

# Witamina K2 w zdrowiu i chorobie

## Część II. Witamina K2 i jej rola w profilaktyce chorób

Vitamin K2 in health and disease

Part II. Vitamin K2 and its role in the prevention of diseases

Hanna Czczot, Zofia Wolarek-Cheli

*Wyższa Szkoła Rehabilitacji*

### Streszczenie

Witamina K2 (menanochinony) – naturalna pochodna witaminy K jest niezbędna w procesie  $\gamma$ -karboksylacji reszt kwasu glutaminowego i aktywacji wielu białek biorących udział w mineralizacji kości i regulacji metabolizmu tkanki kostnej (np. osteokalcyna), utrzymaniu integralności naczyń krwionośnych i zapobiegające zwapnieniu tkanek miękkich i chrząstki (np. białka macierzy Gla, MPA) oraz regulacji komórkowych procesów wzrostu (np. białko Gas6).

Niedobory witaminy K2 w organizmie mogą prowadzić do powstania i rozwoju osteoporozy, miażdżycy, chorób sercowo-naczyniowych, schorzeń neurologicznych, nowotworów i innych.

Pleiotropowy charakter działania witaminy K2 i obserwowane korzyści zdrowotne z jej spożywania (dieta, suplementacja) wskazują na możliwość stosowania K2 w prewencji i terapii chorób związanych z wapnieniem naczyń, mineralizacją kości a także ryzykiem powstawania i rozwoju zmian nowotworowych i neurodegeneracyjnych.

**Słowa kluczowe:** witamina K2, niedobór w organizmie, schorzenia

### Abstract

Vitamin K2 (menochinones) – a natural derivative of vitamin K is essential in the  $\gamma$ -carboxylation of glutamic acid residues and activation of many proteins involved in bone mineralization and regulation of bone tissue metabolism (eg., osteocalcin), maintaining the integrity of blood vessels and preventing calcification of soft tissues and cartilage (e.g., Gla matrix proteins, MPA) and cell regulation of regulatory growth processes (e.g., Gas6 protein).

Vitamin K2 deficiencies in the body can lead to the formation and development of osteoporosis, atherosclerosis, cardiovascular diseases, neurological disorders, cancer and other diseases.

The pleiotropic nature of vitamin K2 action and observed health benefits from its consumption (diet, supplementation) indicate the possibility of using K2 in the prevention and treatment of diseases related to calcification of vessels, bone mineralization and the risk of developing and developing neoplastic and neurodegenerative changes.

**Keywords:** vitamin K2, deficiency in the body, diseases

---

Hanna Czeczot, Zofia Wolarek-Cheli

---

## Wstęp

W świetle aktualnego stanu wiedzy witamina K2 wykazuje w organizmie człowieka działanie plejotropowe. Najważniejszą jej funkcją biologiczną jest aktywacja witamino-K2 zależnych białek Gla: białka macierzy pozakomórkowej MPG (ang. *Matrix Gla Protein*), osteokalcyny i Gas6 (ang. *Growth Arrest Specific Gene 6*). Jako koenzym  $\gamma$ -glutamylkarboksylazy witamina K1 i K2 uczestniczą w karboksylacji osteokalcyny, która opowiada za proces prawidłowego odkładania się wapnia w kościach i zębach. Natomiast w tkankach miękkich np. tętnicach, zastawkach serca czy tkance łącznej poprzez aktywację białka MGP witamina K2 zapobiega nadmiernemu odkładaniu się wapnia. Z kolei Gas6 reguluje komórkowe procesy wzrostu (przeżycie, przenoszenie i przyleganie komórek). Wykazano, że jest zaangażowany w stymulację proliferacji, blokowaniu apoptozy i migracji komórek.

Funkcje biologiczne witaminy K2 stały się podstawą do badań dotyczących jej wpływu na organizm człowieka oraz potencjalnej roli w rozwoju i prewencji chorób związanych z wapnieniem naczyń, mineralizacją kości a także ryzykiem powstawania i rozwoju zmian nowotworowych i neurodegeneracyjnych [9, 33, 35].

Wyniki doświadczeń na zwierzętach, badania kliniczne i obserwacje epidemiologiczne wskazują, że systematyczne dostarczanie z dietą produktów będących dobrym źródłem witaminy K2, takich jak, fermentowane produkty mleczne (zsiadłe mleko, twarogi, sery), jajka, mięso (wątróbka) i tradycyjnie fermentowane warzywa (kapusta, buraki, ogórki) może zapobiegać powstawaniu i rozwojowi chorób układu sercowo-naczyniowego, osteoporozy, a także niektórym typom nowotworów czy stanom degeneracyjnym ośrodkowego układu nerwowego [22, 25, 32].

## Witamina K2 a choroby układu sercowo-naczyniowego

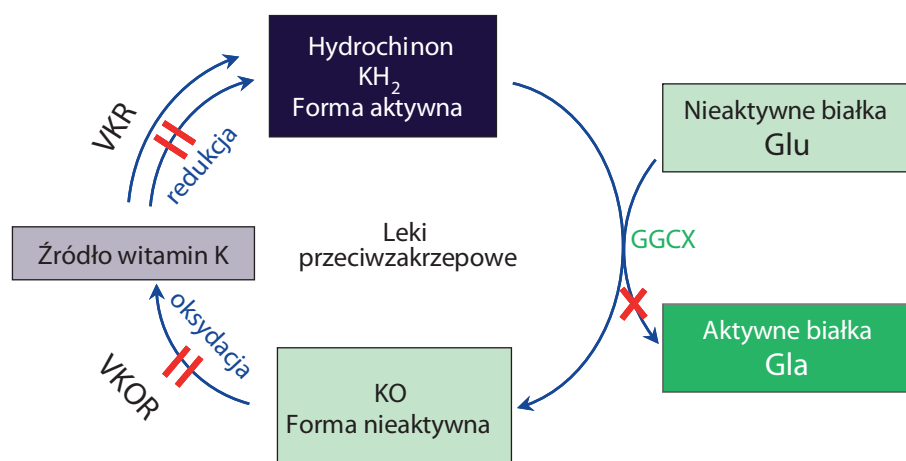
Do chorób układu krążenia zalicza się: miażdżycę, chorobę niedokrwienną serca (wieńcową), niewydolność i zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze i inne zaburzenia. Kluczową

rolę w rozwoju chorób układu krążenia ma miażdżycza. Towarzyszy jej stan zapalny, który uszkadza ściany tętnic, co uruchamia powstawanie cytokin i indukuje stres oksydacyjny oraz sprzyja powstawaniu w chorobowo zmienionym miejscu blaszki miażdżycowej. Ogniska zapalne w ścianie naczyń krwionośnych ulegają zwapnieniu, co zmniejsza ich elastyczność, a powstałe złoży powodują zwężenie tętnic.

Zwapnienie naczyń krwionośnych wiąże się z odkładaniem wapnia w wewnętrznej części ścian naczyń (*tunica intima*) – charakterystyczne dla miażdżycy lub w środkowej warstwie naczyń (*tunica media*) typowe przy przewlekłej niewydolności nerek, źle leczonej cukrzycy (niekiedy związane z zmianami miażdżycowymi). Główną rolę w procesie kalcyfikacji odgrywają komórki mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych VSMC (ang. *vascular smooth muscle cells*) odpowiadające za syntezę zależnego od witaminy K2 białka MGP (*matrix Gla protein*). MGP jest inhibitorem procesów zwapnienia, a jego niedobory prowadzą do szybkiej kalcyfikacji tkanek miękkich, w tym naczyń krwionośnych. Rola aktywnego białka MGP polega na wiązaniu jonów wapnia i fosforu przez karboksylowane cząstki MGP, co zapobiega odkładaniu tych minerałów w ścianach naczyń krwionośnych [25, 45].

Wpływ na naczynia krwionośne wykazuje również zależne od witaminy K2 białko Gas6. Syntetyzowane w komórkach mięśni gładkich naczyń poprzez aktywację szlaku sygnalizacyjnego Bcl-2 hamuje apoptozę miocytów. Gas6 wykazuje również działanie chemotaktyczne i stymulujące migrację tych komórek, dzięki temu chroni ściany naczyń przed uszkodzeniami i kalcyfikacją. Warfaryna hamuje funkcje biologiczne białka Gas6, co nasila kalcyfikację w ścianie naczyń. Wytwarzane przez płytki krwi białko Gas6 uczestniczy w ich degranulacji i agregacji, co sprzyja powstawaniu zakrzepów [45].

Istnieje negatywna korelacja między spożyciem witaminy K2 a ryzykiem zwapnień naczyń i umieralnością z powodu chorób układu krążenia. Pozytywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy ma tylko witamina K2. Witamina K1 nie bierze udziału w ochronie naczyń krwionośnych przed kalcyfikacją [25, 42].



Rycina 1. Wpływ leków przeciwzakrzepowych na cykl przemian witamin K [25, 35]

Objaśnienia: Glu – kwas glutaminowy; Gla – kwas  $\gamma$ -karboksylglutaminowy; GGIX – zależna od witamin K  $\gamma$ -glutamylkarboksylaza;  $\text{KH}_2$  – postać zredukowana, aktywna witamin K; KO – postać utleniona witamin K; VKR – reduktaza chinonowa; VKOR – reduktaza epoksydowa

Nie tylko w Polsce, ale i w krajach wysoko rozwijających choroby sercowo-naczyniowe są najczęstszą przyczyną zachorowalności i śmiertelności. Dokładne poznanie mechanizmu powstawania i rozwoju zwapnienia tkanek miękkich jest niezbędne w celu prewencji ostrych i przewlekłych powikłań chorób układu sercowo – naczyniowego, a także zwiększenia przeżywalność pacjentów [25].

Powiązanie witaminy K2 z chorobami serca wykazano w badaniach holenderskich (Rotterdam Heart Study), które objęło 4800 uczestników badanych przez okres ponad 10 lat. Stwierdzono, że u osób, których dieta zawierała duże ilości witaminy K2 występowała 57 % redukcja zgonów z powodu chorób serca. Najniższe ryzyko zawału serca i zwapnienia aorty zaobserwowano wśród uczestników, którzy codziennie przyjmowali powyżej 32.7  $\mu\text{g}$  witaminy K2. Witamina K2 redukowała znacząco występowanie choroby wieńcowej (47 %) i zmniejszenie jakiegokolwiek śmiertelności o 36 %. K2 redukowała nawet ryzyko ciężkiego zwapnienia tętnic o 52 % [16,17].

Warfaryna i jej pochodna acenokumarol, tzw. antykoagulanty, szeroko stosowane środki ze względu na terapeutyczne działanie przeciwzakrzepowe, jako efekt niepożądany hamują procesy karboksylacji białek zależnych od witamin K, zarówno w wątrobie i tkankach pozawątrobowych

[8]. Leki te łącząc się z reduktazą epoksydową VKOR (ang. *Vitamin K 2,3-epoxide reductase*) blokują proces redukcji KO do  $\text{KH}_2$ , prowadząc do nagromadzenia formy utlenionej KO w komórce. W rezultacie cykl witamin K, a tym samym proces karboksylacji białek zależnych od witamin K jest mało efektywny (Ryc. 1). W stanie niedoboru aktywnej formy witaminy K2 białko macierzy GLA, będące inhibitorem zwapnienia, nie może ulec karboksylacji, dlatego u pacjentów ze zmianami miażdżycowymi stwierdza się szczególnie wysokie poziomy nieukarboksylowanego białka MPG. Ponieważ tylko karboksylowane białko MGP zapobiega kalcyfikacji, niekarboksylowane, nieaktywne MGP stwierdza się w dużych ilościach w pobliżu zwapnień i blaszek miażdżycowych. W niezależnych badaniach epidemiologicznych wśród pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe zaobserwowano znacznie większy stopień zwapnienia naczyń i zastawek serca w porównaniu do grupy kontrolnej. Badania populacyjne potwierdzają nie tylko zależność pomiędzy niską karboksylacją osteokalcyny a niską masą kostną i osteoporozą, ale również wysokim poziomem nieukarboksylowanego białka MGP i zaawansowanym zwapnieniem tętnic [9, 22,25,35].

Wykazano, że podaż MK-7 w dawkach 180  $\mu\text{g}$  lub 360  $\mu\text{g}$  zwiększa karboksylację MGP

Hanna Czeczot, Zofia Wolarek-Cheli

prowadząc do wyraźnej redukcji niekarboksylowanego białka MGP o 31 % i 46 % w stosunku do placebo [17].

Zaobserwowano również, że witamina K2 może odwracać proces wapnienia. Stosowanie u myszy przez 28 dni jednocześnie warfaryny (3mg/g) i witaminy K1 (1.5mg/g) istotnie zwiększało osadzanie wapnia w tkankach aorty i mięśnia sercowego. Natomiast zastosowanie poza warfaryną i witaminą K1, dodatkowo 100 µg witaminy K2 powodowało w ciągu kolejnych 4 tygodni istotne zmniejszenie zawartości wapnia w aorcie i mięśniu sercowym. Ponadto, włączenie witaminy K2 prowadziło do znacznego zmniejszenia zawartości wapnia w płucach w porównaniu do kuracji zawierającej 0.3mg/g warfaryny i witaminy K1 [26].

Wyniki powyższych badań naukowych jednoznacznie przemawiają za tym, że dieta uboga w witaminę K2 zwiększa ryzyko zwapnienia tętnic a w konsekwencji ryzyko miażdżycy, nadciśnienia, zatorów i zawałów. Natomiast spożywanie żywności bogatej w witaminę K2 może przyczynić się do prewencji chorób układu sercowo – naczyniowego.

## Osteoporoza

Homeostaza w obrębie tkanki kostnej utrzymywana jest dzięki równowadze pomiędzy procesem tworzenia się kości przez komórki kościotwórcze – osteoblasty a procesem resorpcji kości przez komórki kościogubne, czyli osteoklasty. Liczne procesy patologiczne mogą zaburzać i przesuwac tę równowagę np. w kierunku resorpcji kości wtedy mamy do czynienia z osteoporozą. Utrata tkanki kostnej wraz z wiekiem jest procesem fizjologicznym, jednakże u kobiet po okresie menopauzy, kiedy w organizmie spada produkcja estrogenów, zwiększa się ryzyko występowania osteoporozy. Kości stają się bardziej kruche i podatne na złamania [18, 43,44].

Witamina K2 razem z witaminą D odgrywa istotną rolę w utrzymaniu prawidłowego stanu kości. Zbyt mała jej podaż w diecie utrudnia mineralizację kości.

Witamina K2 uczestniczy w modyfikacji potranslacyjnej białek, polegającej na

γ-karboksylacji w nich kwasu glutaminowego (GLU) do kwasu γ- karboksylglutaminowego (GLA) wykazującego zdolność wiązania jonów wapnia. Białka zawierające GLA występują w różnego rodzaju tkankach i organach naszego organizmu [9,35]. Najlepiej poznane białek GLA to osteokalcyna, MGP ( ang. *Matrix Gla Protein*), Gas6. Osteokalcyna syntetyzowana przez osteoblasty i osteocyty ma największe powinowactwo do jonów wapnia. Jej forma karboksylowana (ang. γ-carboxylated osteocalcin, Gla-OC) wiąże jony wapnia i przy udziale osteoblastów wbudowuje je w kryształy hydroksyapatytu tkanki kostnej [9,10,25]. Poziom niekarboksylowanej osteokalcyny jest markerem ilości witaminy K2 w organizmie. Wysoki poziom niekarboksylowanej osteokalcyny zwiększa ryzyko złamań. Witamina K2 aktywując receptory dla steroidów i ksenobiotyków SXR (ang. *Steroid and Xenobiotic Receptor*) ma również wpływ na ekspresję wielu genów kodujących białka pozakomórkowej macierzy kostnej. Ekspresja SXR zachodząca w układzie szkieletowym odgrywa istotną rolę w procesach przebudowy tkanki kostnej. Witamina K2 reguluje między innymi transkrypcje genów kodujących białka tsukushi (TSK) i matrylin-2 (MATN2) należących do proteoglikanów i biorących udział w syntezie włókien kolagenowych lub tworzeniu elementów włóknistych zależnych od kolagenu [19,43].

Na podkreślenie zasługuje również przeciwzapalne działanie witaminy K2 polegające na modyfikacji resorpcji kości oraz zwapnienia/ kalcyfikacji naczyń krwionośnych. Co wiąże się z hamowaniem aktywności niektórych mediatorów zapalenia np. interleukiny 1 i 6 (IL-1; IL-6) czy jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NFκB; ang. *Nuclear Factor – κB*), które są odpowiedzialne za stymulację procesu resorpcji kości i pobudzenie różnicowania i aktywności osteoklastów. Wiadomo, że NF-κB kontroluje ekspresję genów, których produkty białkowe regulują wiele ważnych procesów komórkowych: proliferacja i wzrost komórek, apoptoza, reakcje immunologiczne i odpowiedź komórki na stres wywołany przez różne czynniki [9,13].

Niedobory zarówno witamin K1 jak i K2 w organizmie zmniejszają mineralizację kości,

co zwiększa ryzyko złamań i wystąpienia osteoporozy. Znalazło to potwierdzenie w badaniach klinicznych i obserwacjach epidemiologicznych, w których wykazano zależność pomiędzy poziomem witaminy K2 a niską gęstością mineralną kości (BMD) i złamaniami szyjki udowej i kości udowej u chorych z osteoporozą [24, 31].

W Japonii, witamina K2 jest szeroko stosowana w leczeniu osteoporozy. Badania japońskie wykazały, że wysokie spożycie natto (fermentowanej soi), produktu zawierającego duże ilości MK-7 było związane z wyższą gęstością mineralną kości (BMD; ang: *body mineral density*) [15]. Zaobserwowano, że kobiety szczególnie po okresie menopauzy z niskim wskaźnikiem BMD mają niskie poziomy witaminy K1 i K2 w surowicy krwi [18]. Metaanaliza 17 badań klinicznych obejmujących zdrowych i chorych z osteoporozą w wieku od 18 lat dotycząca wpływu witamin K1 i K2 wykazała, że suplementacja obu witamin K (K1 i K2) nie miała wpływu na gęstość szyjki kości udowej, ale zwiększała średnią gęstość mineralną kości kręgosłupa lędźwiowego o 1.3 % w ciągu 6–36 miesięcy. W tej metaanalizie w 10 badaniach stosowano witaminę K2 (w 8 z użyciem MK-4 w dawkach 15–45 µg/dz i w 2 z użyciem MK-7 w dawkach 0.2–3.6 mg/dzień). Suplementacja K2 zwiększała średnią gęstość mineralną kręgosłupa lędźwiowego o 1.8 %. Z kolei w badaniach holenderskich kobiet w okresie pomenopauzalnym po zastosowaniu 180 µg/dz MK-7 przez 3 lata stwierdzono znacząco wyższą gęstość mineralną szyjki kości udowej [15,17,18]. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że zastosowanie K2 podtrzymuje gęstość mineralną odcinka lędźwiowego i zapobiega złamaniom u osób z osteoporozą. Ponadto, lepszy efekt terapeutyczny uzyskiwano przy połączonych terapiach z lekami stosowanymi w osteoporozie i witaminą K2. Największą redukcję złamań kręgow u kobiet po menopauzie z osteoporozą otrzymano po 24 miesięcznej terapii w grupie pacjentek otrzymujących zarówno bisfosfoniany (leki szeroko stosowane w osteoporozie) i witaminę K2, w porównaniu do grup w których były stosowane oddzielnie, lub gdy podawano tylko wapń. W badaniach klinicznych potwierdzono, że przyjmowanie 45–60 µg/dz MK-4 zwiększa skuteczność bisfosfonianów

[17,28]. Synergiczne działanie witaminy D3 i K2 zostało potwierdzone w wielu badaniach. Łączenie zarówno witaminy D3 i MK-7 i/lub preparatów wapnia w najwyższym stopniu poprawiało stan kości [22].

Wśród kobiet po menopauzie zaobserwowano ścisły związek pomiędzy podwyższonym poziomem niekarboksylowanej osteokalcyny i ryzykiem złamania kości. Wykryto znacząco niskie poziomy witaminy K1 i K2 w surowicy krwi pochodzącej od pacjentów w starszym wieku w kilka godzin po złamaniu szyjki kości udowej [44]. Ilość niekarboksylowanej osteokalcyny była znacznie zredukowana wskutek przyjmowania K2 w formie MK-7 (45 µg/dziennie) natomiast poziom karboksylowanej osteokalcyny uległ zwiększeniu, co wskazuje na polepszenie się mineralizacji kości. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały, że witamina K2 w dawce 45mg/dziennie znacząco redukuje złamania kości udowej (o 77 %), złamania kręgow (o 60 %) i złamania pozakręgowe (o 81 %) [5, 17,20,23 24].

Wiadomo, że osteokalcyna jest hamowana przez warfarynę. Zaobserwowano, że przyjmowanie przez dłuższy czas antykoagulantów prowadzi do osteopenii [23]. Ponadto, przyjmowanie warfaryny w pierwszym trymestrze ciąży powoduje punktowe zwapnienia i niedorozwój kości kończyn, chrząstek stawowych, hipoplazję nosa, zmniejszenie masy ciała i niedorozwój umysłowy [25].

Nie wszystkie dostępne w literaturze naukowej badania odnoszące się do wpływu suplementacji witamin K1 i K2 na układ kostny i wykazują, że pobudzają one proces różnicowania osteoblastów, stymulują ich aktywność kościotwórczą oraz hamuje apoptozę, przyspieszając jednocześnie apoptozę komórek osteoplastycznych są jednoznaczne dlatego wymagają dalszych badań [2, 17, 21].

## Choroby nerek

W przewlekłej chorobie nerek (PChN) już na bardzo wczesnych etapach jej rozwoju występują zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, którym towarzyszy kalcyfikacja (zwapnienie) naczyń krwionośnych. Restrykcyjna dieta

Hanna Czeczot, Zofia Wolarek-Cheli

w zaawansowanych stadiach PChN oraz w okresie dializoterapii zmniejsza podaż witaminy K2, co prowadzi do jej niedoboru w organizmie. Typowa dieta nerkowa dostarcza 80 µg lub mniej witaminy K dziennie [45].

W związku z tym, osoby z PChN znajdują się grupie wysokiego ryzyka zwapnienia naczyń krwionośnych. Wśród osób z PChN częstą przyczyną przedwczesnej śmierci są choroby sercowo-naczyniowe, ryzyko to jest 10–20 razy większe u chorych dializowanych. Już we wczesnych stadiach PChN rozpoczyna się proces zwapnienia tętnic i w przypadku chorych dializowanych stwierdza się go u ponad 50 % chorych. Do zwapnienia dochodzi w warstwie środkowej naczyń, zbudowanej z okrężnej mięśniówki gładkiej oraz zależnie od typu naczyń różnych ilości włókien kolagenowych i sprężystych. Kalcyfikacja w tej warstwie powoduje utratę elastyczności naczyń, redukuje zdolność do odkształcania się, co prowadzi do wzrostu ciśnienia skurczowego i tętna [35]. Stwierdzono, że poziomy krążącego nieaktywnego, defosforylowanego i niekarboksylowanego białka MGP (ang; *dp-ucMGP: desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein*), szczególnie u osób dializowanych, są wyższe niż w każdej innej grupie chorych, w wielu przypadkach nawet wyższe niż u osób przyjmujących antykoagulanty. Wskazuje to na niski poziom witaminy K2 w ścianach naczyń krwionośnych. Farmakologiczne dawki K2 (menachinonów) poprawiają biologiczną aktywność MGP. Badania kliniczne wykazały, że u chorych dializowanych podaż menachinonów (135 µg/dz MK-7 przez 6 tygodni) znacząco redukowało stężenia dp-ucMGP w osoczu [34,39]. Wykazano, że suplementacja pacjentów dializowanych MK-7 3 razy w tygodniu w dawkach 360 µg, 720 µg, lub 1080 µg przez ponad 8 tygodni redukuje poziom nieaktywnego białka MGP odpowiednio do 17 %, 33 % i 46 % [17].

Warfaryna jest często przepisywana osobom z PChN w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, czy migotaniu przedsionków. Podczas terapii antagonistami witamin K przy przetocze tętniczo-żyłnej w hemodializie może dochodzić do zmian przerostowych błony wewnętrznej tzw. neointymy. Zaobserwowano, że u tych chorych witamina K2 zmniejsza rozrost

błony wewnętrznej i stopień jej zwapnienia [46]. Zastosowanie diety bogatej w witaminę K1, która w organizmie, może ulegać konwersji do MK-4 w znacznym stopniu hamuje rozwój zwapnienia naczyń [27].

Przewlekłej chorobie nerek towarzyszy również zmniejszenie masy kostnej i wzrasta (szczególnie u osób dializowanych) ryzyko złamań przede wszystkim biodra (najczęściej w obrębie szyjki kości udowej) i śmiertelność z tego powodu oraz złamań kręgosłupa, kości łonowej, kości podudzi, stopy czy ręki [45].

Wyniki wielu badań wyraźnie wskazują, że status witamin K (K1 i K2) ma zasadnicze znaczenie w celu hamowania zwapnienia naczyń i ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Fakt, że zależne od witaminy K2 białka Gla uczestniczą u osób z PCHN w patogenezie kalcyfikacji naczyń krwionośnych oraz osteodystrofii nerkowej charakteryzującej się zaburzeniami w obrębie kości wskutek zmian w gospodarce wapniowo-fosforowej wskazuje na możliwość terapeutycznego zastosowania witaminy K2 w tej chorobie. Tym bardziej, że nie są znane niepożądane skutki jej działania w organizmie. Niestety, ciągle brakuje danych dotyczących rekomendowanych dawek witaminy K2, co uniemożliwia taką terapię w praktyce.

Oficjalne zalecenia dla witamin K nie różnią 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 1µg/1kg masy ciała, czyli 50–80 µg dzień. Wartość dotyczy wątrobowego zapotrzebowania na witaminę K dotyczącą syntezy czynników krzepnięcia krwi. Zapotrzebowanie innych tkanek nie zostało określone. Niestety, nie zostało również ustalone zapotrzebowanie organizmu na witaminę K2.

Obecnie prowadzone są wielośrodkowe prospektywne badanie (VitaVasK trial) mające na celu wykazanie czy suplementacja witaminy K2 może mieć pozytywne działanie w przypadku osób hemodializowanych. W okresie 3–5 lat obserwacji ocenione będą u tych osób: kalcyfikacja naczyń, incydenty sercowo-naczyniowe, śmiertelność [26].

## Nowotwory

Działanie antykancerogenne wykazują wszystkie formy witaminy K. Najwięcej badań dotyczącego działania antynowotworowego przeprowadzono z zastosowaniem syntetycznej witaminy K3 (menadion). Aktywność antynowotworowa naturalnych form witaminy K1 (filochinonu) i K2 (menachinonów) polega na działaniu antyproliferacyjnym, co prowadzi do zablokowania cyklu komórkowego i indukcji apoptozy w komórkach nowotworowych. Spośród naturalnych form witaminy K silniejsze działanie antykancerogenne wykazuje K2. Wynika to z różnic w biodostępności, okresie półtrwania oraz dystrybucji tkankowej witaminy K1 i K2. Absorpcja jelitowa K1 stanowi 5–15% całkowitej przyjętej z pokarmem witaminy, natomiast witamina K2 wchłaniania jest niemal w całości. Również, dłuższy okres półtrwania oraz pozawątrobowa dystrybucja witaminy K2 (menachinonów) może zwiększać ich znaczenie w profilaktyce nowotworów [40,41].

Działanie antynowotworowe witamin K obejmujące przede wszystkim zahamowanie cyklu komórkowego na granicy faz G0/G1 i stymulację apoptozy wykazano *in vitro* z zastosowaniem komórek nowotworowych prostaty, wątroby, jajników, trzustki, kości, sutka, jelita grubego, żołądka, płuc i wielu innych. Stopień hamowania proliferacji był różny w zależności jaką witaminę zastosowano, jak również zależny od typu nowotworu [25].

Zaobserwowano, że dawka dzienna 45 mg K2 zmniejsza ryzyko rozwoju raka u pacjentów z marskością wątroby, ponadto redukuje nawrót choroby u pacjentów po zabiegu usunięcia guza, zmniejszając też wśród tych chorych śmiertelność [9].

Wyniki wielu badań wskazują, że niedobory witaminy K2 w organizmie mogą się wiązać ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności na nowotwory. W europejskich badaniach prospektywnych kohortowych EPIC (ang. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) przez ponad 10 lat obserwowano 24 340 wolnych od nowotworów uczestników w wieku 35–64 lat. Efekty antynowotworowego wynikające

ze spożywania K2 były lepsze u mężczyzn niż kobiet, zwłaszcza te dotyczące znacznej redukcji wystąpienia raka płuc i prostaty. Wskazuje to, że spożycie menachinonów, których głównym źródłem były sery wiązało się z obniżonym ryzykiem zachorowalności na tego typu nowotwory [29].

W badaniu prospektywnym trwającym prawie 9 lat przebadano 268 przypadków raka prostaty, z czego 113 (około 42%) stanowiło postać zaawansowane stadium choroby. Stwierdzono korelację między podażą K2 i stopniem progresji raka prostaty, zwłaszcza złośliwych przypadków choroby [30]. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, że wyższe spożycie K2 zmniejsza ryzyko wystąpienia raka prostaty. Jednak najbardziej znaczącą rolę ochronną zapewniała witamina K2 w zaawansowanym stadium raka prostaty [30].

Witamina K2 prowadzi do zahamowania wzrostu, różnicowania oraz sprzyja apoptozie również w innych typach raka. Proapoptotyczne działanie witaminy K2 obserwowano w komórkach raka jajnika oraz trzustki. Mechanizm działania polega na gromadzeniu w komórkach raka jajnika białka TR3/Nur77/NGFIF (ang. *neuron growth factor inducible factor I-B*), które indukuje w nich apoptozę [36].

Dawki doustne witaminy K stosowane w leczeniu nowotworów są wysokie i kształtują się w granicach 20–135 mg/d, najczęściej jednak stosowane są dawki takie same jak w leczeniu osteoporozy 45 mg/d [25].

## Choroby neurologiczne i choroba Alzheimera

Witamina K2 wykazuje również korzystny wpływ na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Jest ona dominującą formą witaminy K w mózgu. W mózgu obserwuje się jedno z najwyższych stężeń MK-4 w organizmie. Wykazano, że MK-4 w mózgu stanowi > 98% wszystkich witamin K i poziom ten zwiększa się po suplementacji K1. Wykazano, że bierze ona udział w syntezie sfingolipidów, które są składnikiem zewnętrznej warstwy błon komórek nerwowych. Mechanizm działania witaminy

---

Hanna Czeczot, Zofia Wolarek-Cheli

---

K w syntezie sfingolipidów nie jest dokładnie poznany. Przypuszcza się, że enzym/enzymy biorące udział w syntezie sfingolipidów muszą podlegać  $\gamma$ -karboksylacji zależnej od witaminy K2. Obecność białek zależnych od witaminy K2 w OUN pozwala przypuszczać, że może ona uczestniczyć w metabolizmie lipidów mózgowych i w procesie przekazywania sygnałów [6]. Istnieją dane, że udział witaminy K w prawidłowym rozwoju i funkcjonowaniu mózgu może być związany z aktywnością zależnej od witaminy K2 sulfotransferazy [37–39].

Wykazano, że witamina K, w tym K2 chroni prekursor oligodendrocytów i niedojrzałych neuronów przed apoptozą wywołaną stresem oksydacyjnym. Nie jest typowym antyoksydantem, ale może blokować powstawanie wolnych rodników i ich reaktywnych pochodnych (RFT) [25].

Szczególne znaczenie w układzie nerwowym ma białko Gas6, które jest zaangażowane w chemotaksję, mitogenezę, wzrost komórek i ich mielinizację. Gas6 moduluje funkcje komórek glijowych, zwłaszcza oligodendrocytów, komórek Schwana i mikrogleju. Oligodendrocyty i komórki Schwana są komórkami odpowiedzialnymi za mielinizację neuronów w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, gdzie odgrywają kluczową rolę w przekazywaniu impulsów nerwowych. Uaktywnienie Gas6 przyspiesza wzrost komórek Schwana, a interakcja białka Gas6 z receptorem kinazy tyrozynowej chroni neurony przed ich apoptozą. Ma to szczególne znaczenie w chorobie Alzheimera, która jest postępującą degeneracyjną chorobą mózgu, powodującą stopniowe obumieranie neuronów [1, 3]. Witamina K2 ograniczając w OUN zwapnienie naczyń zapobiega niedotlenieniu neuronów oraz chroni je przed apoptozą i nekrozą m.in. po wylewach, zatorach i innych uszkodzeniach tkanki mózgowej.

Dzięki aktywności biologicznej witamina K2 może zapobiegać i opóźniać postęp tej choroby. Jej rola w rozwoju i funkcjonowaniu mózgu oraz patogenezie choroby Alzheimera jest niepodważalna. Niedobór witaminy K1 i K2 może doprowadzić do uszkodzenia funkcji kognitywnych mózgu, natomiast suplementacja witaminą

K2 może zapobiegać lub przynajmniej opóźnić wystąpienie chorób neurodegeneracyjnych. Zaobserwowano, że przyjmowanie warfaryny w drugim trymestrze ciąży przyczynia się do zaburzeń OUN prowadząc do upośledzenia umysłowego [14, 25].

W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach (szczury) wykazano także, że niedobór witamin K wywołany brakiem jej podaży w diecie lub leczeniem warfaryną powodował u nich nadpobudliwość [14]. Ponadto zaobserwowano, że długotrwałe utrzymywanie zwierząt na diecie ubogiej w witaminę K1 filochinon prowadziło do deficytów poznawczych w starszym wieku. Szczury uczyły się wolniej, niż te karmione odpowiednią lub bogatą w K1 dietą [14].

## Cukrzyca

Badania kliniczne, obserwacje epidemiologiczne wykazały, że chorzy na cukrzycę są podatni na zwapnienie naczyń krwionośnych. Najczęściej dochodzi do zwapnień w aorcie piersiowej, tętnicach wieńcowych i piszczelowych. Prawdopodobieństwo zwapnienia naczyń u chorych z cukrzycą jest cztery razy wyższe niż u osób zdrowych. U osób z cukrzycą wykazano większą ilość niekarboksylowanego białka MGP (ang; *dp-ucMGP: desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein*), ucMGP, co wskazuje na wyższe ryzyko zwapnienia naczyń krwionośnych w porównaniu do osób zdrowych (kontrola) [12].

Ostatnio wykazano, że witamina K może wpływać na wrażliwość komórek na insulinę poprzez regulację ekspresji genów dla insuliny i markerów proliferacji komórek  $\beta$ . W dużym badaniu holenderskich kobiet i mężczyzn zastosowanie witaminy K1 i K2 pochodzących z żywności wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem cukrzycy typu 2. Zaobserwowano, że u zdrowych mężczyzn suplementacja witaminy K2 przez 4 tygodnie zwiększa wrażliwość na insulinę, prawdopodobnie jest spowodowane zwiększonym poziomem karboksylowanej osteokalcyny [4,7]. Suplementacja chorych z cukrzycą typu 2 30 mg MK-4 (3 razy dziennie) poprawiała u nich syntezę insuliny i zwiększała wrażliwość komórek



na insulinę. Prawdopodobnie jest to możliwe – poprzez aktywację osteokalcyny, która w formie ukarboksylowanej może działać jak hormonem wydzielania wewnętrznego, który zwiększa wrażliwość komórek na insulinę poprzez wpływ na adiponektynę [7,17].

## Choroby reumatyczne

Witamina K2 może również korzystnie działać przy dolegliwościach związanych ze stanami zapalnymi tkanki kostnej i chrzęstnej. Jest to możliwe poprzez oddziaływanie witaminy K2 na białka występujące w macierzy kostnej i tkance chrzęstnej stawów. Białka te modulują reakcję zapalną, wpływają na aktywność przeciwciał i tym samym są istotnym czynnikiem hamującym rozwój np. choroby zwyrodnieniowej stawów (CHZS) czy reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS).

Przebadano 158 kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) po menopauzie, z wysokim poziomem niekarboksylowanej osteokalcyny (ucOC > 4.5 ng/ml) w surowicy lub niską gęstością mineralną kości (BMD), które przyjmowały metotreksat, podstawowy lek stosowany w leczeniu RZS i/lub prednizolon (glikokortykosteroid) i dodatkowo zaaplikowano witaminę K2 w dawce 45 mg/dz. W porównaniu do grupy kontrolnej, chore otrzymujące K2 wykazały niższe wskaźniki aktywności reumatoidalnego zapalenia stawów w surowicy krwi: CRP (ang; *C-reactive protein*), MMP-3 (ang; *matrix metalloproteinase-3*) i DAS28-CRP (Disease Activity Score oceniający 28 stawów z CRP). Dodatkowo w grupie leczonych witaminą K2 i glikokortykosteroidem wykazano niższe zużycie leków. Zaobserwowano, że przy dłuższym stosowaniu tej terapii, badane parametry u tych chorych ulegały dalszej poprawie [11].

Wykazano również, że niedobory witaminy K2 powodują nie tylko nadmierne działanie

osteoklastów usuwających stare komórki z kości, ale również ze stawów. Ponadto u osób z chorobą zwyrodnieniową stawów wykazano, że może ona indukować apoptozę komórek błony maziowej w stawach i w ten sposób zabezpieczyć stawy przed ich degeneracją [3, 11, 43].

## Podsumowanie

W ostatnich latach szczególnym zainteresowaniem cieszą się związki należące do grupy witaminy K (K1, K2 i K3) i ich wpływ na ludzki organizm. Badania doświadczalne, kliniczne oraz obserwacje epidemiologiczne wskazują, że witamina K, oprócz dobrze znanej roli w procesach krzepnięcia krwi, wykazuje również szerokie spektrum działania w tkankach pozawątrobowych.

W świetle aktualnego stanu wiedzy witamina K2 korzystnie wpływa na procesy zdrowotne ludzi, związane z procesem wapnienia kości i zapobiegania ich złamaniom. Zapobiegając kalcyfikacji naczyń krwionośnych i tkanek miękkich nie dopuszcza do powstawania i rozwoju zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych oraz chorób układu sercowo-naczyniowych.

Witamina K2 poprzez wpływ na komórkowe procesy wzrostu, różnicowania, migracji i proliferacji wykazuje zdolność do indukcji apoptozy komórek nowotworowych, stąd jej aktywność antynowotworowa. Odgrywa też ważną rolę w ośrodkowym układzie nerwowym, gdzie uczestniczy w ochronie neuronów przed uszkodzeniami i upośledzeniem funkcji poznawczych.

Wielokierunkowość działania witaminy K2 i obserwowane korzyści zdrowotne z jej spożycia (dieta, suplementacja) wskazują na możliwość jej stosowania w prewencji i terapii osteoporozy, miażdżycy, chorób układu sercowo-naczyniowego, centralnego układu nerwowego, takich jak choroba Alzheimera czy nowotworów.

## Piśmiennictwo

1. Allison AC. The possible role of vitamin K deficiency in the pathogenesis of Alzheimer's disease and in augmenting brain damage associated with cardiovascular disease. *Med Hypotheses* 2001; 57: 151–155.
2. Azuma K, Ouchi Y, Inoue S. Vitamin K: Novel molecular mechanisms of action and its roles in osteoporosis. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14: 1–7.
3. Beulens JW, Booth SL, Van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *Br J Nutr* 2013; 110: 1357–1368.
4. 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.
5. Booth SL, Broe KE. Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10): 4904–4909.
6. 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.
7. Choi HJ, Yu J, Choi H, An JH, Kim SW, Park KS, Jang HC, Kim SY, Shin CS. Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism: a placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 147–149.
8. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1504–1510.
9. DiNicolantino JJ, Bhutani J, O'Keefe JH. The health benefits of vitamin K. *Open Heart* 2015; 2 (1): e000300.
10. Gundberg CM, Lian JB, Booth SL. Vitamin K-dependent carboxylation of osteocalcin: friend or foe? *Adv Nutr* 2012; 3(2): 149–157.
11. Ebina K, Shi K, Hirao M. et al. Vitamin K2 administration is associated with decreased disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2013; 2:1001–1007.
12. 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.
13. Falcone TD, Scott S, Kim W. et al. Vitamin K: fracture prevention and beyond. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 3: 82–87.
14. Fernand G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions. *Adv Nutr* 2012; 3: 204–212.
15. 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.
16. 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.
17. Gröber U, Reichrath J, Holick MF, Kisters K. Vitamin K: an old vitamin in a new perspective. *Dermatoendocrinol* 2014; 6: 968490-1-968490-6.
18. Hamidi MS, Cheung AM. Vitamin K and musculoskeletal health in postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 1647–1657.
19. Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Inoue S. Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K2-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. *J Biol Chem* 2006; 23, 281(25): 16927–16934.
20. Iwamoto J. Vitamin K2 Therapy for Postmenopausal Osteoporosis. *Nutrients* 2014; 6: 1971–1980.
21. Jasik A, Tałałaj M. Witaminy D i K a złamania kości Vitamins D and K and bone fractures. *Post N Med* 2017; 1: 31–36.
22. Karmańska A, Karwowski B. Rola witaminy K w metabolizmie kości. *Bromat Chem Toksykol* 2015; 1: 106–115.
23. Knapen MHJ, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporosis* 2007; 18(7): 963–972.

24. Koitaya N, Sekiguchi M, Tousen Y, Nishide Y, Morita A, Yamauchi J, Gando Y, Miyachi M, Aoki M, Komatsu M, Watanabe F, Morishita K, Ishimi Y. Low-dose vitamin K2 (MK-4) supplementation for 12 months improves bone metabolism and prevents forearm bone loss in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2014; 32: 142–150.
25. Kosińska J, Biling-Marczak K, Krotkiewski M. Nowopoznana rola witaminy K w patogenezie chorób cywilizacyjnych. *Med Rodz* 2008; 2: 48–60.
26. Krueger T, Schlieper G, Schurgers L, Cornelis T, Cozzolino M, Jacobi J, Jadoul M, Ketteler M, Rump LC, Stenvinkel P, Westenfeld R, Wiecek A, Reinartz S, Hilgers RD, Floege J. Vitamin K1 to slow vascular calcification in haemodialysis patients (VitaVasK trial): a rationale and study protocol. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1633–1638.
27. McCabe KM, Booth SL, Fu X, Shobeiri N, Pang JJ, Adams MA, Holden RM. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Inter* 2013; 83: 835–844.
28. Maryam-Hamidi S, Gajic-Veljanoski O, Cheung AM. Vitamin K and bone health. *J Clin Densitom* 2013; 6(4): 409–413.
29. Mhamidi MS, Cheung AM. Vitamin K and musculoskeletal health in postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 1647–1657.
30. Nimptsch K, Rohrmann S, Kaaks R, Linseisen J. Dietary vitamin K intake in relation to cancer incidence and mortality: results from the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1348–1358.
31. Nimptsch K, Rohrmann S, Linseisen J. Dietary intake of vitamin K and risk of prostate cancer in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 985–992.
32. Plaza SM, Lamson DW. Vitamin K2 in Bone Metabolism and Osteoporosis. *Altern Med Rev* 2005; 10(1): 24–35.
33. 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.
34. Rheaume-Bleue K. Vitamin K2 and the calcium paradox. Ontario: Wiley; 2012, 24–26.
35. Schlieper G, Westenfeld R, Krüger T, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Brandenburg VM, Djuric Z, Damjanovic T, Ketteler M, Vermeer C, Dimkovic N, Floege J, Schurgers LJ. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix Gla protein predicts survival in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 387–395.
36. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008; 100: 530–547.
37. Sibayama-Imazu T, Fujisawa Y, Masuda Y, Aiuchi T, Nakajo S, Itabe H, Nakaya K. Induction of apoptosis in PA-1 ovarian cancer cells by vitamin K2 is associated with an increased in the level of TR3/Nur77 and its accumulation in mitochondria and nuclei. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 803–812.
38. Sundaram KS, Lev M. Warfarin administration reduces synthesis of sulfatides and other sphingolipids in mouse brain. *J Lipid Res* 1998; 29: 1475–1479.
39. Sundaram KS, Fan JH, Engelke JA, Foley AL, Suttie JW, Lev M. Vitamin K status influences brain sulfatide metabolism in young mice and rats. *J Nutr* 1996; 126: 2746–2751.
40. Theuwissen E, Smit E, Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *Adv Nutr* 2012; 3: 166–173.
41. Vermeer C, Braam L. Role of K vitamins in the regulation of tissue calcification. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 201–206.
42. Vermeer C. Vitamin K: the effect on Health beyond coagulation – an overview. *Food Nutr Res* 2012; 56: 5329.
43. Wawrzyniak A, Mincer-Chojnacka I, Kalicki K, Lipińska-Opałka A, Jobs K, Stelmasiak K. Plejotropowe działanie witamin D i K. *Pediatr Med Rodz* 2015; 11 (4): 374–381.
44. Weber P. Vitamin K and Bone Health. *Nutrition* 2001; 17: 880–887.
45. Yamaguchi M. Osteoporosis treatment with functional food factor: vitamin K2. *J Osteopor Phys Act* 2014; 2: e108.
46. Żak-Gołąb A, Okopień B, Chudek J. Witamina K a metabolizm kości i kalcyfikacja naczyń w przewlekłej chorobie nerek. *Przegl Lek* 2011; 68(9): 629–632.

Hanna Czczot, Zofia Wolarek-Cheli

---

47. Zaragatski E, Grommes J, Schurgers LJ, Langer S, Kennes L, Tamm M, Koepfel TA, Kranz J, Hackhofer T, Arakelyan K, Jacobs MJ, Kokozidou M. Vitamin K antagonism aggravates chronic kidney disease-induced neointimal hyperplasia and calcification in arterialized veins: role of vitamin K treatment? *Kidney Int* 2016; 89: 601–611.