



Sylvia Małgorzewicz

Zakład Żywienia Klinicznego i Dietetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny, Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

## Witamina K a śmiertelność u chorych z przewlekłą chorobą nerek

### Vitamin K and mortality in patients with chronic kidney disease

#### ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in people with chronic kidney disease (CKD), among other things because of calcification of blood vessels. Vitamin K deficiency in CKD associated with abnormal bone mineralization as well as ectopic mineralization. Long-term observation of patients in NHANES (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) found that adequate intake of vitamin K was associated with overall lower mortality rate and lower mortality rate from cardiovascular diseases in CKD population. In the group of hemodialysis patients studies show significant sub-clinical (functional) deficiency of vitamin K. PIVKA-II (prothrombin induced by vitamin K absence-II) appear to be a good marker of vitamin K resources in this group of patients. Other proteins vitamin K-dependent eg. matrix Gla protein

(MGP) are used to identify a deficit of this vitamin. In the general population, studies on the relationship between vitamin K (phylloquinone and menaquinone), and cardiovascular diseases are inconclusive. The authors suggest that high intake of vitamin K is correlated with the use of a healthy diet, and thus with lower cardiovascular risk. It has not diagnosed vitamin K deficiency in patients with impaired renal function, or treated with dialysis. Also not recommended supplementation of this vitamin. The results of recent studies that suggest a vitamin K take place role in the prevention of vascular calcifications in CKD, may — in the future come to the changing nutritional guidelines. However, studies need to be continued in order to establish a link between vitamin K intake and mortality in these patients.

Forum Nefrologiczne 2015, vol 8, no 3, 188–192

**Key words:** vitamin K, chronic kidney disease, cardiovascular risk

▶▶Choroby układu krążenia są główną przyczyną śmierci u osób z przewlekłą chorobą nerek◀◀

#### RYZIKO SERCOWO-NACZYNIOWE W PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

Choroby układu krążenia są główną przyczyną śmierci u osób z przewlekłą chorobą nerek (PChN), a ryzyko sercowo-naczyniowe jest wielokrotnie większe w tej grupie w porównaniu z populacją ogólną. Mimo postępu w leczeniu PChN i jej powikłań nadal nie uzyskano zmniejszenia śmiertelności wśród tych pacjentów [1].

W grupie chorych z PChN wyróżnia się — oprócz tradycyjnych czynników — tak zwane nietradycyjne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Są to:

- hipoalbuminemia;
- stres oksydacyjny;
- niedokrwistość;
- zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej;
- niedożywienie;
- stan zapalny;
- zaburzenia elektrolitowe;
- toksyny mocznicowe;
- kwasica metaboliczna [2].

Na dość wczesnym etapie choroby pojawiają się zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej. Charakterystycznym zjawiskiem obserwowanym w PChN oraz w cukrzycy jest kalcyfikacja (zwapnienie) naczyń krwionoś-

Adres do korespondencji:  
dr hab. n. med.

Sylvia Małgorzewicz  
Katedra Żywienia Klinicznego  
Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk  
tel./faks: 58 349 27 23/24  
e-mail: sylwia@tetra.pl

nych [3]. Zjawisko to dotyczy większości pacjentów z PChN, szczególnie dializowanych [4]. Zwapnienie tętnic, niezależnie od wieku, 5-krotnie zwiększa prawdopodobieństwo incydentów wieńcowych i tym samym pogarsza rokowanie chorych. Wysiłki naukowców skupiają się obecnie nad leczeniem zaburzeń prowadzących do kalcyfikacji naczyń w PChN — postępowanie to obejmuje leczenie hiperfosfatemii, wtórnej nadczynności przytarczyc, a także zmniejszenie przewlekłego stanu zapalnego [5].

## ROLA WITAMINY K W ORGANIZMIE

Witamina K została odkryta przez Henryka Dama w 1935 roku. Obejmuje rozpuszczalną w tłuszczach grupę związków chemicznych będących pochodnymi 2-metylo-1,4-naftochinonu. Występuje naturalnie w dwu postaciach: — fitochinonu (witamina K1) — jest syntetyzowana przez rośliny; — menachinonu (witamina K2) — jest syntetyzowana przez bakterie.

W 1941 roku odkryto pierwszego antagonistę witaminy K, czyli kumarynę, a następnie warfarynę, która jest stosowana w leczeniu przeciwkrzepliwym od właśnie 1941 roku do dziś.

Źródła pokarmowe witaminy K to zielone warzywa: brokuły, rzepa, szpinak, ogórek, sałata, kapusta właściwa, lucerna, morszczyn, a także awokado, ziemniaki, jajka, jogurty, ser, wątroba, olej sojowy i szafranowy. Głównym źródłem witaminy K2 jest jej produkcja przez bakterie flory jelitowej [6].

Witamina K jest wchłaniania w jelicie cienkim i transportowana przy udziale żółci oraz enzymów trzustkowych do układu chłonnego. W chylomikronach jest transportowana do wątroby, tam uwalniana za pomocą receptora dla apolipoproteiny E i magazynowana. W wątrobie znajduje się około 90% menachinonu oraz 10% fitochinonu. We krwi jest transportowana w triglicerydach oraz frakcjach lipoprotein o małej i dużej gęstości cholesterolu (LDL, *low-density lipoprotein*; HDL, *high-density lipoprotein*). Obie formy K1 i K2 są transportowane do tkanek, w tym do kości (osteoblastów), mózgu, nerek, serca, trzustki. Fitochinon jest szybko metabolizowany i w 20% wydalany z moczem, a w 40–50% — z kałem [6].

Witamina K bierze udział w syntezie i utrzymaniu prawidłowego stężenia czynników krzepnięcia. Główne jej znaczenie polega na udziale w procesach posttranslacyjnej  $\gamma$ -karboksylacji białek indukowanych niedoborem

witaminy K (PIVKA, *protein induced by vitamine K absence*). Witamina K uczestniczy w tej reakcji jako kofaktor  $\gamma$ -karboksylazy. Warunkuje to utrzymanie:

- prawidłowego stężenia białek zależnych od witaminy K (VKDP, *vitamin K dependent proteins*), czyli czynników krzepnięcia: II, VII, IX, X oraz białek C, S i Z, a także: osteokalcyny, osteopontyny, osteonektyny;
- białek wiążących wapń w nerkach, łożysku i płucach [7].

## NIEDOBÓR WITAMINY K

Niedobór witaminy K u osób dorosłych występuje rzadko — jej upośledzone wchłanianie stwierdza się w zespołach złego wchłaniania, w celiakii, zapalnych chorobach jelit (IBD, *inflammatory bowel disease*), przewlekłym zapaleniu trzustki (CP, *chronic pancreatitis*), cholestazie (*bil-duct obstruction*), mukowiscydozie (CF, *cystic fibrosis*) oraz chorobach wątroby. Osoby hospitalizowane, niedożywione, leczone antybiotykami są w grupie ryzyka niedoboru witaminy K. Najczęściej jest on rozpoznawany u noworodków [8].

Niedobór witaminy K wiąże się z wydłużeniem czasu protrombinowego (krwawienia, obniżona krzepliwość krwi), utrudnionym gojeniem się ran, zaburzeniami mineralizacji kości. Badania ostatnich lat wskazują na związek między tym niedoborem a zwiększonym ryzykiem rozwoju nowotworów czy sercowo-naczyniowym [9–11].

Obserwacje prowadzone u chorych leczonych przewlekle z powodów migotania przedsionków wykazały, że terapia warfaryną ma wpływ na wzrost częstości występowania stenozy aortalnej, a także zmniejsza stężenie istotnych inhibitorów mineralizacji, blokując zależną od witaminy K  $\gamma$ -karboksylację takich białek, jak MGP (*matrix Gla protein*), osteokalcyna, Gas-6 (*product of growth-arrest-specific gene 6*) i innych, co może być przyczyną kalcyfikacji naczyń krwionośnych.

Badania dowiodły również, że duże dawki witaminy K zapobiegają indukowanej warfaryną kalcyfikacji ściany naczyń [12]. W populacji ogólnej badania dotyczące związku między witaminą K (menachinonem i fitochinonem) a chorobami sercowo-naczyniowymi nie pozwalają na wysunięcie jednoznacznych wniosków. Autorzy sugerują, że wysokie spożycie witaminy K koreluje ze stosowaniem prawidłowej, zdrowej diety, a tym samym z mniejszą liczbą incydentów sercowo-naczyniowych.

▶▶W przypadku PChN istnieją potencjalne czynniki ryzyka niedoboru witaminy K◀◀

## WITAMINA K A PRZEWLEKŁA CHOROBA NEREK

W przypadku PChN istnieją potencjalne czynniki ryzyka niedoboru witaminy K, przede wszystkim dieta pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby oraz w okresie dializoterapii jest — ze względu na konieczność ograniczenia spożycia potasu — uboga w witaminę K. U części chorych obserwuje się biegunki oraz polipragmazję, co może upośledzać wchłanianie witamin [13, 14]. Do tej pory jednak nie rozpoznawano niedoboru witaminy K u osób z upośledzoną funkcją nerek czy leczonych za pomocą dializy, również nie zalecono suplementacji tej witaminy [15, 16].

W badaniach naukowych (początkowo w modelu eksperymentalnym) stwierdzono, że mocznica jest związana z zahamowaniem aktywności enzymu zależnego od witaminy K —  $\gamma$ -karboksylazy [17]. W efekcie dochodzi do braku aktywacji białek zależnych od  $\gamma$ -karboksylazy. Pomiar stężenia nieaktywnego białka Gla, niepoddanego karboksylacji (dp-ucMGP *desphosphorylated uc-matrix Gla protein*), jak również osteokalcyny (ucOC *uncarboxylated osteocalcin*) ma na celu rozpoznanie funkcjonalnego (subklinicznego) niedoboru witaminy K w organizmie. W przypadku niedoboru witaminy K obserwuje się wzrost stężenia tych nieaktywnych białek. Białko MGP jest inhibitorem kalcyfikacji (zwapnień pozakostnych). Stężenie dp-ucMGP jest zależne od stosowania antagonistów witaminy K, filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*), indeksu masy ciała (BMI, *body mass index*), palenia tytoniu oraz stężenia trójglicerydów [18]. Ze względu na niezależność od funkcji nerek i zaburzeń lipidowych niekarboksylowana protrombina (PI-VKA-II, *prothrombin induced by vitamin K absence-II*) wydaje się dobrym markerem zasobów witaminy K w grupie chorych z PChN [19, 20].

Wieloletnia obserwacja pacjentów w ramach *the Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) wykazała, że adekwatne spożycie witaminy K miało wpływ na ogólnie mniejszą śmiertelność, jak i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych wśród osób z PChN w porównaniu z grupą o niskim (poniżej rekomendacji) spożyciu witaminy K. Warto zauważyć, że aż 72% badanych spożywało zbyt mało witaminy K w stosunku do zalecanej podaży [21].

Badania przeprowadzone w ostatnich latach w grupie osób hemodializowanych również wskazują na subkliniczny niedobór witaminy K [22, 23]. Interesujące są wyniki przedstawione

przez Keyzer i wsp. [24] dotyczące pacjentów po przeszczepieniu nerki. Niedobór witaminy K rozpoznany na podstawie wysokich poziomów dp-ucMGP występował u około 90% badanych i był niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu w populacji pacjentów po transplantacji (n = 518, czas obserwacji 12 lat).

Badania wskazują, że niedobór witaminy K w PChN wiąże się z zaburzeniami mineralizacji kości, jak również z ektopową mineralizacją pozakostną [25, 26]. Wyniki przeprowadzonych badań, które sugerują udział witaminy K w zapobieganiu zwapnieniom naczyń krwionośnych w PChN, mogą w przyszłości wpłynąć na zmianę zaleceń żywieniowych, jednak wymagają kontynuacji w celu ustalenia związku pomiędzy spożyciem witaminy K a śmiertelnością w tej grupie chorych. Badań wykazujących korzyści z zastosowania suplementacji witaminy K w populacji osób z PChN jest bardzo mało, znane jest badanie dotyczące osób leczonych za pomocą hemodializy, w którym autorzy wykazali obniżenie się poziomu nieaktywnego białka MGP pod wpływem podaży witaminy K2 [27]. Obecnie jest prowadzone wieloośrodkowe prospektywne badanie VitaVasK Study mające na celu odpowiedź na pytanie, czy suplementacja witaminy K może być korzystna w wypadku pacjentów hemodializowanych. Badana jest grupa 348 chorych losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 5 mg witaminy K1 dwa razy w tygodniu przez 18 miesięcy lub do grupy bez suplementacji. W okresie 3–5 lat obserwacji ocenione będą takie punkty, jak: incydenty sercowo-naczyniowe, kalcyfikacja naczyń, śmiertelność [28].

## WNIOSKI

Odpowiednie, zgodne z zaleceniami spożycie witaminy K może się wiązać z redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego i ryzyka zgonu u pacjentów z PChN.

Konieczne są badania potwierdzające korzyści ze stosowania suplementacji witaminy K w tej grupie chorych.

## PODSUMOWANIE

Ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego u chorych z zaawansowaną PChN jest kilka razy wyższe niż w populacji ogólnej. Zwapnienie tętnic obserwowane powszechnie w tej chorobie jest czynnikiem ryzyka miażdżycy i predyktorem śmiertelności sercowo-naczyniowej. Obecność tradycyjnych czyn-

▶▶Odpowiednie, zgodne z zaleceniami spożycie witaminy K może się wiązać z redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego i ryzyka zgonu u pacjentów z PChN◀◀

▶▶Wieloletnia obserwacja pacjentów w ramach *the Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) wykazała, że adekwatne spożycie witaminy K miało wpływ na ogólnie mniejszą śmiertelność, jak i śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych wśród osób z PChN◀◀

ników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak cukrzyca, nadciśnienie, hiperlipidemia i zaawansowany wiek, nie wyjaśnia w pełni wysokiej częstości występowania miażdżycy i zwapnień tętnic. Inne czynniki specyficzne dla PChN, takie jak hiperfosfatemia, hiperkalcemia, nadmierna podaż aktywnej witaminy D, odgrywają ważną rolę w rozwoju kalcyfikacji [28].

Dostępne obecnie metody leczenia obejmują stosowanie leków wiążących fosforany w przewodzie pokarmowym niezawierających wapnia, małych dawek witaminy D, kalcyminetyków. Wstępne dane dotyczące stosowania (uzupełniania niedoborów) witaminy K są zachęcające, ale konieczne są dalsze badania w zakresie skuteczności takiego postępowania.

▶▶Wstępne dane dotyczące stosowania (uzupełniania niedoborów) witaminy K są zachęcające, ale konieczne są dalsze badania w zakresie skuteczności takiego postępowania◀◀

## STRESZCZENIE

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonu u osób z przewlekłą chorobą nerek (PChN), między innymi z powodu kalcyfikacji naczyń krwionośnych. Niedobór witaminy K w PChN wiąże się z zaburzeniami mineralizacji kości, jak również z ektopową mineralizacją pozakostną. Wieloletnia obserwacja pacjentów w ramach badania *the Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) wykazała, że adekwatne spożycie witaminy K ma wpływ na ogólnie mniejszą śmiertelność, jak i mniejszą śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych wśród osób z PChN. W grupie osób hemodializowanych badania wskazują na znaczny subkliniczny (funkcjonalny) niedobór witaminy K. W tej grupie chorych dobrym markerem zasobów witaminy K wydaje się niekarboksylowana protrombina (PIVKA-II). Również inne białka zależne od witaminy K, na przykład białko macierzy Gla (MGP), są

wykorzystywane do rozpoznania deficytu tej witaminy. W populacji ogólnej badania dotyczące związku między witaminą K (menachinonem i filochinonem) a chorobami sercowo-naczyniowymi nie pozwalają na wysunięcie jednoznacznych wniosków. Autorzy sugerują, że wysokie spożycie witaminy K koreluje ze stosowaniem zdrowej diety, a tym samym z mniejszą liczbą incydentów sercowo-naczyniowych. Do tej pory nie rozpoznawano niedoboru witaminy K u osób z upośledzoną funkcją nerek czy dializowanych, nie zalecano także jej suplementacji. Wyniki ostatnich badań, które sugerują udział witaminy K w zapobieganiu zwapnieniom naczyń krwionośnych w PChN, mogą w przyszłości wy płynąć na zmianę zaleceń żywieniowych, jednak wymagają kontynuacji w celu ustalenia związku pomiędzy spożyciem witaminy K a śmiertelnością w tej grupie chorych.

**Forum Nefrologiczne 2015, tom 8, nr 3, 188–192**

**Słowa kluczowe: witamina K, przewlekła choroba nerek, ryzyko sercowo-naczyniowe**

1. Hinderliter A., Padilla R.L., Gillespie B.W. i wsp. Association of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors and patient outcomes in advanced chronic kidney disease: the RRI-CKD study. *Clin. Nephrol.* 2015; 84: 10–20.
2. Książek A., Rutkowski B. (red). *Nefrologia*. Czelej, Lublin 2004.
3. Karwowski W., Naumiuk B. Kalcyfikacja naczyń — problem interdyscyplinarny. *Forum Nefrol.* 2011; 2: 91–99.
4. Schlieper G., Schurgers L., Brandenburg V., Reutelingsperger C., Floege J. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 26. pii: gfv111.
5. Gallieni M., Fusaro M. Vitamin K and cardiovascular calcification in CKD: is patient supplementation on the horizon? *Kidney Int.* 2014; 86: 232–234.
6. Ferland G. Vitamin K. W: Erdman J., Macdonald I., Zeisel S.H. (red.). *Present knowledge in Nutrition*. 10th edition. Wiley-Blackwell. USA 2012: 2230.
7. Berkner K.L., Runge K.W. The physiology of vitamin K nutrition and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2004; 2: 2118–2132.
8. Benzakour O. Vitamin K-dependent proteins: functions in blood coagulation and beyond. *Thromb. Haemost.* 2008; 100: 527–529.
9. Booth S.L. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Ann. Rev. Nutr.* 2009; 29: 89–110.
10. Braam L.A., Hoeks A.P., Brouns F. i wsp. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study. *Thromb. Haemost.* 2004; 91: 373–380.
11. 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). *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 985–992.
12. Schurgers L.J., Aebert H., Vermeer C., Bültmann B., Janzen J. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? *Blood* 2004; 104: 3231–3232.
13. Jankowska M., Storoniak H., Rutkowski P. Zaburzenia gospodarki witamin rozpuszczalnych w wodzie u pacjentów hemodializowanych. *Forum Nefrol.* 2011; 1: 5–13.
14. Małgorzewicz S., Jankowska M., Kaczkan M., Czajka B., Rutkowski B. Gospodarka witaminami i mikroelementami u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Wiad. Lek.* 2014; 67: 33–38.
15. Mitch W.E., Ikizler A. *Handbook of Nutrition and the Kidney*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins Handbook S. Philadelphia, USA 2010.

## Piśmiennictwo

16. Fouque D., Vennegoor M., Wee P. i wsp. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 2): 45–87.
17. Schurgers L.J. Vitamin K: key vitamin in controlling vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 83: 782–784.
18. Kaesler N., Magdeleyns E., Herfs M. i wsp. Impaired vitamin K recycling in uremia is rescued by vitamin K supplementation. *Kidney Int.* 2014; 86: 286–293.
19. McCabe K.M., Booth S.L., Fu X. i wsp. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 83: 835–844.
20. Elliott M.J., Booth S.L., Hopman W.M., Holden R.M. Assessment of potential biomarkers of subclinical vitamin K deficiency in patients with end-stage kidney disease. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2014; 24: 13.
21. Cheung C.L., Sahni S., Cheung B.M., Sing C.W., Wong I.C. Vitamin K intake and mortality in people with chronic kidney disease from NHANES III. *Clin. Nutr.* 2015; 34: 235–240.
22. Feng Y., Ruan Y., He Q., Zhang W., Wang L. Suboptimal Vitamin K Status and Its Risk Factors in a population of Chinese chronic Hemodialysis Patients. *Nephrology.* 201, 28. doi: 10.1111/nep.12494.
23. Delanaye P., Krzesinski J.M., Warling X. i wsp. Dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla protein concentration is predictive of vitamin K status and is correlated with vascular calcification in a cohort of hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2014; 4: 145.
24. Keyzer C.A., Vermeer C., Joosten M.M. i wsp. Vitamin K status and mortality after kidney transplantation: a cohort study. *Am. J. Kidney Dis.* 2015, 65: 474–483.
25. Fusaro M., Giannini S., Gallieni M. i wsp. Calcimimetic and vitamin D analog use in hemodialyzed patients is associated with increased levels of vitamin K dependent proteins. *Endocrine* 2015; 1.
26. Mazzaferro S., Tartaglione L., Rotondi S. i wsp. News on biomarkers in CKD-MBD. *Semin. Nephrol.* 2014; 34: 598–611.
27. Westenfeld R., Krueger T., Schlieper G. i wsp. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2012; 59: 186–195.
28. Krueger T., Schlieper G., Schurgers L. i wsp. Vitamin K1 to slow vascular calcification in haemodialysis patients (VitaVasK trial): a rationale and study protocol. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 1633–1638.
29. Thai V.O., Disthabanchong S. Are there ways to attenuate arterial calcification and improve cardiovascular outcomes in chronic kidney disease? *World J. Cardiol.* 2014; 26: 216–226.