

Witamina K a kalcyfikacja naczyń krwionośnych

Vitamin K and calcification of blood vessels

Joanna Bieniek¹, Anna Brończyk-Puzoń², Justyna Nowak², Aneta Koszowska², Elżbieta Dziąbek¹, Karolina Kulik², Anna Dittfeld³

¹Studium Doktoranckie Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo-zależnych Wydziału Zdrowia Publicznego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Studium Doktoranckie Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Witamina K, opisywana jako „witamina koagulacji”, należy do grupy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, obejmującej szereg związków, do których są zaliczane: filochinon (postać witaminy K₁, syntezowana przez rośliny), menachinon (postać K₂, syntetyzowana przez bakterie), menadion (postać K₃, syntetyczny analog witaminy K). Do głównych źródeł witaminy K w żywności należą: oleje roślinne, zielone warzywa, owoce, zboża i produkty mleczne. Witamina K pełni funkcję kofaktora w posttranslacyjnej modyfikacji białek dzięki czemu powstają reszty kwasu γ -karboksylglutaminowego (Gla), niezbędnego do przekształcenia protrombiny (w której występuje) do jej aktywnej postaci — trombiny. Do innych białek zależnych od witaminy K należą: osteokalcyna, matrycowe białko Gla (MGP), czynnik wzrostu (Gas6), nerkowe białko Gla, czynniki krzepnięcia krwi VII, IX, X, protrombina, białka C, S oraz Z. Istnieją badania naukowe opisujące działanie białek zależnych od witaminy K, między innymi w metabolizmie kości oraz naczyń krwionośnych, w procesach wzrostu i apoptozy komórek, prewencji zwapnienia naczyń i kalcyfikacji tkanek miękkich oraz adhezji komórkowej. Witaminie K przez wiele lat przypisywano wyłączną rolę w procesie krzepnięcia krwi. Jednak swoje działanie witamina ta wykazuje również w obrębie innych tkanek pozawątrobowych, w których jej niedobór zwiększa ryzyko rozwoju osteoporozy, miażdżycy, chorób

nowotworowych i choroby Alzheimerera. Biorąc pod uwagę tak szerokie pole działania witaminy K, autorzy artykułu skupili się na roli tej witaminy w procesie kalcyfikacji naczyń krwionośnych.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (3), 165–171

Słowa kluczowe: witamina K, kalcyfikacja, naczynia krwionośne

ABSTRACT

Vitamin K, described also as *coagulation vitamin* belongs to fat soluble vitamins and include such substances as: phylloquinone (vitamin K₁, synthesized by plants), menaquinone (vitamin K₂, synthesized by bacteria) and also menadione (vitamin K₃, synthetic analog of vitamin K). The main sources of vitamin K in food are: vegetable oils, green leafy vegetables, fruits, cereals and dairy products. Vitamin K play a role of cofactor in the post translational modification of proteins thus creating rest of γ -carboxyglutamic acid (Gla) necessary to convert of prothrombin to its active form — thrombin. Other proteins depends from vitamin K are: osteocalcin, matrix Gla protein (MGP), a growth factor (Gas6), kidney Gla protein, clotting factors VII, IX, X, prothrombin, protein C, S and Z. Proteins depend from vitamin K additionally take part in metabolism of bones, blood vessels, growth processes, cell apoptosis, calcification of vascular prevention, cells adhesion. Vitamin K for last years was described in

Adres do korespondencji:

lek. Joanna Bieniek
Wydział Nauk o Zdrowiu
Śląski Uniwersytet Medyczny
ul. Medyków 12, 40–752 Katowice
e-mail: j.bieniek85@gmail.com

context of blood clotting. Vitamin K is active not only in liver tissue but also play an important role in other tissues where deficiencies of vitamin K could increase the risk of development of many disease: like osteoporosis, arteriosclerosis, cancer disease and Alzheimer disease. The broad field of action

of vitamin K encourage the authors of the article to focus on the role of this vitamin in the process of calcification of blood vessels.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (3), 165–171

Key words: vitamin K, calcification, blood vessels

WPROWADZENIE

Witamina K została odkryta przez duńskiego biochemika Henrika Dama dzięki obserwacji podskórnych i śródmięśniowych wybroczyn u hodowlanych kurcząt karmionych wyłącznie produktami niskotłuszczowymi, pozbawionymi roślinnych steroli [1]. W latach 30. XX wieku opisano witaminę K jako „witaminę koagulacji” rozpuszczalną w tłuszczach i wykazującą właściwości przeciwkrwotoczne [2]. Nazwa ta obejmuje grupę pochodnych 2-metylo-1,4-naftochinonu, występujących w postaci witaminy K₁ (filochinonu), syntezowanej przez rośliny, oraz witaminy K₂ (menachinonu; MK), syntezowanej przez bakterie. Witamina K₂ występuje głównie w produktach pochodzenia zwierzęcego oraz produktach fermentacji soi. Z kolei witamina K₃, czyli menadion, jest syntetycznym analogiem witaminy K, pełniącym funkcję prowitaminy, która w organizmach ssaków wykazuje właściwości przemiany do formy MK-4 [3, 4]. Menadion ze względu na prawdopodobne właściwości cytotoksyczne i mutagenne nie jest stosowany jako dodatek do żywności lub suplement diety w żywieniu ludzi, ale jest wykorzystywany jako dodatek do karm dla zwierząt [3, 4].

Witamina K jest koniecznym czynnikiem zaangażowanym w posttranslacyjną modyfikację białek. Mechanizm działania witaminy K polega na pełnieniu funkcji kofaktora posttranslacyjnej karboksylacji białek, dzięki czemu powstają reszty kwasu γ -karboksylglutaminowego (Gla, *gamma carboxylglutamic acid*), wykazujące powinowactwo do jonów wapnia. Występowanie Gla w protrombinie jest niezbędnym warunkiem powstania postaci aktywnej — trombiny. Do innych białek zależnych od witaminy K zalicza się: osteokalcynę, matrycowe białko Gla (MGP, *matrix Gla protein*), czynnik wzrostu (Gas6, *growth arrest-specific 6*), nerkowe białko Gla, czynniki krzepnięcia krwi VII, IX, X, protrombinę, białka C, S oraz Z. Spośród nich najlepiej poznane są osteokalcyna oraz MGP. Obecność karboksylazy Gla zidentyfikowano również w skór-

rze, kościach, chrząstkach, ścianie tętnic, sercu, płucach, nerkach, śledzionie, jądrach, tarczycy, grasicy, ścięgnach, macicy oraz komórkach nowotworowych różnego pochodzenia. Zależne od witaminy K białka biorą udział między innymi w metabolizmie kości oraz naczyń krwionośnych, w procesach wzrostu i apoptozy komórek, prewencji zwapnienia naczyń i kalcyfikacji tkanek miękkich oraz adhezji komórkowej [3–5]. W sytuacji niedoboru witaminy K powstają proteiny indukowane niedoborem witaminy K, niespełniające swojej funkcji biologicznej (PIVKA, *proteins induced by vitamin K absence*), do których są zaliczane: niekarboksylowana protrombina (PIVKA II, *prothrombin induced by vitamin K absence or antagonism*), PIVKA VII, PIVKA IX, PIVKA X, PIVKA C, PIVKA oraz PIVKA Z. Niekarboksylowana protrombina jest wykorzystywana jako marker nowotworowy u osób z nowotworem wątroby, parametr monitorujący leczenie warfaryną oraz jako marker niedoboru witaminy K w tkankach organizmu [4, 6]. Stężenie PIVKA II w osoczu wyższe niż 3 ng/ml wskazuje na deficyt witaminy K w organizmie, a dokładniej jej wątrobowych zapasów [7, 8]. Drugim markerem niedoboru witaminy K jest niekarboksylowana osteokalcyna (Glu-OC, *glutamic acid containing osteocalcin*), stanowiąca informację o magazynowaniu witaminy K w kościach [9, 10].

Wyniki dotychczasowych badań dotyczących zaopatrzenia człowieka w witaminę K oparte na pomiarach stężenia witaminy K₁ w osoczu, niekarboksylowanych prekursorów białek zależnych od tej witaminy, wydalania reszt Gla w moczu oraz pomiarów czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*) uniemożliwiły ustalenie, ze względu na złożoność interpretacji wyników, norm spożycia tej witaminy wraz z dietą na poziomie zaleczonego spożycia (RDA, *recommended dietary allowances*). Obecnie obowiązujące normy spożycia witaminy K wyznaczono za pomocą badań dotyczących spożycia żywności zdrowych i prawidłowo odżywionych różnych grup ludności. Normy dla ludności Polski dotyczące witaminy K usta-

Tabela 1. Normy spożycia witaminy K, ustalone na poziomie wystarczającego spożycia (AI, *adequate intake*)

Grupa	Wiek (lata)	Mikrogramy filochinonu/ /osobę/d.
Niemowlęta	0–0,5	5
	0–1	10
Dzieci	1–3	15
	4–6	20
	7–9	25
	10–12	40
Chłopcy	13–15	50
	16–18	65
	> 19	65
Mężczyźni	> 19	65
Dziewczęta	10–12	40
	13–15	50
	16–18	55
Kobiety	> 19	55
Ciąża	–	55
Laktacja	–	55

lono na poziomie wystarczającego spożycia (AI, *adequate intake*) i wyrażono w μg filochinonu/osobę/dobę. Normy te nie uległy zmianie po nowelizacji norm żywienia dla populacji Polski, wydanej w 2012 roku. Normy spożycia witaminy K z diety nieobejmującej jej suplementacji dla ludności Polski przedstawiono w tabeli 1 [11, 12].

Powyższe normy są zbieżne z normami obowiązującymi w Niemczech, Austrii, Australii i Nowej Zelandii, ale niższe od wartości obowiązujących w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie [11]. Z kolei eksperci Organizacji Narodów Zjednoczonych do Spraw Wyżywienia i Rolnictwa (FAO, *Food and Agriculture Organization of the United Nations*) i Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) przyjęli, że 1 μg filochinonu z diety/1 kg masy ciała/dobę całkowicie pokrywa zapotrzebowanie człowieka na witaminę K [13].

Najczęściej spotykaną formą witaminy K w żywności jest filochinon, który stanowi ponad 80% podaży tej witaminy [5]. Jako związek uczestniczący w procesach fotosyntezy występuje w największych ilościach w zielonych warzywach (400–700 μg filochinonu/100 g), olejach roślinnych z soi, rzepaku, oliwek (50–200 μg filochinonu/100 g), z kolei w olejach z kukurydzy, słonecznika, kokosu, orzeszków arachidowych i ziemnych występuje w mniejszych ilościach (1–10 μg filochinonu/100 g). Również takie produkty, jak owoce, zboża i produkty mleczne są źródłem witaminy K₁ (1–10 μg filochinonu/100 g) [3].

Lista produktów spożywczych będąca znaczącym źródłem menachinonów jest znacznie krótsza. Znaczącym źródłem K₂ (MK7-MK13) jest wątroba zwierząt gospodarczych (10–20 μg menachinonów/100 g), natomiast najbogatsze źródło manachinonów w diecie zachodniej stanowią produkty fermentowane, w szczególności sery (10–20 μg menachinonów/100 g dla MK-8; 35–55 μg menachinonów/100 g dla MK-9) i *natto* (fermentowana soja) w Japonii (MK-7; ok. 1000 μg menachinonów/100 g) [3, 14, 15]. Z kolei produkty nabiałowe, jaja, mięso i ryby są zarówno źródłem witaminy K₁, jak i K₂ (MK-4). Witamina K₂ syntezowana jest również przez bakterie jelitowe, jednak w świetle badań naukowych nie jest to znaczącym źródłem tej witaminy dla człowieka [16].

Wchłanianie witaminy K odbywa się w jelicie cienkim, gdzie łączy się ona z chylomikronami, które przechodzą do krążenia limfatycznego, a następnie przez przewód piersiowy trafiają do krwi. Krążące chylomikrony wychwytywane są przez wątrobę oraz inne tkanki, w tym kości, a część z nich w drodze do wątroby dostaje się ponownie do krążenia. Wątroba jest głównym narządem magazynowania witaminy K. Filochinon jest magazynowany głównie w wątrobie, trzustce, sercu, a z kolei MK-4 w największych ilościach magazynowany jest w mózgu, nerkach i trzustce [17, 18]. Mimo że biologiczna funkcja witaminy K₁ i K₂ jest taka sama, to występują między nimi znaczące różnice. Witamina K₁ odgrywa główną rolę w procesie krzepnięcia. Z kolei pozawątrobowa dystrybucja witaminy K₂ w tkankach pozwala na jej większy udział w karboksylacji MGP. Powinowactwo witaminy K₂ do γ -glutamylotranspeptydazy jest większe niż witaminy K₁, co przekłada się na jej wyższą aktywność nawet przy niższym stężeniu w porównaniu z filochinonem [19].

Witaminie K przez wiele lat przypisywano wyłączną rolę w procesie krzepnięcia krwi. Jednak swoje działanie witamina ta wykazuje również w obrębie innych tkanek pozawątrobowych, w których jej niedobór zwiększa ryzyko rozwoju osteoporozy, miażdżycy, chorób nowotworowych i choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) [20–23]. Biorąc pod uwagę szeroki zakres działania witaminy K, autorzy artykułu skupili się na wpływie tej witaminy na proces kalcyfikacji naczyń.

WITAMINA K A KALCYFIKACJA NACZYŃ

Choroby układu krążenia są główną przyczyną zgonów na całym świecie. Objawy zazwyczaj są szybko wykrywane, natomiast przyczyny leżące u podstaw choroby są zaawansowane i trudne do wyleczenia. Często jest

to proces miażdżycowy, który rozwija się przez dziesięciolecia. Nowoczesne metody obrazowania (EBCT, *elektron beam computed tomography*) wykazały, że ponad 90% blaszek miażdżycowych jest uwapniona, co koreluje z zaawansowaniem zwężeń naczyń wieńcowych, obrazowanych w koronarografii. Kalkyfikacja może obejmować małe tętniczki oraz duże i średnie naczynia, czego rezultatem może być przerost i zawał serca. W niedawno przeprowadzonych badaniach wykazano, że niedobór białek biorących udział w regulacji przemiany wapniowej w ścianie naczynia jest istotnym ogniwem patogenezy kalkyfikacji naczyń [24]. Dużą rolę przypisuje się białku MPG oraz Gas6. Karboksylowane cząsteczki białka MPG, przy udziale witaminy K, wiążą jony wapnia i fosforu, zapobiegając odkładaniu się tych minerałów w ścianie naczyń. Zależność MPG od witaminy K powoduje, że w przypadku jej niedoboru wzrasta ryzyko zwapnienia tętnic. Natomiast miarą wielkości niedoboru witaminy K jest stężenie niekarboksylowanego białka MPG (*ucMPG, uncarboxylated MPG*). Poza karboksylacją również proces fosforylacji może wpływać na stężenie białka MGP w surowicy. Fosforylacja trzech reszt serynowych MGP wydaje się istotna dla procesu wydzielania tego białka [25, 26]. Najwyższe stężenie MGP obecne jest w sercu, płucach, nerkach i tkance chrzęstnej. Niewątpliwa rola MGP w procesie zwapnienia została potwierdzona przez Luo i wsp. [27], którzy zauważyli, że zwierzęta z niskim stężeniem MGP zmarły w ciągu 6–8 tygodni na skutek masywnego zwapnienia i pęknięcia tętnicy. Istotny jest fakt, że akumulacja wapnia jest procesem aktywnie regulowanym z udziałem zależnym od witaminy K₂, a MGP jest najsilniejszym inhibitorem kalkyfikacji. Przez wiązania wapnia MGP przyczynia się do usuwania go z tętnic, utrzymując ich czystość i elastyczność. Matrycowe białko Gla musi być aktywowany przez witaminę K₂, aby pełnić swoją hamującą funkcję. W przypadku niedoboru witaminy K₂, MGP nie może działać prawidłowo, prowadząc tym samym do zwiększania ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Jednym z badań dotyczących wpływu witaminy K na układ sercowo-naczyniowy jest przeprowadzone przez Geleijnse i wsp. [28] w Holandii badanie *Rotterdam Study* w 2004 roku, dotyczące spożycia filochinonu i menachinonu oraz ich wpływu na zwapnienie aorty i wystąpienie choroby wieńcowej. *Rotterdam Study* to prospektywne badanie populacyjne służące do oceny występowania chorób u osób w podeszłym wieku, a także wyjaśnieniu ich uwarunkowania [28]. Kohorta obejmowała 7983 mężczyzn i kobiet w wieku powyżej

55 lat, którzy mieszkali w określonej dzielnicy Rotterdamu. Oceniono spożycie alkoholu, składników mineralnych i całkowitej energii z pożywienia. W badaniu wykazano, że przyjmowanie z diety witaminy K wśród mężczyzn było wyższe niż u kobiet (253,5 v. 241,1 µg/d. dla filochinonu i 29,2 v. 26,9 µg/d. dla menachinonu). W badaniu nie wykazano natomiast korelacji między spożyciem filochinonu, a menachinonu ($r = -0,02$). Ryzyko śmierci z powodu incydentów choroby wieńcowej było istotnie statystycznie mniejsze w grupie osób przyjmujących większą ilość menachinonu w diecie w porównaniu z osobami spożywającymi jej mniejszą ilość. Ponadto większe spożycie K₂ w diecie było odwrotnie proporcjonalne do wszystkich przyczyn śmiertelności badanych osób. Tym samym badanie *Rotterdam Study* potwierdza hipotezę, że witamina K₂, ale nie K₁, może mieć korzystny wpływ na prewencję chorób układu krążenia [28]. Wyniki tego badania mogą dostarczać przekonujących danych, że dieta bogata w produkty spożywcze będące dobrym źródłem witaminy K₂, gdy podaż tej witaminy nie jest mniejsza niż 32 µg/dobę, może odgrywać rolę w profilaktyce choroby wieńcowej. Warto zwrócić uwagę, że suplementacja witaminy K₁ otrzymanej z zielonych warzyw nie wykazywała takich właściwości, nawet w przypadku spożycia w dużych dawkach. Również w badaniu Gasta i wsp. [29] wykazano protekcyjny wpływ wysokiego spożycia menachinonu na ryzyko choroby wieńcowej. Badanie to zostało przeprowadzone wśród 16 057 kobiet w wieku 43–70 lat, u których w chwili kwalifikacji do badania nie wykazano żadnych chorób sercowo-naczyniowych. Spożycie witaminy K zostało oszacowane na podstawie kwestionariusza częstotliwości spożycia produktów spożywczych. Po 8,1 ± 1,6 roku od rozpoczęcia badań w grupie badanych kobiet, u których średnie spożycie witaminy K₁ wyniosło 211,7 ± 100,3 µg/dobę, a witaminy K₂ — 29,1 ± 12,8 µg/dobę, rozpoznano 480 incydentów choroby wieńcowej. W badaniu wykazano odwrotną korelację między spożyciem witaminy K₂ (MK-7, MK-8 i MK-9) a liczbą incydentów choroby wieńcowej [29]. Beulens i wsp. [30] w badaniu przekrojowym także wykazali, że wysokie spożycie witaminy K₂ przyczynia się do zmniejszenia zwapnienia naczyń wieńcowych. Badanie przeprowadzono w grupie 564 kobiet w wieku pomenopauzalnym, wśród których spożycie witaminy K₁ i K₂ oceniano również za pomocą kwestionariusza częstości spożycia produktów spożywczych [30]. Badania dotyczące wpływu suplementacji witaminy K na określone funkcje zdrowotne do tej pory przeprowadzono jedynie wśród zwierząt doświad-

czalnych. Ich wyniki potwierdzają jednak, że duże spożycie witaminy K₂ dzięki farmakologicznej suplementacji diety badanych zwierząt zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego we krwi, zmniejsza peroksydację lipidów i odkładanie się estrów cholesterolu w aorcie w grupie zwierząt z rozpoznaną wcześniej hipercholesterolemią oraz zwiększa rozszerzalność naczyń [31, 32]. Przytoczone wyżej wyniki pochodzą z badań ankietowych oceniających spożycie witaminy K z diety lub suplementacji diety zwierząt witaminą K, stąd istnieje pilna potrzeba przeprowadzenia w tym zakresie kontrolowanych badań klinicznych oceniających suplementację diety zarówno menachinonem, jak i filochinonem u ludzi. Takie badania są obecnie prowadzone. Jednym z nich jest badanie *The VitaVasK study in Europe*, w którym ocenie poddawany jest wpływ suplementacji witaminy K₁ na kalcyfikację naczyń krwionośnych u chorych hemodializowanych (*ClinicalTrials.gov identifier: NCT01742273*) [33].

WITAMINA K A LECZENIE PRZECIWKRZEPLIWE

Zastosowanie leków przeciwzakrzepowych z grupy antyvitamin K (acenokumarol, warfaryna) blokuje reduktazę epoksydową, hamując redukcję witaminy K, przez co zmniejsza się MGP zarówno w wątrobie, jak i tkankach obwodowych. Prowadzi to do zahamowania produkcji aktywnych form czynników krzepnięcia oraz innych białek podlegających karboksylacji z udziałem witaminy K, pełniących między innymi funkcję protekcyjną w kalcyfikacji naczyń. Karboksylacja białek zachodzi w tkankach obwodowych, do których witamina K wchłonięta w jelitach dociera w drugiej kolejności (inaczej niż w przypadku czynników krzepnięcia krwi syntetyzowanych w wątrobie). Funkcje pełnione przez te białka w organizmie będą łatwiej ulegały upośledzeniu w sytuacji niedoboru witaminy K, wynikającego zarówno z niedostatecznej jej podaży do organizmu, jak również z zastosowania leczenia farmakologicznego.

Niedobór witaminy K, prowadzący do utraty funkcji białka MGP, będącego inhibitorem wapnienia w tkankach miękkich, może prowadzić do wapnienia ścian tętnic. W badaniach prowadzonych zarówno na modelach zwierzęcych, jak i na ludziach wykazano przyspieszenie wapnienia naczyń w związku ze stosowaniem antyvitamin K [34, 35].

Witamina K₁ wykorzystywana jest głównie przez wątrobę. Niedobór witaminy K w organizmie prowadzi do znacznie większego jej niedoboru w ścianach naczyń, powodując nasilenie procesu ich wapnienia. Podana wita-

mina K₁ będzie wykorzystana głównie przez wątrobę, co w przypadku zastosowania leków przeciwzakrzepowych wiązałoby się z koniecznością zwiększenia ich dawki. Dlatego też nie ma racjonalnego uzasadnienia dla rozważania suplementacji witaminą K₁ podczas stosowania leków przeciwzakrzepowych [34]. W przeprowadzonych na modelu zwierzęcym badaniach wykazano, że bardziej uzasadnione jest wdrożenie suplementacji witamin z grupy K₂ u zwierząt, którym jednocześnie podawano leki przeciwzakrzepowe. Ma to swoje uzasadnienie w tym, że witamina K₂ wykorzystywana jest głównie przez tkanki obwodowe. Podanie witaminy MK-4 zwierzętom, które jednocześnie przyjmowały warfarynę, ograniczało zwapnienie ściany naczyń [33]. Adams i Pepping [35] w swojej pracy sugerują, że witamina K może być skuteczna w prewencji i leczeniu zwapnienia naczyń. Schurgers i wsp. [31] wykazali, że podaż witaminy K₂ hamuje kalcyfikację naczyń, wywołaną przez warfarynę u doświadczalnych szczurów. Ponadto zwiększona podaż witaminy K₂ (szczególnie MK-7, MK-8 i MK-9) wiązała się z niższym ryzykiem wystąpienia choroby wieńcowej. Takiego związku nie wykazano dla witaminy K₁. Mimo doniesienia o protekcyjnym działaniu filochinonu, coraz więcej badań wskazuje, że zmniejszenie ryzyka zgonu oraz nasilenia zwapnień aorty związane jest jedynie z menadionami [34].

Nie u każdego pacjenta przyjmującego leki przeciwkrzepliwie dojdzie do kalcyfikacji naczyń, a jej prawdopodobieństwo nie jest ilościowo określone w żadnym dostępnym badaniu. Przypuszczalnie wpływ na powstawanie tego procesu mogą mieć takie czynniki, jak: mechanizmy genetyczne i epigenetyczne, dieta czy stosowanie innych leków mogących mieć wpływ na metabolizm witaminy K [36]. Wśród leków wpływ na metabolizm witaminy K mogą mieć antybiotyki o szerokim spektrum działania, inhibitory pompy protonowej, salicylany, steroidy, leki hipotensyjne, statyny oraz suplementacja witaminą D [36]. Te liczne interakcje znacznie utrudniają dokładne określenie wpływu leków przeciwkrzepliwych na kalcyfikację naczyń. Sugeruje się także, aby u pacjentów o zwiększonej wrażliwości na kalcyfikację naczyń rozważyć terapię inhibitorami czynnika Xa zamiast warfaryną [36].

Na występowanie kalcyfikacji naczyń szczególnie narażone są osoby z niewydolnością nerek, otyłością brzuszną i cukrzycą [37, 38]. Według wytycznych *American College of Chest Physicians* (ACCP) spożycie produktów spożywczych dostarczających witaminę K jest wskazane

i nie należy specjalnie zmniejszać jej podaż z diety lub zwiększać za pomocą suplementów diety u osób będących pod stałą kontrolą leczenia przeciwniekrwotycznego [39].

PODSUMOWANIE

Wzrost zainteresowania w ostatnich latach witaminą K oraz prowadzenie licznych badań określających jej oddziaływanie na organizm człowieka ukazały nowe oblicze tej witaminy. Początkowo witaminę K łączono jedynie z prawidłowym procesem krzepnięcia krwi. Wyniki licznych badań przeprowadzonych zarówno na zwierzętach, jak i na dużych populacjach ludzi ukazały aktywność witaminy K w obrębie innych tkanek pozawątrobowych. W świetle tych badań deficyt witaminy K zwiększa ryzyko rozwoju osteoporozy, chorób nowotworowych czy stanów degeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego, na przykład AD, a także chorób układu krążenia.

Biorąc pod uwagę badania przedstawione w niniejszym artykule należy rozważyć korzyść płynącą z oceny zawartości witaminy K, szczególnie menachinonu, w diecie osób z grupy ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i wyrównania niedoborów podaży jej wraz z dietą. Jest to również informacja o konieczności projektowania i przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych mających na celu ocenę wpływu suplementacji diety mechinonem oraz filochinonem na kalcyfikację naczyń krwionośnych.

PIŚMIENNICTWO

- Dam H., Schönheyder F. A deficiency disease in chicks resembling scurvy. *Biochem. J.* 1934; 28: 1355–1359.
- Dam H. The antihæmorrhagic vitamin of the chick. *Biochem. J.* 1935; 29: 1273–1285.
- Holmes M.V., Hunt B.J., Shearer M.J. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. *Blood Rev.* 2012; 26: 1–14.
- Krzyżanowska P., Walkowiak J. Witamina K i jej biologiczne znaczenie. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 2010; 12: 932–933.
- Kosińska J., Billing-Marczak K., Krotkiewski M. Nowopoznana rola witaminy K w patogenezie chorób cywilizacyjnych. *Med. Rodz.* 2008; 2: 48–60.
- Lee W., Chung H.J., Kim S. i wsp. PIVKAll is a candidate marker for monitoring the effects of the oral anticoagulant warfarin. *Clin. Biochem.* 2010; 43: 1177–1179.
- Mager D.R., McGee P.L., Furuya K.N., Roberts E.A. Prevalence of vitamin K deficiency in children with mild to moderate chronic liver disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42: 71–76.
- Schubiger G., Grüter J., Shearer M.J. Plasma vitamin K1 and PIVK-II after oral administration of mixed-micellar or cremophor EL-solubilized preparations of vitamin K1 to normal breast-fed newborns. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997; 24: 280–284.
- Gundberg C.M., Nieman S.D., Abrams S., Rosen H. Vitamin K status and bone health: An analysis of methods for determination of undercarboxylated osteocalcin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 3258–3266.
- Sokoll L.J., Sadowski J.A. Comparison of biochemical indexes for assessing vitamin K nutritional status in a healthy adult population. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 63: 566–573.
- Jarosz M. (red.). Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych. Instytut Żywności i Żywienia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011: 25–29, 36.
- Jarosz M. (red.). Normy żywienia dla populacji polskiej — nowelizacja. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2012: 114–115.
- Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition. Second edition. World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations 2004; <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241546123/en/>
- Beulens J.W., Booth S.L., van den Heuvel E.G., Stoecklin E., Baka A., Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health. *Br. J. Nutr.* 2013; 110: 1357–1368.
- Booth S.L. Vitamin K: food composition and dietary intakes. *Food Nutr. Res.* 2012; 56. doi: 10.3402/fnr.v56i0.5505.
- Suttie J.W. The importance of menaquinones in human nutrition. *Ann. Rev. Nutr.* 1995; 15: 399–417.
- Kohlmeier M., Salomon A., Saupe J., Shearer M.J. Transport of Vitamin K to Bone in Humans. *J. Nutr.* 1996; 126 (supl. 4): 1192S–1196S.
- Thijssen H.H., Drittij-Reijnders M.J. Vitamin K status in human tissues: tissue-specific accumulation of phyloquinone and menaquinone-4. *Br. J. Nutr.* 1996; 75: 121–127.
- Spronk H.M., Soute B.A., Schurgers L.J., Thijssen H.H., De Mey J.G., Vermeer C. Tissue-specific utilization of menaquinone-4 results in the prevention of arterial calcification in warfarin-treated rats. *J. Vasc. Res.* 2003; 40: 531–537.
- Pearson D.A. Bone health and osteoporosis: the role of vitamin K and potential antagonism by anticoagulants. *Nutr. Clin. Pract.* 2007; 22: 517–544.
- Shea M.K., Holden R.M. Vitamin K Status and Vascular Calcification: Evidence from Observational and Clinical Studies. *Adv. Nutr.* 2012; 3: 158–165.
- Sasaki R., Suzuki Y., Yonezawa Y. i wsp. DNA polymerase γ inhibition by vitamin K3 induces mitochondria-mediated cytotoxicity in human cancer cells. *Cancer Sci.* 2008; 99: 1040–1048.
- Allison A.C. 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.
- Iribarren C., Sidney S., Sternfeld B., Browner W.S. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA* 2000; 283: 2810–2815.
- Spronk H.M., Soute B.A., Schurgers L.J. i wsp. 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: 485–490.
- Proudfoot D., Skepper J.N., Shanahan C.M., Weissberg P.L. Calcification of human vascular cells in vitro is correlated with high levels of matrix Gla protein and low levels of osteopontin expression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 379–388.
- Luo G., Ducy P., McKee M.D. i wsp. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386: 78–81.
- Geleijnse J.M., Vermeer C., Grobbee D.E. i wsp. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J. Nutr.* 2004; 134: 3100–3105.
- Gast G.C., de Roos N.M., Sluijs I. i wsp. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009; 19: 504–510.
- Beulens J.W., Bots M.L., Atsma F. i wsp. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis* 2009; 203: 489–493.

31. Schurgers L.J., Spronk H.M., Soute B.A., Schiffrin P.M., DeMey J.G., Vermeer C. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood* 2007; 109: 2823–2831.
32. Kawashima H., Nakajima Y., Matubara Y. i wsp. Effects of vitamin K2 (menatetrenone) on atherosclerosis and blood coagulation in hypercholesterolemic rabbits. *Jpn. J. Pharmacol.* 1997; 75: 135–143.
33. Gallieni M., Fusaro M. Vitamin K and cardiovascular calcification in CKD: is patient supplementation on the horizon? *Kidney Int.* 2014; 86: 232–234.
34. Żak-Gołąb A., Okopień B., Chudek J. Witamina K a metabolizm kości i kalcyfikacja naczyń w przewlekłej chorobie nerek. *Przegl. Lek.* 2011; 68: 629–632.
35. Adams J., Pepping J. Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2005; 62: 1574–1581.
36. Wahlqvist M.L., Tanaka K., Tzeng B.H. Clinical decision-making for vitamin K-1 and K-2 deficiency and coronary artery calcification with warfarin therapy: are diet, factor Xa inhibitors or both the answer? *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2013; 22: 492–496.
37. Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 3: 1504–1510.
38. Lee C.D., Jacobs D.R., Schreiner P.J., Iribarren C., Hankinson A. Abdominal obesity and coronary artery calcification in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86: 48–54.
39. Ageno W., Gallus A.S., Wittkowsky A., Crowther M., Hylek E.M., Palareti G. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (supl. 2): e44S–e88S.