

COVID-19 I KARDIOVASKULARNO ZDRAVLJE

ULOGA VITAMINA K2

U SUPLEMENTACIJI VISOKIH DOZA VITAMINA D

Iako se suplementacija vitamina D i vitamina K2 ne može smatrati preventivom od COVID-19 ili lijekom za tu bolest, sve brojniji znanstveni dokazi pokazuju korelaciju između niskih razina vitamina D i vitamina K2 u serumu te ozbiljnijih ishoda bolesti

AUTORICE ČLANKA:

Zagorka Blaževska, mag.pharm, MBA, Vita Nova i
Mathilde Pinon, marketing manager, Kappa Bioscience

Uvod

Iako je COVID-19 respiratorna bolest, poznato je da izaziva i kardiovaskularne komplikacije. Podaci do sada provedenih kliničkih studija pokazuju da su podložnost oboljenju od COVID-19 bolesti i ishodi te infekcije u velikoj mjeri povezani s kardiovaskularnim bolestima (KVB), pa se postavlja pitanje mogu li mikronutrijenti, posebice vitamini D3 i K2, svojim kardiovaskularnim zaštitnim učincima pomoći i u liječenju te bolesti?

COVID-19 i kardiovaskularno zdravlje

Kod oboljelih od bolesti COVID-19 uočena je velika prevalencija već postojećih kardiovaskularnih bolesti, a ti komorbiditeti pove-

zani su s povećanom smrtnošću. S druge strane, čini se da COVID-19 i potiče razvoj kardiovaskularnih poremećaja, poput ozljede miokarda, aritmija, akutnog koronarnog sindroma (AKS) i venske tromboembolije.

Zabrinutost zbog kardiovaskularnih ishoda infekcije SARS-CoV-2 započela je u ranoj genezi pandemije. Rezultati istraživanja provedenog u Kini pokazali su da se kod 20% hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 razvila bolest srca¹ te da je kod 31% pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja došlo do tromboemboličnih događaja.² Znanstveni rad iz Njemačke izvijestio je da je 60% od 100 bolesnika nedavno oporavljenih od bolesti COVID-19 imalo upalu srčanog mišića.³

Suplementacija vitamina D i podrška imunitetu

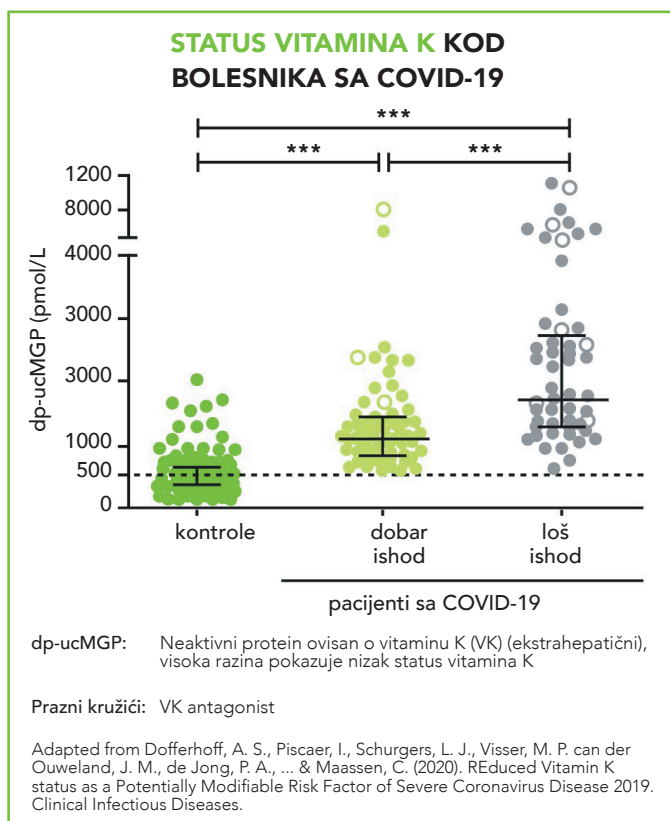
Prevladavanje nedostataka mikroelemenata u organizmu, moglo bi postati dijelom učinkovite strategije u borbi protiv bolesti COVID-19. Dokazi koji govore u prilog suplementaciji vitamina D već su sada uvjerljivi i brzo stječu pozornost zdravstvenih institucija i javnosti. Iako se suplementacija vitamina D i vitamina K2 ne može smatrati preventivom od COVID-19 ili lijekom za tu bolest, sve brojniji znanstveni dokazi pokazuju korelaciju između niskih razina vitamina D i vitamina K2 u serumu te ozbiljnijih ishoda bolesti.

Vitamin D poznat je po višestrukim učincima na zdravlje, uključujući i utjecaje na kardiovaskularni i imunološki sustav. Sve se više istražuje i uloga koju ima u potpori imunološkom odgovoru na COVID-19. Nekoliko je meta-analiza već dokazalo korisno djelovanje vitamina D protiv infekcija dišnih puteva - niske razine tog vitamina povezane su s većim rizikom od infekcije i težih simptoma. Slični nalazi objavljeni su i u vezi s povezanošću niske razine vitamina D i većeg rizika od infekcije SARS-CoV-2 virusom.^{8,9,10,11,12,13}

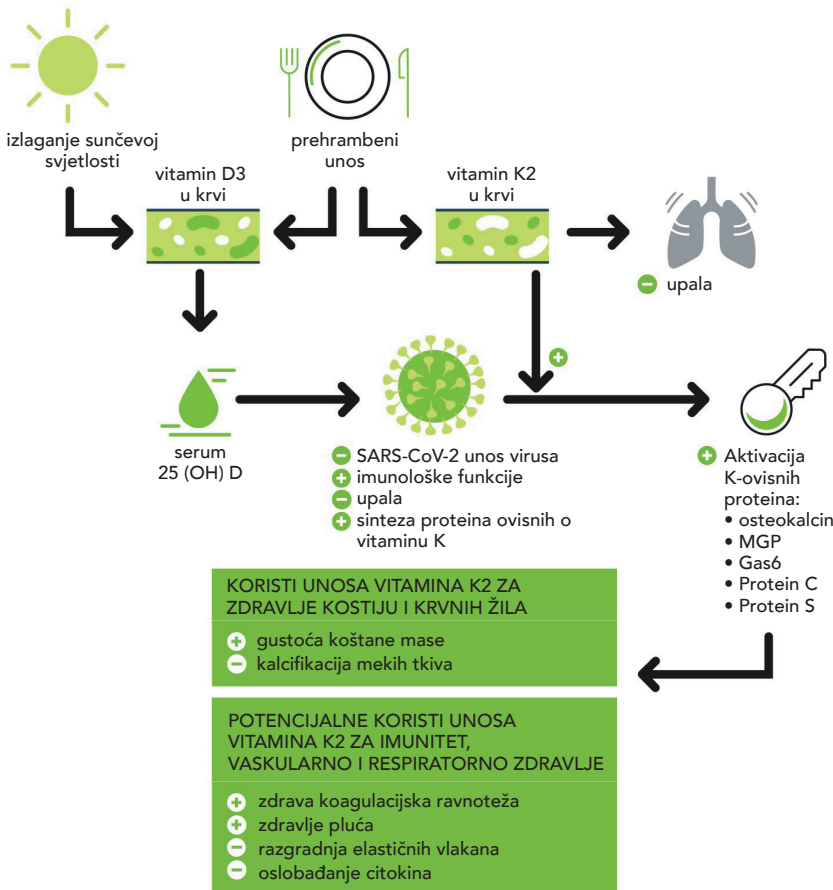
Pitanja u vezi s učinkovitom dozom i dalje su otvorena. Budući da je vitamin D toliko važan za normalno funkcioniranje ljudskog metabolizma, dnevne potrebe tijekom infekcije mogle bi biti puno veće. Predložene doze vitamina D za potporu imunološkom sustavu obično su iznad preporuka EFSA-e i FDA od 600 I.J., za koje znanstvenici kažu da ne vode računa o imunološkom sustavu.

Neke studije navode da bi zdravim ljudima za održavanje dobrog zdravstvenog statusa bile potrebne doze od 4.000-5.000 I.J. vitamina D na dan. Druge studije navode da bi se doze trebale udvostručiti na 10.000 I.J. na dan tijekom nekoliko tjedana, da bi se brzo povisila razina vitamina D.¹⁴ Od svibnja 2020. Francuska nacionalna medicinska akademija osobama mlađim od 60 godina, čim im se potvrdi dijagnoza COVID-19, preporučuje suplementaciju vitamina D od 800-1.000 I.J. na dan.

Za osobe starije od 60 godina kod kojih je dijagnosticiran nedo-



VITAMINI D I K2 - SAVRŠENI PAR



no funkcioniranje ljudskog tijela, ako on nije pravilno reguliran može imati i štetne učinke, pa npr. taloženje kalcija u krvnim žilama ili na elastičnim vlaknima u plućima dovodi do njihovog oštećenja.^{16,17,18,19}

Vitamin K2

U takvim stanjima dolazi do izražaja uloga vitamina K2. Naime, proteini koji vežu kalcij i sudjeluju u sprječavanju kalcifikacije mekih tkiva ovise o K2, pa bez njegovog odgovarajućeg unosa ostaju neaktivni.^{20,21,22,23}

Ti proteini u kostima ugrađuju kalcij u koštani matriks, a u mekim tkivima poput krvnih žila ili pluća sprječavaju taloženje kalcija, razgradnju elastičnih vlakana, trombozu i upale.

Nedavna ispitivanja koja su pratila razinu K2 u serumu kod hospitaliziranih bolesnika sa COVID-19 bolešću, otkrila je da su pacijenti s lošim ishodom te bolesti imali najniže razine vitamina K2.²⁴ Za usporedbu, kod osoba negativnih na infekciju SARS-CoV-2 uočena je odgovarajuća razina vitamina K2.

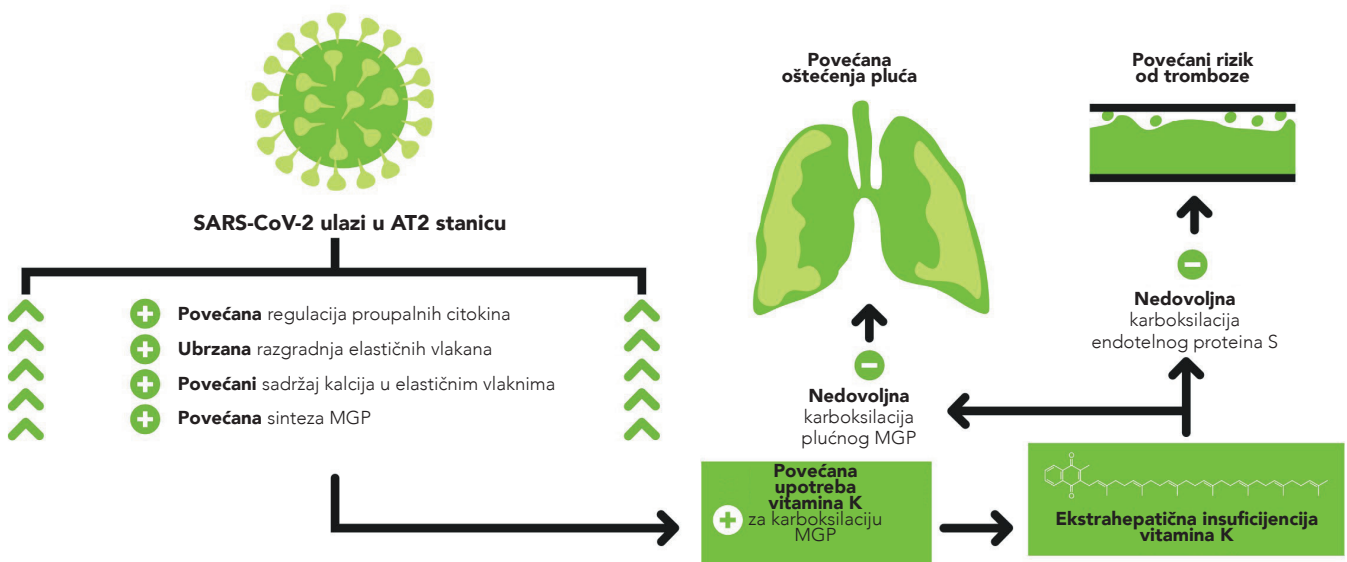
“Iako su potrebna dodatna istraživanja, nedostatak vitamina K2 mogao bi biti veza koja nedostaje između oštećenja pluća i tromboze kod COVID-19 bolesti. S obzirom na to da je vitamin K2 važan za regulaciju zdravlja pluća i zgrušavanja krvi, njegov nedostatak tijekom COVID-19 bolesti može pogoršati oba problema”, navodi dr. Rob Janssen, istraživač u bolnici Canisius Wilhelmina, Nizozemska.

statak vitamina D, doza od 50.000-100.000 I.J. mogla bi “pomoći u ograničavanju respiratornih komplikacija”. Značajno je da se primjena vitamina D preporučuje da bi se “izbjegao citokinski upalni odgovor” - nasilni upalni odgovor imunološkog sustava, štetan i često fatalan.

Unos vitamina D općenito se smatra sigurnim, no njegove visoke doze mogu izazvati kratkotrajnu hiperkalcemiju, privremeni porast razine kalcija u serumu.¹⁵ Iako je kalcij presudan za normal-

Slijedom toga, dr. Janssen i njegov tim objavili su rad da bi objasnili potencijalne mehanizme djelovanja vitamina K2.¹⁵ Janssen sugerira nedostatak vitamina K2 kao vezu između tromboze i oštećenja pluća, dva od najozbiljnijih ishoda COVID-19 bolesti. Pregled objavljen u *British Journal of Nutrition* također naglašava kritičnu vezu između vitamina D3 i vitamina K2. Primjena vitamina D, što je postalo dio nekih protokola kliničkog liječenja bolesti COVID-19, može izazvati hiperkalcemiju, a to bi moglo dovesti do ubrzane kal-

PREDLOŽENI POSTUPNI KORACI KOJI POVEZUJU UPALU PLUĆA IZAZVANU SARS-COV-2 S NEDOSTATKOM VITAMINA K, PLUĆNIM OŠTEĆENJEM I TROMBOGENOŠĆU



Adapted from Janssen, R., Visser, M. P., Dofferhoff, A. S., Vermeer, C., Janssens, W., & Walk, J. Vitamin K metabolism as the potential missing link between lung damage and thromboembolism in Covid-19. *British Journal of Nutrition*, 1-25.

Kappa Bioscience AS pionir je u razvoju i proizvodnji biološki aktivnog vitamina K2 MK-7 pod imenom K2VITAL®. Inovacija sinteze MK-7, u kombinaciji s drugim Kappa inovacijama, kao što je patentirani postupak mikrokapsulacije K2VITAL® DELTA koji osigurava K2 stabilnost u mineralnim formulacijama, potvrda su inovativnosti i kvalitete K2VITAL® brenda.

 www.kappabio.com

 mpi@kappabio.com



Vita Nova je službeni zastupnik renomiranih europskih proizvođača najkvalitetnijih sirovina za farmaceutsku i prehrambenu industriju, s posebnim fokusom na sirovine za dodatke prehrani. U ponudi su minerali i mineralne soli, vitamini i vitaminske mješavine, biljni ekstrakti, emulgatori i stabilizatori, proizvedeni najnovijim tehnologijama. Vita Nova svojim kupcima nudi i suradnju u području razvoja novih proizvoda te znanja o primjeni sirovina u proizvodnim procesima.

 www.vitanova.com.mk

 www.linkedin.com/company/2966991/

cifikacije i razgradnje elastičnih vlakana. "Primjena vitamina D u stanju nedostatka vitamina K2 može na taj način ugroziti zdravlje i dišnog i kardiovaskularnog sustava", napominje dr. Janssen.

Kod bolesnika zaraženih SARS-CoV-2 virusom, nizak status vitamina K2 može još više utjecati na patogenezu bolesti. Neki proteini ovisni o vitaminu K2 imaju ključnu ulogu u zaštiti kardiovaskularnog zdravlja. U nedostatku dovoljnih količina vitamina K2, matriksni GLA protein (MGP) nije u stanju spriječiti kalcifikaciju, što može rezultirati degradacijom elastičnih vlakana i oštećenjima u plućima, te ukrućenjem krvnih žila. Vaskularna kalcifikacija ograničava sposobnost cirkulacije krvi bogate kisikom i važan je čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Slično tome i protein S koji ima ključnu ulogu u prevenciji tromboze, za svoju aktivaciju zahtijeva K2. Niske razine vitamina K2 mogu stoga pogoršati koagulopatiju i nastanak tromboze, uočenih kod bolesnika sa COVID-19.

Pokazalo se da i vitamin K2, poput vitamina D, djeluje protuupalno, smanjujući regulaciju nekoliko metaboličkih puteva koji sudjeluju u upali i oslobađanju citokina.^{25,26}

Zaključak

Dodavanje visokih doza vitamina D, što sve više istražuju i preporučuju liječnici i zdravstvene vlasti, može imati i negativnu stranu. Uzimajući u obzir znanstvene činjenice, čini se razboritim preporučiti kombiniranje dodatka prehrani vitamina D s vitaminom K2.

Literatura

- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., ... & Huang, H. (2020). Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, 5(7):802-810.
- Klok, F. A., Kruij, M. J. H. A., Van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K. M., ... & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosisresearch*, 191: 145-147.
- Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C.,

Hoffmann, J., ... & Vehreschild, M. (2020). Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*.

- Bergman, P., Lindh, Å. U., Björkhem-Bergman, L., & Lindh, J. D. (2013). Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS one*, 8(6), e65835.
- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., ... & Goodall, E. C. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *bmj*, 356:i6583
- Pham, H., Rahman, A., Majidi, A., Waterhouse, M., & Neale, R. E. (2019). Acute respiratory tract infection and 25-hydroxyvitamin D concentration: a systematic review and meta-analysis. *International journal of environmental research and public health*, 16(17), 3020.
- Zhou, Y. F., Luo, B. A., & Qin, L. L. (2019). The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine*, 98(38).
- D'Avolio, A., Avataneo, V., Manca, A., Cusato, J., De Nicolò, A., Lucchini, R., ... & Cantù, M. (2020). 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*, 12(5), 1359.
- Ilie, P. C., Stefanescu, S., & Smith, L. (2020). The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research*, 1-4.
- Kaufman, H. W., Niles, J. K., Kroll, M. H., Bi, C., & Holick, M. F. (2020). SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*, 15(9), e0239252.
- Meltzer, D. O., Best, T. J., Zhang, H., Vokes, T., Arora, V., & Solway, J. (2020). Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA network open*, 3(9), e2019722-e2019722.
- Panagiotou, G., Tee, S. A., Ihsan, Y., Athar, W., Marchitelli, G., Kelly, D., ... & Burns, G. (2020). Low serum 25 hydroxyvitamin D (25 [OH] D) levels in patients hospitalized with COVID 19 are associated with greater disease severity. *Clinical endocrinology*, 93(4), 508-511.
- Radujkovic, A., Hippchen, T., Tiwari-Heckler, S., Dreher, S., Boxberger, M., & Merle, U. (2020). Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*, 12(9), 2757.
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12(4), 988.
- Janssen, R., Visser, M. P., Dofferhoff, A. S., Vermeer, C., Janssens, W., & Walk, J. (2020). Vitamin K metabolism as the potential missing link between lung damage and thromboembolism in Covid-19. *British Journal of Nutrition*, 1-25.
- Lutsey, P. L., & Michos, E. D. (2013). Vitamin D, calcium, and atherosclerotic risk: evidence from serum levels and supplementation studies. *Current atherosclerosis reports*, 15(1), 293.
- Maresz, K. (2015). Proper calcium use: vitamin K2 as a promoter of bone and cardiovascular health. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 14(1), 34.
- Sung, K. C., Chang, Y., Ryu, S., & Chung, H. (2020). Hc diseases in both men and women, but an increased risk for coronary artery calcification in Korean men. *Cardiovascular diabetology*, 15(1), 112.
- Wang, J., Zhou, J. J., Robertson, G. R., & Lee, V. W. (2018). Vitamin D in vascular calcification: a double-edged sword?. *Nutrients*, 10(5), 652.
- Van Ballegooijen, A. J., Pilz, S., Tomaschitz, A., Gröbler, M. R., & Verheyen, N. (2017). The synergistic interplay between vitamins D and K for bone and cardiovascular health: a narrative review. *International journal of endocrinology*, 2017.
- Koshihara, Y., & Hoshi, K. (1997). Vitamin K2 enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12(3), 431-438.
- Ushiroyama, T., Ikeda, A., & Ueki, M. (2002). Effect of continuous combined therapy with vitamin K2 and vitamin D3 on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas*, 41(3), 211-221.
- Van Ballegooijen, A. J., & Beulens, J. W. (2017). The role of vitamin K status in cardiovascular health: evidence from observational and clinical studies. *Current nutrition reports*, 6(3), 197-205.
- Dofferhoff, A. S., Piscaer, I., Schurgers, L. J., Visser, M. P., van den Ouweland, J. M., de Jong, P. A., ... & Maassen, C. (2020). Reduced vitamin K status as a potentially modifiable risk factor of severe COVID-19. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*.
- Pan, M. H., Maresz, K., Lee, P. S., Wu, J. C., Ho, C. T., Popko, J., ... & Badmaev, V. (2016). Inhibition of TNF- α , IL-1 α , and IL-1 β by pretreatment of human monocyte-derived macrophages with menaquinone-7 and cell activation with TLR agonists in vitro. *Journal of medicinal food*, 19(7), 663-669.
- Xia, J., Matsuhashi, S., Hamajima, H., Iwano, S., Takahashi, H., Eguchi, Y., ... & Ozaki, I. (2012). The role of PKC isoforms in the inhibition of NF- κ B activation by vitamin K2 in human hepatocellular carcinoma cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(12), 1668-1675.