

K vitamininin Kardiyovasküler Sağlık Üzerine Etkisi: Güncel Yaklaşımlar

The Effect of Vitamin K on Cardiovascular Health: Recent Current Approaches

Gülen Suna¹, Aylin Ayaz¹

¹ Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

K vitamini doğada filokinon ve menakinon olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır. K vitamininin en bilinen biyokimyasal rolü gama (γ -) glutamil karboksilaz enzimi için koenzim görevidir. En bilinen işlevi ise hepatik kan koagülasyon faktörleri sentezi üzerinde gösterdiği etkidir. Son yıllarda K vitamininin kan koagülasyonu dışında vasküler hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde de etkili olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda K vitamini varfarin benzeri oral antikoagülan kullanımının koagülasyon faktörlerinin sentezini azaltarak, arteriyel tromboz riskini düşürdüğü bilinmektedir. Yeni yapılan çalışmalarda ise antikoagülan kullanımının K vitamini ile ilişkili olarak arteriyel kalsifikasyonlara neden olabileceği belirtilmektedir. Bu derleme yazıda K vitamininin kardiyovasküler hastalıklar, arter kalsifikasyonu ve ilaç etkileşimleri ile ilişkisi ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: K vitamini, kardiyovasküler hastalıklar, arter kalsifikasyonu, antikoagülanlar

ABSTRACT

Vitamin K is found in two forms in nature, phylliquinone and menaquinone. The most known biochemical role of vitamin K is the coenzyme for gamma (γ -) glutamyl carboxylase enzyme. The most known function of vitamin K is the effect on hepatic blood coagulation factors synthesis. In recent years it has been reported that vitamin K is also effective in the prevention and treatment of vascular diseases besides blood coagulation. Studies have indicated that insufficient or low intake of vitamin K may be associated with arterial calcification. It is known that the use of warfarin-like oral anticoagulants reduces the risk of arterial thrombosis by reducing the synthesis of coagulation factors. In recent studies, it is stated that the use of anticoagulant may cause arterial calcifications in association with vitamin K. In this review article, vitamin K is discussed in relation to cardiovascular diseases, arterial calcification and drug interactions.

Keywords: Vitamin K, cardiovascular disease, arterial calcification, anticoagulant

GİRİŞ

K vitamini, Danimarkalı bilim adamı Henrik Dam'ın 1929 yılında sterol metabolizması üzerinde yaptığı deneysel çalışma sonucunda keşfedilmiştir. Bu vitaminin kan koagülasyonunda etkili olduğu belirlenerek isminin "K" vitamini olmasına karar verilmiştir (1).

K vitamininin temel yapısında 2-metil-1,4 naftokinon halkası (menadion) bulunmaktadır. Doğada K vitamini, filokinon (K₁ vitamini) ve menakinon (K₂ vitamini) şeklinde bulunur (2,3). K vitamini türevlerindeki yapısal farklılıklar alifatik yan zincir uzunluğuna ve satürasyon derecesine bağlıdır. K vitaminin filokinonlar, genel olarak

koyu yeşil yapraklı sebzeler, zeytinyağı ve soya yağı gibi bitkisel yağlarda bulunmaktadır (2). Menakinonlar yapılarında bulunan izoprenoid kalıntı sayısına göre (MK-n) adlandırılmaktadır (MK-4 – MK-10). Menakinonlar çok düşük miktarlarda tavuk, tereyağı, yumurta sarısı, peynir ve fermente soya fasulyesi (natto)'nde bulunur (2,4). Diyetle alınan K vitamininin ana şekli fillokinondur. Menakinon ise bakteriyel kökenlidir ve insan bağırsak mikroflorasında üretilmektedir. Ancak üretim miktarı oldukça düşüktür. Menakinon-4 (MK-4)'ün besinlerle alımı yüksek değildir buna rağmen bazı dokularda yaygın olarak bulunduğu belirtilmektedir (4). Yan

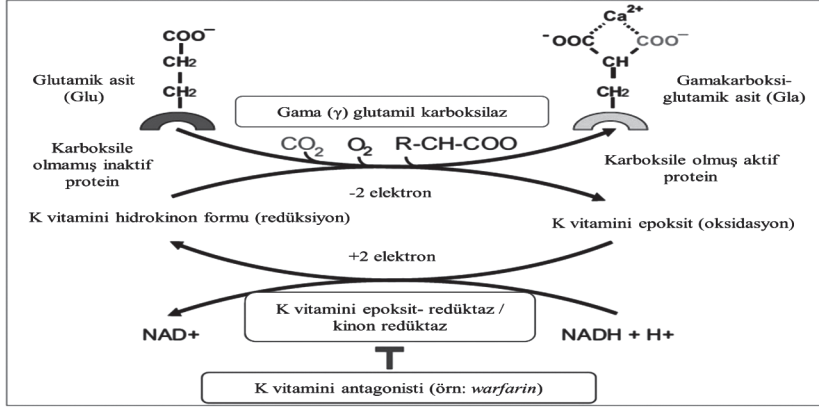
İletişim/Correspondence:

Araş. Gör. Gülen Suna
Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

E-posta: gulensuna@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 20.02.2017

Kabul tarihi/Accepted: 29.03.2017



Şekil 1. K vitamininin biyokimyasal görevi (1)

zincirlerin farklılıkları K vitamini türevlerinin intestinal emilimi, taşınımı, dokularda dağılımı ve biyoyararlanımını etkilemektedir (5). K vitamini biyoyararlanımının diyetle diğer besin öğelerinin alımı, besin matriksinin yapısı ve pankreatik enzimler ile safra salgımına bağlı olarak değiştiği belirtilmektedir (6-8). Yağ ile birlikte tüketilmediğinde sebzelerden alınan filokinon emilimi %5-10 iken, yağ ile birlikte tüketildiğinde ise emilim oranı %10-15'e çıkmaktadır (6,9).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir. Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk etmenidir (10). Koroner arterlerde oluşan kalsifikasyon ise ateroskleroza yol açan nedenlerden biridir (11,12). K vitamini bağımlı proteinlerden biri olan matriks Gla proteininin koroner kalsifikasyon ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu belirtilmektedir (5,11). Bu derleme makalede K vitamininin işlevi, kardiyovasküler hastalıklar, arter kalsifikasyonu ve ilaç etkileşimleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

K Vitamininin Biyokimyasal Rolü ve Vücuttaki Görevleri

K vitamini, vücutta hepatik koagülasyon faktörleri (Faktör II (protrombin), VII, IX, X, Protein C, S ve Z), kemiklerde bulunan ekstra-hepatik Gla proteini (osteokalsin) ve damar duvarı yapısında bulunan matriks Gla proteini (MGP) gibi birçok proteinin yapısında bulunmaktadır (2,3). K vitamininin bilinen tek biyokimyasal rolü, gama

(γ -) glutamil karboksilaz enzimi için kofaktör olmasıdır. Hücrede endoplazmik retikulumda bulunan karboksilaz enzimi, glutamik asidin (Glu) γ -karboksiglutamik aside (Gla) dönüşümünü katalize eder (Şekil 1). Karboksilasyon tepkimesi K vitaminine bağımlı proteinlere kalsiyumun bağlanması için kritik rol oynamaktadır (1,2). Menakinonların, türevlerinin benzer olduğu ve buna bağlı olarak da vücuttaki işlevlerinin de aynı olabileceği belirtilmektedir. Ancak, bu varsayımın doğru olmadığı, türevleri benzer olsa da yan zincir uzunluğunun farklı olmasının molekülün biyoyararlanımını değiştirebileceği bildirilmiştir (6). Yetişkinler için K vitamininin önerilen günlük alım miktarı kadınlar için 90 μ g, erkekler için ise 120 μ g'dır (13). K vitamininin günlük alınması önerilen miktarı, pıhtılaşma faktörlerinin sentezlenmesi için karaciğerin ihtiyacına göre değişmektedir (14,15).

K vitamini ve Kardiyovasküler Sağlık

Vasküler kalsifikasyon, damar duvarı ve/veya kalp kapakçık dokularının mineralizasyonu ile oluşmaktadır. Kalsiyum birikimi, damar duvarının intima ve/veya medial kısımlarında olmakta ve damar duvarının sertleşmesi ile aterosklerotik kalp hastalığına neden olmaktadır. Koroner arterlerin intima tabakasında oluşan kalsiyum birikimi koroner arter kalsifikasyonu (KAK) olarak adlandırılmıştır (11). KAK, kardiyovasküler olaylar için güçlü ve bağımsız bir belirleyicidir (12,16). Vasküler düz kas hücrelerinden sentezlenen matriks Gla proteini (MGP) vasküler kalsifikasyonu baskılar. K vitamini matriks

Gla proteininin karboksilasyonunu sağlayarak, MGP'yi aktifleştirmekte ve koroner arter kalsifikasyonunu engellemektedir. Böylece K vitamininin MGP üzerinden kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azaltabileceği belirtilmektedir (11,17,18). MGP eksikliğinin ya da işlev kaybının ciddi vasküler kalsifikasyonlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (19,20). Belirli hastalıklarda vasküler kalsifikasyon daha yaygın olarak gözlenmektedir. Bu hastalık gruplarından vasküler kalsifikasyonun en yaygın görüldüğü gruplardan biri kronik böbrek yetmezliğidir (KBY). Yüksek risk grubundaki bireylerde K vitamini alımı ile vasküler kalsifikasyonun azaltılabileceği düşünülmektedir (11).

K Vitamini Alımı ve Koroner Kalp Hastalıkları (KKH) Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesine Yönelik Yapılan Bazı Epidemiyolojik Çalışmalar

K vitamini ile Koroner Kalp Hastalıkları (KKH) ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir. K vitamini ile KKH arasındaki ilişkinin K vitamininin formuna bağlı olduğu belirtilmektedir. Rotterdam çalışmasında, diyetle menakinon alımının orta (21.6-32.7 µg/gün) ve yüksek (>32.7 µg/gün) olduğu gruplarda, düşük (<21.6 µg/gün) olan gruba göre KKH'a bağlı mortalite riskinin azaldığı belirlenmiştir (21). Gast ve arkadaşları (22) diyetle alınan K vitamini türevleri (filokinon, menakinon ve alt türleri) ile KKH insidansı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, geleneksel ve diyetel risk etmenleri uyarlandığında menakinon alımı ile KKH risk oranı arasında anlamlı ters bir ilişki saptamıştır. Günlük 10 µg menakinon alımının KKH riskini %9 azalttığı belirlenmiştir. Ancak filokinon alımı ile KKH arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (22). Kadınlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, KVH riski ile ilişkili olan etmenlere göre düzenleme yapıldığında filokinon alımının yüksek (183-241 µg/gün) olduğu grupta KKH riski en düşük bulunmuştur. Diyetle tüketilen yeşil sebzelerden alınan filokinonun KKH riskinin azalması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ancak KKH ile ilişkili olan diyetel etmenlere göre uyarlama yapıldığında filokinon alımı ile KKH riski arasındaki ilişkinin zayıf

olduğu belirtilmiş, diğer diyetel ve yaşam biçimi etmenleri ile birlikte filokinon alımının KKH riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (23). Erkekler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise, yaşa göre uyarlama yapıldığında KVH riskinin filokinon alımı en yüksek olan grupta daha az olduğu belirlenmiş ancak diğer diyetel ve yaşam biçimi etmenlerine göre uyarlama yapıldığında KVH riski ile filokinon alımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (24). Yapılan bir sistematik derleme çalışmasında, yetişkin bireylerde K vitamini düzeyleri (diyetle alım, biyogöstergeler, destek kullanımı) ile KVH arasındaki ilişkiyi araştıran müdahale, vaka-kontrol, kesitsel çalışmalar dahil edilmiştir (25). Sistematik derleme kriterlerini sağlayan 5 çalışmaya (1 müdahale çalışması, 4 kohort çalışması) ulaşılmıştır. Derlemeye alınan kohort çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda, filokinon alımı ile KKH arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ancak menakinon alımının KKH riskini azalttığı belirlenmiştir (25). Yapılan başka bir kesitsel çalışmada ise diyetle yüksek filokinon alımının, yeşil renkli sebze tüketiminin fazla ve sağlıklı diyet ile yaşam biçimi tarzının bir göstergesi olabileceği bu nedenle de KVH ile ters ilişkili olabileceği bildirilmiştir (26). Bu konuda yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, KVH riskinde diyetle filokinon alımının bağımsız bir risk etmeni olmadığı, menakinon alımının ise koruyucu olabileceği bu bağlamda yaşam tarzı değişikliklerinin de göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir.

K vitamini ve Koroner Arter Kalsifikasyonu (KAK) Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesine Yönelik Yapılan Bazı Çalışmalar

K vitamini ile Koroner Arter Kalsifikasyonu (KAK) ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo 2'de verilmiştir. Jie ve arkadaşlarının (27) yaptığı çalışmada, 113 postmenapozal kadın (arteriyel kalsifikasyonu olan 34, olmayan 79 birey) incelenmiş, abdominal aortik kalsifikasyonu olan bireylerin filokinon alımının düşük olduğu saptanmıştır. Geleijense ve arkadaşlarının (21) yaptığı çalışmada ise filokinon alımı ile KAK arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Karıştırıcı etmenler uyarlandığında ise menakinon alımı en yüksek olan grupta abdominal aort kalsifikasyon riskinin

Tablo 1. K vitamini alımı ve koroner kalp hastalıkları ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar

Çalışma türü	Örneklem grubu	Ortalama izlem süresi	Diyette K vitamini alımı ölçüm yöntemi	K vitamini türevleri ve alımı	Sonuçlar	Kaynak
Prospektif Kohort Çalışması (Rotterdam Çalışması)	1836 E 2971 K (>55 yaş)	~7-10 yıl	Besin tüketim sıklığı anketi	FK E= 257±116 µg/gün K= 244±132 µg/gün MK	FK ile KKH arasında bir ilişki belirlenmemiştir. MK alımı artukça KKH riski azalmıştır.	Gelejinse ve arkadaşları (2004)(21)
Prospektif Kohort Çalışması (PROSPECT-EPIC Çalışması)	16 057 post menopozal kadın (49-70 yaş)	~8.1±1.6 yıl	Besin tüketim sıklığı anketi	FK= 212±100 µg/gün MK= 29±13 µg/gün	FK ile KKH arasında bir ilişki belirlenmemiştir. Yüksek MK alımı – düşük KKH riski ile ilişkili bulunmuştur.	Gast ve arkadaşları (2009) (22)
Prospektif Kohort Çalışması (Hemşireler Sağlık Çalışması - Nurse's Health Study)	72 874 kadın (38-65 yaş)	~16 yıl	Yarı nicel besin tüketim sıklığı anketi	FK= 184±106 µg/gün	Sağlıklı yaşam biçimi davranışlarına göre uyarılama yapıldığında FK alımı ile KKH arasında bir ilişki saptanmamıştır	Erkilla ve arkadaşları (2005)(23)
Prospektif Kohort Çalışması (Hekim Sağlığı Çalışması- Physician's Health Study)	40 087 erkek (40-75 yaş)	~4 yıl	Yarı nicel besin tüketim sıklığı anketi	FK= 165 (67-383) µg/gün (Ortanca - %5-95)	Sağlıklı yaşam biçimi davranışlarına göre uyarılama yapıldığında FK alımı ile KKH arasında bir ilişki saptanmamıştır.	Erkilla ve arkadaşları (2007)(24)

E= Erkek, K= Kadın, FK= Filokinon, MK= Menakinon, KKH= Koroner Kalp Hastalığı, RR= Relatif Risk, HR= Tehlike Oranı

en düşük olduğu belirlenmiştir (21). Bir başka çalışmada, 807 askeri personelin diyetle aldıkları filokinon miktarı ile KAK arasındaki ilişki araştırılmış, çalışmanın sonucunda filokinon alımı ile KAK arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (28). Maas ve arkadaşlarının (29) yaptıkları çalışmada, FK alımı ile göğüs arter kalsifikasyonu arasında bir ilişki bulunmamıştır. Postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise bireylerin filokinon alımları ile KAK arasında herhangi bir ilişki saptanmazken, menakinon alımları en yüksek olan grupta KAK riskinin en az olduğu ve menakinon alımının KAK riskini düşürdüğü (RR=0.80) saptanmıştır (30). Randomize kontrollü, çift kör klinik bir çalışmada filokinon desteği alan grubun damar gerilebilirlik katsayısı (%8.8), esneklik katsayısı (%8.6) ve elastikiyetinin (%13.2) anlamlı olarak arttığı ve nabız basıncı değerlerinin (-%6.3) ise anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir. D vitamini ile birlikte filokinon desteğinin birlikte verilmesinin arteriyel elastikiyeti üzerinde yararlı etkisinin olduğu bildirilmiştir (31). Shea ve arkadaşları (32) yaşlı bireylere K vitamini desteği verilmesinin KAK üzerindeki etkisini araştırdıkları randomize kontrollü, çift kör çalışmada, 452 bireyi (500 µg filokinon alan 229 birey ve 223 kontrol grubu) 3 yıl boyunca izlemiştir. Çalışmaya katılan bireylerin tümüne multivitamin, kalsiyum (600 mg) ve D₃ vitamini (400 IU) desteği verilmiştir. Çalışmanın sonucunda, 388 hastada çalışmanın başlangıcı ve 3. yıl sonunda KAK gelişiminde herhangi bir farklılık belirlenmemiştir. Ancak, 3 yıl süresince vitamin destek alımına uyumun %85 ve üzerinde olduğu 295 birey üzerinde yapılan analizlerde filokinon desteği alan bireylerdeki KAK gelişiminin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir. Aynı zamanda, çalışmanın başlangıcında KAK gelişim riski yüksek olan bireylerde, filokinon desteğinin KAK gelişimini kontrol grubuna göre %6 azalttığı saptanmış ancak bu etki bazal KAK gelişim riski olmayan bireylerde gözlenmemiştir. Kontrol grubunda MGP düzeylerinde herhangi bir değişiklik belirlenmezken, filokinon desteği verilen grupta, serum MGP düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Ancak serum MGP düzeylerindeki değişimin KAK gelişiminin bir göstergesi olmadığı belirtilmiştir (32). Shea ve arkadaşlarının (33) yaptıkları vaka-kohort çalışmasında, Multi-

Etnik Ateroskleroz çalışmasına katılan bireyler arasından ciddi KAK gelişimi olan 296 birey ve ciddi olmayan KAK gelişimi olan 561 birey rastgele seçilmiştir. Demografik özellikler ile karıştırıcı etmenler uyarlandığında ciddi KAK gelişimi olan bireylerde serum filokinon düzeylerinin düşük olmasının (<1.0 nmol/L), ciddi KAK gelişimi olmayan bireylere göre KAK riskini 1.34 kat arttırdığı belirtilmiştir. Serum filokinon düzeyi düşük olan ve hipertansif ilaç kullanan bireylerde ciddi KAK gelişiminin 2.37 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (33). Çalışmalarda diyetle alınan K vitamini ile vasküler kalsifikasyon arasındaki ilişki net olarak belirlenmemiştir (21,27-30). Bu konu ile ilgili daha fazla araştırmaya gereksinme duyulduğu belirtilmektedir.

Filokinon ve menakinon desteğinin MGP γ-karboksilasyonu üzerinde etkisi bulunduğu her iki şekilde vasküler kalsifikasyon gelişiminde azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (6). Ancak yapılan gözlemsel araştırmalarda, filokinon ve menakinonların arteriyel kalsifikasyon ve koroner kalp hastalığı riski üzerinde farklı etkilere sahip olduğu belirlenmiştir (21,22,27-30). Yapılan çalışmalarda menakinon alımı ile ciddi aort kalsifikasyonu arasında ters ilişki olduğu belirlenmiştir (3,21,30). Menakinonun KKH ve KAK üzerindeki potansiyel tedavi edici etkisi incelendiğinde, uzun zincirli menakinon filokinona göre dolaşımdaki düzeylerinin besin desteği ya da natto gibi yoğun besin kaynağında yüksek düzeyde bulunması durumunda belirlenebilmektedir. Besin tüketim kayıtlarından alınan menakinonların karşılaştırılabilecek bir biyogöstergesi olmadığı, bu nedenle de K vitamini düzeylerinin değerlendirilmesinde sorun oluşturduğu ifade edilmektedir (6). Diyetle alınan K vitamini düzeylerinin belirlenmesinde yaşanan zorluklar, K vitamini alımının değerlendirilmesi için yeni biyogöstergelere ihtiyacı artırmıştır. K vitamininin MGP karboksilasyonu üzerindeki etkisinin KAK ile ilişkili olması, MGP'nin de KAK göstergesi olabileceğini düşündürmüştür. Ancak, fosforile MGP (p-MGP), fosforile olmamış MGP (dp-MGP), karboksile MGP (c-MGP) ve karboksile olmamış MGP (ucMGP) gibi fosforilasyon ve karboksilasyon durumuna bağlı MGP'nin birden çok şeklinin olması

Tablo 2. K vitamini alımı ve koroner arter kalsifikasyonu ile ilgili yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar

Çalışma türü	Örneklem grubu	Diyette K vitamini alımı ölçüm yöntemi	K vitamini türevleri ve alım düzeyleri/müdahale	Sonuçlar	Kaynak
İç içe vaka kontrol çalışması	Toplam 113 postmenapozal kadın (60-69 yaş)	Besin tüketim sıklığı anketi	Vaka grubu FK alımı = 189,9±15,5 µg/g Kontrol grubu FK alımı = 243,6±15,3 µg/g	FK alımı düşük olan kadınlarda AAK görüldüğü belirlenmiştir.	Jie ve arkadaşları (1995)(27)
Kesitsel çalışma	4473 erkek ve kadın (≥55 yaş)	Besin tüketim sıklığı anketi	Cinsiyete göre FK alımı E= 257,1 ± 116,1 µg/g K= 244,3 ± 131,9 µg/g Cinsiyete göre MK alımı E= 30,8 ± 18,0 µg/g K= 27,0 ± 15,1 µg/g	FK alımı ile KAK arasında bir ilişki saptanmamıştır. MK alımı en yüksek olan grupta (>32,2µg/gün) AAK riskinin en düşük olduğu belirlenmiştir.	Gelejnse ve arkadaşları (2004)(21)
Kesitsel çalışma	807 askeri personel (39-45 yaş)	Blok diyet anketi	FK=115,2 ± 79,0 µg/g	FK alımı ile KAK arasında bir ilişki saptanmamıştır.	Villines ve arkadaşları (2005) (28)
Kesitsel çalışma	1689 kadın (49-70 yaş)	Besin tüketim sıklığı anketi	FK= 216,6 µg/g (GAK+) 210,7 µg/g (GAK-) MK= 26,9 µg/g (GAK+) 29,4 µg/g (GAK-)	FK ve MK alımı ile GAK arasında ilişki saptanmamıştır.	Maas ve arkadaşları (2007)(29)
Kesitsel çalışma	564 postmenapozal kadın (49-70 yaş)	Besin tüketim sıklığı anketi	FK= 217,0 ± 92,3 µg/g MK= 31,6 ± 12,3 µg/g	FK alımı ile KAK arasında bir ilişki saptanmamıştır. MK alımının KAK riskini düşürdüğü saptanmıştır.	Beulens ve arkadaşları (2009) (30)
Randomize kontrollü çalışma	181 kadın (50-60 yaş)	-	Grup 1: plasebo Grup 2: mineraller (500 mg kalsiyum, 10 mg çinko, 150 mg magnezyum) + 8 µg D ₃ vitamini Grup 3: mineraller (500 mg kalsiyum, 10 mg çinko, 150 mg magnezyum) + 8 µg D ₃ vitamini + 1 mg/g FK	D vitamini+ mineral + FK desteği verilen grupta, arteriyal işlevlerin geliştiği saptanmıştır. D vitamini + mineral desteği alan grup ile plasebo grubu arasında bir farklılık saptanmamıştır.	Braam ve arkadaşları (2004)(31)
Randomize kontrollü çalışma	388 yetişkin birey (60-80 yaş)	-	Grup 1: multivitamin (1,6 mg B ₁ , 1,8 mg B ₂ , 2,1 mg B ₆ , 3 µg B ₁₂ , 75 mg C vitamini, 12 mg E vitamini, 6 mg pantotenik asit, 20 mg B ₉ , 160 µg folat ve 30 µg biotin) Grup 2: multivitamin (1,6 mg B ₁ , 1,8 mg B ₂ , 2,1 mg B ₆ , 3 µg B ₁₂ , 75 mg C vitamini, 12 mg E vitamini, 6 mg pantotenik asit, 20 mg B ₉ , 160 µg folat ve 30 µg biotin) + 500 µg/g FK	FK desteği verilen grupta çalışma başlangıcı ve 3. yıl sonunda KAK gelişiminde herhangi bir farklılık belirlenmemiştir 3 yıl boyunca vitamin destek alımına uyumun yüksek olduğu grupta FK desteğinin KAK gelişimini azalttığı belirlenmiştir.	Shea ve arkadaşları (2009)(32)

E= Erkek, K=Kadın, FK= Filokinon, MK= Menakinon, KAK= Koroner Arter Kalsifikasyonu, AAK= Abdominal Arter Kalsifikasyonu, GAK= Göğüs Arter Kalsifikasyonu

nedeniyle araştırmacıları hangisini daha iyi bir gösterge olduğunu araştırmaya yöneltmiştir (34). Yapılan çalışmalarda, dolaşımda bulunan fosforile ve karboksile olmamış matriks Gla proteininin (dp-ucMGP), vasküler işlevlerde görevi bulunan K vitamini düzeyi için bir belirleyici olabileceği ifade edilmektedir (14,35,36). Ancak yapılan bütün çalışmalarda bu sonuca ulaşılmamıştır (37). Theuwissen ve arkadaşları (14), farklı yaş gruplarından 896 sağlıklı bireyde plazma dp-ucMGP düzeylerini değerlendirmiştir. Çocuklarda ortalama plazma dp-ucMGP düzeylerinin düşük olduğu (~200 pmol/L) belirlenmiştir. Yaş arttıkça plazma düzeylerinin de anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir. Kırk ve 70 yaş üstündeki bireylerde, genç yetişkin bireylere göre plazma düzeylerinde anlamlı bir artışın olduğu saptanmış, özellikle damar dizilimi ve dağılımı için 40 yaş üzerindeki bireylerde K vitamini desteğinin değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir. Heuvel ve arkadaşlarının (36) yaptığı çalışmada, 55 yaş üstü KVH'ı olmayan 577 birey ortalama 5.6 yıl boyunca izlenmiştir. Karıştırıcı etmenler ve D vitamini düzeyi uyarlandıktan sonra dolaşımda dp-ucMGP düzeyleri en yüksek olan grupta (>400 pmol/L) KVH riskinin 2.69 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (36). Dalmeijer ve arkadaşları (37) dolaşımdaki dp-ucMGP düzeyleri ile KAH riski arasında bir ilişki saptamamıştır. Dolaşımdaki MGP düzeyleri ile KVH arasındaki ilişkinin net olarak anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya gereksinme duyulmaktadır.

K vitamini ve Varfarin Kullanımı

Varfarin benzeri oral antikoagülan kullanımının koagülasyon faktörlerinin sentezini azaltarak, arteriyel tromboz riskini düşürdüğü bilinmektedir (38). Ancak, yapılan çalışmalarda varfarin kullanımını olan bireylerde vasküler kalsifikasyon riskinin arttığı bildirilmektedir (39-41). Bu durumun antikoagülan kullanımına bağlı vasküler düz kas hücrelerinde bulunan MGP'nin K vitamini bağımlı karboksilasyonunun azalması ve MGP inhibisyonu ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir. MGP'nin karboksillenmiş şekli kalsifikasyonu azaltıcı etki göstermektedir. MGP ve MGP'nin karboksillenmiş şeklinin azalmasına bağlı olarak damar duvarlarında

kalsiyum birikimi ve vasküler kalsifikasyon artar (35,42,43). Yapılan bir çalışmada, on yıl ve daha uzun süredir kumadin alan bireylerde plazma fosforile ve karboksile olmamış matriks Gla protein (dp-ucMGP) düzeyinin daha yüksek olduğu belirlenmiş, kumadin kullanan bireylerin vasküler kalsifikasyon riskinin 8.49 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (44). Varfarin türü ilaçların kullanıldığı durumlarda, K vitamini içeriğinden zengin olan besinlerin tüketilmemesinin KAK'ı arttırıcı bir başka etmen olabileceği bildirilmiştir (3,32). Aynı zamanda varfarin kullanmaya başlayan bireylerde belirlenmemiş K vitamini eksikliği var ise ilaç kullanımına bağlı olarak K vitamini yetersizliğinin ortaya çıkabileceği belirtilmektedir (45). Tüm bu nedenlere bağlı olarak varfarin türevi ilaç kullanmaya başlayacak olan bireylerin diyetle K vitamini alımlarının değerlendirilmesi, ilaç kullanan bireylerin ise K vitamini alımlarının düzenli takibi ve vasküler kalsifikasyon gelişim riski açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Son yapılan çalışmalarda pıhtılaşma faktörleri ve MGP'nin karboksilasyonu üzerinde etkili olan K vitamininin KVH ve KAK ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ancak K vitamininin diyetle alımının değerlendirildiği epidemiyolojik çalışmalarda K vitamini türevlerinin alım miktarı net olarak belirlenememiş ve KVH ile KAK üzerindeki etkisi tam olarak saptanamamıştır. Bu nedenle diyetle K vitamini alımlarının değerlendirilmesi için yeni biyogöstergelere ve bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya gereksinme duyulmaktadır. Aynı zamanda antikoagülan ilaç kullanımını olan bireylerde KAK gelişim riski açısından K vitamini alımlarının değerlendirilmesi önerilmektedir.

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Gröber U, Reichrath J, Holick MF, Kisters K. Vitamin K: an old vitamin in a new perspective. *Dermatoendocrinol* 2014;6:e968490.
2. Truong JT, Booth SL. Emerging issues in vitamin K research. *J Evid Based Complement Altern Med* 2011;16:73-79.

3. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, O'Keefe, JH. The health benefits of vitamin K. *Open Heart* 2015;2:e000300.
4. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008;100:530-547.
5. Dalmeijer GW, Van Der Schouw YT, Beulens JWJ. Chapter 14 - Vitamin K, Coronary Calcification and Risk of Cardiovascular Disease. In: Preedy VR, editor. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Cardiovascular Disease*. 1st ed. San Diego: Academic Press; 2013. p. 229-241.
6. Walther B, Karl JP, Booth SL, Boyaval P. Menaquinones, bacteria, and the food supply: the relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements. *Adv Nutr* 2013;4:463-473.
7. Booth SL, Lichtenstein AH, Dallal GE. Phylloquinone absorption from phylloquinone-fortified oil is greater than from a vegetable in younger and older men and women. *J Nutr* 2002;132:2609-2612.
8. Jones KS, Bluck LJ, Wang LY, Stephen AM, Prynne CJ, Coward WA. The effect of different meals on the absorption of stable isotope-labelled phylloquinone. *Br J Nutr* 2009;102:1195-1202.
9. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2001;30:298-307.
10. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Available at: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/ Accessed February 10, 2017.
11. Shea MK, Holden RM. Vitamin K status and vascular calcification: evidence from observational and clinical studies. *Adv Nutr* 2012;3:158-165.
12. 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;303:1610-1616.
13. Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi. Yenilenmiş 1. Baskı. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, 2015.
14. Theuwissen E, Magdeleyns E, Braam L, Teunissen K, Knapen M, Binnekamp I, et al. Vitamin K status in healthy volunteers. *Food Funct* 2014;5:229-234.
15. Vermeer C. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation - an overview. *Adv Food Nutr Res* 2012;56:5329-5335.
16. 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). *Arch Intern Med* 2008;168:1333-1339.
17. Dalmeijer GW, Van Der Schouw YT, Booth SL, De Jong PA, Beulens JW. Phylloquinone concentrations and the risk of vascular calcification in healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1587-1590.
18. Beulens JWJ, Booth SL, Van Den Heuvel EGHM, Stoeklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *Br J Nutr* 2013;110:1357-1368.
19. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH, Kwaijtaal 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1629-1633.
20. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost* 2007;98:120-125.
21. 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. *J Nutr* 2004;134:3100-3105.
22. Gast GCM, De Roos NM, Sluijs I, Bots ML, Beulens JWJ, Geleijnse JM, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:504-510.
23. Erkkilä AT, Booth SL, Hu FB, Jacques PF, Manson JE, Rexrode KM, et al. Phylloquinone intake as a marker for coronary heart disease risk but not stroke in women. *Eur J Clin Nutr* 2004;59:196-204.
24. Erkkilä AT, Booth SL, Hu FB, Jacques PF, Lichtenstein AH. Phylloquinone intake and risk of cardiovascular diseases in men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:58-62.
25. Rees K, Guraewal S, Wong YL, Majanbu DL, Mavrodaris A, Stranges S, et al. Is vitamin K consumption associated with cardio-metabolic disorders? A systematic review. *Maturitas* 2010;67:121-128.
26. 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. *J Am Diet Assoc* 2004;104:1410-1414.
27. Jie KSG, Bots ML, Vermeer C, Witteman JCM, Grobbee DE. Vitamin K intake and osteocalcin levels in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Atherosclerosis* 1995;116:117-123.
28. Villines TC, Hatzigeorgiou C, Feuerstein IM, O'Malley PG, Taylor AJ. Vitamin K1 intake and coronary calcification. *Coron Artery Dis* 2005;16:199-203.
29. Maas AH, Van Der Schouw YT, Beijerinck D, Deurenberg JJ, Willem PTM, Grobbee DE, et al. Vitamin K intake and calcifications in breast arteries. *Maturitas* 2007;56:273-279.
30. Beulens JWJ, Bots ML, Atsma F, Bartelink MLEL, Prokop M, Geleijnse JM, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis* 2009;203:489-493.
31. Braam L, Hoeks AP, Brouns F, Hamulyák K, Gerichhausen MJ, Vermeer C. 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.
32. Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcification in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1799-1807.
33. Shea MK, Booth SL, Miller ME, Burke GL, Chen H, Cushman M, et al. Association between circulating vitamin K1 and coronary calcium progression in community-dwelling adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2013;98:197-208.
34. Cranenburg EC, Koos R, Schurgers LJ, Magdeleyns EJ, Schoonbrood TH, Landewé RB, et al. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thromb Haemost* 2010;104:811.

35. Schurgers LJ, Cranenburg ECM, Vermeer C. Matrix Gla-protein: The calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008;100:593-603.
36. Heuvel EGHM, Van Schoor NM, Lips P, Magdeleyns EJP, Deeg DJH, Vermeer C, et al. Circulating uncarboxylated matrix Gla protein, a marker of vitamin K status, as a risk factor of cardiovascular disease. *Maturitas* 2014;77:137-141.
37. Dalmeijer GW, Van Der Schouw YT, Magdeleyns EJ, Vermeer C, Verschuren WMM, Boer JMA, et al. Circulating desphospho-uncarboxylated matrix γ -carboxyglutamate protein and the risk of coronary heart disease and stroke. *J Thromb Haemost* 2014;12:1028-1034.
38. Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Annu Rev Nutr* 2009;29:89-110.
39. Poterucha TJ, Goldhaber SZ. Warfarin and Vascular Calcification. *Am J Med* 2016;129:635.e631-635.e634.
40. Tantisattamo E, Han KH, O'Neill WC. Increased vascular calcification in patients receiving warfarin significance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:237-242.
41. Han KH, O'Neill WC. Increased peripheral arterial calcification in patients receiving warfarin. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002665.
42. Schurgers LJ, Aebert H, Vermeer C, Bültmann B, Janzen J. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? *Blood* 2004;104:3231-3232.
43. 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;29:172-177.
44. Rennenberg RJMW, Van Varik BJ, Schurgers LJ, Hamulyak K, Ten Cate H, Leiner T, et al. Chronic coumadin treatment is associated with increased extracoronary arterial calcification in humans. *Blood* 2010;115:5121-5123.
45. Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA, Schiffers PM, DeMey JG, Vermeer C. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood* 2007;109:2823-2831.