



VITAMINA MK7-2

Ampola de 1mg e 3mg – 2ml USO: IM



PINEDA
Laboratório de Injetáveis
Grupo HERVAS

Caminho da Longevidade

Indicações

- Na saúde cardiovascular : redução de ateromas
- Na saúde óssea: redução e prevenção da osteoporose
- Prevenção do Câncer
- Na saúde orgânica: potencializa a imunidade

PRINCIPAIS PROPRIEDADES DA VITAMINA MK7-2:

- Potente antiinflamatório
- Possui atividade anti aromatase
- Ativa a osteocalcina
- Fortalece a estrutura óssea, reduzindo e prevenindo a osteoporose
- Manutenção da integridade das paredes dos vasos sanguíneos
- Reduz ateromas e melhora sistema circulatório reduzindo o risco de doenças cardiovasculares
- Co-fator de inúmeras vias bioquímicas na ativação e aceleração de processos orgânicos
- Ação na manutenção de funções orgânicas adequadas de proteínas vitais dependentes da Vit K para sua ativação
- Atividade anti-tumoral
- Potencializa a imunidade
- Melhora função mitocondrial
- Modulação da Síndrome Metabólica: diabetes tipo 1 e 2 e modulação da obesidade
- Prevenção e tratamento de doenças auto-imune e neurodegenerativas como:
- Alzheimer, Artrite Reumatóide, Artrose, Parkinson, Doenças Periodontais e Nefropatias

PROPRIEDADES

A vitamina K natural consiste em phyloquinone (Vitamina K1) e as menaquinonas MK-4. A vitamina K1 acumula-se predominantemente no fígado e é importante para a ativação de Fatores de coagulação, enquanto a vitamina K2, com uma distribuição mais generalizada nos tecidos, é mais especificamente envolvida no processo bioquímico de carboxilação; consequentemente, exerce um papel importante no processo de calcificação. A vitamina K2 ou menaquinona é um dos três tipos de vitamina K. A Vitamina K2 pode revelar-se uma ferramenta fantástica na prevenção e tratamento de Doenças Cardiovasculares (DCV).

A vitamina K2 é produzida no corpo humano por bactérias benéficas que colonizam o intestino. No entanto, a absorção intestinal é mínima, contribuindo pouco para as necessidades do corpo de vitamina K, especialmente para os ossos e artérias. O problema é que as bactérias produtoras de vitamina K2 se colonizam na parte mais baixa do intestino humano, onde os sais biliares, necessários para absorver os nutrientes não estão presentes. Portanto, a necessidade diária de vitamina K2 tem de ser complementada com fontes alimentares, no entanto, é necessário um consumo extremamente elevado destes alimentos, a fim de se obter uma quantidade suficiente de vitamina K2.

Deficiência Fisiológica: A síntese da Vitamina K2 se realiza pela microbiota intestinal. A síntese por microorganismos simbiotes (bactérias intestinais) geralmente não é suficiente para manter níveis saudáveis de K2: O Stress reduz a atividade metabólica da flora intestinal e consequentemente diminui a absorção da Vitamina K2. A má alimentação afeta a ingestão de precursores da K2 – disbiose.

A Vitamina MK-7 (vitamina K2) é a forma superior de vitamina K. Todas as vitaminas K são semelhantes em estrutura, mas diferem no comprimento da "cadeia lateral". Quanto maior a cadeia lateral, melhor o efeito e eficiência. Por conseguinte, as menaquinonas de cadeia longa (especialmente MK-7) são as mais desejáveis e, como são quase completamente absorvidas, o corpo requer doses pequenas e permanecem na circulação durante muito tempo. Portanto, a vitamina K2 também está disponível para os tecidos extra hepáticos: ossos, artérias e tecidos moles.

A Vitamina K2 auxilia também na longevidade por aumentar a atividade da telomerase. Existem três formas de vitaminas K presentes em suplementos dietéticos: vitamina K1 sintética, sintética menaquinona-4 (MK-4) e naturais de vitamina K2 como menaquinona-7 (MK-7). Estudos demonstram que a vitamina K2 MK-7 é muito mais eficaz em relação à vitamina K1 e MK-4 principalmente devido à biodisponibilidade maior (bem absorvida) e bioatividade (tempo de meia-vida).

Estudos observacionais demonstraram que a ingestão dietética de vitamina K2 reduz o risco de doença vascular. A segunda vitamina que exerce funções múltiplas, incluindo um papel no processo de calcificação é a vitamina D3. Os níveis de ateroma (cálcio e gordura armazenados nas artérias)

são um indicador de saúde cardiovascular e também as chances de sobrevivência após sofrerem um evento cardíaco. Níveis elevados de calcificação dão uma "idade" artificialmente alta e os níveis baixos dão um nível correspondentemente baixo de "idade" - os níveis de cálcio em sua vasculatura podem efetivamente alterar sua idade biológica, potencialmente reduzindo-a em até 10 anos. O fator mais importante que determina a calcificação nas artérias é chamado de Proteína Matriz Gla (MGP). A MGP se liga ao cálcio fluando em torno do nosso sistema, impedindo-o de formar placas. Para desempenhar esta função vital esta Proteína Matriz Gla (MGP) é ativada por uma enzima chamada gamma-glutamil carboxilase, e esta enzima é dependente de vitamina K2 para fazer o seu trabalho. Assim, a ativação de MGP requer vitamina K2.

Portanto, a falta de vitamina K2 significa que a ativação de MGP normal não pode ocorrer. Inúmeros trabalhos científicos demonstram que altos níveis desta forma de proteína MGP no sangue prevêm um maior risco de doença cardiovascular e mortalidade. Estes estudos realçam a necessidade de bons níveis de vitamina K2 na prevenção e tratamento do desenvolvimento de DCV. A Vitamina K2 no ateroma ativa a matriz GLA estimulando a retirada do cálcio e gordura do ateroma, liberando para a corrente sanguínea reduzindo este ateroma e levando o cálcio para seu local de ação "osso".

Westenfeld et al demonstraram em 2012 que os níveis de calcificação arterial diminuíram acentuadamente pela suplementação diária de vitamina K2. Um estudo realizado por Braam et al (2014 - em publicação) mostrou benefícios significativos para os indivíduos que tomavam um suplemento diário de vitamina K7-2 chamado MenaQ7 (180 µg / dia). Eles apresentaram fluxo sanguíneo melhorado em comparação com o grupo placebo, que sofreu idade stiffening arterial relacionada.

Verificou-se que uma ingestão significativa de vitamina K2 (não vitamina K1) tem um forte efeito protetor na saúde do coração.

Gelejinse et al (2004) mostraram que o consumo diário de mais de 32µg de vitamina K7-2 na dieta reduz o risco de calcificação arterial e morte por DCV em até 50%.

Gast et al (2009) demonstraram que, para cada 10µg de vitamina K2 ingerida, há uma redução do risco de doença coronariana em 9%.

Considerando as patologias, evidenciamos que suplementar com a vitamina K2 por mais tempo pode resultar em uma inibição mais efetiva do processo de redução de calcificação arterial. A deficiência de proteína MGP carboxilada pode contribuir substancialmente ao desenvolvimento e progressão de calcificação arterial. Áreas de calcificação no tecido vascular estão associadas à acumulação de 2 espécies MGP, que também precede o desenvolvimento de Calcificação evidente em crianças em diálise.

ESTUDOS CLÍNICOS E MECANISMOS DE AÇÃO

Mecanismos de Ação da Vitamina K7-2 no sistema Cardiovascular: A vitamina K2 diminui a carboxilação de proteína MGP na parede vascular, retardando a progressão de aterosclerose. O fator mais importante que determina a calcificação nas artérias é chamado de Proteína Matriz Gla (MGP). A MGP se liga ao cálcio fluando em torno do nosso sistema, impedindo-o de formar placas. Para desempenhar esta função vital esta Proteína Matriz Gla (MGP) é ativada por uma enzima chamada gamma-glutamil carboxilase, e esta enzima é dependente de vitamina K2 para fazer o seu trabalho. Assim, a ativação de MGP requer vitamina K2. Portanto, a falta de vitamina K2 significa que a ativação de MGP normal não pode ocorrer. Inúmeros trabalhos científicos demonstram que altos níveis desta forma de proteína MGP no sangue prevêm um maior risco de doença cardiovascular e mortalidade.

Mecanismos de Ação da Vitamina K7-2 na redução da osteoporose: A Vitamina K1 está relacionada ao processo de coagulação II (protrombina), VII, IX, e X, proteína C e proteína S.

A vitamina K2 tem sua atividade relacionada a carboxilação gama, modificando um determinado número de Proteínas, como osteocalcina, uma proteína óssea contendo Ácido gamma-carboxiglutâmico, descoberto em 1975. A Gamma-carboxilação do ácido glutâmico na atividade da osteocalcina é dependente da vitamina K2 e envolve a conversão de resíduos de ácido glutâmico (Glu) para gama-carboxiglutâmico, resíduos de ácido (Gla).

Uma série de ligações de cálcio, tais como calbindina e osteocalcina, contêm Gama-carboxiglutamato. Estas proteínas estão envolvidas com captação de cálcio e mineralização óssea.

Ao contrário das proteínas de coagulação sanguínea, que tem níveis muito mais baixos de vitamina K para gama carboxilação completa, níveis mais elevados de vitamina K2 são essenciais para a gama-carboxilação total de osteocalcina. Um nível elevado de ácido glutâmico no soro, é indicativo de deficiência de vitamina K2 e é associado com diminuição da densidade mineral óssea do quadril (DMO) e aumento risco de fratura em mulheres idosas saudáveis. A incidência de osteoporose é alta na pós-menopausa. Vários ensaios científicos demonstraram que a Vitamina K7-2 induz reduções significativas na perda óssea em mulheres osteoporóticas pós-menopáusicas.

Em um destes ensaios clínicos controlado, 172 mulheres osteoporóticas / osteopênicas (DMO <0,98 g / cm²), em pesquisa duplo-cego, escolhidas aleatoriamente, receberam vitamina K2 (45 mcg) e 1-alfa-hidroxicolecalciferol (Vitamina D3 1mg/dia – equivalente a 4.000UI) dia, ou placebo durante 24 meses. A terapia combinada teve sua avaliação em 18 a 24 meses muito positiva ; a DMO foi significativamente maior no grupo que ingeriu vitamina k2 em comparação com o grupo de controle, demonstrando que uma combinação de vitaminas K2 e D3 provou ser mais protetor do que qualquer suplemento sozinho.

Um estudo longitudinal de 17 pós-menopáusicas, utilizando via oral a vitamina K2 (45 mcg / dia) durante um ano resultou em diminuição da osteoporose na na coluna vertebral.

Relação do usos concomitante de Vitamina K7-2 e Bisfosfonatos:

Um número de bisfosfonatos (por exemplo, Etidronato, Alendronato e risedronato) são utilizados no tratamento de osteoporose. Estes fármacos, embora parcialmente eficazes, podem ser melhor aproveitados com a ingestão concomitante da vitamina K2.

Um estudo randomizado, aberto, em 98 mulheres pós-menopáusicas, osteoporóticas, determinou adiminuição da taxa de fraturas(2/23).

Utilização de Vitamina K7-2 e Bisfosfonatos: Pesquisas relatam que a associação de Vitamina K2 (45 mcg / dia) em combinação com etidronato estimula o crescimento ósseo cortical pela indução de apoptose de osteoclastos. Em um estudo de 2004, a influência Da K2 na formação óssea trabecular e cortical demonstrou não interferir com bifosfonatos e a apoptose dos osteoclastos. Os autores concluíram que a combinação de vitamina K2 e bisfosfonatos poderia produzir um efeito aditivo na prevenção da osteoporose.

Vitamina K7-2 e prevenção do Câncer: Tanto estudos in vitro como in vivo demonstraram que a vitamina K2 exibe efeitos anticancerígenos. Um número de linhagens celulares foram pesquisadas (incluindo células de fígado, cólon, Leucemia, pulmão, estômago, nasofaringe, mama e epidermóide oral). Verificou-se que a vitamina K7-2 tinha um valor ID50 de 0,8-2 mM, fator inibitório que é muito superior aos níveis inibitórios de vitamina K3 (18-45 µM).

Tipos de células cancerosas, como a HOS TE85 humano Osteosarcoma e MC3T3-E1 e base celular osteoblástica foram cultivadas durante três meses, contendo várias concentrações de K2. A proliferação de células HOS foi suprimida pela vitamina K2 de uma forma dependente da dose em até 56 % .

Interações medicamentosas: Alta ingestão dietética ou suplementar de vitamina K2 pode inibir o efeito anticoagulante dos antagonistas da vitamina K (Por exemplo, varfarina). Não é recomendado o uso concomitante com varfarina ou outros anticoagulantes. A ação de vitaminas em geral e também da vitamina k2 é diminuída com o uso de drogas como a colestiramina, orlistat e laxantes.

Sugestões de Protocolo

Atenção! Vitamina mk7-2 é uma substância de característica oleosa. Aplicações somente IM. Não associar á ativos de característica aquosa

Ao termos o olhar para a fisiopatologia das doenças degenerativas e psiquiátricas, nos deparamos com a presença comum em todas elas do stress oxidativo e inflamação crônica. Baseado na prevenção e ou modulação destes processos inflamatórios nos deparamos com a necessidade iminente de:

Desintoxicar, Anti Oxidar, Modular a bioquímica Celular e realinhar as condições nutricionais do paciente.

No que tange a modulação da Bioquímica Celular, torna-se imprescindível fazer uso da **tríade Vitamina D3/A, Vitamina K2 e Ubiquinol**, e em parte dos casos, também a **Melatonina**. Juntos, potencializam suas ações de controle dos genes, imunidade e na redução das citocinas inflamatórias.

A Vitamina D3 ainda diminui a entrada de Cálcio nos receptores glutamatérgicos e impede que o excesso de cálcio intraneuronal provoque stress oxidativo mitocondrial.

A Melatonina, entre tantas outras funções importantes, possui potente ação anti inflamatória.

PROTEÇÃO CARDIOVASCULAR, SAÚDE ORGÂNICA, SAÚDE ÓSSEA E DEFICIÊNCIAS FISIOLÓGICAS

Uso: IM

Vitamina mk7-2 1mg..... 1 amp 2ml

Aplicação: IM 1x/semana

OU

Vitamina mk7-2 3mg.....1 amp 2ml

Aplicação: IM 1x a cada 15 dias ou 30 dias

FRATURAS / OSTEOPOROSE AVANÇADA

Uso: IM

Vitamina mk7-2 3mg..... 1 amp 2ml

Vitamina D3/A 600.000UI-60.000UI 1 amp 1ml

Aplicação: IM quinzenal por 45 dias a 60 dias

Após 60 dias, aplicações mensais Vitamina mk7-2 3mg 1 amp

Após 60 dias, aplicações bimestrais de Vit D3/A 1 amp

*Aplicação de Vit D inicial com avaliação de exames laboratoriais.

OBSTRUÇÃO POR PLACAS DE ATEROMAS – INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, PROCESSOS INFLAMATÓRIOS CRÔNICOS

Uso: IM

Vitamina mk7-2 3mg..... 1 amp 2ml

Vitamina D3/a 600.000UI/60.000UI 1 amp 1ml

Aplicação: IM quinzenal por 45 dias a 60 dias

Após 60 dias, aplicações mensais Vitamina mk7-2 3mg 1 amp.

Após 60 dias, aplicações bimestrais de Vit D3/A 1 amp

*Aplicação de Vit D inicial com avaliação de exames laboratoriais.

Ubiquinol 40mg..... 1 amp 1ml

Aplicação: IM 1x/semana

Referências Bibliográficas:

1. Doherty TM et al. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:11201-11206.
2. Rosenhek R et al. Predictor of outcome in severe asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343:611-617.
3. Shaw LJ, Raggi P, Berman DS, Callister TQ. Coronary artery calcium as a measure of biologic age. *Atherosclerosis* 2006; 188(1):112-119.
4. Spronk HM et al. Matrix Gla protein accumulates at the border of regions of calcification and normal tissue in the media of the arterial vessel wall. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001; 289(2):485-90.
5. Schurgers LJ, Cranenburg EC, Vermeer C. Matrix Gla-protein: The calcification inhibitor in need of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008; 100: 593-603.
6. Schurgers LJ et al. Role of vitamin K and vitamin K dependent proteins in vascular calcification. *Z Kardiol* 2001 90: Suppl 3, iii/57 –iii/63.
7. Schlieper G et al. Circulating Nonphosphorylated Carboxylated Matrix Gla Protein Predicts Survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. Feb 2011; 22(2): 387–395.
8. Seyama Y, Horiuchi M, Hayashi M, Kanke Y. Effect of vitamin K2 on experimental calcinosis induced by vitamin D2 in rat soft tissue. *Int J Vitam Nutr Res*. 1996; 66(1):36-8.
9. Westenfeld R et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2012 Feb; 59(2):186-95.
10. Rees K et al. Is vitamin K consumption associated with cardio-metabolic disorders? A systematic review. *Maturitas*. 2010 Oct; 67(2):121-8.
11. Geleijnse JM et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr*. 2004; 134(11):3100-5.
12. Gast GC et al. A high menaquinone intake reduces. Shroff RC, McNair R, Figg N, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation*. 2008; 118: 1748-1757.
13. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 45-49.
14. Price PA, Roublick AM, Williamson MK. Artery calcification in uremic rats is increased by a low protein diet and prevented by treatment with ibandronate. *Kidney Int*. 2006; 70: 1577-1583.
15. Parker BD, Bauer DC, Ensrud KE, Ix JH. Association of osteocalcin and abdominal aortic calcification in older women: the study of osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int*. 2010; 86: 185-191.
16. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*. 1998; 12: 1260-1268.
17. Katsuyama H, Otsuki T, Tomita M, et al. Menaquinone-7 regulates the expression of osteocalcin, OPG, RANKL and RANK in osteoblastic MC3T3E1 cells. *Int J Mol Med*. 2005; 15: 231-236.
18. Sasaki N, Kusano E, Takahashi H, et al. Vitamin K2 inhibits glucocorticoid-induced bone loss partly by preventing the reduction of osteoprotegerin (OPG). *J Bone Miner Metab*. 2005; 23: 41-47.
19. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK. Osteoprotegerin inhibits artery calcification induced by warfarin and by vitamin D. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 1610-1616.
20. Bitensky L, Hart JP, Catterall A, et al. Circulating vitamin K levels in patients with fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1988; 70:663-664.
21. Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulation/fibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41:211-221.
22. Hauschka PV, Lian JB, Gallop PM. Direct identification of the calcium-binding amino acid, gamma-carboxyglutamate, in mineralized tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1975; 72:3925-3929.
23. Hara K, Akiyama Y, Nakamura T, et al. The inhibitory effect of vitamin K2 (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. *Bone* 1995; 16:179-184.
24. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998; 128:785-788. 2000; 72:1523-1528.
25. Bitensky L, Hart JP, Catterall A, et al. Circulating vitamin K levels in patients with fractures. *J Bone Joint Surg Br* 1988; 70:663-664.
26. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Combined treatment with vitamin K2 and bisphosphonate in postmenopausal women with osteoporosis. *Yonsei Med J* 2003; 44:751-756.
27. Hiruma Y, Nakahama K, Fujita H, Morita I. Vitamin K2 and geranylgeraniol, its side chain component, inhibit osteoclast formation in a different manner. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314:24-30.
28. Ronden JE, Groenen-van Dooren MM, Hornstra G, Vermeer C. Modulation of arterial thrombosis tendency in rats by vitamin K and its side chains. *Atherosclerosis* 1997; 132:61-67.
29. Ronden JE, Groenen-van Dooren MM, Hornstra G, Vermeer C. Modulation of arterial thrombosis tendency in rats by vitamin K and its side chains. *Atherosclerosis* 1997; 132:61-67.
30. *Alternative Medicine Review Volume 14, Number 3 2009.*
31. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MH, van der Meer IM, Hofman A, Witteman JC: Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 2004, 134(11):3100-3105.
32. Kaneki M, Hodges SJ, Hosoi T, Fujiwara S, Lyons A, Crean SJ, Ishida N, Nakagawa M, Takechi M, Sano Y et al: Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif) 2001, 17(4):315-321.
33. Binkley NC, Krueger DC, Engelke JA, et al. Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under-gamma-carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. *Am J Clin Nutr*.
34. Ju anola-Falgarona, M., Salas-Salvadó, J., Estruch, R., Portillo, M.P., et al. Association between dietary phyloquinone intake and peripheral metabolic risk markers related to insulin resistance and diabetes in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Cardiovascular Diabetology* , 12:7 ,2013.
35. The Relationship between Serum Osteocalcin Concentration and Glucose Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, Qingqing Wang et al, Department of Endocrinology, Hosp, Hangzhou , China, Feb.2013.
36. Osteocalcin as a hormone regulating glucose metabolism Ippei Kanazawa, Department of Internal Medicine 1, Shimane University Faculty of Medicine, Shimane, 693-8501, Japan, *World J Diabetes* 2015.
37. phyloquinone intake and peripheral metabolic risk markers related to insulin resistance and diabetes in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Cardiovascular Diabetology* , 12:7 ,2013.