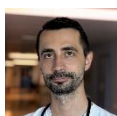




# Vplyv suplementácie vitamínom K na progresiu koronárnej kalcifikácie

Autori:

■



MUDr. Miroslav Salim Mohamad, PhD.  
Klinika Angiológie LF UK a NÚSCH, a.s., Bratislava

■



doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH  
Klinika Angiológie LF UK a NÚSCH, a.s., Bratislava

U symptomatických pacientov s miernym stupňom kalcifikácie koronárnych artérií môže každodenná perorálna suplementácia menachinómom-7 (MK-7), homológom vitamínu K, v porovnaní s placebom spomaliť progresiu kalcifikácie počas 2 rokov, ako ukázala randomizovaná štúdia VitaK-CAC publikovaná nedávno v časopise JAMA Cardiology (1).

Arteriálne kalcifikáty sú ektopické nahromadenia kalcium-fosfátových komplexov v cievnej stene artérií. Tvorba arteriálnych kalcifikátov predstavuje aktívny, komplexný a biologicky regulovaný proces, ktorý významne prispieva ku kardiovaskulárnemu riziku. Koronárne kalciové skóre stanovené pomocou CT patrí medzi najlepšie validované zobrazovacie markery celkového aterosklerotického zaťaženia a je silným prediktorom budúcich kardiovaskulárnych príhod (2). V posledných rokoch sa pozornosť sústreďuje na úlohu vitamínu K, ktorý je nevyhnutný pre aktiváciu viacerých vitamín K-dependentných proteínov. Najvýznamnejším z nich je matrix Gla proteín (MGP), jeden z najsilnejších endogénnych inhibítorov cievnej kalcifikácie. Na to, aby MGP získal svoju biologickú aktivitu, musí prejsť vitamín K-dependentnou  $\gamma$ -karboxyláciou. Pri nedostatku vitamínu K vzniká defosforylovaný nekarboxylovaný MGP (dp-ucMGP). Zvýšené plazmatické koncentrácie dp-ucMGP sú považované za marker vaskulárneho deficitu vitamínu K a odrážajú zníženú aktivitu MGP pri inhibícii ukladania hydroxyapatitu do cievnej steny (3).

Experimentálne aj klinické štúdie preto naznačili, že suplementácia vitamínom K, predovšetkým vitamínom K2 vo forme menachinónu-7 (MK-7), by mohla spomaliť progresiu vaskulárnej kalcifikácie prostredníctvom zvýšenia karboxylácie MGP. Doterajšie randomizované klinické štúdie však prinášali nejednoznačné výsledky, hoci metaanalýzy naznačili priaznivý efekt suplementácie na spomalenie progresie koronárnej kalcifikácie a súčasne konzistentné zníženie koncentrácií dp-ucMGP, pričom bezpečnostný profil zostal porovnateľný s placebom (4-6).

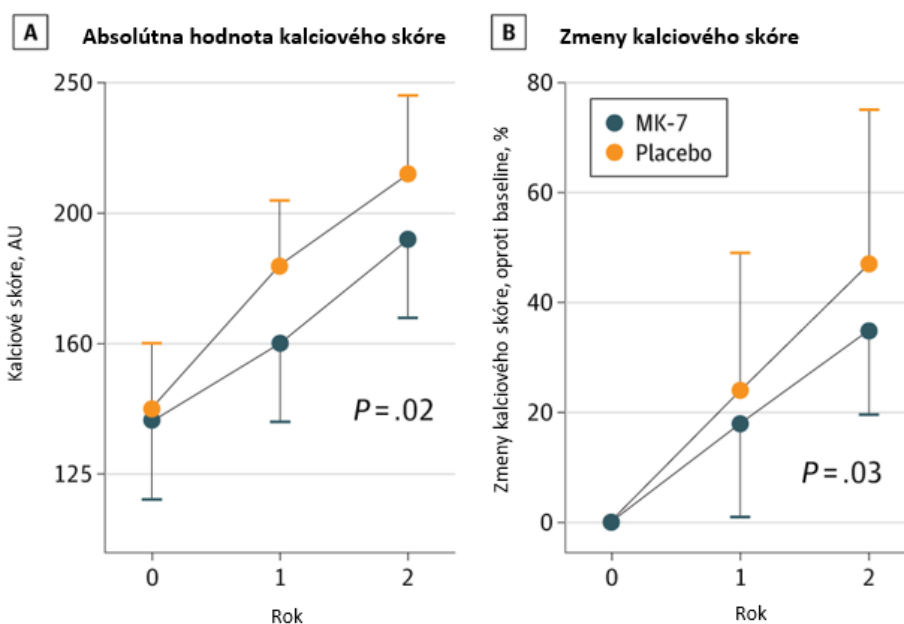
Aktuálne publikovaná štúdia VitaK-CAC v časopise *JAMA Cardiology* je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia, ktorá u pacientov s koronárnymi kalcifikáciami preukázala významný vplyv 2-ročnej suplementácie vitamínu K vo forme MK-7 na spomalenie progresie koronárneho kalcifikačného procesu (1).

## Štúdia VitaK-CAC

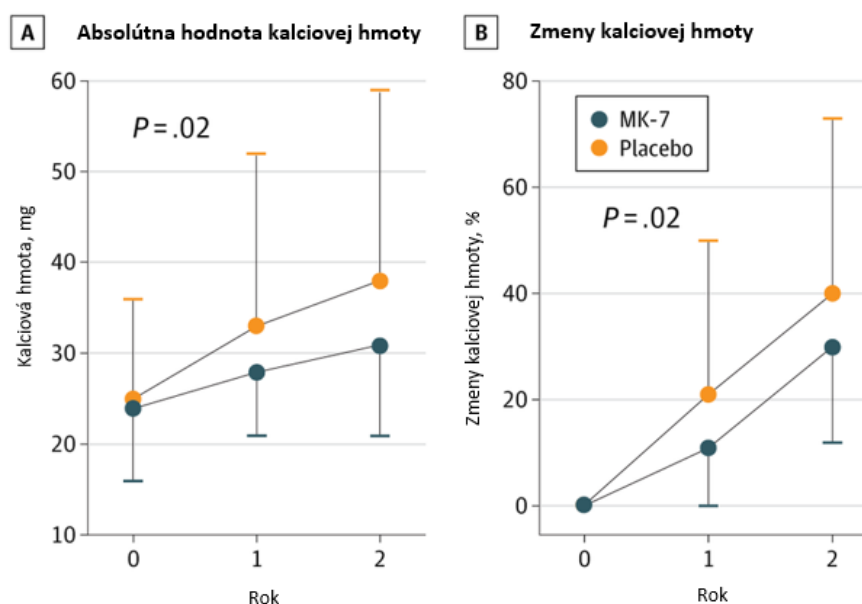
Štúdia VitaK-CAC bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia realizovaná v Holandsku. Do štúdie bolo randomizovaných 180 pacientov, pričom do finálnej analýzy bolo zahrnutých 167 účastníkov so suspektnou koronárnou artériovou chorobou a vstupným kalciovým skóre koronárných artérií 50–400 Agatstonových jednotiek (AU), stanoveným pomocou CT vyšetrenia hrudníka. Analyzovanú populáciu tvorilo 85 účastníkov v skupine suplementovanej vitamínom K2 vo forme MK-7 v dávke 360 µg denne počas 24 mesiacov (medián veku 59 rokov [54–65], 42 % žien) a 82 účastníkov v skupine s placebom (medián veku 61 rokov [54–65], 42 % žien).

Počas dvojročného sledovania absolvovali účastníci kontroly každých šesť mesiacov. Laboratórne stanovenie koncentrácií vitamínu K1, MK-7 a dp-ucMGP bolo vykonané vstupne a po 12 a 24 mesiacoch, rovnako ako aj kontrolné CT vyšetrenie na hodnotenie zmien Agatstonovho skóre aj kalciovej hmoty (z angl. calcium mass; mg). Primárnym cieľom štúdie bolo zhodnotiť progresiu koronárnej kalcifikácie podľa zmien Agatstonovho skóre a kalciovej hmoty, sekundárnym cieľom bol vznik nových koronárných kalcifikátov na CT vyšetrení. Medzi hlavné exklúzne kritériá patrili diabetes mellitus 1. typu, manifestná chronická choroba obličiek, liečba antagonistami vitamínu K (warfarín), gravidita, plánovaná koronárna revaskularizácia a nedávno prekonaný infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda.

Po dvoch rokoch sledovania bola u pacientov suplementovaných MK-7 zaznamenaná signifikantne nižšia progresia koronárnej kalcifikácie v porovnaní s placebom. Medián Agatstonovho skóre vzrástol v oboch skupinách, avšak výraznejšie v skupine s placebom (145 → 214 AU) v porovnaní so skupinou suplementovanou MK-7 (135 → 184 AU;  $p = 0,02$ ) (graf 1). Podobný efekt bol pozorovaný aj pri hodnotení kalciovej hmoty, ktorá sa zvýšila z 26 na 38 mg v skupine s placebom a z 25 na 32 mg v skupine s MK-7 ( $p = 0,01$ ) (graf 2). Suplementácia MK-7 sa prejavila aj očakávanými zmenami biomarkerov metabolizmu vitamínu K. Koncentrácie dp-ucMGP počas sledovania vzrástli v oboch skupinách, avšak ich nárast bol signifikantne nižší u pacientov užívajúcich MK-7 ( $p < 0,01$ ). Zároveň bol preukázaný signifikantný inverzný vzťah medzi plazmatickými koncentraciami MK-7 a dp-ucMGP ( $p < 0,001$ ), čo podporuje predpokladaný mechanizmus účinku vitamínu K2 spočívajúci v zvýšení karboxylácie MGP a posilnení jeho antikalcifikačného účinku. Suplementácia MK-7 bola dobre tolerovaná a výskyt nežiaducich účinkov sa nelíšil od skupiny s placebom.



Graf č. 1: Vývoj kalciového skóre koronárnych artérií počas dvojročného sledovania v skupine so suplementáciou MK-7 a placebom. Menachinón-7 (MK-7), AU Agatstonove jednotky. Preložené a upravené VitaK-CAC study (1).



Graf č. 2: Lineárny graf zobrazujúci vývoj kalciovej hmoty koronárnych artérií počas dvojročného sledovania v skupine so suplementáciou MK-7 a placebom. Menachinón-7 (MK-7). Preložené a upravené VitaK-CAC study (1).

## Ďalšie štúdie

Problematika vzťahu medzi vitamínom K a cievnyimi kalcifikáciami je predmetom intenzívneho výskumu, o čom svedčia viaceré rozsiahle klinické štúdie a metaanalýzy. Vplyv suplementácie vitamínu K na vznik nových kalcifikovaných lézií v koronárnych artériách a v hrudnej aorte hodnotili Bellinge et al. v post hoc

analýze štúdie ViKCoVaC (5). Išlo o randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú štúdiu, do ktorej bolo zaradených 154 pacientov s diabetes mellitus, kalciovým skóre koronárnych artérií > 10 AU a bez klinických prejavov koronárnej artériovej choroby. Účastníci podstúpili vstupné PET/CT vyšetrenie, po ktorom boli randomizovaní na podávanie vitamínu K1 v dávke 10 mg denne alebo placeba počas troch mesiacov. Kontrolné PET/CT vyšetrenie bolo vykonané na konci sledovania. V skupine suplementovanej vitamínom K1 bola preukázaná signifikantne nižšia pravdepodobnosť vzniku nových PET-pozitívnych ložísk kalcifikačnej aktivity v koronárnych artériách a v hrudnej aorte (OR 0,28; 95 % CI 0,13–0,63;  $p = 0,002$ ).

Významný súhrn dostupných dôkazov priniesla metaanalýza Lees et al., ktorá hodnotila vplyv suplementácie vitamínom K na vaskulárnu kalcifikáciu, artériovú tuhosť a vzťah koncentrácií vitamín K-dependentných proteínov ku kardiovaskulárnej morbidite a mortalite (6). Do analýzy bolo zahrnutých 13 randomizovaných a nerandomizovaných intervenčných štúdií ( $n = 2162$ ) a 14 longitudinálnych štúdií ( $n = 10\,726$ ). Suplementácia vitamínom K bola spojená so signifikantným spomalením progresie vaskulárnej kalcifikácie ( $p = 0,04$ ) a výrazným znížením koncentrácií dp-ucMGP ( $p < 0,0001$ ), avšak bez preukázaného priaznivého vplyvu na artériovú tuhosť. V longitudinálnych štúdiách (medián sledovania 7,8 roka) boli koncentrácie vitamín K-dependentných proteínov asociované s kombinovaným ukazovateľom kardiovaskulárnych príhod a mortality (HR 0,45; 95 % CI 0,07–0,83;  $p = 0,02$ ).

- Výsledky štúdie VitaK-CAC sú zaujímavé najmä preto, že naznačujú možnosť ovplyvniť proces, ktorý sa dlho považoval skôr za pasívnu stopu prebiehajúcej aterosklerózy než za samostatný terapeutický cieľ.
- Osobitne zaujímavé je, že účinok sa zrejme týkal skôr premeny pôvodne nekalcifikovaných plátov na čiastočne kalcifikované než už pokročilo kalcifikovaných plátov, čo podporuje predstavu, že vitamín K môže zasahovať do skoršej fázy ukladania kalcia.
- Menej kalcia však nemusí automaticky znamenať bezpečnejšiu cievu, kalcifikácia sa naopak môže zvyšovať súčasne so stabilizáciou aterosklerotického plátu. Zatiaľ nemožno povedať, či spomalenie kalcifikácie pomocou MK-7 znižuje riziko kardio-vaskulárnych komplikácií, alebo je klinicky neutrálne, alebo by za určitých okolností mohlo narušovať prirodzené „dozrievanie“ a stabilizáciu plátu.
- Štúdia VitaK-CAS preto nepredstavuje dôkaz, že vitamín K2 chráni pred koronárnymi príhodami, ale prináša veľmi zaujímavý doklad o významne vitamínu K v patofyziológii arteriálnych kalcifikácií a dáta o tom, že cievnú kalcifikáciu možno cielene biologicky ovplyvniť.

## Záver

Vaskulárna kalcifikácia je dnes považovaná za aktívny a regulovaný biologický proces, ktorý zvyšuje kardiovaskulárne riziko a predstavuje významnú limitáciu pri endovaskulárnom ošetrovaní artérií. Poznatky z posledných rokov poukazujú na dôležitú úlohu vitamínu K v regulácii tohto procesu prostredníctvom aktivácie MGP, najvýznamnejšieho endogénneho inhibítora cievnej kalcifikácie. Výsledky štúdie VitaK-CAC spolu s ďalšími klinickými prácami naznačujú, že suplementácia vitamínom K môže spomaliť progresiu vaskulárnej kalcifikácie. Hoci tieto výsledky predstavujú významný krok v pochopení úlohy vitamínu K pri ovplyvnení cievnych kalcifikácií, ich klinický význam z pohľadu redukcie kardiovaskulárnych príhod či mortality zatiaľ zostáva nejednoznačný. Na definitívne stanovenie miesta

suplementácie vitamínom K v prevencii progresie vaskulárnej kalcifikácie budú potrebné rozsiahlejšie randomizované klinické štúdie s dlhodobším sledovaním pacientov.

## Literatúra

1. Vossen LM, de Leeuw PW, Schurgers LJ, Heuts S, Adriaans BP, de Haan C, van Varik BJ, Kroon AA. Two Years of Menaquinone-7 Supplementation and Coronary Artery Calcification: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2026 Jun 10:e261279. doi: 10.1001/jamacardio.2026.1279.
2. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jul 24;72(4):434-447. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.027.
3. Kumric M, Borovac JA, Ticinovic Kurir T, Martinovic D, Frka Separovic I, Baric L, Bozic J. Role of Matrix Gla Protein in the Complex Network of Coronary Artery Disease: A Comprehensive Review. *Life (Basel).* 2021 Jul 24;11(8):737. doi: 10.3390/life11080737.
4. Li T, Wang Y, Tu WP. Vitamin K supplementation and vascular calcification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2023 May 12;10:1115069. doi: 10.3389/fnut.2023.1115069.
5. Bellinge JW, Francis RJ, Lee SC, Bondonno NP, Sim M, Lewis JR, Watts GF, Schultz CJ. The effect of vitamin K1 on arterial calcification activity in subjects with diabetes mellitus: a post hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2022 Jan 11;115(1):45-52. doi: 10.1093/ajcn/nqab306.
6. Lees JS, Chapman FA, Witham MD, Jardine AG, Mark PB. Vitamin K status, supplementation and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2019 Jun;105(12):938-945. doi: 10.1136/heartjnl-2018-313955.