

BÖLÜM 16

K VİTAMİNİN KEMİK VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Rukiye ÇİFTÇİ¹

GİRİŞ

Pıhtılaşmadaki rolü ile iyi bilinen K vitamini kemik ve kardiyovasküler sistem üzerine sayısız faydası bulunmaktadır. K vitamini yağda eriyen bir vitamindir(1-7). Ana fonksiyonu karaciğer hücrelerinde ve karaciğer dışı hücrelerde fonksiyonel önemi olan proteinlere bağlı glutamat rezidülerinin gama-karboksiglutamata (Gla) çevrilmesidir. Proteinlerdeki Gla'nın bilinen en önemli etkisi kalsiyum iyonu bağlamasıdır. Bu bağlama, protein molekülündeki biyolojik farklılığı sağlamaktadır. Bu dönüşüm karaciğer hücrelerindeki endoplazmik retikulumda glutamat rezidüsünün gama-hidrojeni yerine karboksil grubu getirilmesi ile sağlanır. Bu reaksiyon gama- glutamil karboksilaz enzimi tarafından katalizlenir. K vitamini arteryel damar duvarında kalsifikasyonu ve kemik mineralizasyonunu inhibe etmektedir. Bu yüzden kardiyovasküler hastalıkların etyolojisinde önemli bir yeri vardır (8).

K vitamini ilk olarak kan koagülasyonunda elzem vitamin faktörü olarak keşfedilmesine rağmen son otuz yılda yapılan çalışmalarda kemik

metabolizmasında kofaktör olduğu belirlenmiştir (Şekil 1).

K vitamini nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) varlığında aktif formu olan hidrokinon formuna indirgenir. Bu hidrokinon ise, epoksit vitamin K'ya oksitlenir. İkinci reaksiyon, K vitamini bağımlı proteinlerini aktive eden karboksilasyon reaksiyonuna bağlıdır. Sonuçta, epoksit vitamin K, epoksit redüktaz yardımı ile K vitaminine dönüşür. Epoksit redüktaz dithiol antikoagülanlar tarafından inhibe edilir ve bağımlıdır (1). Bu döngü esnasında ilk bulunan Gla protein protrombindir.

Koagülasyon proteinleri haricinde; akciğer, böbrek, kemik, kıkırdak ve başka dokularda da K vitaminine bağımlı proteinler izole edilmiştir (2, 4, 6, 8, 9). Bunlardan ikisi iyi bilinen matrix Gla protein (MGP) ve osteokalsindir. Osteokalsin, osteoblastlar ile kemiğin damarlarında sentezlenir.

Karaciğer dışında yapılan (Gla) proteinlerin sentezi; K vitamini eksikliğinde hepatik Gla'lı proteinlerin sentezinden daha duyarlı olmaktadır. K vitamini eksikliğinde osteokalsin düzeyinin düş-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedü Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD. rukiyciftci@bandirma.edu.tr

arter kalsifikasyonunu engellemektedir. Bu durum sonucunda K vitamininin MGP üzerinden kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azaltabileceği bildirilmektedir (29, 32, 33). MGP işlev kaybının veya eksikliğinin ciddi vasküler kalsifikasyonlar oluşturduğu bildirilmiştir (34, 35). Belirli hastalıklarda vasküler kalsifikasyon daha sık olarak gözlenmektedir. Vasküler kalsifikasyonun en yaygın görüldüğü gruplardan biri kronik böbrek yetmezliğidir (KBY). Yüksek risk grubundaki bireylerde K vitamini alımı ile vasküler kalsifikasyonun azaltılabileceği bildirilmiştir (29).

D Vitamini ile Etkileşim

D vitamini, yağlı balık, süt ürünleri ve yumurta gibi gıdaların tüketilmesiyle elde edilebilen yağda çözünen bir vitamindir, ancak esas olarak güneş ışığına maruz kaldığında insan derisi tarafından sentezlenir. D vitamini, tam biyolojik aktivite için böbrek tarafından kalsitriol olarak da bilinen en aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye metabolize edilir. K vitamininin kardiyovasküler sağlığıdaki rolü esas olarak izolasyonda incelenmiştir; bununla birlikte, yeni görüşler, D vitamini ile birlikte K vitamininin sinerjik bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular, K vitamininin biyokimyasal rolüne ilişkin mevcut anlayışımızla açıklanamaz, ancak D vitamininin MGP konsantrasyonlarını etkileyebileceğini düşündürür (36).

Protrombin

Protrombin moleküler ağırlığında, α_2 globulin yapısında bir plazma proteindir. Karaciğer'de sentezlenir. Plazma konsantrasyonu ~ 15 mg/dl'dir. Kolayca daha küçük bileşiklere parçalanabilir. Bunlardan biri moleküler ağırlığında olan trombin'dir. Sentezi için K vitaminine gereksinim vardır. K vitamini eksikliği ve bazı karaciğer hastalıklarında protrombin düzeyi, kanamaya neden olacak kadar düşebilir (37).

SONUÇ

Özellikle son yıllarda, K vitamininin kemik ve damar sağlığı için öneminin biyolojik olarak faydalı

olduğuna dair ikna edici veriler yayınlanmıştır. K vitamini tüketiminin faydaları, özellikle insan veya hayvan çalışmalarında kemik kaybının ortaya çıkmasında gösterilmiştir.

K2 vitamini arteriyel kalsiyum birikintilerinin azaltılmasına yardım eder. Ayrıca K vitamini, osteoblast farklılaşmasını artırarak, apoptozunu azaltarak ve osteoklast farklılaşmasını engelleyerek kemik emilimini azaltarak kemik oluşumunu destekler.

K1 vitamininin, K2 vitaminine kıyasla kemik kırıkları insidansında daha büyük bir etkiye sahip olduğu, ancak BMD ve kemik döngüsü üzerinde daha küçük bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu, muhtemelen bu vitaminlerin kemikteki etki mekanizmalarında farklılıklar olduğunu gösterir.

KAYNAKLAR

1. Additives JFWCoF, Meeting JFWCoFA, Organization WH. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants: Fifty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: World Health Organization; 2002.
2. Booth SL, Saltzman E. Vitamin K: Structure and function. eLS. 2001.
3. Heird W. Vitamin deficiencies and excesses. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB Nelson textbook of pediatrics 17th ed Philadelphia: Saunders. 2004:177-90.
4. Higdon J. An evidence-based approach to vitamins and minerals health benefits and intake recommendations: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2003.
5. Küçük BB. Fare Trombositlerinde Gas 6 (Growth Arrest Specific-6) varlığının araştırılması: Marmara Üniversitesi (Turkey); 2011.
6. Langman M. Part 2 Fat soluble Vitamins: Vitamin K. Expert Group on Vitamins and Minerals Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. 2003:154-61.
7. Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. British journal of haematology. 1999;104(3):430-7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01104.x
8. Greer F. Vitamin K status of lactating mothers and their infants. Acta Pædiatrica. 1999;88:95-103. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1999.tb01308.x>
9. Isarangkura P, Mahasandana C, Chuansumrit A, Angchaisuksiri P. Acquired bleeding disorders: the impact of health problems in the developing world. Haemophilia. 2004;10:188-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.01008.x>
10. SO. K. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-Taş, editor. Ankara2002. 1480-4. p.

11. Schurgers L, Geleijnse J, Grobbee D, Pols H, Hofman A, Witteman J, et al. Nutritional intake of vitamins K1 (phylloquinone) and K2 (menaquinone) in the Netherlands. *Journal of nutritional & environmental medicine*. 1999;9(2):115-22. <https://doi.org/10.1080/13590849961717>
12. Shearer M. Vitamin K. *The Lancet*. 1995;345(8944):229-34.
13. Kohlmeier M, Salomon A, Saupe J, Shearer MJ. Transport of vitamin K to bone in humans. *The Journal of nutrition*. 1996;126(suppl_4):1192S-6S. https://doi.org/10.1093/jn/126.suppl_4.1192S
14. Usui Y, Tanimura H, Nishimura N, Kobayashi N, Okanoue T, Ozawa K. Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients. *The American journal of clinical nutrition*. 1990;51(5):846-52. <https://doi.org/10.1093/ajcn/51.5.846>
15. Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, Tucker KL, Hannan MT, McLean RR, et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;77(2):512-6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.2.512>
16. http://www.vitaspace.com/vitamin_k2.htm.
17. Orimo H, Shiraki M, Tomita A, Morii H, Fujita T, Ohata M. Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: a double-blind placebo-controlled study. *Journal of bone and mineral metabolism*. 1998;16(2):106-12.
18. Takeuchi Y, Suzawa M, Fukumoto S, Fujita T. Vitamin K2 inhibits adipogenesis, osteoclastogenesis, and ODF/RANK ligand expression in murine bone marrow cell cultures. *Bone*. 2000;27(6):769-76. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(00\)00396-3](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(00)00396-3) Get rights and content
19. Beulens JW, Bots ML, Atsma F, Bartelink M-LE, Prokop M, Geleijnse JM, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):489-93. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.010>
20. Ercan S. Steroid kaynaklı osteonekroza vitamin Knin etkisi.
21. Fried D, Seligsohn U, Gottlieb A, Raviv U. Late onset of hemorrhagic disease of the newborn. *Harefuah*. 1977;92(12):565-6.
22. Bouckaert J, Said A. Fracture healing by vitamin K. *Nature*. 1960;185(4716):849-.
23. Hart J, Shearer M, Klenerman L, Catterall A, Reeve J, Sambrook P, et al. Electrochemical detection of depressed circulating levels of vitamin K1 in osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985;60(6):1268-9. <https://doi.org/10.1210/jcem-60-6-1268>
24. Bitensky L, Hart J, Catterall A, Hodges S, Pilkington M, Chayen J. Circulating vitamin K levels in patients with fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. 1988;70(4):663-4. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.70B4.3403621>
25. Hodges S, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas P. Circulating levels of vitamins K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *Journal of bone and mineral research*. 1993;8(10):1241-5. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650081012>
26. Cham BE, Smith JL, Colquhoun DM. What happens to vitamin K1 in serum after bone fracture? *Clinical chemistry*. 1999;45(12):2261-3. <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.12.2261>
27. Braam L, Knapen M, Geusens P, Brouns F, Hamulyak K, Gerichhausen M, et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcified tissue international*. 2003;73(1):21-6. DOI: 10.1007/s00223-002-2084-4
28. Setia DN, Tjahjono HA. PENGARUH PEMBERIAN VITAMIN D3 TERHADAP KADAR OSTEOKALSIN, 25 (OH) D DAN DURASI SAKIT PADA DIABETES MELLITUS TIPE 1 PADA ANAK. *Majalah Kesehatan FKUB*. 2019;6(2):96-105.
29. Shea MK, Holden RM. Vitamin K status and vascular calcification: evidence from observational and clinical studies. *Advances in nutrition*. 2012;3(2):158-65. <https://doi.org/10.3945/an.111.001644>
30. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Archives of internal medicine*. 2008;168(12):1333-9. doi:10.1001/archinte.168.12.1333
31. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *Jama*. 2010;303(16):1610-6. doi:10.1001/jama.2010.461
32. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *British Journal of Nutrition*. 2013;110(8):1357-68. doi:10.1017/S0007114513001013
33. Dalmeijer GW, Van Der Schouw YT, Booth SL, De Jong PA, Beulens JW. Phylloquinone concentrations and the risk of vascular calcification in healthy women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2014;34(7):1587-90. DOI 10.1007/s13668-017-0208-8
34. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thrombosis and haemostasis*. 2007;98(07):120-5. DOI: 10.1160/TH07-04-0266
35. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH, Kwajtaal M, van Diest R, Appels A, et al. Novel conformation-specific antibodies against matrix γ -carboxyglutamic acid (Gla) protein: Undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(8):1629-33. <https://doi.org/10.1161/01>
36. Fu X, Wang X-D, Mernitz H, Wallin R, Shea MK, Booth SL. 9-Cis retinoic acid reduces 1 α , 25-dihydroxycholecalciferol-induced renal calcification by altering vitamin K-dependent γ -carboxylation of matrix γ -carboxyglutamic acid protein in A/J male mice. *The Journal of nutrition*. 2008;138(12):2337-41. <https://doi.org/10.3945/jn.108.093724>
37. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1974;71(7):2730-3. <https://doi.org/10.1073/>

pnas.71.7.2730

38. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MH, Van Der Meer IM, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *The Journal of nutrition*. 2004;134(11):3100-5. <https://doi.org/10.1093/jn/134.11.3100>
39. Gast G-CM, de Roos NM, Sluijs I, Bots ML, Beulens JW, Geleijnse JM, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2009;19(7):504-10. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.10.004>
40. Erkkilä A, Booth S, Hu F, Jacques P, Manson J, Rexrode K, et al. Phylloquinone intake as a marker for coronary heart disease risk but not stroke in women. *European journal of clinical nutrition*. 2005;59(2):196-204. doi:10.1038/sj.ejcn.1602058
41. Braam L, McKeown N, Jacques P, Lichtenstein A, Vermeer C, Wilson P, et al. Dietary phylloquinone intake as a potential marker for a heart-healthy dietary pattern in the Framingham Offspring cohort. *Journal of the American Dietetic Association*. 2004;104(9):1410-4. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.06.021>