

РОЛЯ НА ВИТАМИН К ЗА ЗДРАВЕТО НА ЧОВЕКА

Росица Чамова¹, Мария Пантелеева², Елияна Иванова¹

¹Катедра по хигиена и епидемиология, Факултет по обществено здравеопазване,
Медицински университет - Варна

²Катедра по медицина на бедствените ситуации и морска медицина,
Факултет по обществено здравеопазване, Медицински университет - Варна

THE ROLE OF VITAMIN K IN HUMAN HEALTH

Rositsa Chamova¹, Maria Panteleeva², Eliyana Ivanova¹

¹Department of Hygiene and Epidemiology, Faculty of Public Health,
Medical University of Varna

²Department of Disaster Medicine and Maritime Medicine, Faculty of Public Health,
Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Въведение: Витамин К е мастноразтворим витамин. Среца се под формата на три съединения със сходен строеж и функции. Витамин К₁ (филохинон, фитоменадион) е най-често срещаната в природата активна форма и се намира в растенията. Витамин К₂ (менахинон), който има около 75% от потенциалността на К₁, се синтезира от бактерии в човешкия интестинален тракт. Витамин К₃ (менадион) е водноразтворимо синтетично съединение, което може да се превърне в К₂ в интестиналния тракт.

Цел: Целта на настоящия обзор е да се обсъди ролята на витамин К за човешкото здраве.

Материали и методи: Направен е анализ на публикации, налични в научните бази данни PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Medline. Използвани ключови думи са: витамин К, менахинон, филохинон, физиологични ефекти на витамин К.

Резултати: Най-познатата функция на витамин К е участието му в синтеза на фактори на коагулацията в черния дроб. Витамин К влияе върху пролиферацията и диференциацията на остеобластите, върху отлагането на калций в съдовете. Съществената роля на витамина в синтеза на сфинголипиди в мозъка определя значимостта му за централната и периферна нервна система.

Заключение: Витамин К притежава множество биологични ефекти, включващи коагулация на кръвта, регулиране на калциевия метаболизъм в тъканите, на оксидативния стрес, възпалителни реакции, растеж и пролиферация на клетките.

ABSTRACT

Introduction: Vitamin K is a fat-soluble vitamin. It exists in the form of three compounds with similar structures and functions. Vitamin K₁ (phylloquinone, phytonadione) is the most common active form in nature and is found in plants. Vitamin K₂ (menaquinone), which has about 75% of the potential of K₁, is synthesized by bacteria in the human intestinal tract. Vitamin K₃ (menadione) is a water-soluble synthetic compound that can be converted to K₂ in the intestinal tract.

Aim: The purpose of this review is to discuss the role of Vitamin K in human health.

Materials and Methods: An analysis of publications available in PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Medline scientific databases was conducted. The keywords used were vitamin K, menaquinone, phylloquinone, physiological effects of vitamin K.

Results: Vitamin K's best known function is its participation in the synthesis of coagulation factors in the liver. Vitamin K affects the osteoblast proliferation and differentiation as well as the calcium deposition in the blood vessels. The vitamin's essential role in the synthesis of sphingolipids in the brain determines its importance for the central and peripheral nervous system.

Conclusion: Vitamin K has numerous biological effects, including blood coagulation, regulation of calcium metabolism in tissues, oxidative stress, inflammatory reactions, cell growth, and proliferation.

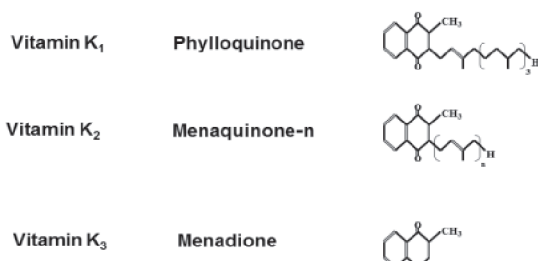
Ключови думи: витамин К, менахинон, филохинон, физиологични ефекти на витамин К

Keywords: vitamin K, menaquinone, phylloquinone, physiological effects of vitamin K

ВЪВЕДЕНИЕ

Витамин К е идентифициран през 30-те години на XX век от Карл Петер Хенрик Дам в Дания, когато е установено, че е от съществено значение за коагулацията на кръвта. Буквата „К“ произлиза от думата „Coagulation“. Витамин К е общ термин за група структурно свързани съединения, които се характеризират с функционална метилирана нафтохинонова пръстенна система и алифатна странична верига, съставена от изопреноидни остатъци. Разликите между различните форми на витамин К произхождат от различната дължина и степен на насищане на страничната верига.

Филохинонът е единично съединение със странична верига от четири изопреноидни остатъка, три от които са наситени. Менахиноните имат странични вериги с различна дължина - между четири и тринадесет изопреноидни остатъка, повечето от които са ненаситени. Менахиноните обикновено се означават като МК-*n*, където *n* означава броя на остатъците от изопрен (Фиг. 1).



Фиг. 1. Химична структура на витамин К

Витамин К₁ (филохинон, фитоменадион) е най-често срещаната в природата активна форма и се намира в растенията. Хранителни източници са плодове и зеленчуци (киви, авокадо, броколи, зелено грозде и маруля), както и масла (рапично, соево и зехтин). Хранителни източници на

витамин К₂ са риба, черен дроб, мляко, зеленчуци и яйца. Анаеробните бактерии в дебелото черво са способни да синтезират менахинони с 10 до 13 остатъка (МК-10 до МК-13), но само малки количества от тях се усвояват.

Витамин К₃ (менадион) е водноразтворимо синтетично съединение, което може да се превърне в К₂ в интестиналия тракт. Провитамин К₃ не се препоръчва за хора, тъй като има токсични свойства и може да доведе до хемолитична анемия, както и до алергични реакции.

Витамин К се абсорбира основно в тънките черва. Той се транспортира до черния дроб и други тъкани чрез лимфната система. Основната част от витамин К₁ се съхранява в черния дроб, а останалата част се присъединява към витамин К₂, за да бъде прехвърлена от липопротеините с ниската плътност към други тъкани. В човешкото тяло МК-4 до МК-10 витамините се абсорбират в по-големи количества и показват по-висока биологична активност от К₁. Съхранен главно в черния дроб, витамин К се намира в малки количества в тялото. МК-4 е доминиращата форма на витамин К в човешкото тяло. Черният дроб съхранява витамин К₁ и дълговерижни форми на витамин К₂. Мозъкът и жлезите, като панкреас и полови органи, съхраняват МК-4. Съществуват доказателства, свързващи недостига на витамин К с повишен риск от рак, сърдечно-съдови заболявания, калцификация на меките тъкани и остеопороза (9,15).

Препоръчителният хранителен прием за витамина К за възрастни у нас е 70-80 мг. за мъже и 60 мг. за жени (2).

Дефицит поради ограничено хранене у възрастни индивиди се среща рядко и най-често се развива след продължи-

телна терапия с антибиотици, в съчетание с компромисен хранителен прием. Децата са чувствителни към витамин К дефицита. В неонаталния период се извършва профилактика с интрамускулно инжектиране на витамин К.

ЦЕЛ

Целта на настоящия обзор е да се обсъди ролята на витамин К за човешкото здраве.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Направен е анализ на публикации, налични в научните бази данни PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, Medline. Използвани ключови думи са витамин К, менахинон, филохинон, физиологични ефекти на витамин К.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Синтез на витамин К-зависими протеини

Основната функция на витамин К е да служи като ко-фактор за ензима γ -глутамил карбоксилаза (GGCX) в производство на няколко протеина, които участват в коагулацията и калциевата хомеостаза. Наричат се витамин К-зависими протеини. Седем от тях (II, VII, IX, X, **protein S**, **protein X** и **protein Z**) участват в коагулацията на кръвта и се синтезират в черния дроб. Други витамин К-зависими протеини са **намерени в костите - osteocalcin, matrix Gla protein, growth arrest specific 6 protein (Gas 6) и protein S**.

Витамин K_2 е с по-висок афинитет към γ -глутамил карбоксилаза от този на витамин K_1 . Различните подтипове на витамин K_2 също се различават в нивата на биоактивност и афинитет към ензими.

Един от основните неколагенни белтъци, открити в костите, е остеокалцин. Той се секретира от остеоласти и някои други клетки. Свързва се с калциеви йони и кристали на хидроксиапатит. По този начин остеокалцин може да упражнява регулаторните си ефекти върху организацията на костния матрикс (11). Способността на остеокалцин да се свързва с калциеви йони

зависи от витамин К. Доказателства подкрепят ролята на остеокалцин във физиологични дейности, различни от костния метаболизъм, като глюкозен метаболизъм (4), енергиен метаболизъм, плодовитост (10) и ектопична калцификация (22). С помощта на витамин К некарбоксилираната форма на този протеин се превръща в карбоксилирана. Съотношението между двете форми се разглежда като показател за витамин К статуса в организма, тъй като при дефицит процесът на карбоксилиране се нарушава и се покачва нивото на некарбоксилираната форма на протеина (1).

Витамин К-зависимият протеин - протеин S, се синтезира главно в черния дроб и участва в процесите на антикоагулация.

2. Ефекти на витамин К върху функцията на остеообласта

Резултати от проучванията *in vitro* показват, че витамин К (по-специално K_2 – МК-4) подобрява функцията на остеоластите чрез стимулиране на тяхната диференциация, увеличаване експресията на остеогенни гени и повишаване нивото на някои маркери за образуване на кост (напр. алкална фосфатаза и инсулиноподобен растежен фактор) (23). Витамин К регулира извънклетъчната минерализация на матрикса чрез γ -глутамил карбоксилиране (11). Витамин К предотвратява костната резорбция чрез своите антикатаболни ефекти като потиска диференциацията на остеокласти и инхибира остеобластната апоптоза (23).

3. Витамин К и сърдечно-съдови заболявания

Витамин К инхибира съдовата калцификация чрез matrix Gla-протеините, които в атеросклеротичната плака могат да предотвратят преципитацията на калций и калцификацията на меките тъкани (19). В проспективно проучване на 4807 човека, неболедуващи от миокарден инфаркт, за 7 години сравняването на най-високия прием на менахинон (витамин K_2) с най-ниския показва значително намаляване на риска от коронарна болест, на случаите на смъртност и тежка калцификация на

аортата (8). Кохортно проучване на 16 057 жени без сърдечно-съдови заболявания със средно проследяване 8.1 години разкрива, че за всеки 10 µg увеличение на приема на витамин K₂ коронарните събития са намаляли с 9% (7). И в двете проучвания не се установява приемът на филокхинон (витамин K₁) да влияе върху сърдечно-съдовата патология.

Проучване на Shea и кол. установява, че ниските серумни нива на витамин K₁ и употребата антихипертензивни лекарства значително се свързват с калцификация на коронарната артерия (20).

4. Витамин К и артрит

Продължително проучване, сравняващо пациенти, които имат субклиничен дефицит на витамин К, с тези, които имат достатъчен прием, показва повишен риск от остеоартрит на коляното и хрущялни лезии в първата група (13). Няколко проучвания показват, че добавка с витамин K₂ намалява възпалението при ревматоиден артрит чрез намаляване на CRP нивата (6), което доказва възможността на витамин К да потиска възпалителните процеси.

5. Витамин К и диабет

В панкреаса има високи нива на витамин К. Дефицитът на витамин К води до прекомерно освобождаване на инсулин и намаляване клирънса на глюкозата в кръв от плъхове (18). Плацебо контролирано проучване показва, че суплементирането с витамин K₂ повишава чувствителността към инсулин при здрави млади мъже чрез метаболизъм на остеокалцина (5). Проучване на Yoshida и кол. показва, че приемът на 500 µg/ден витамин K₁ за 36 месеца подобрява инсулинова резистентност – установява се значително по-нисък НОМА-IR при мъжете, но не и при жените (24). Според обзор на Manna и Kalita добавката с витамин К може да се използва като адювантна терапия за подобряване на гликемичния контрол и качеството на живот (12).

6. Витамин К и метаболитен синдром

Проведено наскоро проучване върху плъхове у нас установява, че витамин K₂ има протективен ефект върху въглехи-

дратния и липидния метаболизъм. Витамин K₂ предпазва плъховете, подложени на висококалорична диета, от развитието на метаболитен синдром и свързаните с него тревожност и депресивно-подобно поведение (1).

7. Витамин К и рак

Счита се, че витамин K₂ може безопасно да потисне растежа и инвазията на хепатоцелуларния карцином при човека чрез активиране на протеин киназа А и умерено да потисне туморния рецидив (9). Доказан е и протективен ефект по отношение рака на белия дроб *in vitro* (25), както и на панкреаса (21). Кохортно проучване на над 11 000 пациенти показва, че по-високият прием на витамин K₂ е свързан със значителна редуция в развитието на рак на простатата (14). Не е установена връзка между по-високия прием на витамин K₁ и рака на простатата.

8. Витамин К и нервна система

Съществената роля на витамина в синтеза на сфинголипиди в мозъка определя значимостта му за централната и периферна нервна система. Има доказателства, че приемът на витамин K₁ при възрастни хора с болест на Алцхаймер е значително по-нисък, отколкото при контролите (16). Приемът на витамин К може да подобри когнитивната функция при здрави възрастни. Едно такова проучване показва, че витамин K₁ е свързан с по-добра словесна епизодична памет (17). Използването на антагонисти на витамин К е свързано с по-чести когнитивни нарушения (3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин К притежава множество биологични ефекти, включващи коагулация на кръвта, регулиране на калциевия метаболизъм в тъканите, на оксидативния стрес, възпалителни реакции, растеж и пролиферация на клетките. Той е необходим фактор за поддържане здравето на костите, сърдечно-съдовата и нервната системи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маринова С. Ефекти на витамин К при експериментален модел на метаболитен синдром. Автореферат на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, Варна, 2018; 42
2. Наредба №1/2018 г за физиологични норми за хранене на населението
3. Annweiler C., Ferland G., Barberger-Gateau P., Brangier A., Rolland Y., Beauchet O. Vitamin K antagonists and cognitive impairment: results from a cross-sectional pilot study among geriatric patients. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 2014, vol. 70, no. 1; 97–101
4. Booth S.L., Centi A, Smith S.R., Gundberg C. The role of osteocalcin in human glucose metabolism: marker or mediator? *Nature Reviews Endocrinology*, 2013, vol. 9, no. 1; 43–55
5. Choi H., An J. H., Kim S.W. et al. Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism: a placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, 2011, vol. 34, no. 9; e147
6. Ebina K., Shi K., Hirao M. et al. Vitamin K2 administration is associated with decreased disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*, 2013, vol. 23, no. 5; 1001–1007
7. Gast G., de Roos N., Sluijs I. et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2009, vol. 19, no. 7; 504–510
8. Geleijnse J.M., Vermeer C., Grobbee D. E. et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr*, 2004; vol. 134, no. 11; 3100–3105
9. Ishizuka M., Kubota K., Shimoda M. et al. Effect of menatetrenone, a vitamin K2 analog, on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection: a prospective randomized controlled trial. *Anticancer Research*, 2012, vol. 32, no. 12; 5415–5420
10. Karsenty G., Oury F. Regulation of male fertility by the bone-derived hormone osteocalcin. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2014, vol. 382, no. 1; 521–526
11. Lombardi G., Perego S, Luzi L, Banfi, G. A fourseasonmolecule: osteocalcin. Updates in its physiological roles. *Endocrine Journal*, 2015, vol. 48, no. 2; 394–404
12. Manna P., Kalita J. Beneficial role of vitamin K supplementation on insulin sensitivity, glucose metabolism, and the reduced risk of type 2 diabetes: A review. *Nutrition*, 2016, vol. 32, no. 7-8; 732–739
13. Misra D., Booth S. L., Tolstykh I. et al. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis. *American Journal of Medicine*, 2013, vol. 126, no. 3; 243–248
14. Nimptsch K., Rohrmann S., Linseisen J. Dietary intake of vitamin K and risk of prostate cancer in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008, vol. 87, no. 4; 985–992
15. Orlando A., Linsalata M., Tutino V., D’Attoma B., Notarnicola M. and Russo F. Vitamin K1 exerts antiproliferative effects and induces apoptosis in three differently graded human colon cancer cell lines. *BioMed Research International*, 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/296721
16. Presse N., Shatenstein B., Kergoat M.J., Ferland G. Low Vitamin K Intakes in Community-Dwelling Elders at an Early Stage of Alzheimer’s Disease. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008, vol. 108, no. 12; 2095–2099
17. Presse N., Belleville S., Gaudreau P. et al. Vitamin K status and cognitive function in healthy older adults. *Neurobiology of Aging*, 2013, vol. 34, no. 12; 2777–2783
18. Sakamoto N., Wakabayashi I., Sakamoto K. Low vitamin K intake effects on glucose tolerance in rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 1999, vol. 69, no. 1; 27–31
19. Schwalfenberg G.K. Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *Journal of Nutrition and Metabolism Volume 2017*, <https://doi.org/10.1155/2017/6254836>

20. Shea M. K., Booth S.L., Miller M. E. et al. Association between circulating vitamin K1 and coronary calcium progression in community-dwelling adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J of Clin Nutr*, 2013, vol. 98, no. 1; 197–208
21. Showalter S. L., Wang Z., Costantino C. L. Naturally occurring K vitamins inhibit pancreatic cancer cell survival through a caspase-dependent pathway. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2010, vol. 25, no. 4; 738–744
22. Theuwissen E., Smit E., Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *Advances in Nutrition*, 2012, vol. 3, no. 2; 166–173
23. Villa J.K.D, Diaz M.A.N, Pizziolo V.R., Martino H.S.D. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: A review of mechanisms of action and evidences. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2017; vol. 57, no. 18; 3959–3970
24. Yoshida M., Jacques P. F., Meigs J. B. et al. Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. *Diabetes Care*, 2008, vol. 31, no. 11; 2092–2096
25. Yoshida T., Miyazawa K., Kasuga I. et al. Apoptosis induction of vitamin K2 in lung carcinoma cell lines: the possibility of vitamin K2 therapy for lung cancer. *International Journal of Oncology*, 2003, vol. 23, no. 3; 627–632

Адрес за кореспонденция:

Росица Чамова
Факултет по обществено здравеопазване
Медицински университет-Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: rositsa.chamova@mu-varna.bg
