



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Eugeniusz Józef Kucharz<sup>1</sup>, Marcin Stajszczyk<sup>2</sup>, Anna Kotulska<sup>1</sup>, Marek Brzosko<sup>3</sup>, Piotr Leszczyński<sup>4</sup>,  
Katarzyna Pawlak-Buś<sup>4</sup>, Włodzimierz Samborski<sup>5</sup>, Piotr Wiland<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Reumatologii i Immunologii Klinicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup>Oddział Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności w Ustroniu

<sup>3</sup>Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

<sup>4</sup>Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Oddział Reumatologii i Osteoporozy Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu

<sup>5</sup>Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. Wiktora Degi w Poznaniu

<sup>6</sup>Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

# Rola witaminy K<sub>2</sub> w metabolizmie kości i innych procesach patofizjologicznych — znaczenie profilaktyczne i terapeutyczne

## Role of vitamin K<sub>2</sub> in the bone metabolism and other physiopathological phenomena: application for prophylaxis and management

Praca powstała przy wsparciu Przedsiębiorstwa Farmaceutycznego Lek-Am Sp. z o.o.

### STRESZCZENIE

Witamina K to grupa związków chemicznych o zbliżonej budowie. W organizmie człowieka witamina K jest niezbędna w procesie potranslacyjnej karboksylacji niektórych reszt kwasu glutaminowego wchodzących w skład białek. Proces ten dotyczy kilkunastu białek i jest niezbędny dla ich prawidłowej czynności. Dotyczy to nie tylko białek uczestniczących w krzepnięciu krwi, ale przede wszystkim białek regulujących proces odkładania hydroksyapatytu w kościach, a także w prewencji ektotopowej kalcyfikacji innych tkanek.

Badania doświadczalne, epidemiologiczne i inter-

wencyjne wykazały, że niedobór witaminy K może sprzyjać rozwojowi osteoporozy i jej następstw, a także może sprzyjać zwiększonej częstości incydentów sercowo-naczyniowych oraz innych chorób (w tym dotyczących układu nerwowego). Wykazano też korzystny synergizm działania witaminy K i witaminy D w metabolizmie kości. Dotychczasowe obserwacje sugerują, że suplementacja witaminy K<sub>2</sub> może stanowić składową profilaktyki i leczenia osteoporozy, ale nie stało się to dotychczas przedmiotem zapisu żadnych rekomendacji europejskich lub amerykańskich, a także polskich.

Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 2: 71–86

Słowa kluczowe: witamina K; kość; osteoporoza

### WSTĘP

Termin „witamina K” określa grupę egzogennych związków chemicznych o zbliżonej budowie, które są niezbędne dla potranslacyjnej

karboksylacji reszt kwasu glutaminowego uprzednio wbudowanych do łańcucha polipeptydowego. Karboksylacja zachodzi w pozycji gamma i prowadzi do wytworzenia reszt gamma-karboksyglutaminianu. Opisano około

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.  
Eugeniusz J. Kucharz  
Katedra i Klinika  
Chorób Wewnętrznych,  
Reumatologii i Immunologii Klinicznej  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
ul. Złotowa 45/47  
40–635 Katowice  
e-mail: ejkucharz@poczta.onet.pl

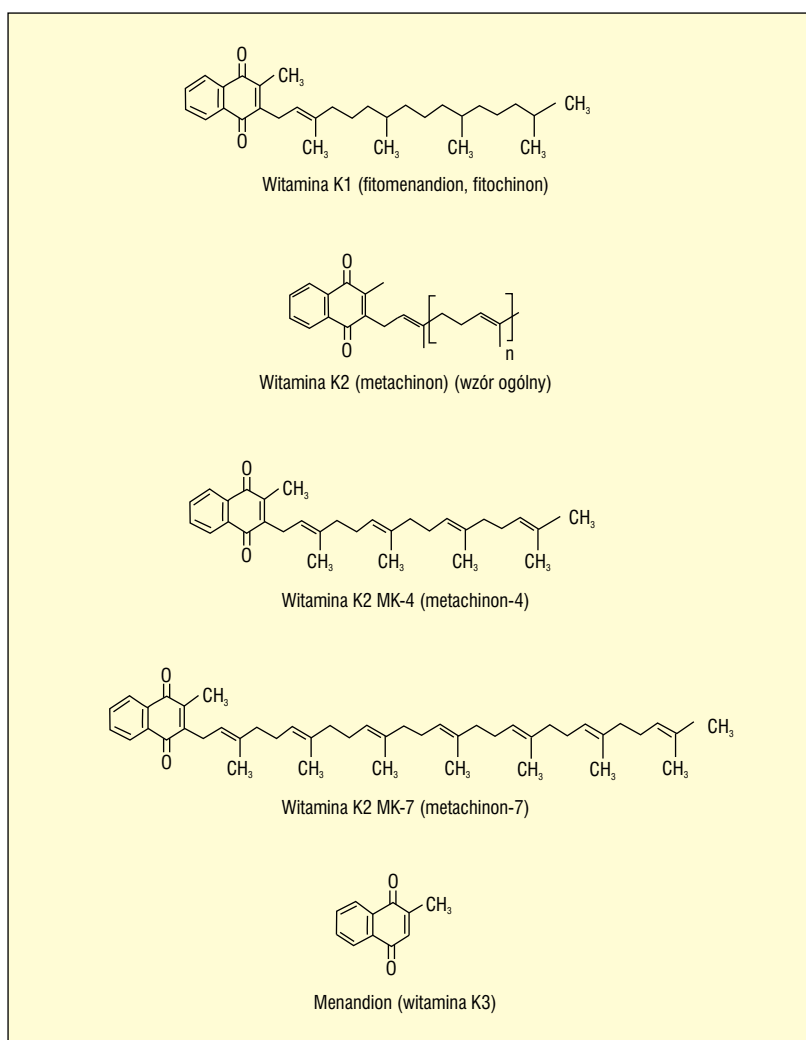
16 białek, w których zachodzi opisana modyfikacja potranslacyjna zależna od witaminy K, przy czym połowa tych białek to białka uczestniczące w procesie krzepnięcia krwi. To właśnie, zaburzenia krzepnięcia krwi doprowadziły do wykrycia witaminy K. Pierwsze sugestie o występowaniu egzogennej substancji wpływającej na krzepnięcie krwi pochodzą od kanadyjskich badaczy McFarlane i wsp., którzy karmili kurczętą dietą, z której usunięto tłuszcz za pomocą ekstrakcji chloroformem [1]. U tak karmionych kurcząt szybko ujawniała się skaza krwotoczna, której nie dało się uniknąć, wzbogacając dietę w czysty cholesterol. Nasunęło to sugestię, że stosowany do ekstrakcji tłuszczów chloroform usuwa z diety jakąś rozpuszczalną w tłuszczach substancję niezbędną dla prawidłowej hemostazy. Wykazano też, że dodatek wyciągu z lucerny do diety normalizuje krzepnięcie u kurcząt. W 1929 roku opisane doświadczenia rozwinął duński badacz Carl Peter Henrik Dam (1895–1976). Do odkrycia tego doszło nieco przypadkowo. Celem doświadczenia wykonanego przez Carla P. H. Dama [2] było ustalenie czy organizm kurcząt jest zdolny do syntezy cholesterolu. W tym celu nowo wykłute kurczęta były karmione dietą pozbawioną steroli, ale wzbogaconą o witaminę A i D. Okazało się, że organizmy kurcząt są zdolne wytwarzać cholesterol, ale w trakcie eksperymentu rozwinęła się u nich skaza krwotoczna. W dalszych pracach prowadzonych z duńskim biochemikiem Fritzem Schönheyderem (1905–1975) doprowadzili do bliższej charakterystyki substancji niezbędnej dla prawidłowego procesu krzepnięcia [3, 4]. W ogłoszonej w języku niemieckim pracy określił tą substancję jako witamina krzepnięcia — *Koagulationsvitamin*, i tym samym została ona nazwana witaminą K [5]. Budowę chemiczną witaminy K określił Edward Adelbert Doisy (1893–1986) pracujący w Stanach Zjednoczonych w 1939 roku [6]. W 1943 roku Carl Peter Henrik Dam i Edward Adelbert Doisy otrzymali nagrodę Nobla za dokonane odkrycia [5]. W 1940 roku opisano dikumarol (pochodną 4-hydroksykumaryny) substancję wyodrębnioną ze zgniłych części rośliny zwanej nostrzykiem żółtym (lub lekaszkim, *Melilotus officinalis*), a następnie dokonano syntezy warfaryny — pierwszego antagonisty witaminy K. Już w 1938 roku Harry Pratt Smith, Emory Warner i Kenneth Brinkhous z University of Iowa opisali pierwszy przypadek chorego leczonego z powodzeniem preparatem witaminy K z powodu zagrażającej życiu nabytej skazy krwotocznej [2]. W kolejnych

latach dokonano bliższej charakterystyki chemicznej substancji wchodzących w skład witaminy K, a w 1974 roku określono budowę protrombiny uzyskanej od krów otrzymujących duże dawki warfaryny. Pozwoliło to na odkrycie procesu tworzenia gamma-karboksyloowanych reszt kwasu glutaminowego i tym samym bliżej poznano udział witaminy K w procesie krzepnięcia. Kilka lat później poznano pierwsze białka niezwiązane z krzepnięciem, w których zachodzi również proces tworzenia gamma-karboksyloowanych reszt kwasu glutaminowego, co pozwoliło na stopniowe poznanie pleiotropowego działania witaminy K. Powstało pojęcie „białek zależnych od witaminy K” (*vitamin K-dependent-proteins*). Od pierwszych lat obecnego stulecia ukazują się prace dokumentujące udział witaminy K w metabolizmie kości, w tym rozwoju osteoporozy i choroby zwyrodnieniowej stawów oraz w procesie odkładania soli wapnia w ścianie naczyń krwionośnych, rozwoju nowotworów i powstawania zaburzeń czynnościowych układu nerwowego.

## BUDOWA CHEMICZNA WITAMINY K

W przyrodzie występują dwie podgrupy witamin K, określanych jako postacie naturalne: witamina K<sub>1</sub> i grupa witamin K<sub>2</sub>. Wszystkie witaminy K posiadają wspólny pierścień 2-metylo-1,4-naftochinonu. Różnice pomiędzy naturalnymi witaminami K dotyczą reszt izoprenoidowych przyłączonych do wspomnianego pierścienia w pozycji C<sub>3</sub> [7].

Witamina K<sub>1</sub>, czyli fitomenandion lub fitochinon, zawiera przyłączony łańcuch reszt złożony z jednej nienasyconej i trzech nasyconych reszt izoprenoidowych (ryc. 1). Łańcuch ten jest określanym jako łańcuch fitylowy. Witamina K<sub>1</sub> jest substancją jednorodną. Witamina K<sub>2</sub> jest grupą zbliżonych związków, w których do tego samego pierścienia 2-metylo-1,4-naftochinonu w pozycji C<sub>3</sub> przyłączony jest łańcuch złożony wyłącznie z nasyconych reszt izoprenoidowych. Liczba tych reszt w łańcuchu może wynosić od 4 do 10. Witamina K<sub>2</sub> jest nazywana menachinonem i oznaczana literami MK uzupełnieniami o liczbę oznaczającą liczbę reszt izoprenoidowych tworzących łańcuch boczny. Używane jest również określenie „witamina K<sub>3</sub>”. Oznacza ono niewystępującą w przyrodzie, a uzyskaną syntetycznie prowitaminę. Chemicznie jest to pierścień 2-metylo-1,4-naftochinonu pozbawiony łańcucha bocznego. Witamina K<sub>3</sub> nazywana jest również menadiolem. Witaminy K<sub>1</sub> i K<sub>2</sub> są lipofilne, natomiast



Rycina 1. Struktura chemiczna związków z grupy witaminy K

syntetyczna prowitamina  $K_3$  jest rozpuszczalna w wodzie. Ze względu na możliwość toksycznego oddziaływania witaminy  $K_3$  z glutationem zaprzestano podawania prowitaminy w paszach dla zwierząt gospodarczych [8].

### FUNKCJE BIOLOGICZNE WITAMINY K

Występująca w roślinach zielonych witamina  $K_1$  jest stereoizomerem, który bierze udział w fotosyntezie. Jest on akceptorem elektronów w pierwszym etapie fotosyntezy. Ważna funkcja witaminy  $K_1$  w roślinach wydaje się być całkowicie odmienna i niezależna od funkcji tej witaminy w organizmach zwierząt.

W organizmach zwierząt witamina K bierze udział w procesie karboksylacji niektórych reszt kwasu glutaminowego tworzących łańcuchy polipeptydowe białek. Część tak wytworzonych potranslacyjnie fragmentów białek jest określana jako „domeny Gla” i bierze udział

w wiązaniu jonów wapnia. Białka zawierające domeny Gla są określane jako białka Gla.

Witamina K jako kofaktor nie ulega zużyciu podczas procesu potranslacyjnej gamma-karboksylacji wybranych reszt kwasu glutaminowego w łańcuchu polipeptydowym. W pierwszym etapie przemian, katalizowanym przez karboksylazę dochodzi do wytworzenia grupy karboksylowej w pozycji gamma w reszcie kwasu glutaminowego. Enzym katalizujący jest zależny od witaminy K i wykorzystując tlen i dwutlenek węgla, oprócz karboksylacji dochodzi do przekształcenia zredukowanej witaminy K do postaci 2,3-epoksydu. Postać 2,3-epoksydu ulega przekształceniu do postaci chinonowej w wyniku działania reduktazy 2,3-epoksydowej, a następnie reduktaza witaminy K przekształca postać chinonową do wyjściowej postaci aktywnej witaminy K. Tym samym witamina K jako kofaktor ulega regeneracji. Sprawa to, że ta sama cząsteczka witaminy K może

służyć kilka tysięcy razy w procesie karboksylacji. Na uwagę zasługuje fakt, że warfaryna hamuje dwa etapy regeneracji witaminy K. Tym samym dostarczenie egzogennej witaminy K zmniejsza zapotrzebowanie na „regenerowaną” witaminę K i przeciwdziała hamującemu działaniu warfaryny. Trzeba jednak pamiętać, że wydajność cyklu odtwarzającego aktywną witaminę K jest bardzo duża. Zablokowanie tego cyklu przez warfarynę powoduje znaczące zmniejszenie odtwarzanej czynnej biologicznie witaminy K, wytwarzając tym samym stan *de facto* niedoboru witaminy K, dający się jedynie skompensować podażą bardzo dużych jej dawek [8].

Niedobór witaminy powoduje pojawienia się w organizmie niepełnowartościowych białek, czyli białek, które nie posiadają karboksylowanych reszt kwasu glutaminowego. Białka te określane są jako „białko indukowane niedoborem witaminy K” (PIVKA, *proteins induced by vitamin K absence*, w skrócie). Mogą to być wszystkie białka ulegające opisanym powyżej przemianom. Być może w przyszłości oznaczenie białek indukowanych niedoborem witaminy K będzie stosowanym w praktyce klinicznej testem laboratoryjnym wykrywającym niedobór witaminy K bardziej czułym niż jednorazowy pomiar stężenia tej witaminy [7].

Przekształcenia witaminy K dotyczą przemian witaminy K<sub>1</sub>, czyli fitochinonu, w witaminę K<sub>2</sub> o formie MK-4, czyli zawierającą w łańcuchu bocznym cztery reszty izoprenoidowe. Proces ten zachodzi między innymi w jądrach, trzustce i ścianie tętnic. Biochemiczna natura tych przemian nie jest jasna, ale wiadomo, że nie zachodzą one przy udziale bakterii. Wspomniane przemiany opisano również u zwierząt „germfree”. Proces transformacji witaminy K<sub>1</sub> w witaminę K<sub>2</sub> jest hamowany przez statyny [7]. Jest to o tyle ciekawa obserwacja, ponieważ statyny są lekami, które jednocześnie wykazują korzystny wpływ na metabolizm kości w innym mechanizmie [9]. Uważa się, że ponad 90% witaminy K<sub>1</sub> ulega przekształceniu do witaminy K<sub>2</sub> w postaci MK-4. Nie jest wykluczone, że produktem przejściowym przekształcenia witaminy K<sub>1</sub> do witaminy K<sub>2</sub> jest menadion, czyli syntetyczna witamina K<sub>3</sub>. To może tłumaczyć dużą aktywność biologiczną egzogennej witaminy K<sub>3</sub>. Na podkreślenie zasługuje fakt, że z witaminy K<sub>1</sub> w organizmie człowieka powstaje prawie wyłącznie postać MK-4 witaminy K<sub>2</sub>, która jest znacznie mniej aktywna niż postać MK-7, czyli witamina K<sub>2</sub> zawierająca w łańcuchu bocznym siedem reszt izoprenoidowych [8].

Wspomnieć należy, że witamina K<sub>2</sub> posiada znacznie dłuższy okres półtrwania i lepszą biodostępność niż witamina K<sub>1</sub>.

Bakterie znajdujące się w przewodzie pokarmowym syntetyzują różne rodzaje witaminy K<sub>2</sub> posiadające od 4 do 10 grup izoprenoidowych w łańcuchu bocznym, a niektóre obserwacje sugerują syntezę postaci witaminy K<sub>2</sub> o nawet dłuższym łańcuchu bocznym. Mimo heterogenności witaminy K<sub>2</sub>, uważa się, że istotne są przede wszystkim formy MK-4 i MK-7. Forma zawierająca cztery grupy izoprenoidowe, czyli MK-4, jest nazywana menatetranonem.

Niewiele wiadomo o możliwych różnicach funkcji fizjologicznych poszczególnych rodzajów witaminy K<sub>2</sub>. Jak wspomniano, postać MK-7 jest bardziej aktywna niż postać MK-4 i dlatego suplementacja witaminą w postaci MK-4 musi być dokonywana w znacznie większych dawkach. Nie jest wiadomo, czy formy o różnej długości łańcucha bocznego mają swoiste działania czy też są tylko formą prekursorową do utworzenia aktywnej formy MK-4. Poza tym uważa się, że tworzone przez bakterie w jelicie grubym różne strukturalnie formy witaminy K<sub>2</sub> są prawie niewchłaniane z przewodu pokarmowego do ustroju człowieka wobec braku kwasów żółciowych w jelicie grubym [10].

## WYSTĘPOWANIE WITAMINY K

Witamina K<sub>1</sub> występuje w zielonych warzywach, takich jak: brukselka, sałata, natka pietruszki, brokuły, szpinak, szparagi zielone i kapusta włoska. Poza tym występuje w olejach roślinnych (oliwa z oliwek, olej rzepakowy, olej sojowy). Ogólnie można przyjąć, że im bardziej spożywana roślina jest ciemnozielona, tym więcej zawiera witaminy K<sub>1</sub>. Wspomnieć należy, że tak zwana kapusta lodowa prawie nie zawiera omawianej witaminy. Witamina K<sub>1</sub> występuje także w owocach kiwi, awokado i winogronach. Masło i oleje roślinne stanowią nie tylko źródło witaminy, ale są niezbędne do jej prawidłowego wchłaniania, gdyż jest to substancja lipofilna [11].

Witamina K<sub>2</sub> występuje głównie w produktach zwierzęcych, takich jak sery i inne przetwory mleczne wytworzone na drodze fermentacji. Znajduje się w maśle oraz w niektórych podrobach (nerkach). Niewielkie ilości witaminy K<sub>2</sub> znajdują się w mięsie i jajkach. W krajach azjatyckich *nattō* (tradycyjna potrawa japońska przygotowana ze

**Tabela 1.** Występowanie witaminy K w różnych pokarmach [wg 10]

Witamina K <sub>1</sub>	Witamina K <sub>2</sub>
Gotowany szpinak	Nattō
Gotowane brokuły	Twarde sery (typu Gouda)
Młoda kapusta	Miękkie sery (pleśniowe)
Gotowane szparagi	Żółtko jaja kurzego
Olej sojowy	Masło
Winogrona	Wątróbka drobiowa
Śliwki	Salami
Fasola zwykła	Mięso kurze
Jogurt	Wołowina
Majonez	Kiszona kapusta
Margaryna	Kefir

**Tabela 2.** Orientacyjna zawartość witaminy K w wybranych produktach spożywczych (zmodyfikowano [za 11])

Rodzaj produktu	Zawartość witaminy K [μg/100 g]	Rodzaj produktu	Zawartość witaminy K [μg/100 g]
<b>Jarzyzny</b>		<b>Produkty białkowe i tłuszczowe</b>	
Burak liściowy	830	Nattō	775
Jarmuż	817	Soja	47
Szpinak	483	Tuńczyk w oleju	44
Cebula	193	Fasola zwykła	19
Salata	102	Groch	15
Marchew	13	Groszek zielony	9
Pomidory	8	Cielęcina	7
Ziemniaki	2	Sery twarde	3
<b>Owoce</b>		Olej sojowy	184
Kiwi	40	Margaryna	93
Winogrona	15	Olej z oliwek	62
Owoce kaki	3	Masło	7
Brzoskwinie	2	<b>Inne</b>	
Jabłka	0,6	Tymianek, pietruszka	ok. 1660
Banany	0,6	Białe pieczywo	8

sfermentowanych nasion soi) jest pokarmem szczególnie bogatym w witaminę K<sub>2</sub> [12].

Jak wspomniano wcześniej, witamina K<sub>2</sub> jest wytwarzana przez bakterie jelitowe (np. *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium lentum*, *Lactococcus* sp.), lecz przyjmuje się, że wytworzona w jelicie grubym witamina K<sub>2</sub> nie dostosuje się do ustroju człowieka. Rola witaminy K<sub>2</sub> w bakteriach nie jest poznana. Uważa się, że witamina K<sub>2</sub> bierze udział w procesach uzyskiwania energii na drodze beztlenowej [7].

W tabeli 1 zestawiono najczęstsze źródła witaminy K w diecie, a w tabeli 2 orientacyjną zawartość witaminy K w różnych produktach spożywczych.

## UDZIAŁ WITAMINY K W METABOLIZMIE KOŚCI

Udział witaminy K w metabolizmie kości posiada udokumentowane podstawy biochemiczne. Jest też przedmiotem wielu badań

epidemiologicznych i interwencyjnych. Wpływ omawianej witaminy jest wielokierunkowy i złożony. Obejmuje zjawiska o charakterze bezpośredniego oddziaływania na metabolizm komórek kości i pośredniego wpływu, między innymi przez karboksylację białek.

Bezpośrednie mechanizmy molekularne wpływu witaminy K na metabolizm kostny to stymulowanie osteoblastogenezy oraz hamowanie dojrzewania i różnicowania osteoklastów. Proces pobudzania namnażania się komórek kościotwórczych zależy od wpływu witaminy K na czynnik jądrowy NF-κB. Poza tym sugeruje się oddziaływanie witaminy K na indukcję czynnika jądrowego SXR, odpowiedzialnego za ekspresję genów kodujących białka uczestniczące w proliferacji komórek [12]. Hamowanie aktywacji osteoklastów zachodzi również na drodze bezpośredniego oddziaływania pomiędzy witaminą K a czynnikiem NF-κB [12].

Drugim pośrednim, ale niezwykle istotnym, mechanizmem udziału witaminy K w metabolizmie kości jest opisana powyżej jej rola w karboksylacji reszt kwasu glutaminowego w pozycji gamma. Taka modyfikacja potranslacyjna jest niezbędna do uzyskania przez białko zdolności wiązania jonów wapnia i stąd jej kluczowa rola w przemianach tkanki kostnej. Dotychczas poznano następujące białka występujące w tkance kostnej, wymagające udziału witaminy K do uzyskania właściwej struktury chemicznej:

- osteokalcyna, zwana też białkiem kostnym Gla (BGP, *bone Gla protein*, lub BGLAP, *bone-gamma carboxyglutamic acid-containing protein*);
- białko Gla macierzy kostnej (MGP, *matrix Gla protein*);
- periostyna;
- białko bogate w grupy Gla (GRP, *Gla-rich protein*).

Osteokalcyna jest białkiem o małej masie cząsteczkowej (5800), zbudowanym z 49 reszt aminokwasowych. Jest wytwarzana jako produkt kodowany przez gen *BGLAP* przez osteoblasty, odontoblasty i hipertroficzne chondrocyty. Funkcja biologiczna osteokalcyny jest poznana tylko częściowo. Bierze ona udział w regulacji procesu mineralizacji kości i utrzymaniu homeostazy wapniowej. Można uważać osteokalcynę za hormon tkankowy, ponieważ powoduje zwiększenie uwalniania insuliny w komórkach beta trzustki oraz adiponektyny (zwiększającej insulino-wrażliwość) przez komórki tłuszczowe. Osteokalcyna zwiększa wydzielanie testosteronu przez komórki Leydiga, a także zwiększa wydatek energetyczny w komórkach mięśni poprzecznie prążkowanych. Receptor dla osteokalcyny wykazuje również powinowactwo do hormonów androgenowych. Stężenie osteokalcyny we krwi jest dobrym wskaźnikiem aktywacji osteoblastów i tym samym tworzenia i mineralizacji kości [13].

W procesie syntezy osteokalcyny trzy reszty kwasu glutaminowego ulegają zależnej od witaminy K karboksylacji. Każda cząsteczka osteokalcyny może przyłączyć 5 jonów wapnia, biorąc udział w tworzeniu kryształów hydroksyapatytu. Bierze też udział w tworzeniu kości na podłożu chrzęstnym. Pośrednio na udział osteokalcyny w metabolizmie kości może wskazywać zwiększone stężenie tego białka w osoczu krwi towarzyszące stanom zwiększonej mineralizacji kości, co ma miejsce między innymi w chorobie Pageta, nadczynności przytarczyc, osteomalacji, osteodystrofii nerkowej.

Upośledzonej mineralizacji towarzyszy natomiast zmniejszone stężenie osoczowe osteokalcyny. Ma to miejsce na przykład przy terapeutycznym stosowaniu glikokortykosteroidów [14].

Białko Gla macierzy kostnej jest białkiem wiążącym wapń i uczestniczy w kontroli mineralizacji kości. Genetycznie uwarunkowany defekt budowy omawianego białka jest przyczyną rzadkiej choroby, określonej jako zespół Keutela [15]. Charakteryzuje się on uogólnionym wapnieniem chrząstek, zaburzeniami rozwoju kości twarzy, upośledzonym słuchem, krótkimi paliczkami dalszymi u rąk oraz upośledzeniem umysłowym. Dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Klinicznie jest zbliżony do chondrodysplazji punktowej [16].

Periostyna zwana też czynnikiem swoistym dla osteoblastów-2 (OSF-2, *osteoblast-specific factor*) jest białkiem wydzielanym do macierzy pozakomórkowej kostniejących tkanek łącznych. Bierze udział w przebudowie struktury substancji pozakomórkowej. Przypisuje się jej też rolę w rozwoju procesu nowotworowego i rozwoju wad zastawkowych serca. Periostyna zwiększa wydzielanie metaloproteiny [17, 18].

Białka bogate w grupy Gla jest białkiem o wyjątkowo dużej zawartości karboksylowanych reszt kwasu glutaminowego (15 w cząsteczce). Jest białkiem zapobiegającym nieprawidłowej kalcyfikacji tkanek, a także kalcyfikacji ściany naczyń krwionośnych. Przypisuje się, że za brak omawianego białka łączy się z kalcyfikacją skóry i tkanki podskórnej w takich chorobach, jak zapalenie skórno-mięśniowe i twardzina układowa. Przypisuje się też białku bogatemu w grupy Gla rolę czynnika przeciwwzapalnego.

Powyższe rozważania patofizjologiczne wskazujące na role białek, których funkcja pozostaje w zależności od prawidłowej podaży witaminy K pośrednio wskazują na rolę tej witaminy w prawidłowym przebiegu metabolizmu kości [19]. Są one zbieżne z obserwacjami populacyjnymi. Blisko pół wieku temu Hart i wsp. [20–22] wykazali zmniejszone stężenie witaminy K<sub>1</sub> u chorych po przebytych złamaniach niskoenergetycznych trzonu kręgow lub kości udowej oraz u chorych z osteoporozą bez złamań [14]. Podobnie Hodges i wsp. [23] wykazali małe stężenie witaminy K<sub>2</sub> (formy MK-7 i MK-8) w podobnych grupach chorych. Duże badania populacyjne wykazały związek małego spożycia witaminy K<sub>1</sub> ze zwiększonym ryzykiem złamania kości udowej. Należy do nich

badanie *Nurses' Health Study*, które objęło 72 327 pielęgniarek i trwało 10 lat. Spożycie witaminy K oceniano metodą ankietową i wykazano, że codzienne spożycie omawianej witaminy mniejsze niż 109  $\mu\text{g}$  łączy się ze zwiększeniem o 30% ryzyka złamania kości udowej w porównaniu z analogiczną wiekowo grupą pielęgniarek spożywających większe ilości witaminy K [24].

W ramach *Framingham Heart Study* w latach 1996–2000 przeprowadzono duże badanie populacyjne, które istotnie wskazuje na związek pomiędzy spożyciem witaminy K a stanem kości. W badaniu tym wykazano, że u mężczyzn małe stężenie witaminy K w osoczu i zwiększony odsetek niekarboksylowanej osteokalcyny (w stosunku do stężenia całej osteokalcyny) koreluje z małą gęstością mineralną kości w obrębie bliższej nasady kości udowej. Podobnie u kobiet po menopauzie, które nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej wykazano analogiczną korelację z gęstością mineralną kości mierzoną w trzonach kręgów lędźwiowych [25]. W innym badaniu prowadzonym w ramach tego samego programu, ale trwającym znacznie dłużej, stwierdzono związek pomiędzy małym spożyciem witaminy K a zwiększoną częstością złamań kości szyjki udowej, nie wykazując natomiast znamienego związku pomiędzy gęstością mineralną kości a małym spożyciem witaminy K [26].

W ostatnich latach ogłoszono metaanalizy i wyniki badań interwencyjnych. W 2012 roku Fang i wsp. [27] ogłosili metaanalizę randomizowanych, kontrolowanych za pomocą placebo badań interwencyjnych dotyczących podawania witaminy K. Dziesięć badań dotyczyło witaminy  $\text{K}_2$  (MK-4), dwa badania witaminy  $\text{K}_2$  (MK-7), a pięć badań witaminy  $\text{K}_1$ . Stosowano różne dawki podawanych witamin i różny był też czas obserwacji. W ośmiu badaniach wykazano istotną poprawę gęstości mineralnej kości, a w pozostałych tendencję zwiększenia się gęstości mineralnej kości. W 2015 roku metaanalizę dziesięciu badań ogłosili Huang i wsp. [28] łącznie analizując 6759 kobiet. Wykazali oni korzystny wpływ stosowania witaminy  $\text{K}_2$  na gęstość mineralną kości u kobiet w wielu pomenopauzalnym zarówno przy stosowaniu przez 6 miesięcy, jak i w rocznej obserwacji. Villa i wsp. [29] w 2016 roku wykazali za pomocą metaanalizy, że witamina  $\text{K}_2$  redukuje częstość występowania złamań i proces ten w pewnym stopniu koreluje ze zmniejszeniem stężenia niekarboksylowanej osteokalcyny.

W miarę pełnym podsumowaniem wielu prac oryginalnych i metaanaliz jest przegląd dokonany przez Palermo i wsp. [12]. Przeanalizowano sześć badań przekrojowych i dwanaście badań randomizowanych oceniających związek pomiędzy witaminą K a gęstością mineralną kości. Na podstawie opracowanej metaanalizy wykazano, że u kobiet niezależnie od wieku niedobór witaminy K łączy się ze zmniejszoną gęstością mineralną kości. U mężczyzn można zaobserwować jedynie pewną tendencję do takiej zależności. Wyniki badań interwencyjnych są niejednoznaczne, co prawdopodobnie wynika z prowadzenia ich w różnych populacjach etnicznych, a także przez różnie długi czas. Analiza trzynastu badań przekrojowych i trzech badań randomizowanych wykazała, że małe stężenie witaminy K może łączyć się ze zwiększoną częstością złamań niskoenergetycznych, ale wyniki uzyskane w różnych populacjach odznaczają się znacznym rozrzutem. W podsumowaniu Palermo i wsp. [12] wskazują na aspekty utrudniające wnioskowanie z przeprowadzonej analizy. Należą do nich różnice etniczne, większość badań prowadzono w Azji, a tym samym dotyczyły one nie tylko nie-kaukaskiej populacji, ale osób o innych niż europejskie lub amerykańskie nawykach żywieniowych. Poza tym czas trwania i wielkość badanych grup były bardzo zróżnicowane. Słabą stroną części badań jest ocena spożycia witaminy K, ponieważ opiera się ona na ankietach dotyczących sposobu odżywiania wypełnianych przez osoby badane. W badaniach interwencyjnych stosowano różne preparaty i różne dawki witaminy K podawane przez odmiennie długie okresy. Należy podkreślić, że przeprowadzenie w pełni kontrolowanych badań omawianego zagadnienia jest wyjątkowo trudne. Proces tworzenia zmian kostnych (pogarszania się lub poprawy jakości kości) jest długotrwały i zależy od wielu czynników, takich jak: czynniki genetyczne, hormonalne, masa ciała, ruch i wysiłek fizyczny i wielu innych. Dlatego uzyskanie porównywalnych grup jest trudne i różnice uzyskiwane w badaniach leków nie są duże. Jednocześnie trzeba pamiętać, że w przypadku badania spożycia witaminy bardzo trudno jest uzyskać grupę o małym spożyciu (odpowiednik grupy otrzymującej placebo) w badaniach leków. Co więcej, krótki okres półtrwania witaminy K podważa wartość punktowych pomiarów stężenia tej witaminy w osoczu. To stanowi znaczące wytłumaczenie rozrzutu uzyskanych wyników i różnic pomiędzy wynikami poszczególnych badań.

Część prac wskazuje na różnice w skutkach podawania witaminy K<sub>1</sub> i K<sub>2</sub>. Witamina K<sub>1</sub> wydaje się mieć istotnie mniejszy wpływ na gęstość mineralną kości i częstość złamańiskoenergetycznych [12]. Stosowanie witaminy K w profilaktyce złamań kości znajduje się tylko w zaleceniach ogłoszonych w Japonii. Pojedyncze prace sugerują przewagę postaci MK-7 witaminy K<sub>2</sub> nad postacią MK-4 [30].

Ogólne zalecenia zdrowego żywienia sugerują zapotrzebowanie dzienne na witaminę K (bez zróżnicowania na K<sub>1</sub> i K<sub>2</sub>) dla dorosłych 75 µg/dzień, chociaż co raz częściej zapotrzebowanie to zwiększa się do 120 µg/dzień. Wskazuje się też na konieczność dostarczenia w diecie dużej części witaminy K jako witaminy K<sub>2</sub> — formy MK-7 [31].

W chorobie zwyrodnieniowej stawów dochodzi do postępującego zniszczenia struktur stawowych, przede wszystkim chrząstek stawowych i kości podchrzęstnej. Choroba zwyrodnieniowa stawów nie jest jednolita i jej rozwój łączy się z wieloma czynnikami. Ze względu na rolę białek zależnych od witaminy K w procesie kalcyfikacji, zarówno kości, jak i tkanek pozakostnych prowadzono badania populacyjne stężenia witaminy K w określonych grupach chorych [32]. Wykazano, że małe stężenie tej witaminy, a także tylko niejawny klinicznie niedobór witaminy K zwiększa ryzyko rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Lecnicze stosowanie witaminy K<sub>1</sub> przez 3 lata nie wykazało istotnych zmian w ocenie radiologicznej stawów ręki, chociaż w grupie leczonej stwierdzono mniejsze o 47% zwężenie szpar stawowych [33].

Podsumowując, należy wskazać, że istnieją przesłanki, zarówno płynące z nauk podstawowych, jak i części badań epidemiologiczno-klinicznych, sugerujące potencjalną możliwość podawania witaminy K<sub>2</sub> jako bezpiecznej metody wspomagającej leczenie chorych na osteoporozę. Nie mniej jednak, stosowanie witaminy K<sub>2</sub> do tej pory nie zostało ujęte w żadnych rekomendacjach europejskich, amerykańskich czy polskich [34].

## **UDZIAŁ WITAMINY K W PROCESIE KRZEPNIĘCIA KRWI**

Witamina K przez długi czas była uważana za witaminę wyłącznie uczestniczącą w procesie krzepnięcia. Jej rola w tym procesie doprowadziła do wykrycia witaminy, jemu zawdzięcza swą nazwę („witamina krzepnięcia”), a także znalazła swoje pierwsze zasto-

sowanie kliniczne. Witamina K jest niezbędna do karboksylacji reszt kwasu glutaminowego w cząsteczkach siedmiu białek uczestniczących w procesie krzepnięcia krwi. Są to protrombina, osoczowe czynniki krzepnięcia VII, czyli prokonwertyna, IX, czyli czynnik Christmаса zwany też czynnikiem przeciwhemofilowym B, i X, czyli czynnik Stuarta i Prower oraz białko C, białko S i białko Z. Białko C (autoprotrombina IIA lub czynnik XIV) jest regulatorem krzepnięcia rozkładającym czynniki Vi VIII. Białko S jest kofaktorem aktywnego białka C, ponadto uczestniczy w usuwaniu ciałek apoptotycznych. Białko Z uczestniczy w rozkładzie czynnika X. Wszystkie wymienione białka dla prawidłowej aktywności muszą zawierać od 10 do 12 karboksylowanych reszt kwasu glutaminowego. Karboksylacja ułatwia wiązanie jonów wapnia, a także wiązanie białek do fosfolipidów płytek krwi i komórek śródbłonna. Protrombina, czyli czynnik osoczowy krzepnięcia II oraz czynnik VII, IX i X biorą udział w aktywacji głównej drogi prowadzącej do wytworzenia włóknika, natomiast pozostałe białka (białko C, S i Z) są inhibitorami regulującymi proces wytwarzania skrzepu. Białka te zostały wykryte w ostatnich dekadach XX wieku [11]. Warfaryna jest pochodną występującej w wielu roślinach kumaryny. Stosowana jest jako racemiczna mieszanina enancjomerów, przy czym S-warfaryna działa 5-krotnie silniej niż R-warfaryna. Warfaryna blokuje reduktazę epoksydu witaminy K i w ten sposób przerywa cykl regeneracji aktywnej witaminy K uczestniczącej w karboksylacji reszt kwasu glutaminowego. Niedobór witaminy K powoduje hipoprotrombinemię i niedobór innych białek zależnych od witaminy K uczestniczących w procesie krzepnięcia krwi. Warfaryna została wyprodukowana na skalę przemysłową w 1948 roku jako trutka na szczury, a w 1954 roku wprowadzono ją do lecznictwa. Ze względu na fakt, że witamina K jest niezbędna do wytwarzania również innych białek niż czynniki uczestniczące w krzepnięciu długotrwałe stosowanie warfaryny łączy się z działaniami niepożądanymi, takimi jak rozwój osteoporozy i zwiększone występowanie złamańiskoenergetycznych. Stosunkowo rzadko obserwowanym powikłaniem stosowania warfaryny jest zespół purpurowego palucha (*purple toe syndrome*) będącego zatorym cholesterolowym związanym prawdopodobnie z niedoborem zależnych od witaminy K białek regulujących uwapnienie ściany tętnic. Podobnie u chorych długotrwałe przyjmujących warfarynę obserwuje się częściej wapnienie



zastawek serca. Podawanie witaminy K znosi działanie warfaryny i witamina K jest stosowana jako antagonistą w przedawkowaniu warfaryny. Lekiem działającym analogicznie do warfaryny jest acenokumarol. Posiada on zbliżoną do warfaryny budowę chemiczną [7].

## WPŁYW WITAMINY K NA INNE UKŁADY I NARZĄDY

### WITAMINA K A CHOROBY UKŁADU KRAŻENIA

Udział białek zależnych od witaminy K w kalcyfikacji ściany naczyniowej i rozwoju uszkodzeń zastawek serca skierował uwagę na możliwą rolę tej witaminy w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych.

W warunkach prawidłowych nie dochodzi do odkładania związków wapnia w ścianie naczyniowej. Proces kalcyfikacji ściany naczyniowej dotyczy przede wszystkim tętnic. Wyróżnia się odkładanie złogów wapniowych w śród-błonku oraz tak zwaną sklerozę Mönckeberga, w której wapnieniu ulega błona środkowa naczynia.

Proces miażdżycowy ma charakter zapalny, a jego nasilenie może łączyć się z przewlekłymi układowymi chorobami zapalnymi [35]. Takie czynniki jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i palenie tytoniu są dobrze znanymi czynnikami rozwoju miażdżycy. Odkładanie złogów wapniowych jest z jednej strony następstwem procesu zapalnego, a z drugiej strony złogi te fagocytowane przez makrofagi indukują proces zapalny. Uważa się też, że występowanie złogów wapniowych może destabilizować blaszki miażdżycowe.

Molekularne mechanizmy kalcyfikacji ściany naczyniowej są poznane tylko częściowo i łączy się je z kilkoma procesami. Jednym z nich jest upośledzenie czynności inhibitorów wapnienia lub brak tych inhibitorów. Ważnym inhibitorem jest białko macierzy Gla, którego niedobór lub upośledzona czynność łączy się z kalcyfikacją tkanek miękkich, w tym ściany naczyniowej. Niedobór witaminy K uniemożliwia syntezę omawianego białka. Inny mechanizm sprzyjający odkładaniu złogów wapniowych lub łączy się z białkiem macierzy Gla. Białko to razem z fetuiną A tworzy kompleks regulujący proces mineralizacji (również kości) określane jako „*fetuin mineral complex*”. Brak witaminy K uniemożliwia tworzenia wspomnianego kompleksu regulatorowego i zaburza procesy odkładania złogów wapniowych [36].

Innym mechanizmem regulującym kalcyfikację jest apoptoza. Wykazano, że w blasz-

kach miażdżycowych dochodzi do nasilonej apoptozy komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej. Ciałka apoptotyczne mogą być jądrami kondensacji soli wapniowych, wywołując ich odkładanie w ścianie naczyniowej.

Ostatnim mechanizmem, któremu przypisuje się rolę w kalcyfikacji jest transformacja fenotypowa komórek mięśni gładkich ściany naczyniowej, które stają się komórkami przypominającymi komórki tworzące kość. Proces ten jest regulowany przez białka zależne od witaminy K [36].

Zależność zmian naczyniowych od podaży witaminy K wykazano na modelach zwierzęcych i w badaniach populacyjnych. Myszy pozbawione genu kodującego białko macierzy Gla początkowo rozwijają się prawidłowo, ale po dwóch miesiącach giną z powodu masywnej kalcyfikacji tętnic. Poza tym u tych zwierząt stwierdza się osteopenię i złamaniaiskoenergetyczne [37]. Długotrwałe podawanie warfaryny szczurom powoduje ogniskową kalcyfikację naczyń [38]. U zwierząt tych dochodzi do zaburzeń hemodynamicznych wynikłych z nadmiernego usztywnienia naczyń tętnicznych [39].

Badania przeprowadzone u ludzi dotyczyły szerokiego zakresu problemów kardiologicznych łączących spożycie witaminy K ze zmianami w układzie krążenia i konsekwencjami klinicznymi tych zmian. Pierwsza grupa badań to prace epidemiologiczne wskazujące na występowanie niedoboru witaminy K u pacjentów z chorobami serca. Van Ballegooijen i Beulens [40] zestawili badania analizujące zależność pomiędzy witaminą K a następstwami chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano korelacje pomiędzy stężeniem niekarboksylowanego białka macierzy Gla a niekorzystnymi zmianami w sercu stwierdzanymi ultrasonokardiograficznie. Dalmeijer i wsp. [41] opisali duże stężenia niekarboksylowanego białka macierzy Gla jako wskaźnika nasilonej kalcyfikacji tętnic wieńcowych. Podobną zależność wykazano dla tętnic szyjnych. Szczególnie cenne są badania długoterminowe i badania prospektywne. Wspomnieć należy o trwającym 10 lat *Rotterdam Study*. Badanie objęło 4807 osób i wykazało, że spożycie witaminy K<sub>2</sub> w dawce dziennej powyżej 32 µg zmniejsza o połowę zagrożenie zwapnieniem tętnic i zmniejsza o 50% ryzyko śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych. Poza tym w grupie spożywającej witaminę K<sub>2</sub> powyżej wspomnianej dawki dziennej stwierdzono zmniejszenie całkowitej śmiertelności (nie zależnie od przyczyny) o 25%. Opisanych korzystnych zmian chorobowości i śmiertelności nie stwierdzono

w grupie spożywającej witaminę K<sub>1</sub> [42]. Jest to zgodne z ogłoszonym wcześniej badaniem kohortowym znanym jako PROSPECT Study (*European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition*). W grupie 16 057 kobiet bez cech chorób sercowo-naczyniowych na początku badania, a obserwowanych przez 5 lat, wykazano, że spożycie witaminy K<sub>2</sub> (szczególnie form MK-7, MK-8 i MK-9) wykazuje działanie ochronne przed rozwojem chorób narządu krążenia. Takiego działania nie wykazywała witamina K<sub>1</sub> [43]. Wspomnieć należy, że w opisanym badaniu wykazano, iż zwiększenie dziennego spożyciu witaminy K<sub>2</sub> o 10 µg powoduje w dłuższej perspektywie zmniejszenie śmiertelności aż o 9%. W prospektywnym, trwającym 5 lat badaniu Mayera i wsp. [44] wykazano, że niedobór witaminy K u osób z już rozpoznana chorobą narządu krążenia łączy się ze zwiększoną śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wspomnieć należy o badaniach w modelach doświadczalnych oraz badaniach klinicznych wykazujących synergistyczny, korzystny skutek podawania witaminy K i witaminy D. W dwóch badaniach interwencyjnych łączne podanie witaminy K i D zmniejszyło kalcyfikację ściany naczyniowej w porównaniu z grupami otrzymującymi tylko suplementację pojedynczą witaminą [32]. Możliwym wyjaśnieniem tego korzystnego synergizmu jest wykazanie, że promotor genu kodującego białko macierzy Gla posiada fragment reagujący z witaminą D. Wymaga to jednak dalszych badań.

Nasilone wapnienie ściany naczyniowej wykazano u chorych dializowanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek. Zmiany naczyniowe występujące u tych chorych stanowią kolejny czynnik zwiększający chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych. Z drugiej strony, w tej grupie chorych wykazano częste niedobory witaminy K. Można jedynie przypuszczać, że te zjawiska pozostają ze sobą w powiązaniu patofizjologicznym. Podobnie niedobór witaminy K wykazano u chorych po przeszczepieniu nerki [42]. Kurnatowska i wsp. [45] badali wpływ podawania witaminy D lub witaminy D i K<sub>2</sub> na kalcyfikację naczyń i ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u niedializowanych chorych na przewlekłą niewydolność nerek. Wykazano, że dodanie 90 µg dziennie witaminy K<sub>2</sub> w formie MK-7 przez 9 miesięcy istotnie zmniejsza pogrubienie błony ściany tętnicy szyjnej (*intima-media complex*) w porównaniu z chorymi otrzymującymi tylko witaminę D. W kolejnej pracy, ci sami

badacze potwierdzili, że małe stężenie niekarboksylowanego białka macierzy Gla występuje często u chorych na przewlekłą niewydolność nerek i sugerują, iż podawanie witaminy K<sub>2</sub> poprawia ten stan, chociaż nie zostało to udowodnione, gdyż w grupie badanej nie wykazali znaczącej poprawy wskaźników sercowo-naczyniowych [46].

Podsumowując, wydaje się, że rola witaminy K<sub>2</sub>, szczególnie podawanej razem z witaminą D, w zapobieganiu i zmniejszaniu skutków chorób sercowo-naczyniowych jest wykazana w wielu pracach i dotyczy zarówno osób zdrowych, jak i szczególnie chorych z już ujawnioną chorobą serca, a także pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

## **ROLA WITAMINY K W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM**

Działanie witaminy K w układzie nerwowym łączy się z kilkoma procesami metabolicznymi. Oprócz najlepiej poznanej roli omawianej witaminy w karboksylacji reszt kwasu glutaminowego w pozycji gamma, witamina K uczestniczy w syntezie sfingolipidów, a także w procesach chroniących komórki ośrodkowego układu nerwowego przed stresem oksydacyjnym i skutkami zapalenia miejscowego. Odbiciem klinicznym tych procesów jest udział niedoboru witaminy K w rozwoju upośledzenia procesów poznawczych i niektórych chorób układu nerwowego [47].

Badania modeli zwierzęcych wykazały już kilka dekad temu występowanie witaminy K<sub>2</sub> w niektórych częściach mózgowia zwierząt laboratoryjnych. Stwierdzono prawie wyłącznie witaminę K<sub>2</sub> w największych stężeniach w śródmózgowiu i moście oraz w mózdzku, opuszcze wężowej, wzgórzu, hipokampie i prądkowi [48]. Wykazano, że witamina K<sub>2</sub> jest aktywatorem syntetazy 3-ketodihydrosfingozyny. Enzym ten jest uważany za katalizator początkowych etapów wytwarzania sfingolipidów. Sfingolipidy, takie jak ceramidy, sfingomielina, cerebrozydy, sulfatydy i gangliozydy są uważane za substancje biorące udział w większości istotnych procesów dotyczących komórek ośrodkowego układu nerwowego. Ich zaburzenia stwierdza się w chorobach neurodegeneracyjnych [47]. Podawanie warfaryny zwierzętom laboratoryjnym powoduje zmniejszenie aktywności wymienionego enzymu, a także zmniejszenie aktywności syntetazy sulfatydów, czyli siarczanowanych galaktozylceramidów, a w następstwie tego zmniejszenie zawartości

sulfatydów w mózgowiu [49]. Podobne skutki wywołuje niedobór witaminy K, a jej podawanie odwraca wytworzone zmiany.

Na modelach doświadczalnych wykazano, że spożycie witaminy K<sub>2</sub> dodatnio koreluje z zawartością sfingomielin, a ujemnie z zawartością gangliozydów w mózgowiu. U zwierząt z niedoborem witaminy K stwierdzono duże stężenie ceramidów w obszarach odpowiedzialnych za uczenie się i pamięć w hipokampie [50]. Podobne zmiany zawartości ceramidów opisano u pacjentów z chorobą Alzheimera [51].

Białko C i białko S to białka o dobrze poznanej roli w procesie krzepnięcia krwi. Okazało się, że odgrywają one także istotną rolę w ośrodkowym układzie nerwowym. Krążące we krwi białko C jest przekształcane proteolitycznie do białka C przeciwkrzepliwego aktywowanego przez proteinazę serynową (*anti-coagulant serine protease-activated protein C*). Niezależnie od udziału w procesie krzepnięcia, aktywowane białko C wiąże się z receptorem śródbłonkowym białka C (*endothelial protein C receptor*) i aktywuje receptor PAR-1 (*protease-activated receptor-1*), tym samym powodując wysyłanie sygnału przeciwwązalnego, co ma istotne znaczenie cytoprotekcyjne dla komórek nerwowych. Wykazano korzystną rolę tego mechanizmu u zwierząt doświadczalnych z przejściowym niedokrwieniem mózgu, udarem wywołanym niedotlenieniem u noworodków, niedokrwieniem rdzenia kręgowego, a także na modelach zwierzęcych stwardnienia bocznego zanikowego. Opisano również działanie antyapoptotyczne aktywowanego białka C oraz jego wpływ na angiogenezę. W doświadczalnych stanach modelach niedokrwienia mózgu u zwierząt laboratoryjnych aktywowane białko C pobudza wytwarzanie nowych naczyń krwionośnych [50].

Ekspresję białka S wykazano w komórkach nerwowych, a także w komórkach Schwanna i astrocytach. W nerwach obwodowych dochodzi do zwiększonej ekspresji białka S przy ich uszkodzeniu. Przypuszcza się, że białko S chroni neurony w stanach niedotlenienia, a także wykazuje działanie ochronne przez neurotoksynami.

Dużo uwagi poświęcono w badaniach białku Gas 6 (*growth arrest-specific 6 protein*). Białko Gas 6 wykazuje homologię w 43% z białkiem S bierze udział w stymulacji proliferacji komórek. Ekspresję białka Gas 6 stwierdzono w różnych częściach mózgowia, a jego stężenie w tym narządzie zmniejsza się z wiekiem. Omawiane białko jest li-

gandem kinaz tyrozynowych z rodziny TAM, które biorą udział w różnych procesach metabolicznych układu nerwowego. Wykazano, że białko Gas 6 chroni neurony kory mózgowej przed odkładaniem się białka amyloidu  $\beta$  i wywołaną przez to białko apoptozą, co ma miejsce w chorobie Alzheimera. Wykazano również, że białko Gas 6 ułatwia przeżycie komórek glejowych. Podobną rolę przypisuje się białku S będącemu w części homologiem białka Gas 6.

Rolę witaminy w procesach poznawczych opisano na modelach zwierzęcych oraz w badaniach klinicznych. Dotyczyły one przede wszystkim płodowej ekspozycji na warfarynę. U szczurów wykazano, że niedobór witaminy K łączy się z upośledzeniem ruchowym zwierząt. W stanie niedoboru witaminy było ono o ponad 25% bardziej upośledzone niż u zwierząt otrzymujących witaminę K w paszy. Wykazano także, że niedobór omawianej witaminy w diecie u młodych zwierząt powoduje upośledzenie funkcji poznawczych w starości. Od dawna wiadomo, że u ludzi narażenie płodu na warfarynę powoduje tak zwaną embriopatię warfarynową (*warfarin embryopathy*), cechującą się atrofią nerwu wzrokowego i ślepotą, poszerzeniem komór mózgowych, małogłowiem i niedorozwojem umysłowym. U osób z chorobą Alzheimera często stwierdza się niedobór witaminy K [51, 52]. Sugeruje się, że zwiększone spożywanie witaminy K łączy się z poprawą pamięci u osób starszych [53]. Udowodniono również potrzebę podawania witaminy K u pacjentów po operacjach neurochirurgicznych, szczególnie u tych, u których w okresie przedoperacyjnym występował subkliniczny niedobór tej witaminy [54].

## **ROLA WITAMINY K W ASTMIE OSKRZELOWEJ I INNYCH PROCESACH ALERGICZNYCH**

Wykazano, że witamina K<sub>2</sub> hamuje degranulację komórek tucznych zarówno w fazie aktywnej, jak i w procesie biernego uczulenia za pomocą przeciwciał przypominających reaginy. Witamina K<sub>2</sub> nie hamuje tworzenia przeciwciał. Wykazano hamujące działanie witaminy K na degranulację granulocytów zasadochłonnych podawanej chorym na astmę. Proces ten nie zachodził *in vitro* przy dodaniu witaminy do komórek [55]. Nie można też wykluczyć korzystnej roli przeciwwązalnej witaminy K. Badania kliniczne wskazują jednak na małe znaczenie praktyczne samego podawania witaminy K w leczeniu chorych na astmę. Nie można natomiast wykluczyć,

że niedobór witaminy K sprzyja wystąpieniu omawianej choroby, podobnie jak innych chorób alergicznych.

### **WITAMINA K A ROZWÓJ PROCESÓW NOWOTWOROWYCH**

Wiele badań doświadczalnych wykazało potencjalnie przeciwnowotworowe działanie witaminy K<sub>2</sub> [56]. W większości były to badania *in vitro* z użyciem nowotworowych linii komórkowych (m.in. linie komórkowe raka wątrobowokomórkowego, linie komórek białaczkowych, linie komórkowe raka płuc) [57]. Wykazano, że witamina K<sub>2</sub> efektywnie hamuje wzrost i inwazyjność różnych komórek rakowych. Jednym z sugerowanych mechanizmów jest aktywowanie przez witaminę K<sub>2</sub> kinazy białkowej A oraz jej wpływ na cykl podziałów komórki [56]. Część z tych działań ma charakter bezpośredni, a część to wpływ białek wytworzonych w zależności od witaminy K lub też niekorzystny wpływ białek PIVKA, czyli pozbawionych grup karboksylacyjnych na skutek niedoboru witaminy K. Również działanie przeciwutleniające witaminy K bierze udział w jej oddziaływaniu przeciwnowotworowym. W pojedynczym kontrolowanym badaniu klinicznym wykazano, że podawanie analogów witaminy K<sub>2</sub> zmniejsza częstość występowania wznowy po operacji raka wątrobowokomórkowego [58]. W badaniach populacyjnych wykazano korelację pomiędzy niedoborem witaminy K<sub>2</sub> a śmiertelnością z powodu raka płuc i gruczołu sterczowego [59]. Sam jednak niedobór łączy się z niskim statusem socjoekonomicznym i to może wskazywać na inne dodatkowe czynniki ryzyka rozwoju nowotworów. Inne badania sugerują związek spożycia witaminy K ze zmniejszeniem śmiertelności z powodu nowotworów [60].

### **WITAMINA K A CUKRZYCA**

Tkanka kostna może być uważana za narząd endokryny. Wytwarza ona osteokalcynę, która oddziałuje na komórki  $\beta$  trzustki, zwiększając sekrecję insuliny. Poza tym działając na tkankę tłuszczową, pośrednio zmniejsza insulinooporność tkanek. Osteokalcyna jest białkiem zależnym od witaminy K. Wykazano, że podanie witaminy K zmniejsza tkankową oporność na insulinę, przy czym działanie to jest znacznie bardziej nasilone u mężczyzn niż u kobiet. Być może różnica wynika z innej zawartości tkanki tłuszczowej (lub regulacji jej

funkcji) pomiędzy kobietami a mężczyznami. Zwiększone spożycie witaminy K zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy [61, 62]. Sugeruje się również profilaktyczne podawanie witaminy K w zapobieganiu występowaniu zmian zapalnych w naczyniach krwionośnych u chorych na cukrzycę [63].

### **WITAMINA K A TWORZENIE SIĘ ZŁOGÓW W DROGACH MOCZOWYCH**

Na początku XXI wysunięto hipotezę o udziale witaminy K w procesie tworzenia się złogów w drogach moczowych [64]. Hipoteza opiera się na sugerowanym udziale białka Gla macierzy w procesie tworzenia złogów szczawianu wapniowego. W niektórych uszkodzeniach nerek dochodzi do nadmiernej ekspresji białka Gla macierzy w kanalikach nerkowych. Proces ten jest też odpowiedzią obronną na zwiększone wydzielanie szczawianów [65]. Uważa się, że niedobór witaminy K hamuje ochronne wytwarzanie białka Gla macierzy i tym samym prowadzi do tworzenia złogów w drogach moczowych [66]. Potwierdzają to obserwacje kliniczne sugerujące związek polimorizmu białka Gla macierzy z występowaniem złogów w drogach moczowych [67].

### **PODSUMOWANIE**

Obecna wiedza o roli patofizjologicznej witaminy K i jej zastosowaniu klinicznym opiera się na dwóch rodzajach obserwacji. Pierwsza z nich to stale rozwijająca się wiedza o roli białek zależnych od witaminy K. Można przypuszczać, że białek tych jest więcej niż dotychczas poznano i kolejne lata ukażą nowe funkcje tych białek. Podstawą do takiego przypuszczenia jest różnorodna rola jonów wapniowych, a białka z grupami Gla mają zdolność wiązania tych jonów. Już poznane białka z grupami Gla pełnią bardzo szerokie i różnorodne funkcje w ustroju.

Witamina K jest niezbędna do syntezy pełnowartościowych białek zawierających grupę Gla, stąd prosty wniosek, że niedobór tej witaminy może zaburzać procesy zależne od białek zawierających grupy Gla. Nie wyklucza to innych, bezpośrednich mechanizmów działania witaminy K, takich jak hamowanie aktywności osteoklastów.

Drugim źródłem wiedzy o problemie są badania populacyjne i interwencyjne. Większość z tych badań mniej lub bardziej znacząco wskazuje, że niedobór witaminy K łączy

się z zaburzeniami, które mogą być wynikiem upośledzonej funkcji białek zawierających grupy Gla. Stopień tej zależności, jak możliwość odwrócenia niekorzystnych zjawisk przez suplementację witaminy K, jest różny w poszczególnych badaniach.

Analizując opisane zjawiska i badania, trzeba przede wszystkim pamiętać, że witamina K to grupa substancji chemicznych o niejednorodnej aktywności biologicznej. Wiele obserwacji wskazuje, że aktywność witaminy K<sub>2</sub> jest znacznie większa niż witaminy K<sub>1</sub>. Co więcej, postać ML-7 jest bardziej aktywna niż postać MK-4. Wykazano to w badaniach wpływu na gęstość mineralną kości i proces wapnienia ściany naczyniowej. Niejednorodność substancji, określanych zbiorczo jako witamina K, utrudnia też analizę stanów jej niedoboru w poszczególnych populacjach. Skuteczność kliniczna suplementacji, jak należy przypuszczać, zależy od wyjściowego niedoboru omawianej witaminy. Zasadniczym jednak czynnikiem, który musi być uwzględniony w interpretacji opisywanych zjawisk jest złożoność analizowanych zjawisk. Gęstość mineralna kości, a jeszcze dalej analizując — ryzyko złamań niskoenergetycznych, jest wypadkową wielu czynników. Trudno więc oczekiwać, że pojedynczy czynnik jakim jest niedobór lub suplementacja witaminy K będzie wyłącznie decydował o złym lub poprawiającym się stanie kości. Wnioski praktyczne powinny opierać się na kumulacyjnej analizie jak największej liczby innych czynników mających wpływ na stan

kości, takich jak zaburzenia gospodarki wapniowej, zmienione stężenia witamin D, A i E, a także wpływie czynników genetycznych, hormonalnych, rozwojowych, trybu życia, otyłości i wielu innych. Można przypuszczać, że ograniczenie badań do oceny wpływu tylko witaminy K tłumaczy zróżnicowanie otrzymanych wyników dotyczących korelacji stężenia witaminy K z określonym stanem klinicznym (np. częstością złamań niskoenergetycznych kości). Z drugiej strony, istnieją racjonalne i udokumentowane przesłanki stosowania suplementacji diety witaminą K w niektórych subpopulacjach. Do przesłanek tych należy stosunkowo małe spożycie witaminy K, co sugeruje możliwość występowania jej niedoboru, stosunkowo krótki okres półtrwania tej witaminy i interakcje leków zmniejszające przyswajanie witaminy K. Nie bez znaczenia jest udział witaminy K w wielu istotnych procesach fizjologicznych oraz bezpieczeństwo i łatwość suplementacji. Podsumowując, mając na uwadze duże bezpieczeństwo i potencjalnie korzystny wpływ na metabolizm kostny i inne narządy oraz układy organizmu (szczególnie układ krążenia), można przyjąć, że suplementacja witaminy K może mieć dodatkowy korzystny wpływ w procesie leczenia osteoporozy. Zainteresowanie witaminą K pozwala przypuszczać, że przyszłe kompleksowe i długoterminowe badania przybliżą rolę witaminy K w rozwoju różnych chorób, bliżej określą stany jej niedoboru i pozwolą na dalsze określenie przydatności profilaktycznej i terapeutycznej podawania witaminy K.

## ABSTRACT

Vitamin K is a group of chemically related compounds. In humans, the vitamin contributes to post-translational carboxylation of some glutamic acid residues. Carboxylation occurs in few proteins and is necessary for their functioning. It is well known in case of several proteins involved in coagulation but also is crucial for regulation of calcification (hydroxyapatite deposition) in the bones as well as prevention of ectopic calcification of other tissues.

Animal models, epidemiological and interventional studies evidenced that vitamin K deficiency can be

associated with development of osteoporosis and its sequelae as well as be responsible for enhancement in incidence of cardio-vascular events and other disorders (including impaired functioning of the nervous system). Investigations suggest that vitamin K and vitamin D are extending synergistic effect on the bone. Current findings may suggest that supplementation with vitamin K<sub>2</sub> can be considered as additional prophylactic and therapeutic measure against osteoporosis however administration of the vitamin is not included neither in European nor American and Polish recommendations.

**Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 2: 71–86**

**Key words: vitamin K; bone; osteoporosis**

1. Ferland G. The discovery of vitamin K and its clinical applications. *Ann Nutr Metab.* 2012; 61(3): 213–218, doi: [10.1159/000343108](https://doi.org/10.1159/000343108), indexed in Pubmed: [23183291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23183291/).
2. Zetterström R. H. C. P. Dam (1895-1976) and E. A. Doisy (1893-1986): the discovery of antihæmorrhagic vitamin and its impact on neonatal health. *Acta Paediatr.* 2006; 95(6): 642–644, doi: [10.1080/08035250600719739](https://doi.org/10.1080/08035250600719739), indexed in Pubmed: [16754542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16754542/).
3. Dam H. Cholesterinstoffwechsel in Hühnereiern und Hühnchen. *Biochem Z.* 1929; 215: 475–492.
4. Dam H. Vitamin K, its chemistry and physiology. *Adv Enzymol.* 1942; 2: 285–324.
5. Dam H. The discovery of vitamin K, its biological functions and therapeutical application. *Les Prix Nobel.*, Stockholm, P.A.Nordsteadt 1946: 205–220.
6. MacCorquodale DW, Binkley SB, Thayer SA, et al. On the constitution of vitamin K2. *Science.* 1940; 91(2351): 58–62, doi: [10.1126/science.91.2351.58](https://doi.org/10.1126/science.91.2351.58).
7. Shearer MJ, Newman P, Shearer MJ, et al. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost.* 2008; 100(4): 530–547, indexed in Pubmed: [18841274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18841274/).
8. Jarosz M, Bulhak-Jachynczyk B. Normy żywienia człowieka. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 191–194.
9. Stajszczyk M, Mykała-Cieśla J. Inhibitory reduktazy HMG-CoA w prewencji osteoporozy i złamań kości. Podobny mechanizm działania statyn i bifosfonianów. *Pol. Arch Med Wewn.* 2002; 107: 85–91.
10. Shearer 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(3): 345–362, doi: [10.1194/jlr.R045559](https://doi.org/10.1194/jlr.R045559), indexed in Pubmed: [24489112](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24489112/).
11. Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *J Nutr Metab.* 2017; 2017: 6254836, doi: [10.1155/2017/6254836](https://doi.org/10.1155/2017/6254836), indexed in Pubmed: [28698808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28698808/).
12. Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? *Metabolism.* 2017; 70: 57–71, doi: [10.1016/j.metabol.2017.01.032](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.032), indexed in Pubmed: [28403946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403946/).
13. Eastell R, Pigott T, Gossiel F, et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Bone turnover markers: are they clinically useful? *Eur J Endocrinol.* 2018; 178(1): R19–R31, doi: [10.1530/EJE-17-0585](https://doi.org/10.1530/EJE-17-0585), indexed in Pubmed: [29046326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29046326/).
14. Song Lu. Calcium and Bone Metabolism Indicators. *Advances in Clinical Chemistry.* 2017: 1–46, doi: [10.1016/bs.acc.2017.06.005](https://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.06.005).
15. Rashdan NA, Rutsch F, Kempf H, et al. New perspectives on rare connective tissue calcifying diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2016; 28: 14–23, doi: [10.1016/j.coph.2016.02.002](https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.02.002), indexed in Pubmed: [26930168](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26930168/).
16. Tie JK, Carneiro JDA, Jin DY, et al. Characterization of vitamin K-dependent carboxylase mutations that cause bleeding and nonbleeding disorders. *Blood.* 2016; 127(15): 1847–1855, doi: [10.1182/blood-2015-10-677633](https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-677633), indexed in Pubmed: [26758921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26758921/).
17. Kudo A, Kii I. Periostin function in communication with extracellular matrices. *J Cell Commun Signal.* 2018; 12(1): 301–308, doi: [10.1007/s12079-017-0422-6](https://doi.org/10.1007/s12079-017-0422-6), indexed in Pubmed: [29086200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29086200/).
18. Gossiel F, Scott JR, Paggioli MA, et al. The effect of teriparatide treatment on circulating periostin and its relationship to regulators of bone formation and BMD in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1210/jc.2017-00283](https://doi.org/10.1210/jc.2017-00283), indexed in Pubmed: [29365099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29365099/).
19. Wu WJ, Kim MS, Ahn BY. The inhibitory effect of vitamin K on RANKL-induced osteoclast differentiation and bone resorption. *Food Funct.* 2015; 6(10): 3351–3358, doi: [10.1039/c5fo00544b](https://doi.org/10.1039/c5fo00544b), indexed in Pubmed: [26267519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26267519/).
20. Hart JP, Catterall A, Dodds RA, et al. Circulating vitamin K1 levels in fractured neck of femur. *Lancet.* 1984; 2(8397): 283, indexed in Pubmed: [6146829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6146829/).
21. Hart JP, Shearer MJ, Klenerman L, et al. Electrochemical detection of depressed circulating levels of vitamin K1 in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60(6): 1268–1269, doi: [10.1210/jcem-60-6-1268](https://doi.org/10.1210/jcem-60-6-1268), indexed in Pubmed: [3998071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3998071/).
22. Bitensky L, Hart JP, Catterall A, et al. Circulating vitamin K levels in patients with fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 1988; 70(4): 663–664, indexed in Pubmed: [3403621](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3403621/).
23. Hodges SJ, Pilkington MJ, Shearer MJ, et al. Age-related changes in the circulating levels of congeners of vitamin K2, menaquinone-7 and menaquinone-8. *Clin Sci (Lond).* 1990; 78(1): 63–66, indexed in Pubmed: [2153497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2153497/).
24. Feskanich D, Weber P, Willett WC, et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69(1): 74–79, doi: [10.1093/ajcn/69.1.74](https://doi.org/10.1093/ajcn/69.1.74), indexed in Pubmed: [9925126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9925126/).
25. Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(2): 512–516, doi: [10.1093/ajcn/77.2.512](https://doi.org/10.1093/ajcn/77.2.512), indexed in Pubmed: [12540415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12540415/).
26. Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(5): 1201–1208, doi: [10.1093/ajcn/71.5.1201](https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1201), indexed in Pubmed: [10799384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10799384/).
27. Fang Y, Hu C, Tao X, et al. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Metab.* 2012; 30(1): 60–68, doi: [10.1007/s00774-011-0287-3](https://doi.org/10.1007/s00774-011-0287-3), indexed in Pubmed: [21674202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21674202/).
28. Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, et al. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2015; 26(3): 1175–1186, doi: [10.1007/s00198-014-2989-6](https://doi.org/10.1007/s00198-014-2989-6), indexed in Pubmed: [25516361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25516361/).
29. Villa JK, Diaz MA, Pizzolo VR, et al. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: A review of mechanisms of action and evidences. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017; 57(18): 3959–3970, doi: [10.1080/10408398.2016.1211616](https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1211616), indexed in Pubmed: [27437760](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27437760/).
30. Fusaro M, Mereu MC, Aghi A, et al. Vitamin K and bone. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017; 14(2): 200–206, doi: [10.11138/ccmbm/2017.14.1.200](https://doi.org/10.11138/ccmbm/2017.14.1.200), indexed in Pubmed: [29263734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29263734/).
31. van Ballegooijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, et al. The Synergistic Interplay between Vitamins D and K for Bone and Cardiovascular Health: A Narrative Review. *Int J Endocrinol.* 2017; 2017: 7454376, doi: [10.1155/2017/7454376](https://doi.org/10.1155/2017/7454376), indexed in Pubmed: [29138634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29138634/).

32. Zheng XY, Liang J, Li YS, et al. Role of Fat-Soluble Vitamins in Osteoarthritis Management. *J Clin Rheumatol*. 2018; 24(3): 132–137, doi: [10.1097/RHU.0000000000000587](https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000587), indexed in Pubmed: [28926471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28926471/).
33. Neogi T, Felson DT, Sarno R, et al. Vitamin K in hand osteoarthritis: results from a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(11): 1570–1573, doi: [10.1136/ard.2008.094771](https://doi.org/10.1136/ard.2008.094771), indexed in Pubmed: [18625626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18625626/).
34. Leszczyński P, Korkosz M, Pawlak-Buś K, et al. Diagnostyka i leczenie osteoporozy - zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego 2015. *Forum Reumatologiczne*. 2015; 1: 12–24.
35. Kucharz EJ. Chronic inflammation-enhanced atherosclerosis: can we consider it as a new clinical syndrome? *Med Hypotheses*. 2012; 78(3): 396–397, doi: [10.1016/j.mehy.2011.11.020](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.11.020), indexed in Pubmed: [22182962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22182962/).
36. Willems BAG, Vermeer C, Reutelingsperger CPM, et al. The realm of vitamin K dependent proteins: shifting from coagulation toward calcification. *Mol Nutr Food Res*. 2014; 58(8): 1620–1635, doi: [10.1002/mnfr.201300743](https://doi.org/10.1002/mnfr.201300743), indexed in Pubmed: [24668744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24668744/).
37. Luo G, Ducey P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997; 386(6620): 78–81, doi: [10.1038/386078a0](https://doi.org/10.1038/386078a0), indexed in Pubmed: [9052783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9052783/).
38. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18(9): 1400–1407, indexed in Pubmed: [9743228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9743228/).
39. Krüger T, Oelenberg S, Kaesler N, et al. Warfarin induces cardiovascular damage in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33(11): 2618–2624, doi: [10.1161/ATVBAHA.113.302244](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302244), indexed in Pubmed: [23990204](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23990204/).
40. van Ballegooijen AJ, Beulens JW. The Role of Vitamin K Status in Cardiovascular Health: Evidence from Observational and Clinical Studies. *Curr Nutr Rep*. 2017; 6(3): 197–205, doi: [10.1007/s13668-017-0208-8](https://doi.org/10.1007/s13668-017-0208-8), indexed in Pubmed: [28944098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28944098/).
41. Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Vermeer C, et al. Circulating matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification and vitamin K status in healthy women. *J Nutr Biochem*. 2013; 24(4): 624–628, doi: [10.1016/j.jnutbio.2012.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.02.012), indexed in Pubmed: [22819559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22819559/).
42. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr*. 2004; 134(11): 3100–3105, doi: [10.1093/jn/134.11.3100](https://doi.org/10.1093/jn/134.11.3100), indexed in Pubmed: [15514282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15514282/).
43. Gast GCM, de Roos NM, Sluijs I, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009; 19(7): 504–510, doi: [10.1016/j.numecd.2008.10.004](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.10.004), indexed in Pubmed: [19179058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179058/).
44. Mayer O, Seidlerová J, Vaněk J, et al. The abnormal status of uncarboxylated matrix Gla protein species represents an additional mortality risk in heart failure patients with vascular disease. *Int J Cardiol*. 2016; 203: 916–922.
45. Kurnatowska I, Grzelak P, Masajtis-Zagajewska A, et al. Effect of vitamin K2 on progression of atherosclerosis and vascular calcification in nondialyzed patients with chronic kidney disease stages 3-5. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125(9): 631–640, indexed in Pubmed: [26176325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26176325/).
46. Kurnatowska I, Grzelak P, Masajtis-Zagajewska A, et al. Plasma Desphospho-Uncarboxylated Matrix Gla Protein as a Marker of Kidney Damage and Cardiovascular Risk in Advanced Stage of Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Press Res*. 2016; 41(3): 231–239, doi: [10.1159/000443426](https://doi.org/10.1159/000443426), indexed in Pubmed: [27100101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100101/).
47. Ferland G. Vitamin K and brain function. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39(8): 849–855, doi: [10.1055/s-0033-1357481](https://doi.org/10.1055/s-0033-1357481), indexed in Pubmed: [24108469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24108469/).
48. 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(3): 415–425, indexed in Pubmed: [7947656](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7947656/).
49. Sundaram KS, Lev M. Warfarin administration reduces synthesis of sulfatides and other sphingolipids in mouse brain. *J Lipid Res*. 1988; 29(11): 1475–1479, indexed in Pubmed: [3241123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3241123/).
50. Crivello NA, Casseus SL, Peterson JW, et al. Age- and brain region-specific effects of dietary vitamin K on myelin sulfatides. *J Nutr Biochem*. 2010; 21(11): 1083–1088, doi: [10.1016/j.jnutbio.2009.09.005](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.09.005), indexed in Pubmed: [20092997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20092997/).
51. He X, Huang Yu, Li B, et al. Deregulation of sphingolipid metabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2010; 31(3): 398–408, doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.010](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.010), indexed in Pubmed: [18547682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18547682/).
52. 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(2): 151–155, doi: [10.1054/mehy.2001.1307](https://doi.org/10.1054/mehy.2001.1307), indexed in Pubmed: [11461163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11461163/).
53. Soutif-Veillon A, Ferland G, Rolland Y, et al. Increased dietary vitamin K intake is associated with less severe subjective memory complaint among older adults. *Maturitas*. 2016; 93: 131–136, doi: [10.1016/j.maturitas.2016.02.004](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.02.004), indexed in Pubmed: [26923488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26923488/).
54. Dahlberg S, Nilsson CU, Kander T, et al. Detection of subclinical vitamin K deficiency in neurosurgery with PIVKA-II. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017; 77(4): 267–274, doi: [10.1080/00365513.2017.1303190](https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1303190), indexed in Pubmed: [28319421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319421/).
55. Kimura I, Tanizaki Y, Sato S, et al. [Menaquinone (vitamin K2) therapy in bronchial asthma. *Acta Med Okayama*. 1975; 29: 73–81.
56. Dahlberg S, Ede J, Schött U. Vitamin K and cancer. *Scand J Clin Lab Invest*. 2017; 77(8): 555–567, doi: [10.1080/00365513.2017.1379090](https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1379090), indexed in Pubmed: [28933567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28933567/).
57. Yaguchi M, Miyazawa K, Katagiri T, et al. Vitamin K2 and its derivatives induce apoptosis in leukemia cells and enhance the effect of all-trans retinoic acid. *Leukemia*. 1997; 11(6): 779–787, indexed in Pubmed: [9177427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9177427/).
58. Ishizuka M, Kubota K, Shimoda M, et al. Effect of menatetrenone, a vitamin k2 analog, on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical resection: a prospective randomized controlled trial. *Anticancer Res*. 2012; 32(12): 5415–5420, indexed in Pubmed: [23225445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23225445/).
59. Dasari S, Ali SM, Zheng G, et al. Vitamin K and its analogs: Potential avenues for prostate cancer management. *Oncotarget*. 2017; 8(34): 57782–57799, doi: [10.18632/oncotarget.17997](https://doi.org/10.18632/oncotarget.17997), indexed in Pubmed: [28915711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915711/).
60. Zwakenberg SR, den Braver NR, Engelen AIP, et al. Vitamin K intake and all-cause and cause specific mortality. *Clin Nutr*. 2017; 36(5): 1294–1300, doi: [10.1016/j.clnu.2016.08.017](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.08.017), indexed in Pubmed: [27640076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27640076/).

61. Manna P, Kalita J. Beneficial role of vitamin K supplementation on insulin sensitivity, glucose metabolism, and the reduced risk of type 2 diabetes: A review. *Nutrition*. 2016; 32(7-8): 732–739, doi: [10.1016/j.nut.2016.01.011](https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.01.011), indexed in Pubmed: [27133809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27133809/).
62. Suksomboon N, Poolsup N, Darli Ko Ko H. Effect of vitamin K supplementation on insulin sensitivity: a meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017; 10: 169–177, doi: [10.2147/DMSO.S137571](https://doi.org/10.2147/DMSO.S137571), indexed in Pubmed: [28496349](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496349/).
63. Dihingia A, Ozah D, Baruah PK, et al. Prophylactic role of vitamin K supplementation on vascular inflammation in type 2 diabetes by regulating the NF- $\kappa$ B/Nrf2 pathway via activating Gla proteins. *Food Funct*. 2018; 9(1): 450–462, doi: [10.1039/c7fo01491k](https://doi.org/10.1039/c7fo01491k), indexed in Pubmed: [29227493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29227493/).
64. Chen J, Liu J, Zhang Y, et al. Decreased renal vitamin K-dependent gamma-glutamyl carboxylase activity in calcium oxalate calculi patients. *Chin Med J (Engl)*. 2003; 116(4): 569–572, indexed in Pubmed: [12875724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12875724/).
65. Gao B, Yasui T, Lu X, et al. Matrix Gla protein expression in NRK-52E cells exposed to oxalate and calcium oxalate monohydrate crystals. *Urol Int*. 2010; 85(2): 237–241, doi: [10.1159/000314947](https://doi.org/10.1159/000314947), indexed in Pubmed: [20689249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20689249/).
66. Khan A, Wang W, Khan SR. Calcium oxalate nephrolithiasis and expression of matrix GLA protein in the kidneys. *World J Urol*. 2014; 32(1): 123–130, doi: [10.1007/s00345-013-1050-2](https://doi.org/10.1007/s00345-013-1050-2), indexed in Pubmed: [23475213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23475213/).
67. Lu X, Gao B, Liu Z, et al. A polymorphism of matrix Gla protein gene is associated with kidney stone in the Chinese Han population. *Gene*. 2012; 511(2): 127–130, doi: [10.1016/j.gene.2012.09.112](https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.09.112), indexed in Pubmed: [23046575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23046575/).