

Agata Wawrzyniak, Ilona Mincer-Chojnacka, Bolesław Kalicki,
Agnieszka Lipińska-Opafka, Katarzyna Jobs, Andrzej Stelmasiak

Received: 19.10.2015
Accepted: 16.11.2015
Published: 18.12.2015

Pleiotropowe działanie witamin D i K

Pleiotropic effects of vitamins D and K

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej – Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska.

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Bolesław Kalicki

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Bolesław Kalicki, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej – Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, Polska

Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Defence, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland.

Head: Associate Professor Bolesław Kalicki, MD, PhD

Correspondence: Associate Professor Bolesław Kalicki, MD, PhD, Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Defence, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland

Streszczenie

Badania ostatnich lat rzucają nowe światło na rolę witamin z grupy K i D. Sugerowany jest również ich synergistyczny wpływ na niektóre procesy metaboliczne (m.in. na budowę tkanki kostnej). Stężenie witaminy D w surowicy krwi jest dodatnio skorelowane ze stopniem mineralizacji kości, negatywnie zaś z koncentracją parathormonu w surowicy krwi. Mechanizm działania witaminy K na układ kostny związany jest ze zwiększeniem mineralizacji kośćca (karboksylacja białek Gla osteokalcyny) oraz zmniejszeniem resorpcji tkanki kostnej poprzez hamowanie aktywności osteoklastów. W ostatnich latach ukazały się prace łączące choroby ośrodkowego układu nerwowego z obniżonym stężeniem witamin D i K. Potwierdzono, że niedobór tych witamin może mieć wpływ na rozwój chorób otępiennych. Istnieją dowody na udział witaminy K w regulacji aktywności sulfotransferazy i białka Gas6, odpowiedzialnego za przyspieszenie wzrostu komórek Schwanna. Obserwuje się istnienie negatywnej korelacji między spożyciem witaminy K a ryzykiem zwapnień naczyń i umieralnością z powodu chorób układu krążenia. Wykazano bliski związek pomiędzy aktywnością witaminy D a obecnością zwapnień w naczyniach krwionośnych w przebiegu wielu schorzeń, takich jak miażdżyca, osteoporoza i przewlekła choroba nerek. Wykazano również, że jednoczesne stosowanie witamin K i C powoduje indukcję stresu oksydacyjnego, co wywołuje efekt antykarcynogeny bez udziału chemioterapeutyków. Najbardziej wrażliwa okazała się linia komórek nowotworu płaskonabłonkowego w porównaniu z komórkami raka trzonu macicy oraz raka piersi. Działanie antynowotworowe witaminy D związane jest z mechanizmem hamowania proliferacji, aktywacji apoptozy i hamowania angiogenezy. Warunkiem skutecznego działania witaminy D jest obecność w tkance jej aktywnego, niezmutowanego receptora. Wzrost jego ekspresji obserwowano w raku podstawnomórkowym skóry i raku szyjki macicy, w porównaniu z tkankami zdrowymi.

Słowa kluczowe: witamina D, witamina K, synergizm działania, kalcyfikacja naczyń, osteoporoza

Abstract

Recent studies have shed new light on the functions of vitamins K and D. It has also been suggested that these vitamins have synergistic effects on certain metabolic processes (e.g. the formation of bone tissue). The serum levels of vitamin D are positively correlated with the degree of bone mineralisation and negatively correlated with serum parathyroid hormone levels. The mechanism underlying the effects of vitamin K on the skeletal system is associated with increased bone mineralization (carboxylation of Gla-protein osteocalcin) and decreased bone resorption due to the inhibition of osteoclast activity. Recently published studies have shown a relationship between the development of central nervous system diseases and low levels of vitamins K and D. It has been shown that deficiency of these vitamins may influence the development of dementia. Vitamin K has been shown to be involved in regulating the activity of sulfotransferases and Gas6 protein responsible for the accelerated growth of Schwann cells. There is a negative correlation between vitamin K intake and the risk of vascular calcification and mortality due to cardiovascular diseases. A close relationship was demonstrated between the activity of vitamin D and the presence of calcifications in the blood vessels in the course of a number of diseases such as atherosclerosis, osteoporosis and chronic kidney disease. It was also shown that a concomitant administration of vitamins K and C results in the induction of oxidative stress, leading to an anticancer effect without the use of chemotherapeutics. Squamous tumour cell line was most susceptible compared to endometrial and breast cancer cells. Antitumor effects of vitamin D are related to the mechanisms

underlying the inhibition of proliferation, the activation of apoptosis and the inhibition of angiogenesis. The presence of an active, non-mutated vitamin D receptor is essential for an effective action of vitamin D. Increased vitamin D receptor expression is observed in the basal cell carcinoma of the skin and cervical cancer compared with healthy tissue.

Key words: vitamin D, vitamin K, synergism, vascular calcification, osteoporosis

WSTĘP

Badania ostatnich lat rzucają nowe światło na rolę witamin z grupy K i D. Sugerowany jest również ich synergistyczny wpływ na niektóre procesy metaboliczne (m.in. na budowę tkanki kostnej). Witamina K, odkryta w 1930 roku przez Henrika Dama, długo znana była jedynie jako czynnik przeciwkrwotoczny. Podobnie witaminę D, odkrytą w 1921 roku przez Elmera McColluma, przez długi czas uważano jedynie za czynnik przeciwkrzywiczy. Zarówno witamina D, jak i witamina K występują w kilku formach (tab. 1).

Głównym źródłem witaminy K są zielone warzywa, oleje roślinne, margaryny, mięso, jaja i produkty mleczne. Może być również syntetyzowana przez bakterie saprofitujące w jelicie grubym. Witamina D także może być produkowana endogennie – poprzez przemianę zawartego w skórze 7-dehydrocholesterolu w cholekalcyferol w obecności promieniowania ultrafioletowego UVB. Efektywność syntezy witaminy D w skórze zależy m.in. od szerokości geograficznej, zanieczyszczenia powietrza, ilości melaniny w skórze, powierzchni odsłoniętego ciała, stosowania filtrów ochronnych oraz wieku. Egzogenna witamina D występuje przede wszystkim w grzybach i rybach morskich.

Zalecane dzienne spożycie (*recommended daily allowance*, RDA) witaminy K wynosi 75 µg i jest wystarczające jedynie do utrzymania funkcji krzepnięcia krwi. Nie wystarcza do pokrycia potrzeb w innych tkankach (serce, trzustka, nerki, płuca, aorta), gdzie jej akumulacja następuje dopiero przy wyższej podaży (zostało to omówione w dalszej części

INTRODUCTION

Recent studies have shed new light on the functions of vitamins K and D. It has also been suggested that these vitamins have synergistic effects on certain metabolic processes (e.g. the formation of bone tissue). Vitamin K, which was discovered in 1930 by Henrik Dam, had long been known only as an antihemorrhagic factor. Similarly, vitamin D, discovered in 1921 by Elmer McCollum, had long been known only as an antirachitic agent.

Both vitamin D and K exist in several forms (Tab. 1).

Green vegetables, vegetable oils, margarine, meat, eggs and dairy products are the main source of vitamin K. It may be also synthesised by saprophytic bacteria in the large intestine. Similarly, vitamin D can be produced endogenously in the process of UVB-mediated conversion of 7-dehydrocholesterol to the cholecalciferol. The effectiveness of vitamin D production in the skin is determined by factors such as, e.g. latitude, air pollution, skin melatonin levels, the exposed surface of the body, the application of protective sunscreens and age. Exogenous vitamin D is mainly found in fungi and marine fish.

The recommended daily allowance of vitamin K is 75 µg and is sufficient only to maintain the function of blood clotting. This amount is insufficient to cover the needs in other tissues (heart, pancreas, kidneys, lungs, aorta), where it accumulates only at higher doses (discussed further in the article)⁽³⁾. The recommended supplementation doses of vitamin D are shown in Tab. 2.

Witamina K <i>Vitamin K</i>	
Witamina K ₁ (filochinon) <i>Vitamin K₁ (phyloquinone)</i>	Syntetyzowana wyłącznie w roślinach <i>Synthesized in plants only</i>
Witamina K ₂ (menachinon) <i>Vitamin K₂ (menaquinone)</i>	Syntetyzowana przez bakterie, występuje głównie w produktach pochodzenia zwierzęcego oraz w produktach fermentacji soi <i>Synthesized by bacteria, mostly found in animal-derived and soybean fermentation products</i>
Witamina K ₃ (menadion) <i>Vitamin K₃ (menadione)</i>	Syntetyczny analog witaminy K, pełniący funkcję prowitaminy <i>Synthetic analogue of vitamin K, plays the role of provitamin</i>
Witamina D <i>Vitamin D</i>	
Witamina D ₁ (kalcyferol) <i>Vitamin D₁ (calciferol)</i>	Występuje głównie w tranie <i>Mainly present in the fish oil</i>
Witamina D ₂ (ergokalcyferol) <i>Vitamin D₂ (ergocalciferol)</i>	Występuje głównie w roślinach <i>Mainly present in plants</i>
Witamina D ₃ (cholekalcyferol) <i>Vitamin D₃ (cholecalciferol)</i>	Powstaje w tkance skórnej ludzi i zwierząt <i>Synthesized in human and animal skin tissue</i>

Tab. 1. Formy występowania witamin K i D^(1,2)

Tab. 1. The forms of vitamins K and D^(1,2)

	Zalecana dawka <i>Recommended dose</i>
Noworodki i niemowlęta (0–12 miesięcy) <i>Newborns and infants (0–12 months)</i> <ul style="list-style-type: none"> • od urodzenia do 6. miesiąca życia <i>from birth to 6 months of age</i> • między 6. a 12. miesiącem życia <i>between 6 and 12 months of age</i> • noworodki urodzone przedwcześnie <i>infants born prematurely</i> 	400 IU/dobę <i>400 IU/day</i> 400–600 IU/dobę <i>400–600 IU/day</i> 400–800 IU/dobę <i>400–800 IU/day</i> (do momentu osiągnięcia skorygowanego wieku 40. tygodnia ciąży; po tym okresie zaleca się dawki jak u niemowląt donoszonych) <i>(until reaching the corrected age of 40 weeks of gestation; after this period, doses used in full-term infants are recommended)</i>
Dzieci i nastolatki (1–18 lat) <i>Children and adolescents (1–18 years)</i> <ul style="list-style-type: none"> • z prawidłowym BMI <i>with normal BMI</i> • z otyłością <i>with obesity</i> 	600–1000 IU/dobę <i>600–1000 IU/day</i> 1200–2000 IU/dobę <i>1200–2000 IU/day</i>
Dorośli (>18. roku życia) i osoby w wieku podeszłym (>65. roku życia) <i>Adults (>18 years) and the elderly (>65 years)</i> <ul style="list-style-type: none"> • z prawidłowym BMI <i>with normal BMI</i> • z otyłością <i>with obesity</i> 	800–2000 IU/dobę <i>800–2000 IU/day</i> 1600–4000 IU/dobę <i>1600–4000 IU/day</i>
Kobiety w ciąży i karmiące piersią <i>Pregnant and breastfeeding women</i>	1500–2000 IU/dobę co najmniej od II trymestru ciąży <i>1500–2000 IU/day. Not earlier than in the second trimester of pregnancy</i>

Tab. 2. Suplementacja witaminy D w populacji ogólnej (bez stwierdzonych niedoborów witaminy D)⁽⁴⁾

Tab. 2. Vitamin D supplementation in the general population (without observed vitamin D deficiency)⁽⁴⁾

artykułu⁽³⁾. Rekomendowane dawki suplementacji witaminy D przedstawiono w tab. 2.

ROLA WITAMIN D I K W METABOLIZMIE KOŚCI

Witamina D odgrywa istotną rolę w procesie wchłaniania wapnia w jelicie cienkim, a jej niedobór prowadzi do krzywicy, osteomalacji i osteoporozy. Stężenie tego związku w surowicy krwi jest dodatnio skorelowane ze stopniem mineralizacji kości, negatywnie zaś z koncentracją parathormonu (PTH) w surowicy krwi. Analiza danych 68 500 pacjentów z Europy i Stanów Zjednoczonych wykazała, że suplementacja witaminy D podawanej wraz z wapniem zmniejszała ogólne ryzyko złamań maksymalnie do 18%⁽⁵⁾. Istotny wpływ na stopień mineralizacji kości potwierdzają również badania, według których leczenie osteoporozy bisfosfonianami bez suplementacji witaminy D nie zawsze jest wystarczające do uzyskania optymalnych efektów terapeutycznych. Heckman i wsp.⁽⁶⁾ wykazali, że podanie witaminy D w dawce 1000 IU/dobę pacjentom niereagującym na terapię bisfosfonianami spowodowało wzrost gęstości kości o 1,45% w przypadku kręgu lędźwiowego i o 1,15% w przypadku szyjki kości udowej.

Mechanizm działania witaminy K na układ kostny związany jest ze zwiększeniem mineralizacji kośćca (karboksylacja białek Gla osteokalcyny) oraz zmniejszeniem resorpcji tkanki kostnej poprzez hamowanie aktywności osteoklastów. W przeprowadzonym w 2007 roku trzyletnim badaniu klinicznym na grupie 325 zdrowych kobiet w okresie postmenopauzalnym

THE ROLE OF VITAMINS D AND K IN BONE METABOLISM

Vitamin D plays a major role in calcium absorption in the small intestine, and its deficiency leads to rickets, osteomalacia and osteoporosis. Vitamin D serum levels are positively correlated with the degree of bone mineralization and negatively correlated with serum parathyroid hormone (PTH) levels. Data analysis of 68,500 European and US patients showed that vitamin D supplementation with calcium reduced the overall risk of fractures by up to 18%⁽⁵⁾. The significant impact on the degree of bone mineralisation is further supported by research showing that bisphosphonate treatment of osteoporosis without vitamin D supplementation may be insufficient for optimal therapeutic outcome. Heckman *et al.*⁽⁶⁾ showed that vitamin D administered at a dose of 1,000 IU daily in non-responders to bisphosphonate treatment increased bone density by 1.45% (lumbar vertebrae) and 1.15% (femoral neck). The mechanism of action of vitamin K on the skeletal system involves increasing bone mineralisation (carboxylation of Gla-protein osteocalcin) and decreasing bone resorption through osteoclast inhibition. A 3-year clinical trial conducted in 2007 in a group of 325 of healthy postmenopausal females showed a statistically significant increase in the width of the femoral neck by 1.5% in women supplementing vitamin K₂ at a dose of 45 mg/day compared to placebo group⁽⁷⁾. Furthermore, it has been found in the recent years that vitamin K₂ is a steroid and xenobiotic receptor (SXR) agonist, and thus affects the expression of many significant genes encoding extracellular matrix proteins present in the bone tissue⁽⁸⁾.

wykazano istotny statystycznie wzrost szerokości szyjki kości udowej o 1,5% u kobiet suplementujących witaminę K₂ w dawce 45 mg/dziennie w porównaniu z grupą placebo⁽⁷⁾. Ponadto w ostatnich latach wykryto, że witamina K₂ jest agonistą receptora SXR (*steroid and xenobiotic receptor*), przez co wpływa na ekspresję wielu istotnych genów kodujących białka macierzy pozakomórkowej w tkance kostnej⁽⁸⁾.

Iwamoto i wsp.⁽⁹⁾ wykazali, że w grupie pacjentów otrzymujących jednoczesną suplementację witamin D i K gęstość mineralna kręgow łędźwiowych była znacząco wyższa w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących samą witaminę K lub samą witaminę D. Mechanizm addycyjnego wpływu obu substancji nie został do końca poznany. Istnieją badania donoszące, że efekt pozytywnego działania witaminy K na układ kostny był znacząco lepszy przy wyższym stężeniu witaminy D w surowicy krwi^(10,11). Sugerowany jest wpływ witaminy D na karboksylację osteokalcyny⁽⁹⁾. Hara i wsp.⁽¹²⁾ udowodnili, że u szczurów po owariektomii wpływ witaminy K na gęstość kości widoczny był jedynie u osobników, które pozostawały na diecie bogatej w witaminę D.

ROLA W CHOROBAH NEUROLOGICZNYCH

W ostatnich latach ukazały się prace łączące choroby ośrodkowego układu nerwowego z obniżonym stężeniem witaminy D. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że związek ten może mieć działanie neuroprotektoryjne. Zmniejsza stężenie jonów wapnia w mózgu, czemu towarzyszy zmniejszenie ekspresji kanałów wapniowych typu L, odpowiedzialnych za procesy destrukcyjne tkanki mózgowej⁽¹³⁾. Hamuje również ekspresję indukowalnej syntazy tlenu azotu, enzymu, którego ekspresja wzrasta w komórkach w czasie niedokrwienia i w chorobach neurodegeneracyjnych⁽¹⁴⁾.

Najszerzej dyskutowane jest obecnie znaczenie witaminy D w patogenezie i terapii stwardnienia rozsianego (łac. *sclerosis multiplex*, SM). W 2012 roku opublikowano wyniki trwającego 12 miesięcy randomizowanego badania klinicznego, kontrolowanego placebo, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym badano skuteczność witaminy D jako terapii uzupełniającej leczenie interferonem β-1b⁽¹⁵⁾. Badanie przeprowadzono na grupie 66 pacjentów z rozpoznaniem SM. Dodanie witaminy D do standardowej terapii spowodowało zmniejszenie aktywności choroby w obrazie rezonansu magnetycznego (MRI). Z kolei Correale i wsp.⁽¹⁶⁾ stwierdzili odwrotną zależność między częstością występowania rzutów choroby i stężeniem witaminy D w surowicy krwi.

Ostatnie badania wykazały także związek obniżonego stężenia witaminy D z pogorszeniem funkcji poznawczych i wyższym ryzykiem choroby Alzheimera⁽¹⁷⁾. Udział w patogenezie chorób otępiennych bierze też witamina K. Zaobserwowano związek między poziomem filochinonu a genotypem apolipoproteiny E (najbardziej znany marker choroby Alzheimera). Potwierdzono, że występowanie gorszego prognostycznie allelu e4 charakteryzowało osoby z niższym stężeniem witaminy K w surowicy krwi⁽¹⁸⁾.

Iwamoto *et al.*⁽⁹⁾ demonstrated that the mineral density of lumbar vertebrae was significantly higher in a group with a concomitant supplementation of vitamins D and K compared to patients receiving vitamin K or D alone. The mechanism underlying the combined effects of both substances is not fully understood. Some studies report that the beneficial effects of vitamin K on the skeletal system were significantly higher at higher serum vitamin D levels^(10,11). It is suggested that vitamin D has effects on osteocalcin carboxylation⁽⁹⁾. Hara *et al.*⁽¹²⁾ demonstrated in their studies in post-ovariectomy rats that the effects of vitamin K on bone density were observed only in animals receiving diet rich in vitamin D.

THE ROLE IN NEUROLOGICAL DISEASES

There have been studies in the recent years showing a link between central nervous system diseases and decreased vitamin D levels. Experimental studies demonstrated that this relationship may be of neuroprotective nature. The vitamin causes a decrease in calcium ions in the brain, which results in a reduced expression of type L-calcium channels responsible for destructive processes in the brain tissue⁽¹³⁾. It also inhibits the expression of the inducible nitric oxide synthase, an enzyme whose intracellular expression increases during ischaemia and neurodegenerative diseases⁽¹⁴⁾.

The role of vitamin D in multiple sclerosis (MS) pathogenesis and treatment is currently the most widely discussed issue. In 2012, a 12-month randomized placebo-controlled, double-blind clinical trial on the efficacy of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy for patients receiving interferon β-1b was published⁽¹⁵⁾. The study was conducted in a group of 66 MS patients. Introducing vitamin D into a standard therapy resulted in MRI-confirmed decreased disease activity. Correale *et al.*⁽¹⁶⁾ found an inverse correlation between the incidence of MS relapses and serum vitamin D levels.

Recent research has also shown a relationship between reduced vitamin D levels and a decline in cognitive functions as well as an increased risk of Alzheimer's disease⁽¹⁷⁾. Vitamin K is also involved in the pathogenesis of dementias. A relationship was observed between phylloquinone concentration and apolipoprotein E (apoE) genotype (the best known marker of Alzheimer's disease). It was confirmed that the occurrence of the e4 allele, which is associated with a worse prognosis, was characteristic of individuals with lower serum vitamin K levels⁽¹⁸⁾. There is evidence that vitamin K is involved in the regulation of the activity of sulfotransferase and Gas6 protein, which is responsible for accelerating the growth of Schwann cells⁽¹⁸⁾.

THE ROLE IN PREVENTION OF VASCULAR CALCIFICATIONS

The process of vascular calcification is a significant factor for the development of cardiovascular diseases, such as atherosclerosis and hypertension. The process of calcification

Istnieją dowody na udział witaminy K w regulacji aktywności sulfotransferazy i białka Gas6, odpowiedzialnego za przyspieszenie wzrostu komórek Schwanna⁽¹⁸⁾.

ROLA W PREWENCJI ZWAPNIEŃ NACZYŃ KRWIONOŚNYCH

Istotnym czynnikiem prowadzącym do rozwoju chorób układu krążenia, takich jak miażdżycy i nadciśnienie tętnicze, są zwapnienia naczyń krwionośnych. Proces kalcyfikacji w tkankach układu krążenia zachodzi w dwóch mechanizmach:

- odkładanie soli wapniowo-fosforanowych w wewnętrznej części ścian naczyń (*tunica intima*) – obecne głównie u chorych z miażdżycą;
- odkładanie soli wapniowo-fosforanowych w środkowej warstwie naczyń (*tunica media*) – występuje u pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą, niekoniecznie współistniejąc z zmianami miażdżycowymi.

Główną rolę w procesie kalcyfikacji odgrywają komórki VSMC (*vascular smooth muscle cells* – komórki mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych), odpowiadające za syntezę zależnego od witaminy K białka MGP (*matrix Gla protein*). MGP jest inhibitorem procesów zwapnienia, a jego genetyczna eliminacja prowadzi do ogólnej i szybkiej kalcyfikacji tkanek miękkich, w tym naczyń krwionośnych. Podobne efekty daje stosowanie antykoagulantów, antagonistów witaminy K. Zaobserwowano, że podawanie warfaryny w pierwszym trymestrze ciąży prowadzi do powstania embriopatii warfarynowej: zwapnień i niedorozwoju kości kończyn, chrząstek stawowych, hipoplazji nosa, zmniejszenia masy ciała oraz niedorozwoju umysłowego u dzieci.

Rola aktywnego białka MGP polega na wiązaniu jonów wapnia i fosforu przez karboksylowane cząstki MGP, co zapobiega odkładaniu tych minerałów w ścianach naczyń krwionośnych.

Istnieje negatywna korelacja między spożyciem witaminy K a ryzykiem zwapnień naczyń i umieralnością z powodu chorób układu krążenia. Braam i wsp.⁽¹⁹⁾ udowodnili, że suplementacja filochinonu (1 mg/dobę) wraz z witaminą D i minerałami (wapń, magnez, cynk) hamuje utratę elastyczności naczyń w porównaniu z grupą otrzymującą tylko witaminę D i minerały oraz grupą otrzymującą placebo. Według Geleijnse i wsp.⁽²⁰⁾ tylko witamina K₂ wykazuje pozytywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Badania nie wykazały znaczącego wpływu witaminy K₁ na zwapnienia w układzie krążenia.

Obserwuje się bliski związek pomiędzy aktywnością witaminy D a obecnością zwapnień w naczyniach krwionośnych w przebiegu wielu schorzeń, takich jak miażdżycy, osteoporoza i przewlekła choroba nerek. Badania pokazują, że zarówno nadmiar, jak i niedobór aktywnej witaminy D mogą wywołać patologię w naczyniach krwionośnych. W badaniach retrospektywnych u chorych z przewlekłą chorobą nerek poddawanych długotrwałej dializoterapii znajdowano zależność między stężeniem witaminy D w surowicy

in the tissues of the cardiovascular system occurs via two mechanisms:

- deposition of calcium phosphate salts in the tunica intima – occurs mainly in atherosclerosis patients;
- deposition of calcium phosphate salts in the tunica media – occurs in patients with renal failure, diabetes, not necessarily in coexistence with atherosclerosis.

Vascular smooth muscle cells (VSMC), which are responsible for the synthesis of K vitamin-dependent matrix Gla protein (MGP), play a key role in the calcification process. MGP is an inhibitor of calcification, and its genetic elimination results in general, rapid calcification of the soft tissue, including blood vessels. Similar effects are achieved with anticoagulants, vitamin K antagonists. It was observed that the administration of warfarin in the first pregnancy trimester led to warfarin embryopathy: calcifications and underdevelopment of the bones of the legs, articular cartilage, nasal hypoplasia, decreased body weight and retardation. The role of active MGP protein involves binding of calcium and phosphorus ions by carboxylated MGP molecules, which prevents accumulation of these minerals in the walls of blood vessels.

There is a negative correlation between vitamin K intake and the risk of vascular calcification and cardiovascular mortality. Braam *et al.*⁽¹⁹⁾ demonstrated that phylloquinone supplementation (1 mg/day) in combination with vitamin D and minerals (calcium, magnesium, zinc) prevents the loss of vascular elasticity compared to a group receiving vitamin D alone and minerals or placebo group. According to Geleijnse *et al.*⁽²⁰⁾, only vitamin K₂ has beneficial effects on the cardiovascular system. The studies showed no significant effects of vitamin K₁ on cardiovascular calcifications. A close relationship is observed between the activity of vitamin D and the presence of vascular calcifications in a number of diseases such as atherosclerosis, osteoporosis and chronic kidney disease. Studies show that both, vitamin D excess and deficiency may lead to vascular pathology. Retrospective studies in patients with chronic kidney disease and long-term dialysis showed a correlation between serum vitamin D levels and vascular calcification progression and severity⁽²¹⁾. The changes in blood vessels caused by calcitriol supplementation proved to be reversible following a reduction in active vitamin D intake.

Shoji *et al.*⁽²²⁾ showed a lower cardiovascular mortality in dialysed patients with chronic kidney disease who received oral supplementation of vitamin D₃ (α-calcitriol) compared to patients who did not receive this vitamin. Similar conclusions were reached by Schoben *et al.*⁽²³⁾, who found higher survival rate in non-dialysis patients with chronic kidney disease who supplemented calcitriol.

Other studies indicate that decreased serum phosphate levels have significant, beneficial effects on the prevention of vascular calcifications, even if high vitamin D levels persist in the serum⁽²⁴⁾. The growing evidence indicates phosphate toxicity in the process of calcification, regardless of serum vitamin D and calcium levels⁽²⁵⁾.

a progresją i zaawansowaniem wapnienia naczyń⁽²¹⁾. Zmiany w naczyniach krwionośnych powstałe wskutek suplementacji kalcytriolu okazały się odwracalne po zmniejszeniu podaży aktywnej witaminy D.

Shoji i wsp.⁽²²⁾ wykazali mniejszą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek poddawanych hemodializie, którzy suplementowali witaminę D₃ (α-kalcytriol) doustnie, w stosunku do pacjentów, którzy nie otrzymywali tej witaminy. Do podobnych wniosków doszli Schoben i wsp.⁽²³⁾, stwierdzając wyższe przeżycie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek niepoddawanych dializoterapii, którzy suplementowali kalcytriol. Wyniki innych badań wskazują, że obniżenie fosforanów w surowicy ma znaczący, korzystny wpływ na zapobieganie zwapnieniom w naczyniach krwionośnych, nawet w przypadku utrzymywania się wysokiego stężenia witaminy D w surowicy⁽²⁴⁾. Rosnąca liczba dowodów wskazuje na toksyczną rolę fosforanów w zjawisku kalcyfikacji, niezależnie od stężenia witaminy D oraz wapnia w surowicy⁽²⁵⁾.

DZIAŁANIE ANTYNOWOTWOROWE

Wśród wielu teorii dotyczących działania antynowotworowego witamin z grupy K najbardziej popularna mówi o indukcji stresu oksydacyjnego. Pozostałe zakładają, że efekt antynowotworowy uzyskiwany jest w mechanizmie stymulacji śmierci lub hamowania cyklu komórkowego komórek raka. Zauważono, że najsilniejsze działanie cytotoksyczne na komórki rakowe wykazuje witamina K₃ (menadion). Sasaki i wsp.⁽²⁶⁾ uważają, że aktywność menadionu jest niezależna od supresora nowotworowego, jakim jest białko p53. W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano synergistyczny efekt stosowania witaminy K₃ z lekami przeciwnowotworowymi. Połączenie menadionu w ilości 250 mg/kg/dobę z metotreksatem w dawce 0,75 mg/kg/dobę prowadziło do zahamowania wzrostu komórek rakowych w 99%, po zastosowaniu mniejszej dawki witaminy K₃ (225 mg/kg/dobę) obserwowano inhibicję komórek rakowych w 84%⁽²⁷⁾.

Istnieje synergistyczny związek między witaminą K₃ a witaminą C. Ich jednoczesne stosowanie powoduje indukcję stresu oksydacyjnego, co wywołuje efekt antykarcinogeny bez udziału chemioterapeutyków. Najbardziej wrażliwa okazała się linia komórek nowotworu płaskonabłonkowego w porównaniu z komórkami raka trzonu macicy oraz raka piersi. Zaobserwowano, że mechanizm śmierci komórkowej polegał na destrukcji błony komórkowej oraz cytoplazmy z zachowaniem całego jądra komórkowego, określanej mianem *autoschizis*⁽²⁷⁾.

Antynowotworowe działanie względem różnych postaci raka (m.in. wątroby, płuc, żołądka i piersi) zaobserwowano również dla witaminy K₁ i K₂. Polega ono głównie na działaniu antyproliferacyjnym, poprzez indukcję protoonkogenów c-myc i c-fos, które prowadzą do zahamowania cyklu komórkowego oraz indukują apoptozę w komórkach rakowych. Nimptsch i wsp. wykazali istnienie negatywnej korelacji między podażą menachinonu a rakiem prostaty. Nie wykazano tak korzystnej

ANTITUMOUR ACTIVITY

Among the many theories on the antitumour activity of K vitamins, the theory related to oxidative stress induction is the most popular one. According to other theories, the antitumour effect is achieved via the mechanism involving stimulation of apoptosis or inhibiting cellular cycle in the cancer. It was noted that vitamin K₃ (menadione) has the strongest cytotoxic effects on cancer cells. According to Sasaki *et al.*⁽²⁶⁾, the activity of menadione is independent of tumour suppressor, such as p53 protein. A synergistic effect of vitamin K₃ and anticancer drugs was observed in the study. A combined use of menadione at a dose of 250 mg/kg/day with methotrexate at a dose of 0.75 mg/kg/day resulted in 99% inhibition of the tumour growth, while lower vitamin K₃ doses (225 mg/kg/day) led to 84% inhibition⁽²⁷⁾.

There is a synergistic relationship between vitamins K₃ and C. Their concomitant use induces oxidative stress, and thus an anticancer effect without the use of chemotherapeutics. The highest susceptibility was shown for squamous tumour cell line compared to endometrial cancer or breast cancer. It was observed that the mechanism of apoptosis involved destruction of the cellular membrane and cytoplasm with maintaining the whole nucleus, which is referred to as *autoschizis*⁽²⁷⁾.

Anticancer activity against various forms of cancer (such as liver cancer, lung cancer, stomach and breast cancer) was also observed for vitamins K₁ and K₂. It mainly involves antiproliferative effects by inducing c-myc and c-fos protooncogenes, which cause cellular cycle inhibition and induce apoptosis in cancer cells. Nimptsch *et al.* demonstrated a negative correlation between menaquinone administration and prostate cancer. There was no such positive correlation for vitamin K₁. This is probably due to higher tissue bioavailability, adsorption and distribution of vitamin K₂. It was further noted that menaquinone has more potent effects on high-grade cancers showing higher malignancy. It was demonstrated that vitamin K₂ derived from dairy products has more beneficial effects compared to vitamin K₂ in meat products⁽²⁸⁾.

Sibayama-Imazu *et al.* confirmed the pro-apoptotic effects of vitamin K₂ on ovarian and pancreatic cancer. It is believed that menaquinone increases the accumulation of TR3 (a protein also known as neuron growth factor inducible factor I-B, NGFIF) in ovarian cancer cells, inducing apoptosis⁽²⁹⁾.

Among the many properties of vitamin D, its anticancer effects are worth mentioning. The 1,25(OH)₂D₃ compound inhibits proliferation and stimulates differentiation of leukemic M1 and HL-60 cell lines as well as shows similar effects for cell lines originating in prostate, colorectal, breast, lung cancer and melanoma. The anticancer effect results from a mechanism involving the inhibition of proliferation as well as apoptosis activation and angiogenesis inhibition (observed in e.g. prostate cancer)⁽³⁰⁻³³⁾.

zależności przy podawaniu witaminy K₁. Prawdopodobnie ma to związek z lepszą biodostępnością, wchłanianiem i dystrybucją tkankową witaminy K₂. Dodatkowo zauważono silniejsze działanie menachinonu na nowotwory w zaawansowanym stopniu progresji oraz o wyższej złośliwości. Udowodniono korzystniejszy wpływ witaminy K₂ pochodzącej z produktów mlecznych niż z mięsa⁽²⁸⁾.

Sibayama-Imazu i wsp. potwierdzili proapoptotyczne działanie witaminy K₂ w stosunku do raka jajnika oraz trzustki. Przyjmuje się, że menachinon zwiększa akumulację TR3 (białka zwanego również NGFIF – *neuron growth factor inducible factor I-B*) w komórkach raka jajnika, co indukuje apoptozę⁽²⁹⁾.

Pośród licznych właściwości witaminy D warto wspomnieć o jej działaniu antynowotworowym. Związek 1,25(OH)₂D₃ hamuje proliferację i stymuluje różnicowanie w komórkach linii białaczkowych M1 i HL-60, jak również wykazuje podobne działanie na liniach komórkowych pochodzących z nowotworów prostaty, jelita grubego, sutka, płuc i czerniaka. Efekt antykarcynogenny jest wywołany w mechanizmie hamowania proliferacji, aktywacji apoptozy oraz hamowania angiogenezy (obserwowanym m.in. w raku prostaty)^(30–33).

Warunkiem skutecznego działania witaminy D jest obecność w tkance jej aktywnego, niezmutowanego receptora (*vitamin D receptor*, VDR). Wzrost ekspresji VDR obserwowano w raku podstawnomórkowym skóry i raku szyjki macicy, w porównaniu z tkankami zdrowymi⁽³⁴⁾.

W badaniach epidemiologicznych wykazano odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy zapadalnością na określone typy nowotworów (rak jelita grubego, sutka, prostaty) a szerokością geograficzną i stężeniem witaminy D w surowicy. Stwierdzono, że u osób ze stężeniem 25(OH)D₃ wyższym niż 50 mmol/l (20 ng/ml) ryzyko rozwoju nowotworu prostaty i jelita grubego jest mniejsze o 30–50%^(35,36).

Według niektórych doniesień u zapadających na chorobę nowotworową w sezonie wiosenno-letnim, kiedy ekspozycja na światło słoneczne jest lepsza (aktywniejsza synteza witaminy D w skórze), stwierdza się dłuższą przeżywalność w przebiegu nowotworów sutka, jelita grubego i prostaty w stosunku do osób zdiagnozowanych w okresie jesienno-zimowym⁽³⁷⁾.

PODSUMOWANIE

Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach potwierdzają rolę witamin K i D w patogenezie chorób cywilizacyjnych. Podkreślany jest ich synergistyczny udział w niektórych procesach metabolicznych. Z uwagi na szeroki zakres działania tych witamin i wpływ na różnorodne tkanki znajdują się w polu zainteresowania naukowców, co w przyszłości może się wiązać z ich terapeutycznym zastosowaniem w wielu chorobach.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

The effective action of vitamin D is determined by the presence of vitamin D receptor (VDR) in the tissue. Increased VDR expression was observed in basal cell carcinoma of the skin and cervical cancer compared to healthy tissues⁽³⁴⁾.

Epidemiological research showed a proportionally inverse correlation between the incidence of certain cancers (colorectal, breast and prostate cancer), and the latitude and serum vitamin D levels. It was found that the risk of prostate and colorectal cancer is 30–50% lower in individuals with 25(OH)D₃ levels higher than 50 mmol/L (20 ng/mL)^(35,36).

According to some reports, patients diagnosed with breast, colorectal or prostate cancer in the spring or summer, when the exposure to sunlight is higher (a more active vitamin D synthesis in the skin) show longer survival rates compared to those diagnosed in the autumn/winter season⁽³⁷⁾.

SUMMARY

The results of research conducted in recent years confirm the role of vitamins K and D in the pathogenesis of civilization diseases. Their synergistic involvement in certain metabolic processes is emphasised. Due to their wide scope of action and their effects on different tissues, these vitamins are of interest to investigators, and thus are likely to be used as therapeutic agents for many diseases in the future.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

- Kosińska J, Billing-Marczak K, Krotkiewski M: Nowopoznana rola witaminy K w patogenezie chorób cywilizacyjnych. *Medycyna Rodzinna* 2008; (2): 48–60.
- Kosińska J, Billing-Marczak K, Krotkiewski M: Nowe nieznanne funkcje witaminy D. *Medycyna Rodzinna* 2008; (2): 34–47.
- Ronden JE, Thijssen HH, Vermeer C: Tissue distribution of K-vitamins under different nutritional regimens in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1379: 16–22.
- Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M *et al.*: Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 319–327.
- DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group: Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010; 340: b5463.
- Heckman GA, Papaioannou A, Sebaldt RJ *et al.*: Effect of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. *BMC Musculoskelet Disord* 2002; 3: 6.
- Knapen MH, Schurgers LJ, Vermeer C: Vitamin K₂ supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 963–972.
- Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K *et al.*: Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K₂-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. *J Biol Chem* 2006; 281: 16927–16934.
- Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S: Effect of combined administration of vitamin D₃ and vitamin K₂ on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2000; 5: 546–551.
- Orimo H, Fujita T, Onomura T *et al.*: Clinical evaluation of Ea-0167 (menatetrenone) in the treatment of osteoporosis: phase III double blind multicenter comparative study with alfacalcidol. *Clin Eval* 1992; 20: 45–100.
- Koshihara Y, Hoshi K, Shiraki M: Enhancement of mineralization of human osteoblasts by vitamin K₂ (menaquinone-4). *J Clin Exp Med* 1992; 161: 439–440.
- Hara K, Akiyama Y, Tomiuga T *et al.*: [Influence of vitamin D₃ on inhibitory effect of vitamin K₂ on bone loss in ovariectomized rats]. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 1994; 104: 101–109.
- Brewer LD, Thibault V, Chen KC *et al.*: Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2001; 21: 98–108.
- Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F: Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 (Suppl 1): S265–S277.
- Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM *et al.*: A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D₃ as an add on treatment to interferon β-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 565–571.
- Correale J, Ysrraelit MC, Gaitán MI: Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132: 1146–1160.
- Kohlmeier M, Salomon A, Saupe J *et al.*: Transport of vitamin K to bone in humans. *J Nutr* 1996; 126 (Suppl): 1192S–1196S.
- Allison AC: The possible role of vitamin K deficiency in the pathogenesis of Alzheimer's disease and in augmenting brain damage associated with cardiovascular disease. *Med Hypotheses* 2001; 57: 151–155.
- Braam LA, Hoeks AP, Brouns F *et al.*: Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study. *Thromb Haemost* 2004; 91: 373–380.
- 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: 3100–3105.
- Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook P *et al.*: Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 1997; 77: 37–43.
- Shoji T, Shinohara K, Kimoto E *et al.*: Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1α-hydroxy vitamin D₃ users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 179–184.
- Schoben AB, Rudser KD, de Boer IH *et al.*: Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1613–1619.
- Ohnishi M, Nakatani T, Lanske B *et al.*: *In vivo* genetic evidence for suppressing vascular and soft-tissue calcification through the reduction of serum phosphate levels, even in the presence of high serum calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D levels. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 583–590.
- Razzaque MS: Phosphate toxicity: new insights into an old problem. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120: 91–97.
- Sasaki R, Suzuki Y, Yonezawa Y *et al.*: DNA polymerase γ inhibition by vitamin K₃ induces mitochondria-mediated cytotoxicity in human cancer cells. *Cancer Sci* 2008; 99: 1040–1048.
- Lamson DW, Plaza SM: The anticancer effects of vitamin K. *Altern Med Rev* 2003; 8: 303–318.
- Nimptsch K, Rohrmann S, Linseisen J: Dietary intake of vitamin K and risk of prostate cancer in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 985–992.
- Sibayama-Imazu T, Fujisawa Y, Masuda Y *et al.*: Induction of apoptosis in PA-1 ovarian cancer cells by vitamin K₂ is associated with an increase in the level of TR3/Nur77 and its accumulation in mitochondria and nuclei. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 803–812.
- Tanaka H, Abe E, Miyaura C *et al.*: 1α,25-Dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukaemia cell line (HL-60). *Biochem J* 1982; 204: 713–719.
- Colston K, Colston MJ, Feldman D: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology* 1981; 108: 1083–1086.
- Holick MF: Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (Suppl): 1678S–1688S.
- Skowronski RJ, Peehl DM, Feldman D: Vitamin D and prostate cancer: 1,25 dihydroxyvitamin D₃ receptors and actions in human prostate cancer cell lines. *Endocrinology* 1993; 132: 1952–1960.
- Reichrath J, Kamradt J, Zhu XH *et al.*: Analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors (VDR) in basal cell carcinomas. *Am J Pathol* 1999; 155: 583–589.
- Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L *et al.*: Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 847–852.
- Garland CF, Comstock GW, Garland FC *et al.*: Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989; 2: 1176–1178.
- Robsaahm TE, Tretli S, Dahlback A *et al.*: Vitamin D₃ from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes Control* 2004; 15: 149–158.