

Witamina K2 w zdrowiu i chorobie

Część I. Witamina K2 i jej rola w organizmie

Vitamin K2 in health and disease
Part I. Vitamin K2 and its role in the body

Hanna Czczot, Zofia Wolarek-Cheli

Wyższa Szkoła Rehabilitacji

Streszczenie

Praca przedstawia aktualny stan wiedzy na temat roli witaminy K2 w organizmie. Jest ona zaliczana do grupy witamin K: filochinon (K1), menaochinony (K2) oraz syntetyczny menadion (K3). Między sobą różnią się one występowaniem, budową oraz funkcjami biologicznymi. Wszystkie są niezwykle ważne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Witamina K1 jest przede wszystkim odpowiedzialna za prawidłowe krzepnięcie krwi. Natomiast K2, razem z witaminą D odpowiada za prawidłowy metabolizm wapnia. Obie odgrywają bardzo ważną rolę w utrzymaniu zdrowych kości i profilaktyce osteoporozy i zapobiegają wapnieniu ścian naczyń krwionośnych oraz osadzaniu się wapnia w tkankach miękkich (np. nerek). Wynika to ze zdolności witaminy K2 do aktywacji białek GLA transportujących wapń np. MPG oraz osteokalcyny. Białka te odpowiadają za transport i równowagę jonów wapniowych oraz mineralizację kości. Dzięki K2 wapń nie odkłada się w tętnicach, ale jest transportowany do kości. Niedobór K2 w organizmie powoduje, że osteokalcyna i inne białka GLA są mniej aktywne, przez co niezdolne do wiązania wapnia w kościach. Prowadzi to do zmniejszenia masy kostnej, zwiększenia ryzyko złamań i rozwoju osteoporozy. Ponadto dochodzi do zwapnienia tętnic, co może być przyczyną miażdżycy i prowadzić do zatorów, zawału serca czy udaru mózgu.

Witamina K2 występuje głównie w produktach pochodzenia zwierzęcego i żywności fermentowanej, są przetwory mleczne, wątróbka gęsia, masło, kurze mięso, kiszonki (ogórki, kapusta), a najwartościowszym – japońskie natto. Źródłem K2 w organizmie człowieka są również bakterie jelitowe.

Witamina K2 uczestnicząc w regulacji transportu wapnia w organizmie chroni nie tylko przed występowaniem zaburzeń metabolicznych w obrębie kości, np. osteoporozy, ale również jest ważna w profilaktyce chorób naczyniowo-sercowych.

Słowa kluczowe: witamina K2, metabolizm, funkcje biologiczne

Abstract

The work presents the current state of knowledge on the role of vitamin K2 in the body. It is included in the group of vitamins K: phyloquinone (K1), menaquinone (K2) and synthetic menadione (K3). They differ in their occurrence, structure and biological functions among themselves. All are extremely important for the proper functioning of the body. Vitamin K1 is primarily responsible for the proper blood coagulation. In contrast, K2, together with vitamin D, is responsible for the proper metabolism of calcium. Both play a very important role in maintaining healthy bones and prevention of osteoporosis and prevent calcification of the walls of blood vessels and calcium deposition in soft tissues (eg kidneys). This is due to the ability of vitamin K2 to activate GLA proteins transporting calcium, e.g. MPG and osteocalcin. These proteins are responsible for the transport and balance of calcium ions and bone mineralization. With K2 calcium is not deposited in the arteries, but it is transported to the bone. Deficiency of K2 in the body causes that osteocalcin and other

Hanna Czeczot, Zofia Wolarek-Cheli

GLA proteins are less active, making them unable to bind calcium in the bones. This leads to a reduction in bone mass, increases the risk of fractures and the development of osteoporosis. In addition, there is calcification of the arteries, which may be the cause of atherosclerosis and lead to congestion, heart attack or stroke.

Vitamin K2 is mainly found in animal products and fermented foods, there are milk products, goose liver, butter, chicken meat, silage (cucumbers, cabbage), and the most valuable – Japanese natto. The source of K2 in the human body are also intestinal bacteria.

Vitamin K2 participates in the regulation of calcium transport in the body not only protects against the occurrence of metabolic disorders within the bone, eg osteoporosis, but also is important in the prevention of cardiovascular diseases.

Key words: vitamin K2, metabolism, biological functions

Wstęp

Witamina K2 należy do grupy witamin K rozpuszczalnych w tłuszczach. Naturalnie witamina K występuje w dwóch formach jako K1 (filochinon, fitomenadion) i K2 (menachinon). Natomiast syntetyczną formą jest menadion (witamina K3). Dość długo sądzono, że K1 i K2 mają te same właściwości i wykazują to samo działanie biologiczne. W świetle aktualnego stanu wiedzy wiadomo, że funkcje biologiczne, które przypisywano obu witaminom dotyczą głównie witaminy K1, która jest niezbędnym kofaktorem do syntezy czynników krzepnięcia krwi i występuje w największych ilościach w zielonych warzywach liściastych (jarmuż, szpinak, brokuł). Badania ostatnich lat wykazały, że K2 – druga forma, występująca głównie w produktach pochodzenia zwierzęcego i żywności fermentowanej, odgrywa kluczową rolę w utrzymaniu prawidłowej homeostazy tkanki kostnej. Niedobór witaminy K2 nie tylko przyczynia się do zmniejszenia masy kostnej a tym samym, zwiększenia podatności na złamania kości, ale również do gromadzenia wapnia w naczyniach krwionośnych i innych tkankach miękkich, powodując ich zwapnienie i w dalszej konsekwencji do rozwoju choroby wieńcowej serca i innych schorzeń sercowo-naczyniowych, nerkowych czy neurodegeneracyjnych [14, 21].

Struktura chemiczna witaminy K2 została dokładnie wyjaśniona w latach 60-tych XX wieku. Wykazano, że składa się ona z rodziny podobnych strukturalnie związków, znanych obecnie pod nazwą menachinonów [3].

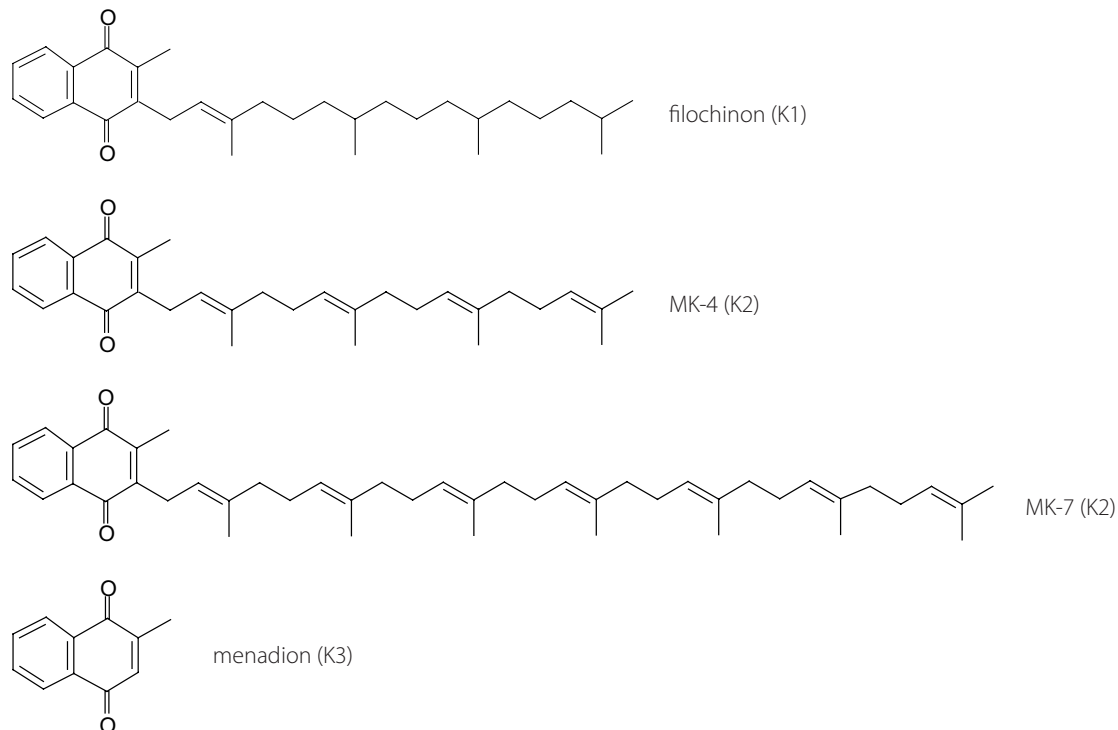
Odkrycie w 1975 roku osteokalcyny-białka zależnego od witaminy K2 wskazało na inną rolę witaminy K, niezwiązaną z działaniem przeciwkrwotocznym. Było to przełomowe odkrycie, jednak musiało nastąpić kolejne 20 lat intensywnych badań, aż do 1997 roku, kiedy po raz pierwszy zidentyfikowano pojedynczy związek regulujący odkładanie się wapnia w organizmie i wykazano, że witamina K2 jest niezbędna do odkładania wapnia w kościach i zapobiegania kalcyfikacji tętnic [18].

W ostatnich latach ukazało się wiele prac na temat dobroczynnego wpływu witaminy K2 w przebiegu wielu chorób. Aktualny stan wiedzy o K2 wskazuje, że osteoporoza, miażdżyca tętnic, a także pewne rodzaje nowotworów i choroba Alzheimera mogą mieć związek z niedoborem tej witaminy [3,27]. W dalszym ciągu prowadzone są intensywne badania dotyczące mechanizmów działania witaminy K2 i jej wpływu na zdrowie człowieka.

Budowa witaminy K2

Witamina K2, podobnie jak pozostałe formy witaminy K (K1 i K3) zbudowane są z dwóch pierścieni: aromatycznego i chinonowego oraz z głównego podstawnika, przyłączonego w pozycji C-3 – bocznego łańcucha izoprenoidowego.

Witamina K1, nazywana filochinonem lub fitomenadionem (ang. *phylloquinone*, *phytonadione*), w skrócie PK, ma przyłączone cztery reszty izoprenoidowe, w tym jedną nienasyconą.



Rycina 1. Struktura chemiczna witaminy K1, K2 (MK-4, MK-7) i K3

Witamina K2, określana mianem menachinonów (ang. *menaquinones*), w skrócie MK-n, gdzie n oznacza liczbę nienasyconych reszt izoprenoidowych w łańcuchu bocznym. Witamina K3, menadion (ang. *menadione*), to syntetyczna pochodna, pozbawiona alifatycznego łańcucha bocznego w pozycji C-3. W przeciwieństwie do witaminy K1 i K3 rozpuszczalnych wyłącznie w tłuszczach, witamina K3 rozpuszcza się w wodzie [1,14].

Witamina K2 w żywności

Menachinony (MK-n) znajdują się przede wszystkim w produktach pochodzenia zwierzęcego i żywności fermentowanej. Zawartość MK-n w mięsie, jajkach i produktach mlecznych jest bezpośrednio związana z tym, czym karmione są zwierzęta. Obecnie, ze względu na nienaturalny chów zwierząt rzeźnych karmionych paszami, ich mięso i jego pochodne zawierają stosunkowo mało witaminy K2, to samo dotyczy jajek i mleka. Przemysłowy chów zwierząt (usunięcie zwierząt z pastwisk) spowodował drastyczne obniżenie zawartości witaminy K2 w codziennej diecie.

Wołowina pochodząca ze zwierząt karmionych w sposób naturalny w stosunku do wołowiny pochodzącej od zwierząt karmionych paszą ma nie tylko wyższą zawartość witaminy K2, ale także β -karotenu, witaminy E (γ -tokoferolu), więcej witamin z grupy B (tiaminy i ryboflawiny), wapnia, magnezu, potasu, kwasów omega-3, kwasu linolowego (CLA) i wakcenenowego, natomiast niższą ilość tłuszczu [18].

Pomimo intensywnych badań zawartość MK-n w wielu produktach żywnościowych nie jest jeszcze określona. Ze względu na różnice w produkcji żywności dane literaturowe dotyczące zawartości MK-n w produktach różnią się w zależności od kraju (Tabela 1) [28].

W Polsce w dalszym ciągu brakuje w krajowych bazach danych kompleksowych informacji o zawartości MK-n w produktach pokarmowych, co znacznie ogranicza ustalenie zależności między ich spożyciem wpływem na organizm i zdrowie. Największe bazy danych dotyczących MK-n pochodzą z Departamentu Rolnictwa ze Stanów Zjednoczonych i z Holandii. W Stanach Zjednoczonych do paszy dla drobiu dodaje się menadion (witaminę K3), z którego powstaje MK-4.

Hanna Czeczot, Zofia Wolarek-Cheli

Tabela 1. Zawartość MK-4 w produktach zwierzęcych w różnych krajach [28]

Produkty żywnościowe	Stany Zjednoczone	Holandia	Japonia
	$\mu\text{g}/100\text{g}$	$\mu\text{g}/100\text{g}$	$\mu\text{g}/100\text{g}$
Kurczak, różne części	13.6–31.6	5.8–11.3	27 ± 15
Wieprzowina lub szynka, różne części	0.2–9.9	1.7–2.4	6 ± 2
Wołowina, różne części	1.1–9.3	0.7–1.3	15 ± 7
Mleko pełne	0.8–1.0	0.7–0.9	2 ± 0.3
Żółtko	15.5	29.1–33.5	64 ± 31

Tabela 2. Zawartość witaminy K2 w wybranych produktach spożywczych [7,20,28]

Żywność	Średnia zawartość K2 ($\mu\text{g}/100\text{ g}$ lub $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)						
	MK-4	MK-5	MK-6	MK-7	MK-8	MK-9	MK-10
Produkty mleczne							
Mleko pełne	0.8	0.1	–	–	–	–	–
Mleko chude	–	–	–	–	–	–	–
Maślanka	0.2	0.1	0.1	0.1	0.6	1.4	–
Jogurt	0.6	0.1	–	–	0.2	–	–
Jogurt odtłuszczony	–	–	–	–	0.1	–	–
Bitka śmietana	5.4	–	–	–	–	–	–
Czekolada	1.5	–	–	–	–	–	–
Sery twarde	4.7	1.5	0.8	1.3	16.9	51.1	–
Sery miękkie	3.7	0.3	0.5	1.0	11.4	39.6	–
Twaróg	0.4	0.1	0.2	0.3	5.1	18.7	–
Masło	15	–	–	–	–	–	–
Mięso							
Wołowina	1.1	–	–	–	–	–	–
Pierś z kurczaka	8.9	–	–	–	–	–	–
Udło kurczaka	8.5	–	–	–	–	–	–
Stek wieprzowy	2.1	–	–	0.5	1.1	–	–
Wątroba wieprzowa	0.3	–	–	–	–	–	–
Wątroba cielęca	5.0	–	–	–	–	–	–
Wątróbka kurczaka	14.1	–	–	–	–	–	–
Mięso mielone	6.7	–	–	–	–	–	–
Salami	9.0	–	–	–	–	–	–
Mielonka	7.7	–	–	–	–	–	–
Udło gęsie	31.0	–	–	–	–	–	–
Pasztet z gęsi	36.9	–	–	–	–	–	–
Pierś z kaczki	3.6	–	–	–	–	–	–
Ryby							
Krewetki	0.3	–	–	–	–	–	–
Makrela	0.4	–	–	–	–	–	–
Śledź	–	–	–	–	–	–	–
Gładzica	0.2	–	0.3	0.1	1.6	–	–
Węgorz	1.7	–	0.1	0.4	–	–	–
Łosoś	0.5	–	–	–	–	–	–
Jaja							
Żółtko	31.4	–	0.7	–	–	–	–
Białko jaja	0.9	–	–	–	–	–	–
Majonez (z jajek)	38.0	–	–	–	–	–	–
Warzywa							
Kapusta kiszona	0.4	0.8	1.5	0.2	0.8	1.1	–
Natto	–	7.5	13.8	9.98	84.1	–	–

Wytworzony z menadionu MK-4 występuje w drobiu i produktach wieprzowych i jest głównym źródłem MK-4 w żywności w USA. MK-4 znajduje się również w niewielkich ilościach w mleku, maśle, serach (Tabela 2).

Bogatym źródłem menachinonów jest mało znana w Polsce japońska potrawa natto, jest to produkt otrzymywany z soi, którą poddaje się w tradycyjny sposób procesowi fermentacji. Natto zawiera duże ilości MK-7 od 900 do 1000 $\mu\text{g}/100\text{g}$ (nawet 1720 $\mu\text{g}/100\text{g}$) oraz niewielkie ilości MK-8 (84 $\mu\text{g}/100\text{g}$) i K1 (35 $\mu\text{g}/100\text{g}$) [28].

Spżycie menachinonów nie zostało dostatecznie określone, ale wiadomo, że w diecie zachodniej źródłem ich jest wątroba. Długołańcuchowych menachinonów dostarczają produkty fermentowane uzyskane dzięki bakteriom, a ich najbogatszym źródłem w diecie są sery (MK-8, MK-9) i natto (MK-7) w Japonii.

Na podstawie kwestionariusza częstotliwości spożycia żywności oszacowano spożycie filochinonów i menachinonów w Holandii i Wielkiej Brytanii. Badania wykonane w Holandii sugerują, że ~ 90 % spożywanych witamin z grupy K jest dostarczanych w postaci filochinonu, ~ 7.5 % stanowią MK-5, MK-6, MK-7, MK-8 i MK-9, a ~2.5 % MK-4. Średnie spożycie menachinonów wynosiło 31 $\mu\text{g}/\text{d}$. W Wielkiej Brytanii spożycie menachinonu wynosiło 36 $\mu\text{g}/\text{d}$ w grupie kobiet, 43 $\mu\text{g}/\text{d}$ w grupie mężczyzn i 54 $\mu\text{g}/\text{d}$ w grupie nastolatków płci męskiej [13].

Witaminy K są dość stabilne termicznie. Podczas ogrzewania, jeśli mięso jest gotowane w wodzie i niezbyt długo, to większość zostaje zachowana. Dla przykładu kurczak surowy i gotowany zawiera niezmienną ilość witaminy MK-4, surowa wątróbka z kurczaka zawiera 14.1 $\mu\text{g}/100\text{g}$ MK-4, a smażona 12.6 $\mu\text{g}/100\text{g}$ [20].

Witamina K2 jest wrażliwa na światło, działanie silnych kwasów i zasad. Produkty żywnościowe przechowywane z ekspozycją na światło zawierają niewielkie ilości witaminy K2 lub są jej pozbawione.

Endogenne źródła witaminy K2

Synteza bakteryjna jelit

Poza dietą, źródłem witaminy K2 w organizmie człowieka są bakterie jelitowe. Zdolność do syntezy MK-n wykazują bakterie: *Bacteroides fragilis* (MK-10, MK-11, MK-12); *Eubacterium lentum* (MK-6); *Veillonella* (MK-7); *Lactococcus lactis ssp. lactis* i *L. lactis ssp. cremoris* (głównie MK-8 i MK-9); *Proioptionibacteria* (głównie MK-9). Początkowo zakładano, że aż 50 % zapotrzebowania organizmu człowieka na witaminę K2 pokrywane jest przez syntezę bakteryjną menachinonów. Niektóre źródła podają, że endogenna produkcja MK-n waha się od 10–50 % [28]. Absorpcja wszystkich form witaminy K odbywa się w jelicie cienkim w obecności soli kwasów żółciowych. Bakterie żyjące w jelicie grubym wytwarzają znaczne ilości MK-n, niestety, ze względu na niskie ilości kwasów żółciowych, lub ich brak w tym odcinku pokarmowym ilość wchłanianych menachinonów powstałych w wyniku syntezy bakteryjnej wydaje się być mniejsza niż to wcześniej zakładano [1].

Konwersja witaminy K1 do K2

Bakterie jelitowe nie syntetyzują MK-4, ani witaminy K1, okazało się jednak, że z witaminy K1 w organizmie może powstać MK-4 (forma witaminy K2) [23]. Przekształcenie witaminy K1 w MK-4 bez udziału bakterii jelitowych wykazano w wielu badaniach na zwierzętach (szczury). Potwierdzono również, że taka konwersja zachodzi w organizmie człowieka, nie tylko w jelitach, ale także w tkankach obwodowych [5,16,19,25].

Wykazano, że niewielka część K1 (filochinonu) dostarczanego z diety przekształca się do K3 (menadionu) w jelicie i jest przetransportowana do tkanek, gdzie ulega prenylacji tworząc MK-4. Większa ilość K1 z diety jest wchłaniana w jelicie, skąd trafia do krwi, około 2 i 0.1 % K1 ulega w nabłonku jelit przekształceniu do menadionu i MK-4. Analiza zawartości K1 i MK-4 w wybranych organach wykazała wysokie stężenie MK-4 w mózgu, niskie stężenie w wątrobie. Natomiast witamina K1 występowała głównie w wątrobie. Prawdopodobnie mechanizm, dzięki

Hanna Czeczot, Zofia Wolarek-Cheli

któremu w organizmie dochodzi do przekształcenia witaminy K1 w MK-4 polega na usunięciu łańcucha bocznego z K1 i wytworzeniu menadionu, który może być następnie przekształcony do MK-4. Przekształcenie K1 w MK-4 jest możliwe dzięki cząsteczce pośredniczącej – menadionowi (K3), który jest wytwarzany w enterocytach jelit z witaminy K1. Wchłonięty do krwi menadion jest krążącym prekursorem tkankowej syntezy MK-4. W tkankach obwodowych jest redukowany do menadiolu i prenylowany do MK-4 przez enzym UBIAD1 (ang. *UbiA prenyltransferase containing 1*) [12]. W badaniach, przeprowadzonych na ludziach zaobserwowano, że ilość wydalanego z moczem menadionu (K3) zwiększa się po spożyciu witamin K1, MK-4, MK-7 i że około 5–25% tych witamin było przekształcanych do menadionu [25]. Wyniki badań wskazują jednoznacznie, że menadion jest produktem katabolizmu dostarczonej z dietą witaminy K1 i głównym źródłem tkankowego MK-4. Wykazano również, że tkanki, które magazynują duże ilości MK-4, posiadają dużą zdolność konwersji witaminy K1 do MK-4, nawet do 90 %, kiedy MK-4 jest nieobecny w diecie [26]. W mózgu ta konwersja, może zachodzić w 100%. W wielu badaniach wykazano, że różne długołańcuchowe menachinony są konwertowane do MK-4 we wszystkich tkankach, z wyjątkiem wątroby. Suplementacja MK-7 z natto powodowała znaczący wzrost MK-4 w kościach, przy braku w nich MK-7 [2, 29].

Należy podkreślić, że MK-4 jest jedynym spośród menachinonów produkowanym w komórkach ssaków w wyniku konwersji zarówno z witaminy K1, K3 oraz długołańcuchowych menachinonów. Przekształcenie witaminy K1 i K3 w MK-4 odbywa się zarówno w następstwie podaży doustnej jak i dojelitowej. W przypadku podaży drogą dożylną i do płynu mózgowo-rdzeniowego obserwowano tylko konwersję K3 do MK-4, przy czym K1 nie ulegała konwersji [16].

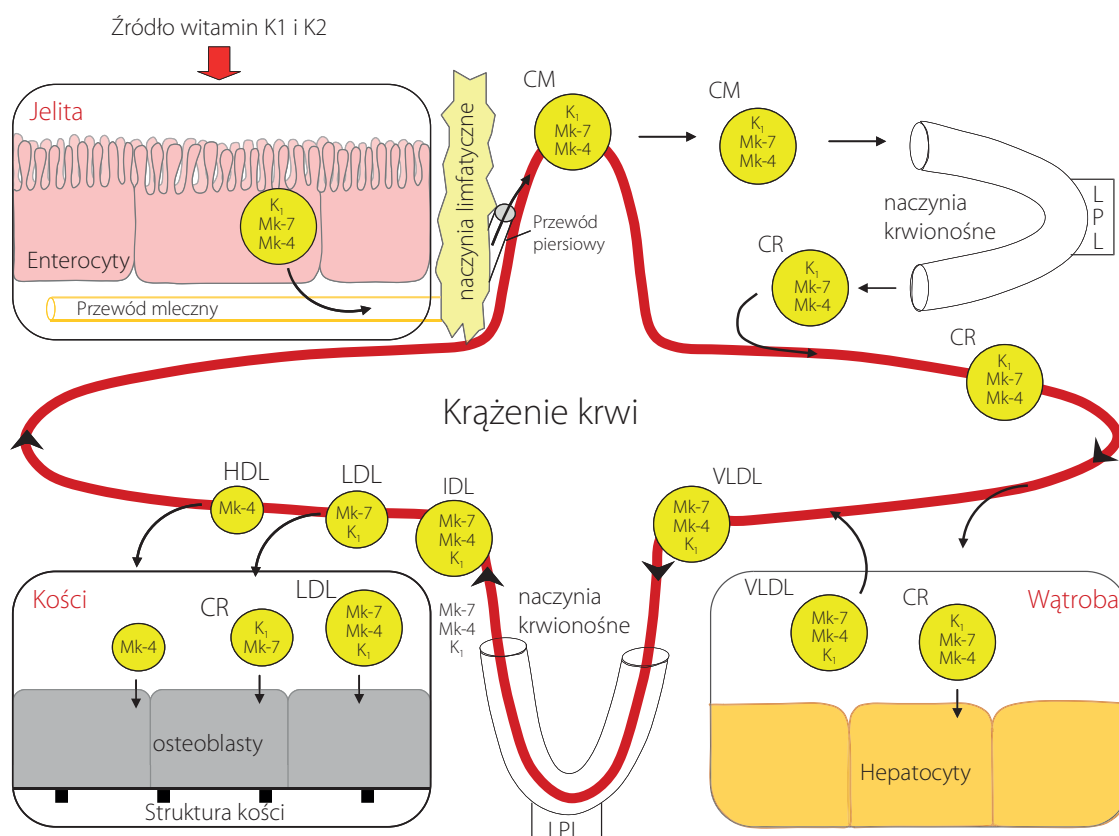
Tkankowe zasoby witaminy K2

Początkowo sądzono, że wątroba to główny narząd, w którym magazynowane są witaminy z grupy K. Jednakże wątroba magazynuje w więk-

szości długołańcuchowe menachinony od MK-7 do MK-13 i mniejsze ilości K1. Zazwyczaj stosunek ten wynosi około 90% menachinonów i 10% filochinonu [21].

Pomimo, że ponad 90% dostarczanej z diety witaminy z grupy K stanowi filochinon (witamina K1), to jego ilości w tkankach zwierzęcych są znacząco niskie w odniesieniu do menachinonów, zwłaszcza MK-4, który stanowi ponad 90% witamin z grupy K zmagazynowanych w tkankach. Wątroba wydaje się być jedyną tkanką, zawierającą w przewodzie długołańcuchowe menachinony (MK-6-13), z kolei MK-4 znajduje się w niej w mniejszych ilościach. Tylko śladowe ilości MK-6 do MK-9 były w próbkach serca i trzustki, ale w pozostałych tkankach ich nie wykryto. MK-4 w dużych ilościach magazynowana jest w tkankach pozawątrobowych. Narządy wydzielania zewnętrznego takie jak trzustka czy ślinianki zawierały szczególnie duże ilości MK-4. Ludzka trzustka zawierała porównywalne ilości MK-4 i K1. MK-4 obecny jest w sporych ilościach, także w mózgu, nerkach i tkance chrzęstnej. Mniejsze ilości MK-4 występują w sercu i płucach [24].

W badaniach na szczurach wykazano, że stężenie MK-4 w wątrobie wynosiło 16 pmol/g, w sercu 46 pmol/g i 650 pmol/g w mózgu. Z kolei badania na myszach karmionych normalną dietą wykazały, że zawartość MK-4 w jelitach wynosiła 60 pmol/g, w wątrobie 42 pmol/g i 64 pmol/g w mózgu. Zaobserwowano, że poziomy MK-4 w poszczególnych tkankach były wyższe u samic [12,16]. U samców stwierdzono stosunkowo duże ilości MK-4 prawie we wszystkich tkankach, z wyjątkiem serca, płuc, wątroby, mięśni i jelit samców, gdzie stężenia były poniżej 50 pmol/g. U samic myszy mózg i mózdzek magazynują duże ilości MK-4 (odpowiednio: 252.5 i 487.7 pmol/g). Być może to wynika, z tego, że małe cząsteczki menadionu (K3) są szybko transportowane do mózgu, łatwiej pokonując barierę krew-mózg, gdzie mogą być przekształcone do MK-4 przez UBIAD1 (ang. *UbiA prenyltransferase containing 1*). Jednak najwyższe ilości MK-4 stwierdzono w trzustce (829.4 pmol/g), duże w nadnerczach (417.5 pmol/g) i tkankach tłuszczowych (423.0 pmol/g), tarczycy (370.3 pmol/g) i jajnikach (363.4 pmol/g). Dotychczas nie



Rycina 2. Proces wchłaniania, transportu i wychwytu komórkowego pochodzącego z żywności filochinonu (K1) i menachinonów (MK-7 i MK-4, K2) [21,22]

wyjaśniono dlaczego niektóre tkanki takie jak mózg czy trzustka zarówno u zwierząt i ludzi kumulują duże ilości MK-4 [16].

Metabolizm witaminy K2

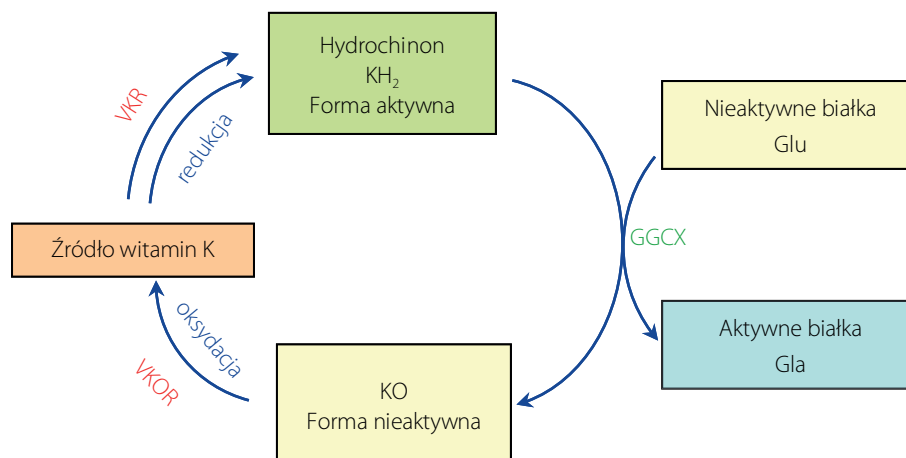
Większość wiedzy na temat absorpcji, transportu i metabolizmu witaminy K2 w organizmie człowieka opiera się na informacjach dotyczących witaminy K1. Ponieważ metabolizm MK-4 jest nie do końca poznany i opisany w literaturze naukowej, więcej danych i schematów wyjaśniających metabolizm dotyczy witaminy K1 i MK-7.

Wchłanianie witamin K1 i MK-7, tak jak pozostałych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, odbywa się w jelicie cienkim. W świetle jelita witaminy włączone są do miceli zawierających sole kwasów żółciowych, sok trzustkowy i kwasy tłuszczowe pochodzące z pokarmu. Micele pobierane przez enterocyty jelitowe zostają włączone

do chylomikronów (CM), powstających w ścianie jelita cienkiego. Są one wydzielane do krążenia limfatycznego i poprzez przewód piersiowy (z pominięciem wątroby) przedostają się do krwi. Krążące z krwią chylomikrony ulegają lipolizie na powierzchni naczyń włosowatych katalizowanej przez lipazę lipoproteinową (LPL), tracą triacyloglicerole (TG), przechodzą w chylomikrony resztkowe (CR) i są transportowane przez krew do wątroby, gdzie wnikają do hepatocytów lub są wychwytywane przez inne tkanki pozawątrobowe np. kości [13].

W wątrobie chylomikrony resztkowe, zawierające w lipofilowym rdzeniu witaminę K1 i K2 ulegają przemianom, podczas których, część witamin łączy się z lipoproteinami o bardzo małej gęstości VLDL i następnie trafia z powrotem do krwi. VLDL w układzie krwionośnym są przekształcane w lipoproteiny o niskiej gęstości LDL, które transportują witaminy K1 i MK-7 do kości [13]. Uproszczony schemat procesu absorpcji

Hanna Czeczot, Zofia Wolarek-Cheli



Rycina 3. Cykl przemian witamin K [14, 21]

Objaśnienia: Glu – kwas glutaminowy; Gla – kwas γ -karboksylglutaminowy; GG CX – zależna od witamin K γ -glutamylkarboksylaza; KH_2 – postać zredukowana, aktywna witamin K; KO – postać utleniona witamin K; VKR – reduktaza chinonowa; VKOR – reduktaza epoksydowa

i mechanizm tkankowego wychwytu witaminy K1 i MK-7 przedstawia Ryc. 2.

W badaniach przeprowadzonym na czczo i po posiłku wykazano, że 50–90% witaminy K1 jest transportowane przez bogate w triacyloglicerole chylomikrony resztkowe i lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL). Pozostała część witaminy K1 jest transportowana równomiernie przez LDL i HDL. Natomiast głównym nośnikiem transportującym witaminy MK-n do tkanek jest LDL, a w przypadku MK-4 także HDL. [22].

Wyniki badań wskazują, że wchłanianie jelitowe spożywanych z pokarmem witamin K1 i K2 nie jest identyczne. Witamina K1 obecna w pokarmach roślinnych jest ściśle związana z membranami chloroplastów, znacznie trudniej ulega absorpcji i wchłaniana jest w zaledwie 5–15 % z całkowitej spożytej z pokarmem witaminy K1, natomiast witamina K2 wchłania się lepiej i prawie w całości [14].

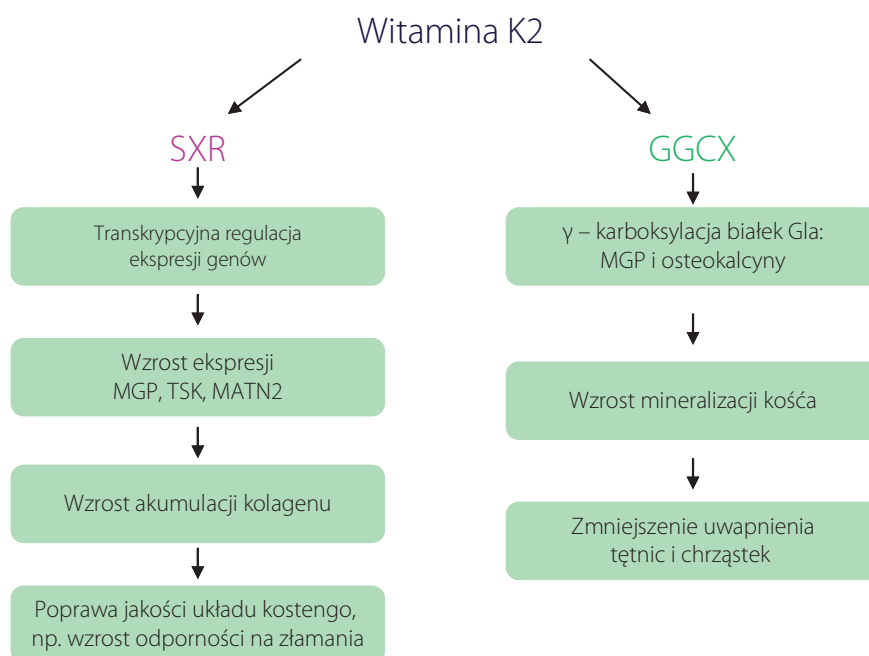
Mimo intensywnie prowadzonych badań szlak przemian biochemicznych witamin z grupy K w organizmie nie został ostatecznie wyjaśniony.

Cykl przemian witamin K

Cykl przemian witamin K zachodzi głównie w wątrobie ale także w innych tkankach organi-

zmu. Cykl ten jest ściśle powiązany z procesem karboksylacji białek Gla, zawierających reszty kwasu γ -karboksylglutaminowego, obecnych w wielu tkankach i organach w całym organizmie. Witaminy K występują naturalnie w żywności w formie chinonu, lecz formą aktywną jest hydrochinon – postać zredukowana witamin K (KH_2). Chinon pod wpływem reduktazy chinonowej VKR (ang. *witamin K quinone reductase*) jest najpierw zredukowany do hydrochinonu a następnie utleniany do epoksydowej formy witamin K (KO). Hydrochinon pełni rolę kofaktora dla enzymu γ -glutamylkarboksylazy (GGCX) i podczas etapu utleniania zachodzi jednocześnie przemiana obecnych w białkach reszt kwasu glutaminowego (Glu) do reszt kwasu γ -karboksylglutaminowego (Gla). Na koniec cyklu KO redukuje się do chinonu z udziałem reduktazy epoksydowej VKOR (ang. *Vitamin K 2,3-epoxide reductase*) (Ryc. 3).

Proces karboksylacji w wątrobie jest inny niż w tkankach obwodowych. Aktywność reduktazy epoksydowej VKOR, enzymu który odpowiada za recykling witamin K w organizmie jest trzy razy wyższa w komórkach mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych niż w wątrobie, sugerując że karboksylacja na obwodzie zależy od zasobów tkankowych witamin K. Karboksylacja w wątrobie zachodzi przeważnie z udziałem witaminy K1 a karboksylacja w tkankach pozawątrobowych głównie z udziałem witaminy K2. Zatem



Rycina 4. Podwójna rola witaminy K2 [14]

niedobór witaminy K1 będzie negatywnie wpływał na procesy karboksylacji w wątrobie, natomiast niedobór witaminy K2 będzie ograniczał karboksylację obwodową [4].

Funkcje biologiczne witaminy K2

Witamina K2 jest niezbędna do funkcjonowania białek zaangażowanych w utrzymanie prawidłowej struktury ścian tętnic, układu kostno-stawowego, zębów i do regulacji wzrostu komórek. Witamina K2, pełniąc rolę kofaktora dla enzymu γ -glutamylkarboksylazy (GGCX), powoduje modyfikację tych białek Gla polegającą na γ -karboksylacji kwasu glutaminowego (Glu), dzięki czemu powstają reszty kwasu γ -karboksylglutaminowego (Gla) mające powinowactwo do jonów wapnia. Wykazano, że witamina K2 odgrywa zasadniczą rolę w hamowaniu i regulacji procesu zwapnienia naczyń a także w regulowaniu odkładania wapnia w kościach [9,14].

Badania *in vitro* wykazały, że witamina K2 może mieć także inne funkcje, niezależne od γ -karboksylacji. Stwierdzono, że menachinony są transkrypcyjnymi regulatorami specyficznych genów kości, które działają przez steroidowe

i ksenobiotyczne receptory SXR (ang. *Steroid and Xenobiotic Receptor*), odpowiedzialne za regulację ekspresji wielu genów kodujących białka pozakomórkowej macierzy kostnej. Ekspresja SXR zachodząca w układzie szkieletowym odgrywa istotną rolę w procesach przebudowy tkanki kostnej. Menachinony mogą zmniejszać resorpcję kości poprzez osteoklasty, hamując osteoklastogenezę i promować tworzenie kości poprzez osteoblasty stymulując osteoblastogenezę. W systemie hodowli ludzkich osteoblastów, wykazujących nieustanną ekspresję SXR zidentyfikowano geny tsukushi (TSK) i matrilin-2 (MATN2), które odpowiadają za wzrost syntezy włókien kolagenowych. Zakłada się, że witamina K2 działając na SXR promuje syntezę kolagenu w osteoblastach regulując transkrypcję genów kodujących białka macierzy pozakomórkowej, TSK i MATN2 [14].

Witaminy K1 i K2 są aktywatorami specyficznych białek wątrobowych i pozawątrobowych o bardzo ważnych funkcjach biologicznych. Białka te, nazywane białkami Gla zależnymi od witamin K (VKDP – ang. *Vitamin K-dependent proteins*), by stały się biologicznie aktywne, muszą ulec karboksylacji. Zatem niekarboksylowane formy VKDP są biologicznie nieaktywne i ich obecność we krwi wskazuje na niedobory witamin K.

Hanna Czeczot, Zofia Wolarek-Cheli

Białka zależne od witaminy K2

Spośród 17 dotąd poznanych białek zależnych od witamin K, 3 z nich zostały zidentyfikowane jako zależne od witaminy K2. Należą do nich: MGP, osteokalcyna i Gas-6 [9]. Białko macierzy Gla (MGP – *matrix Gla-protein*) jest uważane za najsilniejszy inhibitor procesów zwapnienia naczyń. Głównym źródłem MGP są ściany tętnic, w których syntezowane jest przez komórki mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych VSMC (ang. *vascular smooth muscle cells*). MGP jest także syntezowane przez chondrocyty (komórki tkanki chrzęstnej, tworzące macierz chrząstki) oraz niewielkie ilości są wykrywalne w innych tkankach. Produkowane białka są w formie nieaktywnej i dla prawidłowej funkcji MGP konieczny jest proces γ -karboksylacji, który zależy od obecności witaminy K2. Mechanizm działania MGP polega na wiązaniu jonów wapnia i fosforu przez ukarboksylowane cząsteczki tego białka, zapobiegając odkładaniu minerałów w ścianach naczyń krwionośnych oraz kalcyfikacji tkanki chrzęstnej. Proces karboksylacji w wątrobie jest inny niż w tkankach obwodowych. Aktywność reduktazy epoksydowej VKOR (ang. *Vitamin K 2,3-epoxide reductase*), enzymu który odpowiada za recykling witamin K w organizmie jest trzy razy wyższa w mięśniówce gładkiej naczyń krwionośnych niż w wątrobie, sugerując że karboksylacja na obwodzie zależy od zasobów tkankowych w witaminy K [4].

Wykazano, że u zwierząt nie posiadających MGP dochodzi do masywnego zwapnienia naczyń, utraty ich elastyczności i śmierci w ciągu 6–8 tygodni po narodzeniu. U ludzi brak MGP powoduje tzw. zespół Keutela, charakteryzujący się m.in. anomalną kalcyfikacją chrząstek i naczyń. Wykazano związek pomiędzy wysokim poziomem niekarboksylowanego białka MGP a wysokim stopniem stwardnienia tętnic [14].

Osteokalcyna (OC) to białko zbudowane z 49 aminokwasów, syntetyzowane przez osteoblasty i osteocyty w czasie tworzenia kości. Jest głównym niekolagenowym białkiem kości, które zostało odkryte jako pierwsze białko zależne od witamin K. Karboksylowana forma osteokalcyny posiada 3 reszty kwasu γ -karboksylowego zawierające miejsca umożliwiające przyłączenie

wapnia. Osteokalcyna wiąże jony wapnia w postaci hydroksyapatytu, który stanowi 70 % całkowitej masy kostnej. Przy niedoborze witaminy K2 proces γ -karboksylacji jest mało wydajny, niekarboksylowana osteokalcyna jest uwalniana do krwiobiegu i w tej postaci nie jest zdolna do wbudowywania wapnia w tkankę kostną. Wykazano związek pomiędzy wysokim poziomem niekarboksylowanej osteokalcyny a słabą kalcyfikacją kości i współistniejącą osteoporozą. Stężenie niekarboksylowanej osteokalcyny jest odwrotnie proporcjonalne do stężenia witaminy K2 i stanowi najbardziej czuły wskaźnik niedoboru witaminy K2. Wykazano, że suplementacja zarówno MK-4 i MK-7 prowadzi do karboksylacji osteokalcyny w podobnym stopniu, ale suplementacja MK-7 efektywniej aktywuje osteokalcynę niż suplementacja K1 [1].

Gas6 (ang. *growth-arrest-specific gene 6 protein*) to białko syntetyzowane w organizmie o wielokierunkowym działaniu na naczynia krwionośne. Wydzielane przez komórki mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych hamuje apoptozę i migrację komórek mięśni gładkich. Gas6 posiadając 11–12 reszt kwasu Gla, podobnie jak MGP podlega zależnej od witaminy K2 karboksylacji. Łącząc się z receptorem Axl aktywuje szlak Bcl-2 i jednocześnie hamuje apoptozę miocytów ściany naczyniowej. Dodatkowo działa chemotaktycznie i stymuluje migrację komórek. W badaniach *in vitro* wykazano, że Gas6 produkowany przez komórki mięśni gładkich naczyń przeciwdziała uszkodzeniu ściany naczyniowej oraz jej kalcyfikacji. Rola białka Gas6 wydaje się być istotna w pierwszym etapie uszkodzenia naczynia, gdy w komórkach mięśni gładkich naczyń powstają ciała apoptotyczne. Białko Gas6 odgrywa ważną rolę w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Bierze udział w chemotaksji, mitogenezie i wzroście komórek neuronów i komórek glejowych [8,30].

Normy witaminy K2

Oficjalne zalecenia dla witamin K nie rozróżniają ich głównych form K1 i K2 i opierają się wyłącznie na zapotrzebowaniu na witaminę K1, a nie

K2. Rekomendowane dzienne spożycie (RDA) witaminy K1 wynosi $1\mu\text{g}/1\text{kg}$ masy ciała, czyli 50–80 μg dziennie dla osoby dorosłej, przyjmując, że taka dawka zapewni prawidłowy proces krzepnięcia krwi. Niestety nie zostało jeszcze ustalone, jaka ilość menachinonów pochodzi z endogennej produkcji, nie wiadomo zatem na ile endogenna produkcja ma wpływ na dzienne zapotrzebowanie organizmu na tę witaminę. Poza tym endogenna synteza witaminy K2 może być dla każdego indywidualnie zależna od kondycji flory bakteryjnej jelit [14].

W badaniach klinicznych stosowane suplementy witamin K znacznie przewyższały zalecane dzienne spożycie, stosowano w nich 10 mg witaminy K1 i 45 mg witaminy K2 oraz wyższe dawki farmakologiczne [15]. Wielkość dawki poszczególnych witamin K powinna uwzględniać ich różne biologiczne okresy półtrwania. Dla witaminy K1 wynosi on zaledwie 1.5 godziny, dla MK-4 kilka godzin, dla MK-7 kilka dni. Ponadto biodostępność MK-7, której dotąd nie udało się określić dla MK-4, jest znacznie lepsza niż dla witaminy K1 [1, 11].

Niedobór i nadmiar witaminy K2 w organizmie

Niedobory witaminy K2 w organizmie mogą wynikać:

- z niskiej podaży w diecie produktów zawierających zarówno witaminę K2 i witaminę K1 (5–25 % spożywanej K1 może przekształcić się w K2);
- małych ilości witaminy K2 w ogólnie dostępnej żywności;
- długotrwałego przyjmowania antybiotyków o szerokim spektrum działania, które mogą znacznie zredukować status witaminy K2 produkowanej endogennie w organizmie przez własne bakterie jelitowe;
- z różnych zespołów wadliwego wchłaniania, co przyczynia się do niedoborów tej witaminy w naszym organizmie i w konsekwencji prowadzi do niedostatecznej aktywacji białek zależnych od tej witaminy (MGP, osteokalcyny, Gas6) [1, 14, 21].

Dotychczas nie udokumentowano toksyczności menachinonów. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności nie przedstawił żadnych zastrzeżeń w odniesieniu do menachinonów dodawanych w niewielkich ilościach w celach odżywczych. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono żadnej toksyczności syntetycznego MK-7, zarówno po doustnym podaniu jednorazowej dawki 2000 mg/kg jak i po długotrwałej podaży 10 mg/kg dziennie w ciągu 90 dni. Pod uwagę brano parametry biochemiczne, hematologiczne, badania moczu, analizę histopatologiczną, a także badania pod względem genotoksyczności i mutagenności. Wysokie spożycie menachinonów nie zwiększa też ryzyka zakrzepicy. Badania przeprowadzone na szczurach nie wykazały występowania zakrzepicy w dawkach do 250 mg/kg MK-4. U ludzi, spożycie MK-7 w dawce 360 μg dziennie przez 6 tygodni nie wpływało na poziom trombiny. Jednak przyjmowanie MK-7 w dawkach powyżej 50 μg dziennie (według innych źródeł nawet $<10\mu\text{g}/\text{dziennie}$) może prowadzić do interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi [1, 17]. Osoby przyjmujące zarówno antykoagulanty i witaminę K2 powinny być pod ścisłą kontrolą, szczególnie pacjenci przyjmujący MK-7, gdyż 3–4 razy silniej hamuje antagonistów witamin K, w porównaniu do witaminy K1 [1]. W Azji rutynowo stosuje się MK-4 (45 mg/dziennie) w leczeniu osteoporozy. Nie obserwuje się toksycznego działania, oprócz wysypki skórnej zgłaszanej przy wysokich dawkach, która ustępuje po zaprzestaniu stosowania MK-4 [1].

Przedawkowanie witaminy K2 pochodzącej z diety jest niemożliwe z uwagi na niewielkie ilości w jakiej występuje w dostępnej żywności.

Badanie poziomu witaminy K2

Poziomu witaminy K2 nie można zmierzyć bezpośrednio, natomiast jest możliwość wykonania oznaczenia ilości białek zależnych od tej witaminy. W surowicy krwi można zbadać stężenia nieaktywowanych białek, zarówno niekarboksylowanej osteokalcyny (ucOC) jak i nie-

Hanna Czeczot, Zofia Wolarek-Cheli

karboksylowanego białka macierzy Gla (ucMGP). Podwyższone stężenia parametrów tych białek w surowicy krwi wskazują na niedobory witaminy K2 w organizmie i związane z tym zwią-

zone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i złamań kości. Poziom niekarboksylowanej osteokalcyny > 4.5 ng/ml jest uważany za dobry wskaźnik niedoboru witaminy K2 [11].

Bibliografia

1. Beulens JW, van der A DL, Grobbee DE, Sluijs I, Spijkerman AM, van der Schouw YT. Dietary phylloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:1699–1705.
2. Carrié I, Portoukalian J, Vicaretti R, Rochford J, Potvin S, Ferland G. Menaquinone-4 concentration is correlation with sphingolipid concentration in rat brain. *J Nutr* 2004; 134: 167–172.
3. Cranenburg ECM, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: The coagulation vitamin that become omnipotent. *Thromb Haemost* 2007; 98: 120–125.
4. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1504–1510.
5. Davidson RT, Foley AL, Enquelke JA, Suttie JW. Conversion of dietary phylloquinone to tissue menaquinone-4 in rats is not dependent on gut bacteria. *J Nutr* 1998; 128: 220–223.
6. 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.
7. Elder SJ, Haytowitz DB, Howe J, Peterson JW, Booth SL. Vitamin K contents of meat, dairy, fast food in the U.S. diet. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 463–467.
8. Fernand G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions. *Adv Nutr* 2012; 3: 204–212.
9. Flore R, Ponziani FR, Di Rienzo TA, Zocco MA, Flex A, Gerardino L, Lupascu A, Santoro L, Santoliquido A, Di Stasio E, Chierici E, Lanti A, Tondi P, Gasbarrini A. Something more to say about calcium homeostasis: the role of vitamin K2 in vascular calcification and osteoporosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 2433–2440.
10. 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: 3100–3105.
11. Gröber U., Reichrath J., Holick MF, Kisters K. Vitamin K: an old vitamin in a new perspective. *Dermatoendocrinol* 2014; 6: e968490.
12. Hirota Y, Tsugawa N, Nakagawa K, Suhara Y, Tanaka K, Uchino Y, Takeuchi A, Sawada N, Kamao M, Wada A, Okitsu T, Okano T. Menadione (vitamin K3) is a catabolic product of oral phylloquinone (vitamin K1) in the intestine and a circulating precursor of tissue menaquinone-4 (vitamin K2) in rats. *J Biol Chem* 2013; 288: 33071–33080.
13. Karmańska A, Karwowski B. Rola witaminy K w metabolizmie kości. *Bromat Chem Toksykol* 2015; 1: 106–115.
14. Kosińska J, Biling-Marczak K, Krotkiewski M. Nowopoznana rola witaminy K w patogenezie chorób cywilizacyjnych. *Med Rodz* 2008; 2: 48–60.
15. Moriya M, Nakatsuji Y, Okuno T, Hamasaki T, Sawada M, Sakoda S. Vitamin K2 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. *J Neuroimmunol* 2005; 170: 11–20.
16. Okano T, Shimomura Y, Yamane M, Suhara Y, Kamao M, Sugiura M, Nakagawa K. Conversion of phylloquinone (Vitamin K1) into menaquinone-4 (Vitamin K2) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. *J Biol Chem* 2008; 283: 11270–11279.
17. Ravishankar B, Dound YA, Mehta DS, Ashok BK, de Souza A, Pan MH, Ho CT, Badmaev V, Vaidya ADB. Safety assessment of menaquinone-7 for use in human nutrition. *J Food Drug Anal* 2015; 23: 99–108.
18. Rheaume-Bleue K. *Vitamin K2 and the calcium paradox*. Wiley; 2012: 24–26.

19. Ronden JE, Drittij-Reijnders MJ, Vermeer C, Thijsen HH. Intestinal flora is not an intermediate in the phyloquinone-menaquinone-4 conversion in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1379: 69–75.
20. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phyloquinone and menaquinones in food. *Homeostasis* 2000; 30: 298–307.
21. Sheare MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008; 100: 530–547.
22. Sherer MJ, Newman P. Recent trends in the metabolism and cell biology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis. *J Lipid Res* 2014; 55: 345–362.
23. Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K distribution in rat tissues: dietary phyloquinone is a source of tissue menaquinone-4. *Br J Nutr* 1994; 72: 415–425.
24. Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K status in human tissues: tissue-specific accumulation of phyloquinone and menaquinone-4. *Br J Nutr* 1996; 75: 121–127.
25. Thijssen HH, Vervoort LM, Schurgers LJ, Shearer MJ. Menadione is a metabolite of oral vitamin K. *Br J Nutr* 2006; 95: 260–266.
26. Vermeer C, Braam L. Role of K vitamins in the regulation of tissue calcification. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 201–206.
27. Vermeer C. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation – an overview. *Food Nutr Res* 2012; 56: 5329.
28. 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.
29. Yamaguchi M, Kakuda H, Gao YH, Tsukamoto Y. Prolonged intake of fermented soybean (natto) diets containing vitamin K2 (menaquinone-7) prevents bone loss in ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab* 2000; 18(2): 71–76.
30. Żak-Gołąb A, Okopień B, Chudek J. Witamina K a metabolizm kości i kalcyfikacja naczyń w przewlekłej chorobie nerek. *Prz Lek* 2011; 9: 629–632.