

*Aleksandra Karmańska, Bolesław Karwowski*

## ROLA WITAMINY K W METABOLIZMIE KOŚCI\*

Zakład Bromatologii Katedry Toksykologii i Bromatologii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik: dr hab. n. chem. *B. Karwowski*

Hasła kluczowe: witamina K, gęstość mineralna kości, menachinony.  
Key words: vitamin K, bone mineral density, menaquinones.

Rozwój układu kostnego człowieka zależy w dużym stopniu od prawidłowego żywienia. Czynniki wpływające na gęstość mineralną kości to również predyspozycje genetyczne, hormony, palenie papierosów, ogólny stan zdrowia. Jedną z chorób układu kostnego jest – osteoporoza, która doprowadza do malejącej odporności mechanicznej i ryzyka wzrostu złamań kości. Ważną rolę w jej rozwoju odgrywają czynniki dietetyczne, nieprawidłowa podaż wapnia, niedobór witaminy D i K oraz białka. Chorobę tę dzielimy najczęściej na dwa rodzaje: pierwotną charakterystyczną dla kobiet po menopauzie oraz mężczyzn w okresie wczesnej starości i wtórną, wynikającą z długotrwałego przyjmowania leków lub istnienia innych chorób. W przypadku podejrzenia osteoporozy należy ocenić gęstość mineralną kości (bone mineral density BMD) i stopień mineralizacji (1).

Witamina K odgrywa istotną rolę równorzędną z witaminą D w utrzymaniu prawidłowego stanu kości. Zbyt mała podaż witaminy K w diecie może prowadzić do trudności w mineralizacji kości.

### **Witamina K**

Witaminę K zidentyfikował w 1930 r. duński biochemik Henry Dam. Przeprowadzając badania związane z metabolizmem cholesterolu na zwierzętach zauważył, że niskotłuszczowa dieta pozbawiona steroli powodowała krwawienia w tkance podskórnej i mięśniach. Objawy te, powiązano z niedoborem czynnika nazwanego witaminą K, który wpływa na prawidłowy poziom protrombiny (2). W 1939 r. wyodrębniono witaminę K z liści lucerny. Znano już wtedy dwie formy witaminy K, K<sub>1</sub> i K<sub>2</sub>.

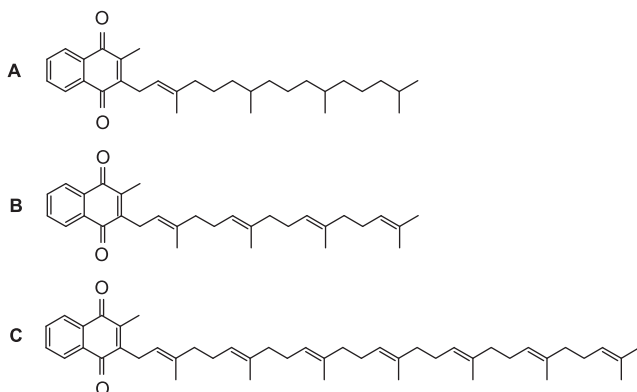
Witaminy z grupy K posiadają wspólny pierścień 2-metylo-1,4-naftochinonowy z przyłączonymi w pozycji C<sub>3</sub> resztami izoprenoidowymi. Wyróżniamy:

- **witaminę K<sub>1</sub>** filochinon lub fitomenadion, PK (ang. phylloquinone) zawiera cztery grupy izoprenoidowe: 3 nasycone i jedną nienasyconą. Syntetyzowana jest w roślinach. Naturalnie występuje w formie *trans*.

---

\* Praca wykonana w ramach badań statutowych UM w Łodzi nr 503/3-045-02/503-01.

• **witaminę K<sub>2</sub>** grupa związków określaną mianem menachinon MK-n, n to liczba nienasyconych reszt izoprenoidowych przy węglu C<sub>3</sub> (od 1 do 13). Syntetyzowana przez bakterie jelitowe, występuje również w produktach pochodzenia zwierzęcego, w Japonii w produktach fermentacji soi.



Ryc. 1. Struktury chemiczne witaminy K . A: Filochinon (K<sub>1</sub>), B: MK-4 (K<sub>2</sub>), C: MK-7 (K<sub>2</sub>).

Fig. 1. Chemical structures of vitamins K A: Phylloquinone (K<sub>1</sub>), B: MK-4 (K<sub>2</sub>), C: MK-7 (K<sub>2</sub>).

Witaminy K są nierozpuszczalne w wodzie, słabo w alkoholu, łatwo w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych np. n-heksan, eter i chloroform. Filochinon jest oleistą cieczą o temp. top. 20°C, witamina K<sub>2</sub> to krystaliczna substancja (temp. top. 54°C). Witaminy te są wrażliwe na działanie światła i pH zasadowe, stabilne w środowisku lekko kwaśnym. Posiadają charakterystyczne widmo w ultrafiolecie (3).

**Witamina K<sub>3</sub>** syntetyczna pochodna, pozbawiona łańcucha bocznego, odznacza się wysoką aktywnością biologiczną. W postaci wodorosiarczynu sodowego rozpuszcza się w wodzie.

### Źródła w żywności

W diecie dostarczamy od 60 do 200 µg witaminy K. Pokarm bogaty w tę witaminę to przede wszystkim witamina K<sub>1</sub> (K<sub>2</sub> stanowi tylko 10%). Występuje ona w dużych ilościach w zielonych warzywach bogatych w chlorofil: szpinak, brokuły, kapusta włoska, brukselka, sałata, natka pietruszki. Inne źródła filochinonu to margaryna i oleje: sojowy, rzepakowy i oliwa z oliwek. Sosy sałatkowe przygotowane z tych olejów stanowią ważne źródło filochinonu w naszej diecie (tab. I) (4). Utwardzanie tłuszczów ciekłych powoduje przejście filochinonu do postaci uwodornionej 2'3'-dihydrofilochinonu. Wysoki poziom kwasów tłuszczowych *trans* jest silnie skorelowany z poziomem dihydrofilochinonu. Stąd jego duże ilości obecne są w żywności typu fast-food: frytki, panierowane paluszki rybne, pączki, chipsy, ciasteczka, krakersy. Wchłanianie i metabolizm dihydrofilochinonu nie są do końca poznane (5). Na podstawie wyników kohortowego badania Framingham Offspring

przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, w którym uczestniczyło 2544 kobiet i mężczyzn (średnia wieku 58,5 lat), oszacowano spożycie dihydrofilochinonu na podstawie Kwestionariusza Częstotliwości Spożycia Żywności – FFQ (Food Frequency Questionnaire). Określono zależność pomiędzy spożyciem dihydrofilochinonu, a BMD kości biodrowej i kręgosłupa uwzględniając wiek, BMI (body mass index), spożycie wapnia, witaminy D, palenie tytoniu, aktywność fizyczną, poziom estrogenów u kobiet w okresie menopauzy. Wyższe spożycie dihydrofilochinonu było związane z niższym poziomem BMD w szyjce kości udowej i kręgosłupa u badanych osób (5).

Tab e l a I. Źródła pokarmowe witaminy K (4)

Table I. Dietary sources of vitamin K (4)

Produkty	Zawartość witaminy K <sub>1</sub> μg/100 g	Zawartość witaminy K <sub>2</sub> μg/100 g
Mięso	0,5 – 5	1 – 30
Ryby	0,1 – 1	0,2 – 4
Owoce	0,1 – 3	–
Zielone warzywa	100 – 700	–
Ziarna	0,5 – 3	–
Natto	20 – 40	900 – 1200
Ser	0,5 – 10	40 – 90
Inne mleczne produkty	0,5 – 15	0,2 – 50
Jajka	0,5 – 2,5	10 – 25
Margaryna i oleje roślinne	50 – 200	–

W Europie, najważniejszym źródłem menachinonu są sery: holenderskie, niemieckie, szwajcarskie, zaś w kulturze azjatyckiej – natto produkt fermentacji soi w której biorą udział bakterie *Bacillus subtilis natto*. Natto zawiera duże ilości MK-7, od 900 do 1200 μg/ 100 g oraz niewielkie ilości MK-8 i PK odpowiednio 84 μg/100 g i 35 μg/100 g (6).

Menachinony syntetyzowane są również przez bakterie jelitowe. Na podstawie licznych badań zidentyfikowano bakterie produkujące witaminę K<sub>2</sub>. Na przykład *Bacteroides fragilis* produkuje MK-10 i MK-12, a *Eubacterium lentum* MK-6. Również bakterie kwasu mlekowego *Lactococcus lactis ssp. Lactis* i *L. lactis ssp. Cremoris*, które wykorzystywane są w przemyśle spożywczym do produkcji żywności np. sera syntetyzują menachinony MK-8 i MK-9, a propionobakteria MK-9 (7). *Morishita* i współpracownicy (7) wykazali, że *L. lactis ssp. cremoris*, *L. lactis ssp. lactis*, *Leuconostoc lactis* wykazują zdolność do syntetyzowania > 230 nmol MK-7 do MK-10 /g suchej masy komórek.

Początkowo twierdzono, że aż 50% zapotrzebowania na witaminę K pokrywane jest produkcją menachinonu przez bakterie jelitowe. Późniejsze badania wykonane m.in. przez *Ichihashi* i współpracownicy (8) wykazały, że absorpcja produkowanych w jelitach menachinonów jest jednak niska i zmniejsza się wraz ze wzrostem długości

łańcucha. Wchłanianie witaminy K wymaga obecności żółci i soku trzustkowego, w okrężnicy kwasy żółciowe nie występują. Ponadto, większość MK-n blokowana jest w błonie komórkowej bakterii (9, 10).

*Kamao* i współpracownicy (11) oszacowali spożycie witaminy K<sub>1</sub>, MK-4 i MK-7 u 125 młodych japońskich kobiet. Źródłem filochinonu były zielone warzywa i algi, MK-7 pochodziło z natto, MK-4 z produktów zwierzęcych. Średnie spożycie witaminy K wynosiło 230 µg/d (57,7% pochodziło z PK, 7,3% z MK-4, 24,9% z MK-7).

Badania wykonane w Holandii wykazały, że 90% dostarczanej witaminy K stanowi filochinon, 7,5% pochodzi z MK-5 do MK-9, 2,5% z M-4. Średnie spożycie menachinonu wynosiło 31 µg/d. Największą ilość dostarczały sery (53%), produkty mleczne (19%), mięso (17%), wśród wielołańcuchowych menachinonów najwięcej było MK-9 (12).

W Stanach Zjednoczonych menadion dodawany jest do paszy dla drobiu. MK-4 powstające z menadionu występują w drobiu i produktach wieprzowych stanowiących główne źródło MK-4 w diecie. MK-4 w niewielkich ilościach występuje również w mleku, serach, maśle. Badania Rotterdamskie dotyczyły spożycia MK-5 i MK-10. Średnie spożycie w grupie mężczyzn wynosiło 23,1 (SD ± 16,3) µg/d, dla kobiet 20,7 (SD ± 13,8) µg/d.

W Heidebergu wykonano badania na 12 000 mężczyzn w wieku 40–65 lat. W diecie tych osób szpinak, sałata, brokuły, brukselka w 42% przyczyniły się do spożycia filochinonu. Źródłem menachinonów MK-4 było mięso i produkty mięsne (stanowiły one 37% całkowitego spożycia menachinonów), wyższe MK-5-9 pochodziły z produktów mlecznych (85% spożycia wyższych menachinonów) (7).

Europejski Urząd Bezpieczeństwa Żywności przekazał dane dotyczące spożycia menachinonów w Wielkiej Brytanii. Spożycie menachinonu wahało się w zakresie od 36 µg/d w grupie kobiet, 43 µg/d w grupie mężczyzn do 54 µg/d w grupie nastolatków płci męskiej. Wyniki te uzyskano na podstawie Kwestionariusza częstotliwości spożycia żywności FFQ (Food Frequency Questionnaire) (7).

## Transport witaminy K

Wchłanianie witaminy K następuje w jelicie cienkim. W świetle jelita witaminy K<sub>1</sub> i MK-7 włączone są do miceli zawierających sole kwasów żółciowych, sok trzustkowy i kwasy tłuszczowe pokarmowe. Micele pobierane są przez erytrocyty jelitowe i włączone do chylomikronów CM, które posiadają białka nośnikowe apolipoproteinę apoA oraz apoB-48. CM powstają w ścianie jelita cienkiego i przedostają się do krwi przez przewód chłonny z pominięciem wątroby.

W krwiobiegu, CM pobierają od frakcji cholesterolu HDL (ang.: high density lipoproteins) apolipoproteinę apoC i apoE. Na powierzchni naczyń włosowatych rozkładane są przez lipazę lipoproteinową tracą triglicerydy i apoC (która wraca do HDL) i przechodzą w resztkowe chylomikrony CR (ang.: remnant), które transportowane są przez krew do wątroby gdzie wnikają do hepatocytów oraz wychwytywane są przez inne tkanki m.in. kości. W wątrobie łączą się z receptorem lipoprotein o niskiej gęstości (ang.: low density lipoprotein receptor – LDLR) oraz białkiem związanym z tym receptorem. Część witaminy K<sub>1</sub> łączy się z lipoproteinami o bardzo małej gęstości (ang.: very low density lipoproteins – VLDL) i dostaje się z powrotem do krwi.

VLDL pobierają apolipoproteiny apoC i apoE oddają triglicerydy i przekształcają się w lipoproteiny o niskiej gęstości LDL (ang. low density lipoproteins) transportujące witaminę K do kości. Witamina K transportowana jest do osteoblastów dwiema drogami: poprzez chylomikrony resztkowe i z frakcją LDL (10).

W badaniu wykonanym na zdrowych ochotnikach podawano mieszaninę 2  $\mu$ moles filochinonu, MK-4, MK-9 i badano przez 48 h ich stężenie w krwiobiegu oraz profil lipidowy. Obecność filochinonu stwierdzono głównie w połączeniach z TRL i usuwany był z krążenia w ciągu 8 h. Z LDL i HDL łączyło się od 17- do 18%. Największe stężenie od 8 do 24 h. MK-4 był równo rozdzielony pomiędzy TRL, LDL i HDL, jego stężenie było niższe niż filochinonu, po 8 h udział w LDL znacznie wzrosł (do 80%). Poziom MK-9 w surowicy był najniższy (najwyższe stężenie stwierdzono po 4 h) przez 6 h obecny był tylko w TRL, po 8 h pojawił się w LDL, nie został stwierdzony w połączeniach z HDL. Dzięki połączeniu z LDL MK-9 wykrywany był nawet po 72 h od przyjęcia (7).

Witamina K magazynowana jest głównie w wątrobie, w pozostałych tkankach przy wysokiej podaży. *Ronden* i współpracownicy (13) podawali witaminę K<sub>1</sub> i MK-4 w stężeniach od 0,6 do 3000  $\mu$ g/g pożywienia. Po tygodniu badali dystrybucję witaminy K do różnych tkanek. Wysoką koncentrację filochinonu stwierdzono w wątrobie i mięśni sercowym, MK-4 w trzustce, jądrach, nerkach i mózgu. Formy od MK-7 do MK-13 występują w wątrobie.

Badania przeprowadzone na wyjąłowionych szczurach poddają pod wątpliwość hipotezę, że witamina K<sub>1</sub> przekształca się w witaminę MK-4 pod wpływem flory jelitowej. U szczurów pomimo podawania samej witaminy K<sub>1</sub> stwierdzono wysoki poziom MK-4. Tkanki kumulujące MK-4 posiadają właściwości konwersji filochinonu w 90% do menachinonu w przypadku kiedy podaż w diecie MK-4 jest niska (14).

Wchłanianie jelitowe witaminy K<sub>1</sub> i K<sub>2</sub> różni się. Witamina K<sub>2</sub> wchłania się niemal całkowicie i ma długi czas biologicznego półtrwania, natomiast absorpcja K<sub>1</sub> to tylko 10–15% całkowitej ilości tej witaminy przyjętej z pokarmem (15). Choć witamina K<sub>2</sub> stanowi w naszej diecie ok. 10–20% całkowitej puli witaminy K dostarczanej do naszego organizmu to lepiej wchłania się i ma długi czas biologicznego półtrwania stąd jej duży ok. 50% wkład w poziom witaminy K w organizmie. Ponadto wykazano, że witamina K<sub>2</sub> pobierana jest do poza wątrobowych tkanek i kości. Dalsze badania wykazały, że filochinon stanowi mniej niż 10% witaminy K w ludzkiej wątrobie, w dużej ilości występują długołańcuchowe menachinony MK-10, MK-11, MK-12.

Witamina K uczestniczy w modyfikacji białek polegających na gamma karboksylacji kwasu glutaminowego (GLU) w wyniku, której powstają reszty kwasu gamma karboksylglutaminowego (GLA) mające powinowactwo do jonów wapnia. Białka zawierające GLA występują w różnego rodzaju tkankach i organach naszego organizmu: płuca, trzustka, jądra, tarczyca, grasicca, nerki, macica (10).

## Cykl witaminy K

Do najlepiej znanych białek GLA należy osteokalcyna, MGP (MatrixGla Protein), białka S. Osteokalcyna zbudowana jest z 49 aminokwasów, syntetyzowana

przez osteoblasty i osteocyty. Największe powinowactwo do jonów wapnia ma karboksylowana postać osteokalcyny posiadająca 3 reszty kwasu gamma karboksylaminowego ( $\gamma$ -carboxylated osteocalcin, Gla-OC). Powoduje wiązanie jonów wapnia w postaci hydroksyapatytu stanowiącego 70% całkowitej masy kostnej. Wysoki poziom niekarboksylowanej osteokalcyny wiąże się z ryzykiem złamań kości (16).

Proces karboksylacji kwasu glutaminowego zachodzi dzięki cyklowi witaminy K w który zaangażowane są enzymy gamma-glutamylkarboksylaza GGCX (ang. gamma-glutamylcarboxylase), reduktaza epoksydowa VKOR (ang. Vitamin K 2,3-epoxide reductase) oraz zredukowana postać witaminy K ( $\text{KH}_2$ hydrochinon). Hydrochinon pełni rolę kofaktora  $\gamma$ -karboksylazy powodującej przejście form Gla w Glu. Jednocześnie ulega przemianie do epoksydowej formy witaminy K, która zredukowana jest dzięki reduktazie epoksydowej wrażliwej na warfarynę do chinonu. Następnie pod wpływem reduktazy chininowej w obecności NADH zostaje odtworzona aktywna postać witaminy K – hydrochinon, który może ponownie uczestniczyć w kolejnym cyklu reakcji (10).

Osteokalcyna jest biochemicznym markerem obrotu metabolicznego kości i monitorowania skuteczności terapii. Jeżeli nie zawiera cząsteczki GLA nie może łączyć się z hydroksyapatytem macierzy kostnej. Poziom niekarboksylowanej osteokalcyny to czuły marker poziomu witaminy K w organizmie. Badania *Ichikawy* i współpr. (17) wykazały bezpośredni wpływ witaminy  $\text{K}_2$  na ekspresję markerów komórek osteoblastycznych kości, która zachodzi poprzez aktywację receptora steroidów i ksenobiotyków SXR (Steroid and Xenobiotic Receptor). W przeprowadzonych testach *in vitro* na ludzkich osteoblastach linii MG63 nastąpiło osteoblastyczne nagromadzenie kolagenu poprzez ekspresję SXR witaminą  $\text{K}_2$ . Kolagen stanowi główny składnik pozakomórkowej matrycy ECM Extra CellularMatrix. Witamina  $\text{K}_2$  reguluje transkrypcje genów kodujących białka matrycy ECM w sposób zależny od SXR. W badaniach *Ichikawy* (17) przeprowadzonych na komórkach osteoblastycznych za pomocą analizy mikromacierzy oligonukleotydów i odwrotnej transkryptazy PCR wykryto geny spokrewnione z ECM :

- tsukushi (TSK) należy do proteoglikanów bogatych w leucynę odgrywa ważną rolę w syntezie włókien kolagenowych;
- matrylin-2 (MATN2) uczestniczy w tworzeniu elementów włóknistych zależnych od kolagenu.

Zbyt niskie spożycie witaminy K może zmniejszyć mineralizację kości i prowadzić do zwiększenia ryzyka złamań i wystąpienia osteoporozy. Pierwszy raport pojawił się w 1985 r kiedy badania *Harta* i współpr. (18). wykazały, że u pacjentów z osteoporozą u których doszło do złamań szyjki kości udowej stwierdzono niższy poziom witaminy  $\text{K}_1$  niż w grupie kontrolnej. Wyniki te zostały potwierdzone przez *Hodges* i współpr. (18). Liczne dalsze badania epidemiologiczne wskazują na związek pomiędzy poziomem witaminy K, a niską gęstością mineralną kości BDM. Częstość występowania osteoporozy zwiększa się po menopauzie. Głównym czynnikiem odpowiedzialnym za wystąpienie osteoporozy u kobiet po menopauzie jest niedobór estrogenów, które biorą udział w metabolizmie kości. Największe zmiany dotyczą kości gąbczastych, stają się bardziej kruche i podatne na odkształcenia. Modelową postmenopauzalną osteoporozę wywołano u szczurów, którym wycięto

jajniki. Podawanie szczurom witaminy  $K_2$  w ilości 50 mg/kg już po 2 tygodniach hamowało spadek liczby beleczek kostnych i BDM kości udowej. *Binkley* i współpr. (19) w podobnym doświadczeniu zastosowali taką samą dawkę witaminy  $K_2$  przez 3 miesiące. Nie potwierdzono wpływu na gęstość mineralną kości. Autorzy sugerują, że te rozbieżne wyniki mogą być spowodowane różnicą poziomu wapnia w diecie podawanej szczurom, ponadto badania prowadzono na różnych szczepach szczurów i zastosowano inny czas doświadczenia. Późniejsze badania potwierdziły, że podawanie witaminy K szczurom przez 6 miesięcy w dawce 30 mg/kg zapobiega utraty masy kostnej (19).

W 2009 r. Europejski Urząd Bezpieczeństwa Żywności wydał opinię stwierdzając, że został udowodniony związek pomiędzy spożyciem witaminy K, a prawidłowym stanem kości. Na podstawie wyników otrzymanych w przekrojowym badaniu Framingham Heart Study (1996–2000) przeprowadzonym wśród 741 mężczyzn i 863 kobiet (średnia wieku 59 lat zakres 32–86 lat ) oceniono poziom witaminy K poprzez filochinon plazmowy i procentowy poziom ukarboksylowanej osteokalcyny % ucOC. U mężczyzn niskie stężenie filochinonu i podwyższony poziom ucOC było skorelowane z niskim BDM w szyjce kości udowej. Wśród kobiet po menopauzie, które nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej niskie stężenie filochinonu w osoczu wiąże się z niskim BDM kręgosłupa  $p=0,007$  (20).

W randomizowanych badaniach przeprowadzonych przez *Knapen* i współpr. (21) uczestniczyło 325 kobiet po menopauzie otrzymujące placebo lub 45 mg witaminy  $K_2$  na dobę w ciągu 3 lat. BMC (Bone Mineral Content ) bezwzględna zawartość mineralną kości i analizę geometryczną kości oceniono na podstawie badań z zastosowaniem techniki rentgenowskiej nazywanej DXA (Dual-energyX-rayAbsorbtiometry) w lokalizacji biodra i kręgosłupa lędźwiowego. Badania wykazały, że  $K_2$  nie wpływa na BMD, ale szerokość szyjki kości udowej FNW oraz BMC wzrosły w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W grupie osób otrzymujących witaminę  $K_2$  wskaźniki wytrzymałości kości biodra pozostały bez zmian, podczas gdy w grupie placebo ten parametr obniżył się.

*Kannelakis* i współpr. (7) badali markery kostne u kobiet po menopauzie. Jednej grupie podawano produkty mleczne wzbogacone w wapń i witaminę  $D_3$  drugiej, z/bez witaminy K, trzeciej 100 mg PK lub 100 mg MK-7. Po roku we wszystkich trzech grupach zaobserwowano poprawę całkowitej gęstości mineralnej kości w stosunku do grupy kontrolnej otrzymującej produkty bez dodatkowej fortyfikacji. Dodatkowo, osoby otrzymujące żywność z PK i MK-7 miały większą gęstość mineralną kości związaną z odcinkiem lędźwiowym kręgosłupa w stosunku do grupy otrzymującej wapń i witaminę  $D_3$ .

Dalsze badania sugerują, że najlepszy wpływ na poprawę stanu kości ma jednoczesna kombinacja składników wapń, witamina  $D_3$  i MK-7. Szereg badań japońskich potwierdza zmienny efekt witaminy  $K_2$  na BDM, ale wystąpienie efektu synergistycznego w przypadku podania jednoczesnego witaminy  $D_3$  i  $K_2$  (4).

Podobne wyniki otrzymano w badaniach wykonanych w grupie 172 kobiet z osteoporozą ( $BMD < 0,98 \text{ g/cm}^2$ ). Kobiety podzielono na trzy grupy: jedna otrzymywała witaminę  $K_2$  (45 mg/dobę), druga witaminę  $K_2$  (45 mg/dobę) i  $D_3$  (1 mcg/dzień), trzecia placebo przez okres 24 miesięcy. Zastosowanie witaminy  $D_3$  i  $K_2$  dało  $4,92 \pm 7,89$ -procentowy wzrost BDM, podczas gdy sama witamina  $K_2$  powodowała

tylko  $0,135 \pm 5,44$ -procentowy wzrost BDM. Wartość ta nie była statystycznie istotna w porównaniu z wartością wyjściową (19).

Nie wszystkie przeprowadzone badania potwierdzają pozytywny wpływ witaminy K na metabolizm kości. W dużym badaniu klinicznym prowadzonym przez 3 lata, w którym uczestniczyło ponad 4000 kobiet po menopauzie, w jednej grupie zastosowano suplementację MK-4 i wapnia, w drugiej podawano tylko wapń. Nie stwierdzono różnic w ochronie kości. Również badania przeprowadzone przez *Sumnera* i współpr. (45  $\mu\text{gMK-7/d}$ ) czy *Emausa* (360  $\mu\text{gMK-7/d}$ ) nie potwierdzają efektu działania witaminy K (7).

Syntetyczne formy witaminy K dostępne w suplementach diety to  $K_1$  i MK-4, a ostatnio naturalne MK-7. Syntetyczną pochodną witaminy  $K_2$  chemicznie identyczną z naturalnym MK-4 jest menatetron. Jest lekiem przeciw osteoporozie zatwierdzonym przez Ministerstwo Zdrowia Pracy i Dobrobytu w Japonii. Przeciwwskazaniem do brania menatetronu jest jednoczesne zażywanie warfaryny. W badaniu wykonanym w Japonii podawano kobietom po menopauzie 15, 45, 90 i 135 mg/d menatetreonu. Minimalna dawka poprawiająca parametry masy kostnej to 45 mg/d. Jest ona większa niż zalecane dzienne spożycie witaminy K. Nie zaobserwowano toksycznego działania leku przy tej dawce. Jednak skuteczność działania menatetreonu jest kontrowersyjna. W praktyce lekarskiej menatetreon stosowany jest w połączeniu z bifosfonianami. Skuteczność tej terapii wymaga dalszych badań. W Japonii menatetreon jest lekiem drugiego rzutu w leczeniu osteoporozy (22).

### Zalecane dawki witaminy K

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) wykazała, że filochinon i menadion nie wywołują działania mutagennego. Potwierdzają to testy na rewersję mutacji w systemie *Escherichia coli* lacZ oraz badania wykonane na szczurach i psach. W 2000 r. IARC sklasyfikowała witaminę K do grupy 3 jako związek, który nie może być klasyfikowany pod względem działania rakotwórczego na ludzi (7).

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działania toksycznego po podaniu doustnej jednorazowej dawki 2000 mg/kg lub 10 mg/kg na dzień (okres badań 90 dni). Często podkreśla się, że zbyt duże dawki witaminy K mogą spowodować zwiększoną krzepliwość krwi i doprowadzić do zakrzepicy. Ale białka zależne od witaminy K mają ograniczoną liczbę reszt Glu zdolnych do  $\gamma$ -karboksylacji. W badaniach na szczurach wykazano, że ryzyko tworzenia skrzeplin nie występuje w dawkach do 250 mg/kg. U ludzi endogenny potencjał na trombinę jest najbardziej czułym markerem oceny ryzyka zakrzepicy w osoczu. Spożycie MK-7 w dawce 360  $\mu\text{g/dobę}$  przez 6 tygodni nie miało wpływu na poziom trombiny (7).

W Krajach Azjatyckich MK-4 rutynowo stosowane są w leczeniu osteoporozy w dawce 45 mg/dzień.

Zalecane dzienne spożycie witaminy K (wszystkich form) wynosi od 50 do 120  $\mu\text{g/dzień}$ , ale ta wartość dotyczy wątrobowego zapotrzebowania na witaminę K dotyczącą syntezy czynników krzepnięcia krwi. Zapotrzebowanie innych tkanek nie zostało określone (23) (tab. II).



Tabela II. Zalecane dzienne spożycie witaminy K dla dorosłych (23)

Table II. The Dietary Reference Intakes for vitamin K in adults (23)

Kraj	Zalecane normy dietetyczne $\mu\text{g}/\text{o}/\text{d}$ 19–50 lat > 50 lat	
<b>Wielka Brytania</b>		
Kobiety	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$
Mężczyźni	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$
<b>Polska</b>		
Kobiety	55	55
Mężczyźni	65	65
<b>Belgia</b>		
Kobiety	50–70	50–70
Mężczyźni	50–70	50–70
<b>Nowa Zelandia/Australia</b>		
Kobiety	60	60
Mężczyźni	70	70
<b>Niemcy/Szwajcaria</b>		
Kobiety	60	65
Mężczyźni	70	80
<b>USA/Kanada</b>		
Kobiety	90	90
Mężczyźni	120	120
<b>Japonia</b>		
Kobiety	60 (19–29 l.), 65 (>30)	60
Mężczyźni	70	70

## Podsumowanie

Witamina K uczestniczy nie tylko w procesie krzepnięcia krwi, ale również w metabolizmie kości. Powoduje modyfikację białek polegającą na gamma karboksylacji kwasu glutaminowego (GLU), w wyniku której powstają reszty kwasu gamma, karboksylglutaminowego (Gla) mające powinowactwo do jonów wapnia. Uaktywnia takie białka jak osteokalcyna syntetyzowana przez osteoblasty i osteocyty, macierz białka Gla, białka S. Wysoki poziom nieukarboksylowanej osteokalcyny wiąże się ze zmniejszoną gęstością kości i może doprowadzić do osteoporozy. Zaleca się w profilaktyce osteoporozy dietę dostarczającą odpowiednią ilość białka, wapnia, witaminy D, C i K. Pokarm bogaty w witaminę K to przede wszystkim witamina K<sub>1</sub> (K<sub>2</sub> stanowi tylko 10%). Produkty zawierające witaminę K<sub>1</sub> to zielone warzywa, K<sub>2</sub> – sery, natto, produkty zwierzęce oraz witamina ta jest syntetyzowana przez bakterie jelitowe. Zalecane dzienne spożycie witaminy K (wszystkich form) wynosi od 50 do 120  $\mu\text{g}/\text{dzień}$ , ale ta wartość dotyczy wątrobowego zapotrzebowania na witaminę K dotyczącą syntezy czynników krzepnięcia krwi. Zapotrzebowanie innych tkanek nie zostało określone.

## PIŚMIENNICTWO

1. Osteoporosis, prevention, diagnosis and therapy. NIHOnline 2000 (17): 1-36. – 2. *Dam H.*: The discovery of vitamin K, its biological function and therapeutical application. Nobel lecture. Les Prix Nobel, Stockholm 1946: 205-220. – 3. *Lambert, W.E., Vanneste, L. and De Leenher, A.P.* Enzymatic sample hydrolysis and HPLC in a study of phyloquinone concentration in human milk. *Clin. Chem.* 1992; 38: 1743-1748. – 4. *Booth S.L.* Vitamin K: food composition and dietary intake. *Food Nutr Res.* 2012; 56: 1-5. – 5. *Troy L.M., Jacques P.F., Hannan M.T., Kiel D.P., Lichtenstein A.H., Kennedy E.T., Booth S.L.*: Dihydrophyloquinone intake is associated with low bone mineral density in men and women *Am J Clin Nutr* August 2007; 86(2): 504-508. – 6. *Schurgers L.J., Vermeer C.*: Determination of phyloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis.* 2000; 30: 298-307. – 7. *Beulens J.W., Booth S.L., van den Heuvel E. G. H. M., Stoecklin E., Baka A, Vermeer C.*: The role of menaquinones (vitamin K<sub>2</sub>) in human health. *British Journal of Nutrition* 2013; 1-12. – 8. *Ichihashi, T., Takagishi, Y., Uchida, K. and Yamada, H.*: Colonic absorption of menaquinone-4 and menaquinone-9 in rats. *J. Nutr.* 1992; 122: 506-512. – 9. *Lippi G., Franchini M.*: Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus.* 2011; 9(1): 4-9. – 10. *Shearer M.J., Newman P.*: Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008; 100: 530-547.
11. *Kamao M., Suhara Y., Tsugawa N.*: Vitamin K content of foods and dietary vitamin K intake in Japanese young women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2007; 53: 464-470. – 12. *Schurgers L.J., Vermeer C.*: Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1570: 27-32. – 13. *Ronden T.E., Thijssen H.H., Vermeer C.*: Tissue distribution of K-vitamins under different nutritional regimens in the rat. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 8, 1379(1): 16-22. – 14. *Cees Vermeer and Laviénja Braam*: Role of K vitamins in the regulation of tissue calcification. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 201-206. – 15. *Schurgers L.J., Vermeer C.*: Determination of phyloquinone and menaquinones in Food. *Haemostasis*, 2000; 30: 298-307. – 16. *Gundberg C.M., Lian J.B., Booth S.L.*: Vitamin K-dependent carboxylation of osteocalcin: friend or foe?; *Adv. Nutr.*; 2012; 3(2): 149-157. – 17. *Ichikawa T., Horie-Inoue K., Ikeda K., Blumberg B., Inoue S.*: Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K<sub>2</sub>-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. *J. Biol. Chem.* 2006; 23, 281(25): 16927-34. – 18. *Weber P.*: Vitamin K and Bone Health. *Nutrition* 2001; 17: 880-887. – 19. *Plaza S.M., ND, LAc, and Davis W. Lamson, MS, ND*: Vitamin K<sub>2</sub> in Bone Metabolism and Osteoporosis. *Alternative Medicine Review* 2005; 10(1): 24-35. – 20. *Booth S.L., Broe K.E.*: Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women.
21. *Knapen M.H.J., Schurgers L.J., Vermeer C.*: Vitamin K<sub>2</sub> supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporosis.* 2007; 18(7): 963-972. – 22. *Iwamoto J.*: Vitamin K<sub>2</sub> Therapy for Postmenopausal Osteoporosis. *Nutrients* 2014; 6: 1971-1980. – 23. *Shearer M.J., Xueyan F., Booth S.L.*: Vitamin K Nutrition, Metabolism, and Requirements: Current Concepts and Future Research. *American Society for Nutrition. Adv. Nutr.* 2012; 3: 182-195.

Adres: 90-151 Łódź, ul. Muszyńskiego 1