivat merkittävä elimistön K2-vitamiinin lähde. Vaikka menakinonien määrä on arvioitu suureksi (noin 2 mg), tämän K2-vitamiinivaraston hyötyosuus on pieni, noin 10 % K-vitamiinin kokonaissaannista. Tämä johtuu siitä, että paksusuollessa ei ole haimaeritteitä eikä sappihappoja, se ei ole varsinainen ravinteiden imeytymispinta ja K-vitamiini on kiinnittyneenä huonosti sulavien bakteerien solukalvoihin (2).



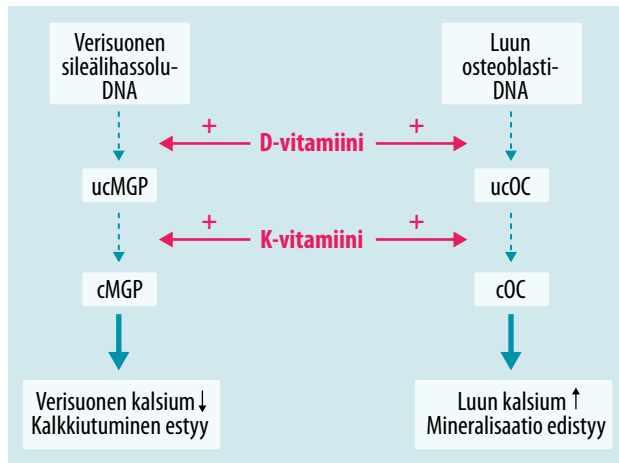
**KUVA 1.** Kaikille K-vitamiineille on yhteistä 2-asennossa metyloitu naftokinonirengas. Sivuketjuton menadioni (K3-vitamiini) on välimetaboliitti elimistön konvertoitoidessa fyllokinonia (K1-vitamiinia) menakinoni neljäksi (K2-vitamiini, MK4). Fyllokinonin sivuketjussa on tyydyttyneitä sidoksia. Menakinoneissa on tyydyttämättömiä isopreenijaksoja, joiden lukumäärä vaihtelee (MK4–MK11).

## K-vitamiini, osteokalsiini ja luuston terveys

Vuonna 1960 osoitettiin, että K-vitamiini edistää rottien luunmurtumien parantumista. Vuonna 1970 maksan ulkoisista Gla-proteiineista kuvattiin ensimmäisenä osteokalsiini, jonka ekspressio oli D-vitamiinin ensimmäinen havaittu genominen vaikutus. Se on luun yleisin ei-kollageeniproteiini, jonka vaikutuksia ei tunneta tarkasti. Ilmeisesti osteokalsiini sitoutuu luukristallien kalsiumiin ja viimeistelee luutumistapahtuman. Osteokalsiini ei ehkä niinkään lisää luun massaa vaan pikemminkin sen lujuutta muodostamalla yhdessä osteo-

pontiinin kanssa siltoja luukristallien ja taivutusvahvuudesta vastaavan kollageenimatriksin kanssa (3). Aktivoituneella osteokalsiinilla on myös verenkiertoon päästyään useita toistaiseksi vähän tunnettuja endokriinisia vaikutuksia (3).

Epidemiologiset ja supplementaatiotutkimukset ovat yleensä osoittaneet, että runsas K-vitamiinin saanti estää luunmurtumia, mutta ei juuri vaikuta luun mineraalitiheyteen (4). K-vitamiinin saantitutkimuksissa ei ole yleensä voitu kontrolloida sekoittavia tekijöitä, kuten D-vitamiinin ja kalsiumin saantia sekä runsaasti vihanneksia sisältävän ruokavalion yleistä terveellistä vaikutusta.



**KUVA 2.** D-vitamiini (1,25(OH)2D) edistää matriksi-Gla-proteiinin (MGP) ja osteokalsiinin (OC) ilmentymistä perimästä. K-vitamiini on kofaktori MGP:n ja OC:n karboksylaatioissa (aktivaatioissa). Molemmat proteiinit pystyvät tällöin kiinnittymään ympäristönsä kalsiumatomeihin. Verisuonien MGP estää suonen median kalkkeutumista ja luun OC viimeistelee luun mineralisaation. uc = alikarboksyloitunut proteiini, c = karboksyloitunut proteiini

K-vitamiinivalmisteille on Japanissa hyväksytty käyttöaihe osteoporoosin esto ja hoito. EU:n komissio on varovaisemmin hyväksynyt terveystieteiden ”K-vitamiini edistää luiden pysymistä normaaleina”. Toistaiseksi kliininen näyttö K-vitamiinin luustohyödyistä on ristiriitaista. Meta-analyyseissä vuodelta 2006 koottiin tiedot kolmestatoista vähintään kuusi kuukautta kestäneestä tutkimuksesta, joissa koehenkilöille annettiin supplementaationa joko K1-vitamiinia tai K2-vitamiinia (MK4) (5). Tutkimuksissa seurattiin luuntiheyttä ja seitsemässä japanilaisessa tutkimuksessa rekisteröitiin K2-vitamiinin vaikutus myös luunmurtumiin. Luunmurtumien vähenemää kuvaava riskisuhde vaihteli murtumatyyppistä riippuen välillä 0,19–0,40. Kolmessa tutkimuksessa oli mahdollista laskea vakioitu vaikutuksen suuruus luuntiheyteen. Näissä tutkimuksissa K1- tai K2-vitamiinin anto vaikutti myös edullisesti myös luuntiheyteen.

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa terveet 381 postmenopausaalista naista saivat vuoden ajan päivittäin joko K1-vitamiinia (1 mg), K2-vitamiini MK4:ää (45 mg) tai lumetta. Vaikka osteokalsiinin karboksylaatio täydentyi K-vitamiinien annolla, luun vaihtuvuudessa, tiheydessä tai rakenteessa ei ollut eroa ryhmien välillä

(6). Vuoden kestäneessä lumekontrolloidussa terveiden postmenopausaalisten naisten tutkimuksessa K2-vitamiini (MK7; 360 µg/vrk) lisäsi osteokalsiinin karboksylaatioastetta mutta ei hidastanut luun tiheyden vähentymistä (7). Satunnaistetussa, avoimessa 36 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa MK4 (45 mg/vrk) ei estänyt nikamamurtumia yli 50-vuotiailla osteoporoottisilla naisilla mutta saattoi yhdessä kalsiumlisän kanssa olla hyödyksi osalla potilaista, joilla oli pitkälle edennyt osteoporoosi (8). Kolme vuotta kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa K2-vitamiini (MK7; 180 µg/vrk) hidasti merkittävästi 244 terveen postmenopausaalisen naisen luuntiheyden ja luumassan pienentymistä sekä selkänikamien madaltumista (9).

Kaikkiaan K-vitamiinin riittävällä saannilla näyttää olevan yhteys vähentyneisiin luunmurtumiin, mikä ei kuitenkaan toistettavasti näy luuntiheyden edullisena muutoksena. Luuntiheyden lisäksi luun laatu kuten elastisuus ja rakenne ovat tärkeä murtumilta suojaava ominaisuus (10). K-vitamiinin edullista luustovaiikutusta ei ehkä pystytäkään todentamaan luun tiheysmittauksilla, koska murtumien estymisen voi selittää luun kollageeni, jonka sidoksia luukristalleihin K-vitamiini vahvistaa.

K-vitamiinin luustovaikutuksesta on myös osoituksena harvinainen, mutta hyvin dokumentoitu odottavien äitien vaikeaan K-vitamiinin puutteeseen liittyvä sairaus, vastasyntyneiden kalkkitäpläinen kondrodysplasia. K-vitamiinin antagonistin, varfariinin, tuhoisa vaikutus sikiön luustoon ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana todettiin jo 40 vuotta sitten. Ennen 2000-lukua julkaisujen yhdeksän havainnoivan tutkimuksen meta-analyysin mukaan varfariinin pitkäaikainen käyttö vähensi hieman mutta merkitsevästi distaalisen värttinäluun pienen osan luuntiheyttä (11). Tämän löydöksen vähäisen kliinisen merkityksen osoitti yli 20 000 eteiväriäpotilaan yli kolmen vuoden seuranta, jossa ei voitu osoittaa varfariinin lisäävän luunmurtumia varfariinia käyttämättömiin verrattuna (12).

## K-vitamiini, MGP-proteiini ja valtimoiden terveys

Soluvälitilan matriksi-Gla-proteiini MGP estää kalkkiutumista verisuonissa ja rustossa. Terveessä valtimossa MGP:tä voidaan osoittaa keskikerroksen sileälihaksessa ja elastisessa alueessa sekä suonen ulkokerroksessa (13,14,15,16). Poistogeeniset MGP-puutteiset hiiret kuolivat noin kahdeksan viikon vanhoina voimakkaasti kalkkiutuneen aortan repeämiin. Rotilla aortan MGP-proteiinin karboksylaation esto varfariinilla johti aortan elastisten lamellien kalkkiutumiseen noin neljän viikon kuluessa. K1- tai K2-vitamiinin anto vähensi varfariinilla aiheutettua rotan valtimon elastokalsinoosia 50 % ja palautti suonen elastisuuden (17).

Ihmisen Gla-proteiinin mutaatioon liittyvä Keutelini oireyhtymään liittyy valtimoiden median kalkkiutuminen. Varfariinia yli vuoden käyttäneiden 451 naisen mammografiatutkimuksessa näkyvien valtimoiden median kalkkiutuminen oli 50 % suurempaa kuin saman suuruudessa verrokkiryhmässä ( $p < 0,0001$ ) (18). Muutos oli riippumaton yleisistä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöistä. Tapaus-verrokkitutkimuksessa osoitettiin riskitekijöistä

## K-vitamiinin nykytutkimus on siirtynyt koagulaatiosta luun ja verisuonien kalkkiutumiseen.

riippumaton jalan ja nilkan valtimoiden median kalkkiutuminen varfariinia yli kuukauden käytäneillä 430 miehellä ja naisella (19).

Kliinisissä hoitotutkimuksissa valtimoiden kalkkiutumista on voitu estää K1-vitamiinilla ja mahdollisesti tehokkaammin K2-vitamiinilla (MK7) (20). Hollantilaisessa 4 807 tutkittavan ravintoseurantatutkimuksessa suureen K2-vitamiinien kokonaissaantiin (MK4–MK10, mediaani 41  $\mu\text{g}/\text{vrk}$ ) mutta ei suureen K1-vitamiinin saantiin (mediaani 337  $\mu\text{g}/\text{vrk}$ ) liittyi merkitsevästi pienentynyt sepelvaltimotaudin, yleisen kuolleisuuden ja sepelvaltimoiden kalkkiutumien riski (21). Tulokset saattavat selittyä K-vitamiinien erilaisella kinetiikalla ja suhteellisesti erivertaisilla annoksilla, koska kaikkien K-vitamiinien yhteinen vaikutusmekanismi on sama eli Gla-proteiinin karboksylaatio.

Parhaillaan käynnissä on seitsemän tutkimusta, joissa selvitetään K1-vitamiinin (2–4 mg/vrk) ja K2-vitamiinin (MK7, 180–860  $\mu\text{g}/\text{vrk}$ ) lisäannon vaikutusta valtimoiden jäykkyyteen erilaisilla potilasryhmillä (22). Näissä tutkimuksissa selvitetään muun muassa, voiko MK7:n lisääntö estää sepelvaltimokalkkiumin tai K1-vitamiinin lisääntö aorttaläpän kalkkiutumisen etenemistä.

## K- ja D-vitamiinien synergia

D-vitamiinia tarvitaan sekä osteokalsiinin että matriksi-Gla-proteiinin ilmentymisessä perimästä. Luun kollageenimatriisi vastaa taivutuskestävyydestä. D-vitamiini vahvistaa kollageenin poikittaissidoksia, ja K-vitamiinin aktivoima osteokalsiini puolestaan parantaa yhdessä osteopontiinin kanssa luun mineralisoituneen osan yhteyttä kollageeniin. K- ja D-vitamiinien riittävä saanti yhdessä kalsiumin kanssa näyttää siis tukevan terveen luun rakentumista. K- ja D-vitamiinien synergiaa osoittaa satunnaistettu, lumekontrolloitu kaksi vuotta kestänyt tutkimus, jossa tavallisen ravinnon sisältöön verrattavat pienet K1-vitamiini- ja D3-vitamiinilisät eivät vaikuttaneet erillään luuntiheyteen mutta yhdessä lisäsivät merkitsevästi värttinäluun

distaalipään mineraalitiheyttä (23). Ikääntyneiden naisten tapaus-verrokkitutkimus osoitti, että veren matalat K1- ja 25(OH)D-tasot ovat toisistaan riippumattomia, mutta yhdessä synergistisiä lonkkamurtumien riskitekijöitä (24).

## Onko K-vitamiinilisälle tarvetta?

Suomalaisten K-vitamiinin saanti vaihtelee iästä ja sukupuolesta riippuen välillä 90–105 µg/vrk, josta noin kolmannes tulee kasviksista ja kolmannes rasvoista. Suomessa ei ole virallisia K-vitamiinin ravitsemussuosituksia. Usein K1-vitamiinin tarpeeksi mainitaan 1 µg/kg vuorokaudessa. Yhdysvaltalainen suositus naisille on 90 ja miehille 120 µg/vrk. Euroopan elintarvikeviraston vastaava saantisuositus on 75 µg/vrk. Nämä arviot perustuvat K1-vitamiinin keskimääräiseen saantiarvioon ravinnosta, koska K2-vitamiinien saannista, hyötyosuuksista ja veripitoisuuksista ei toistaiseksi ole kattavaa tietoa.

Länsimaista ravintoa saavien veren K1-vitamiini on mitattavissa, mutta viitearvoja on vaikea asettaa lyhyen puoliintumisaajan ja ravinnosta riippuvan vaihtelevan pitoisuuden vuoksi. K2-vitamiinien saantisuosituksien laatimista vaikeuttavat puutteelliset tiedot sen lähteistä ja hyötyosuudesta ravinnossa (**TAULUKKO**). K2-vitamiini MK4 on fyllokinonin aktiivinen veressä esiintymätön moniin kudoksiin kertyvä metaboliitti, jonka määrää ei voi arvioida veritilasta.

Kaikkien K-vitamiinien toistaiseksi tunnetut vaikutukset välittyvät Gl-proteiinien karboksyylaation kautta. Gl-proteiinien karboksyylaatioasteen mittaaminen saattaa kuvata K-vitamiinien kokonaissaantia parhaiten, koska kattavia K-vitamiinin ravintotaulukoita ei ole käytettävissä ja veripitoisuudet eivät välttämättä kuvasta kudosten aktiivisen MK4:n määrää. Esimerkiksi K1-vitamiinin 100 µg:n päiväsaannilla alikarboksyloituneen (inaktiivisen) osteokalsiinin osuus oli noin 30 % kokonaismäärästä, mikä korjautui fyllokinonin 420 µg:n päiväsaannilla nopeasti noin 13 %:n tasolle, mikä viittaa siihen, että kyseessä oli subkliininen K-vitamiinin puutos (25).

## Rintaruokitut lapset

Vastasyntyneiden K-vitamiinilisäyksellä ehkäistään vastasyntyneen verenvuototautia. Äidinmaidon K-vitamiinista on puolet K1-vitamiinia ja puolet K2-vitamiinia (MK4), joista jälkimmäisen hyötyosuus on pieni. Pelkästään rintaruokinnassa lapsen äidinmaidosta saaman K1-vitamiinin on arvioitu jäävän alle tarpeellisen saannin määrän (26,27). Hyytymistekijöiden puutteellista karboksylaatiota voitiin osoittaa kahdeksan viikon iässä huolimatta syntymähetkellä annetusta K-vitamiinin profylaksista (28). Vastasyntyneiden K1-vitamiiniprofylaksi kattaa ensimmäiset elinviikot. Koska suolistobakteerien K2-vitamiinien hyötyosuus on pieni, voi pitkään pelkkää rintamaitoa saavalle vauvalle kehittyä K-vitamiinivaje. Imettävän äidin K1-vitamiinin lisäanto (5 mg/vrk) lisäsi merkittävästi rintamaidon K-vitamiinin määrää (29).

## Dialyysipotilaat, diabeetikot, osteoporoosia sarastavat ja ikääntyneet

Valtimoiden intiman kalkkiutumisen (ateroskleroosi) poikkeavaa tilaa Mönckebergin skleroosia tavataan dialyysipotilailla, tyypin kaksi diabeetikoilla, osteoporoosia sairastavilla ja ikääntyneillä (30). Mediaskleroosia tavataan myös koe-eläimillä silloin, kun K-vitamiinin saanti tai sen kohde MGP on estetty.

Mediaskleroosi on parhaiten yhdistetty puutteelliseen K-vitamiinin saantiin munuaispotilailla. Dialyysihoidossa olevien vähän kaliumia ja fosforia sisältävä dieetti sisältää usein niukasti K-vitamiinia, mikä näkyy merkkiaineiden (osteokalsiinin, PIVKA-II ja MGP) vähäisestä karboksyylaatioasteesta. Dialyysipotilaiden annoksen etsintä -tutkimuksessa K2-vitamiinin saanti MK7-muodossa (360–1 080 µg/vrk) lisäsi MGP:n karboksylaatiota annosvasteisesti (31). K1-vitamiinin 500 µg:n päiväannos lisäsi merkittävästi MGP:n karboksylaatiota ja hidasti verisuonten kalkkiutumista dialyysipotilailla, mutta terveillä tätä ei havaittu. Meneillään oleva kontrolloitu 18 kuukautta kestävä hoitotutkimus selkeyttäne K1-vitamiinin suuriannoksen (2 mg/vrk) saannin merkitystä dialyysipotilaiden suonten kalkkiutumisen (32).

## Lopuksi

K-vitamiinin nykytutkimus on siirtynyt koagulaatiosta luun ja verisuonien kalkkiutumiseen. Useimpien Gla-proteiinien merkitys tunnetaan vielä huonosti, joten K-vitamiinin riittämätön saanti saattaa liittyä yllättäviin terveysvaikutuksiin. Laajempia näköaloja tarjoavat esimerkiksi Gla-proteiini osteokalsiinin monet endokriiniset vaikutukset. K-vitamiineilla saattaa myös olla Gla-proteiineihin liittymättömiä fysiologisia vaikutuksia (33).

K1-vitamiinin lisäksi K2-vitamiinien saanti, kinetiikka ja vaikutukset edellyttävät lisäselvityksiä. K1-vitamiinin konversio ja kertyminen kudoksissa K2-vitamiiniksi (MK4), jota ei voi mitata veritilasta, vaikeuttaa K-vitamiinien kokonaissaannin arvioimista pitoisuusmittauksin. Tämän takia Gla-proteiinien karboksylaatioasteen mittaus voi olla tärkeä diagnostinen väline.

**ILARI PAAKKARI, emeritusprofessori**  
Helsingin yliopisto

**SIDONNAISUUDET**  
Kirjoittajalla ei ole sidonnaisuuksia

K-vitamiinin riittävällä saannilla on merkitystä ainakin heikosti ravinteita saavien ja ikääntyneiden luustolle sekä mediaskleroosille altistuville munuaispotilaille ja diabeetikoille. Kun dieetin K-vitamiini ei riitä, sen lisääntö on halpaa ja vaaratonta. Kaikkien K-vitamiinien fysiologiaa ja kliinisiä vaikutuksia selvittäviä tutkimuksia kaivataan lisää. Meneillään oleva kontrolloitu tutkimus sepelvaltimopotilailla antanee aikanaan tietoa, voiko K-vitamiini torjua munuaisterveidenkin valtimoiden kalkkiutumista.

Kasvikunnan K1-vitamiini, fyllokinoni vaikeuttaa luonnolliselta K-vitamiinilta ja K2-vitamiini, menakinoni neljä (MK4) sen fysiologiselta metaboliitilta. Terveellistä dieettiä suunnitteleva pohtii, tulisiko hänen lisätä K2-vitamiinien saantiaan juustoilla tai jopa ilmeisen epäherkullisella nattö-ruoalla. Ainakin on syytä seurata äidin neuvoa syödä kaikki lautasella olevat vihreät vihannekset. ■

### SUMMARY

#### **Vitamin K: from coagulation to calcification**

Vitamin K is not only essential for the synthesis of coagulation factors in the liver, but it also strengthens the bones and prevents calcification of the arteries. These effects are mediated through the same mechanism, i.e. carboxylation of Gla target proteins. The discovery of novel Gla proteins that are not associated with blood coagulation or calcium metabolism indicates that vitamin K has additional effects in the pancreas and the central nervous system, for example. As dietary supplements, vitamin K1 of plant origin and vitamins K2 of bacterial origin may exert different effects.

**KIRJALLISUUTTA**

1. Berenjian A, Mahanama R, Kavanagh J, Dehghani F. Vitamin K series: current status and future prospects. *Crit Rev Biotechnol* 2015;35:199–208.
2. Shea MK, Booth SL. Concepts and controversies in evaluating vitamin K status in population-based studies. *Nutrients* 2016;8:8.
3. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone* 2016;82:42–9.
4. Booth SL, Tucker KL, Chen H, ym. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1201–8.
5. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, ym. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1256–61.
6. Binkley N, Harke J, Krueger D, ym. Vitamin K treatment reduces undercarboxylated osteocalcin but does not alter bone turnover, density, or geometry in healthy postmenopausal North American women. *J Bone Miner Res* 2009;24:983–91.
7. Emaus N, Gjesdal CG, Almås B, ym. Vitamin K2 supplementation does not influence bone loss in early menopausal women: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2010;21:1731–40.
8. Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, ym. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *J Bone Miner Metab* 2009;27:66–75.
9. Knapen MHJ, Drummen NE, Smit E, ym. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:2499–507.
10. Bulló M, Estruch R, Salas-Salvadó J. Dietary vitamin K intake is associated with bone quantitative ultrasound measurements but not with bone peripheral biochemical markers in elderly men and women. *Bone* 2011;48:1313–8.
11. Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR, ym. Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 1999;9:441–8.
12. Misra D, Zhang Y, Peloquin C, ym. Incident long-term warfarin use and risk of osteoporotic fractures: propensity-score matched cohort of elders with new onset atrial fibrillation. *Osteoporos Int* 2014;25:1677–84.
13. Flore R, Ponziani FR, Di Rienzo TA, ym. Something more to say about calcium homeostasis: the role of vitamin K2 in vascular calcification and osteoporosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:2433–40.
14. van den Heuvel EG, van Schoor NM, Lips P, ym. Circulating uncarboxylated matrix Gla protein, a marker of vitamin K status, as a risk factor of cardiovascular disease. *Maturitas* 2014;77:137–41.
15. Brandenburg VM, Schurgers LJ, Kaesler N, ym. Prevention of vasculopathy by vitamin K supplementation: can we turn fiction into fact? *Atherosclerosis* 2015;240:10–6.
16. El Asmar MS, Naoum JJ, Arbid EJ. Vitamin K dependent proteins and the role of vitamin K2 in the modulation of vascular calcification: a review. *Oman Med J* 2014;29:172–7.
17. Schurgers LJ, Spronk HMH, Soute BAM, ym. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood* 2007;109:2823–31.
18. Tantisattamo E, Han KH, O'Neill WC. Increased vascular calcification in patients receiving warfarin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:237–42.
19. Han KH, O'Neill WC. Increased peripheral arterial calcification in patients receiving warfarin. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002665.
20. Shea MK, Holden RM. Vitamin K status and vascular calcification: evidence from observational and clinical studies. *Adv Nutr* 2012;3:158–65.
21. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, ym. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 2004;134:3100–5.
22. Caluwé R, Pyfferoen L, De Boeck K, De Vriese AS. The effects of vitamin K supplementation and vitamin K antagonists on progression of vascular calcification: ongoing randomized controlled trials. *Clin Kidney J* 2016;9:273–9.
23. Bolton-Smith C, McMurdo MET, Paterson CR, ym. Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phylloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women. *J Bone Miner Res* 2007;22:509–19.
24. Torbergsen AC, Watne LO, Wyller TB, ym. Vitamin K1 and 25(OH)D are independently and synergistically associated with a risk for hip fracture in an elderly population: a case control study. *Clin Nutr* 2015;34:101–6.
25. Sokoll LJ, Booth SL, O'Brien ME, ym. Changes in serum osteocalcin, plasma phylloquinone, and urinary gamma-carboxyglutamic acid in response to altered intakes of dietary phylloquinone in human subjects. *Am J Clin Nutr* 1997;65:779–84.
26. Canfield LM, Hopkinson JM, Lima AF, ym. Vitamin K in colostrum and mature human milk over the lactation period – a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 1991;53:730–5.
27. Fournier B, Sann L, Guillaumont M, Leclercq M. Variations of phylloquinone concentration in human milk at various stages of lactation and in cow's milk at various seasons. *Am J Clin Nutr* 1987;45:551–8.
28. Greer FR. Are breast-fed infants vitamin K deficient? *Adv Exp Med Biol* 2001;501:391–5.
29. Greer FR, Marshall SP, Foley AL, Suttie JW. Improving the vitamin K status of breast-feeding infants with maternal vitamin K supplements. *Pediatrics* 1997;99:88–92.
30. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, ym. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J* 2014;35:1515–25.
31. Caluwé R, Vandecasteele S, Van Vlem B, ym. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1385–90.
32. Krueger T, Schlieper G, Schurgers L, ym. Vitamin K1 to slow vascular calcification in haemodialysis patients (VitaVasK trial): a rationale and study protocol. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1633–8.
33. Azuma K, Ouchi Y, Inoue S. Vitamin K: novel molecular mechanisms of action and its roles in osteoporosis. *Geriatr Gerontol Int* 2014;14:1–7.