OCENA SPOŻYCIA WITAMINY K1 I K2 W DIECIE U PACJENTÓW PO PRZESZCZEPIENIU NERKI

Spis treści

Alfabetyczny wykaz skrótów i akronimów wykorzystanych w tekście....4

1 Wprowadzenie....6

1.1 Witamina K – rodzaje i charakterystyka....7

1.1.1 Odkrycie i struktura chemiczna witaminy K....7

1.1.2 Źródła i zawartość witaminy K1, K2 w żywności....9

1.1.3 Transport witaminy K....13

1.1.4 Kumulacja tkankowa i biodostępność witaminy K1, K2....15

1.1.5 Funkcja witaminy K....15

1.1.6 Udział witaminy K w aktywacji czynników krzepnięcia krwi....16

1.1.7 Rola witaminy K w aktywacji białek pozawątrobowych....17

1.1.8 Zapotrzebowanie na witaminę K i zalecenia spożycia....18

1.1.9 Niedobór witaminy K....20

1.1.10 Badania obrazowe oceny zwapnień ściany naczynia....21

1.1.11 Diagnostyka laboratoryjna w ocenie niedoboru witaminy K....22

1.1.12 Związek witaminy K2 z inhibitorami zwapnień....23

1.1.13 Białko Gla macierzy (MGP)....24

1.1.14 Osteokalcyna (OC)....25

1.2 Biorcy przeszczepów nerki – związek z witaminą K....26

1.2.1 Związek witaminy K z powikłaniami sercowo-naczyniowymi....27

1.2.2 Witamina K, a zaburzenia mineralizacji kości.....29

1.2.3 Niedobór witaminy K w terapii antykoagulacyjnej..... 30

1.2.4 Znaczenie witaminy K w cukrzycy.....32

1.2.5 Znaczenie witaminy K w nowotworach.....33

1.2.6 Uzupełnianie niedoborów witaminy K.....35

2 Cele pracy.....38

3 Materiał i metody.....41

3.1 Miejsce prowadzonych badań.....41

3.2 Charakterystyka grupy badawczej i kryteria wykluczenia..... 41

3.3 Schemat badania..... 42

4 Wyniki..... 45

4.1 Ocena porównawcza wartości spożycia witaminy K z zakresem referencyjnym..... 46

4.2 Ocena spożycia witaminy K w grupach produktowych badanej populacji pacjentów...49

4.3 Ocena spożycia witaminy K w grupach pacjentów ze współistniejącymi chorobami... 51

4.4 Ocena spożycia witaminy K w grupach stosujących różnorakie terapie.....55

4.5 Ocena porównawcza spożycia witaminy K w zależności współczynnika eGFR oraz stadium przewlekłej choroby nerki przeszczepionej..... 62

4.6 Ocena korelacji stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL oraz trójglicerydów, a spożyciem witaminy K..... 64

4.7 Ocena korelacji między wskaźnikiem masy ciała BMI, a wielkością spożycia witaminy K przez pacjentów ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy.....66

4.8 Ocena spożycia witaminy K uwzględniająca złamania kostne występujące u pacjentów68

5 Dyskusja..... 71

6 Wnioski.....85

7 Piśmiennictwo..... 87

8 Aneks.....116

8.1 Spis tabel.....116

8.2 Spis rycin.....117

9 Streszczenie w języku polskim.....119

10 Streszczenie w języku angielskim - abstract.....121

Alfabetyczny wykaz skrótów i akronimów wykorzystanych w tekście

AI	wystarczające spożycie *(adequate intake)*
AML	ostra białaczka szpikowa *(acute myeloid leukemia)*
BMD	gęstość mineralna kości *(bone mineral density)*
BMI	wskaźnik masy ciała *(body mass index)*
BMP	białka morfogenetyczne kości *(bone morphogenic protein)*
CACS	wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych *(coronary artery calcification score)*
ChNS	choroba niedokrwienna serca
CKD	przewlekła choroba nerek *(chronic kidney disease)*
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD-MBD	przewlekła choroba nerek i zaburzenia mineralne i kości *(chronic kidney disease mineral and bone disorder)*
CM	chylomikrony
cMGP	karboksylowane białko Gla macierzy
CNI	inhibitory kalcyneuryny *(calcineurin inhibitors)*
cOC	karboksylowana forma osteokalcyny *(carboxylated osteocalcin)*
CR	chylomikrony resztkowe *(remnant)*
CVD	choroby sercowo-naczyniowe *(cardiovascular disease)*
DMT2	cukrzyca typu drugiego *(type 2 diabetes mellitus)*
dp-ucMGP	niekarboksylowane białko Gla macierzy *(plasma dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla-Protein)*
DRV	wartość referencyjnych poziomów spożycia *(daily recommended value)*
EFSA	Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności *(European Food Safety Authority)*
eGFR	filtracja kłębuszkowa *(estimated glomerular filtration rate)*
ELISA	test immunoenzymatyczny *(enzyme-linked immunosorbent assay)*
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek *(end stage renal disease)*
FGF	czynnik wzrostu fibroblastów
gammaCGlu	gamma-karboksyglutaminian
Gas6	białko zależne od witaminy K *(growth arrest specific 6)*
GGCX	gen karboksylazy gamma-glutamylowej *(gamma-glutamyl carboxylase)*
GGT-γ	glutamylotransferaza *(γ-glutamyltransferase)*
GKS	glikokortykosteroidy *(glucocorticoids)*
Gla	kwas karboksy glutaminowy *(γ-carboxyglutamic acid)*
Glu	kwas glutaminowy *(glutamic acid)*
HCC	rak wątroby *(hepatocelluar carcinoma)*
HDL	lipoproteiny o wysokiej gęstości *(high-density lipoproteins)*
HPLC	wysokosprawna chromatografia cieczowa *(high-performance liquid chromatography)*
HuH7	linia komórkowa raka wątroby *(human hepatoma cells)*
IDL	lipoproteiny o pośredniej gęstości *(density lipoproteins)*
INR	Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany *(International Normalized Ratio)*
IR	insulinooporność *(insulin resistance)*
ISHN	Włoskie Towarzystwo Żywienia Człowieka *(Italian Society of Human Nutrition)*

KTx	przeszczepienie nerki *(kidney transplantation)*
LDL	lipoproteiny o niskiej gęstości *(low-density lipoprotein)*
LDLR	receptor lipoproteiny o niskiej gęstości *(low-density lipoprotein receptor)*
LPL	lipaza lipoproteinowa *(lipoprotein lipase)*
LRP	białko związane z receptorem lipoproteiny o małej gęstości *(low-density lipoprotein receptor-related protein)*
MDCT	wielorzędowa tomografia komputerowa *(multirow-detector computed tomography)*
MGP	białko Gla macierzy *(matrix Gla protein)*
MK	menachinon *(menaquinone), zamienna nazwa witaminy K2*
OC	osteokalcyna *(osteocalcin)*
PIVKA	białka indukowane niedoborem witaminy K *(Protein Induced by Vitamine K Absence)*
PK	filochinon *(phylloquinone), zamienna nazwa witaminy K1*
PT	czas protrombinowy *(prothrombin ratio)*
PTDM	cukrzyca po przeszczepieniu nerki *(post-transplant diabetes mellitus)*
PTH	parathormon
SXR	steroidowy i ksenobiotyczny receptor *(steroid and xenobiotic receptor)*
TRL	trójglicerydy bogate w lipoproteiny *(triglyceride rich lipoproteins)*
ucMGP	niekarboksylowane białko Gla macierzy *(uncarboxylated matrix Gla protein)*
ucOC	nieukarboksylowana osteokalcyna *(uncarboxylated osteocalcin)*
ucOC	niekarboksylowana forma osteokalcyny *(uncarboxylated osteocalcin)*
VKA	antagoniści witaminy K *(vitamin K antagonists)*
VKCFD	czynniki krzepnięcia zależne od witaminy K *(vitamin K–dependent clotting factor deficiency)*
SVKD	subkliniczny niedobór witaminy K *(subclinical vitamin K deficiency)*
VKDP	białka zależne od witaminy K *(vitamin K-dependent proteins)*
VKORC	aktywność enzymatyczna kompleksu reduktazy epoksydu witaminy *(vitamin K epoxide reductase complex)*
vLDL	lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości *(very low-density lipoproteins)*

1 Wprowadzenie

Przeszczepienie nerki (KTx) jest najlepszą metodą leczenia schyłkowej niewydolności nerek (ESRD). Przedłuża i poprawia jakość życia chorego oraz ma wymiernie niższe koszty leczenia w odniesieniu do przewlekłej dializoterapii. W 2019 roku wykonano w Polsce 907 transplantacji nerek i 34 przeszczepienia skojarzone nerka-trzustka, pobranych od zmarłych dawców oraz 51 transplantacji nerek od dawców żywych (1). Biorcy przeszczepu nerki od dawcy żywego lub zmarłego wymagają stałej opieki lekarskiej w tym monitorowania układu odpornościowego, kontroli czynności alloprzeszczepu i obserwacji współistniejących schorzeń. Pomimo postępów leczenia immunosupresyjnego i terapii lekowej stosowanej u chorych po przeszczepieniu nerki, nadal występują powikłania ze strony wielu układów i narządów (2). Choroby sercowo-naczyniowe (CVD) i zaburzenia metabolizmu tkanki kostnej są częstymi powikłaniami u pacjentów po KTx (3–5). W ostatnich latach zwraca się uwagę na znaczącą rolę naczynioprotekcyjną witaminy K, a także jej udział w prawidłowym metabolizmie tkanki kostnej (6–8). Witamina K występuje w dwóch aktywnych biologicznie formach: K1 *(filochinon)* oraz K2 *(menachinon)*. Głównym źródłem witaminy K1 w diecie są zielone części roślin oraz oleje roślinne. Natomiast witamina K2 produkowana jest przez bakterie jelitowe, a w diecie występuje głównie w mięsie, żółtku jaj oraz w produktach podlegających fermentacji, np. w serach, maśle. Uważa się, że małe spożycie witaminy K, szczególnie formy K2, może akcelerować postęp zmian miażdżycowych w naczyniach i demineralizację tkanki kostnej w tej grupie populacji chorych (6,9). Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności EFSA *(European Food Safety Authority)* podaje normę spożycia witaminy K1 dla populacji ogólnej (10). Nadal jednak trwają badania nad oznaczeniem nowych rekomendacji spożycia tej niezbędnej do życia witaminy. Istotną rolę w tej kwestii może odegrać oznaczenie ilości spożycia obu typów witamin: K1 i K2.

1.1 Witamina K – rodzaje i charakterystyka

1.1.1 Odkrycie i struktura chemiczna witaminy K

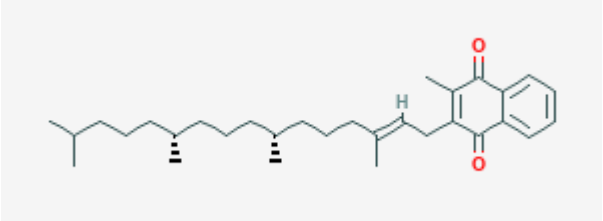
Witamina K została odkryta w 1930 roku przez duńskiego naukowca Henrika Dama, który wykonując badania nad metabolizmem steroli u kurcząt odkrył ją przypadkiem. Zaobserwował bowiem krwawe wybroczyny u tych zwierząt i uznał, że problem krzepliwości krwi może być wynikiem nieprawidłowej (pozbawionej zielonych roślin) karmy podawanej kurczakom (11). Kontynuując badania, Dam wyizolował żółty olejek z byliny lucerny siewnej jako niemal czystą formę witaminy K.

Z kolei w 1939 roku amerykański biochemik Edward Adelbert Doisy wyekstrahował witaminę K1 w czystej formie z byliny lucerny siewnej oraz wyizolował witaminę K2 z mięsa ryby. Obie witaminy zostały przez niego opisane i oznaczone. Dzięki temu odkryciu podzielono witaminę K na: K1 – występującą w roślinach i K2 – znajdującą się w produktach pochodzenia zwierzęcego (12).

Obaj badacze wspólnie pracowali nad odkryciem witaminy K, dlatego też w 1944 roku otrzymali nagrodę Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny (13). Litera „K" została zaczerpnięta z niemieckiego słowa „koagulation" odnoszącego się do procesu krzepnięcia krwi. „K" jest też potocznie nazywana „witaminą koagulacyjną" (14). Przez następnych kilkadziesiąt lat obu formom witaminy K przypisywano jedynie rolę aktywacji białek w układzie krzepnięcia. Od lat 70-tych zaczęły się pojawiać naukowe doniesienia o korelacji witaminy K w biosyntezie białka wiążącego wapń – osteokalcyny (OC), zawierającego aminokwas gamma-karboksyglutaminian (gammaCGlu) (15). W 2007 roku Cranenburg i wsp. zapoczątkowali szerszą skalę badań nad znaczeniem witaminy K2 i jej suplementacji wśród zdrowej populacji oraz chorych leczonych przeciwzakrzepowo antagonistami witaminy K (VKA) celem prewencji chorób kości i naczyń wieńcowych (16). Witaminy K1, K2 należą do grupy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Są odporne na działanie wody i powietrza oraz obróbkę termiczną, ale utleniają się pod wpływem światła, zwłaszcza ultrafioletowego (17).

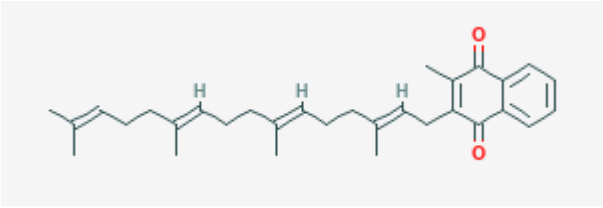
Witaminie K1 przypisuje się różne nazewnictwo. Wśród najczęściej stosowanych są: filochinon *(phylloquinone) PK,* można się także spotkać z nazwą fitomenadion. Rycina 1 przedstawia strukturę chemiczną filochinonu. Wzór

cząsteczkowy PK to $C_{31}H_{46}O_2$.



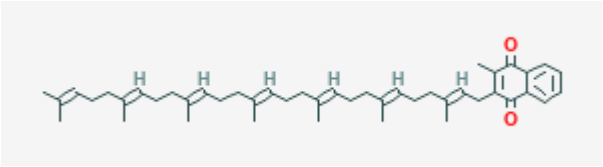
Rycina 1. 2-metyl-3-fityl-1,4-naftochinon (witamina K1). Źródło: Narodowe Centrum Informacji Biotechnologicznej PubMed (17).

Witamina K2 często nazywana w literaturze naukowej „menachinonem", MK (*menaquinone*) ma nieco bardziej złożoną strukturę, charakteryzującą się różną długością izoprenoidowego łańcucha bocznego (fitylowego). Menachinony stanowią rodzinę witamin, które w zależności od liczby przyłączonych grup izoprenoidowych klasyfikuje się od MK-4 do MK-15. Najczęściej występujące u ludzi formy to krótkołańcuchowe MK-4 i MK-7 do MK-10, które są odpowiednio wytwarzane przez ogólnoustrojową konwersję filochinonu do menachinonów i syntetyzowane przez bakterie (18,19). Liczba jednostek izoprenoidowych wyrażana jest literą „n" (MK-n), np.: MK-4, MK-5, MK-6, MK-7, MK-8, MK-9, MK-10. W każdej z tych jednostek występuje podwójne wiązanie. Rycina 2 przedstawia witaminę K2 MK-4. Wzór cząsteczkowy MK-4 to $C_{31}H_{40}O_2$ (20).



Rycina 2. 2-metyl-3-geranyl-geranyl-1,4-naftochinon (witamina K2 MK-4). Źródło: Narodowe Centrum Informacji Biotechnologicznej PubMed (20).

Łańcuch boczny witaminy K2 MK-7 zawiera 7 jednostek izoprenowych. Rycina 3 odzwierciedla witaminę K2 MK-7. Wzór cząsteczkowy menachinonu MK-7 to $C_{46}H_{64}O_2$.



Rycina 3. 2-metyl-3-(3'-carboxy-3'-metylpropyl)-1,4-nafthochinon (witamina K2 MK-7). Źródło: Narodowe Centrum Informacji Biotechnologicznej PubMed (21).

Obie formy witaminy: K1 i K2 zachowują w organizmie aktywność biologiczną, przy czym witamina K1 charakteryzuje się krótszym okresem półtrwania, zaledwie 1.5 godziny zaś witamina K2 utrzymuje się w krwiobiegu dłużej, np. K2 MK-7 ponad 70 godzin (22,24,45).

1.1.2 Źródła i zawartość witaminy K1, K2 w żywności

Witaminy K1, K2 to dietetyczne postaci filochinonu i menachinonów (MK-n). Witamina K1 jest syntetyzowana przez rośliny zielone, przy czym ciemnozielone warzywa (jarmuż, szpinak, brokuł) zawierają większe ilości tej witaminy. Dobrym źródłem witaminy K1 są także oleje roślinne i produkty żywnościowe przygotowywane na bazie olejów (23–25).

Głównym źródłem witaminy K2 jest mięso, nabiał i żywność poddana procesowi fermentacji. Szczególnie dużą zawartość witaminy K2 wykazuje gęsia wątróbka (369µg/100g) (26). Tabela 2 przedstawia średnią zawartość witaminy K1, K2 z podziałem na menachinony w wybranych produktach spożywczych. Najwięcej menachinonu-7 (MK-7) znajduje się jej w japońskim przysmaku o nazwie „natto” (939µg/100g). Jest to produkt pochodzenia roślinnego, wytwarzany z soi poddanej procesowi fermentacji (27). Spożywanie „natto” w rasie kaukaskiej nie jest popularne, jednak z uwagi na wysoką zawartość menachinonu MK-7, produkt ten jest wykorzystywany w farmakoterapii i badaniach naukowych związanych z suplementacją witaminy K2 MK-7 (28,29). Należy zwrócić uwagę, iż obie formy witaminy K często występują wspólnie w danym produkcie (30) (Tabela 1). Z uwagi na użycie

zróżnicowanych szczepów bakterii stosowanych do wywołania procesu fermentacji, zawartość witaminy K2 w danym produkcie może być znacząco różna. Dysproporcje zawartości witaminy K1, K2 można zaobserwować głównie na przykładzie serów. Przypuszcza się, że ma to związek z procesem technologicznym, czasem dojrzewania, rodzajem sera, zawartością tłuszczu i pozostałych składników odżywczych (31). Zasadniczo przyjmuje się, że sery długodojrzewające charakteryzują się wyższą zawartością menachinonów (30). Mięso zawiera menachinon MK-4, zaś produkty podlegające fermentacji (jogurty, sery, kiszone warzywa) charakteryzują się obecnością menachinonów w zakresie od MK-5 do MK-10 (Tabela 2) (30–32).

Witamina K1 ulega przemianie w ustroju do witaminy K2 bowiem wytwarzana jest u ssaków przez bakteryjną florę jelitową zaś do jej prawidłowego wchłaniania potrzebne są sole kwasów żółciowych i enzymy trzustkowe. Zawartość kwasów żółciowych w jelicie grubym jest jednak znikoma, zatem witamina K2 wytwarzana przez mikrobiotę jelit nie jest w pełni absorbowana do ustroju (33). Szacuje się, że około 25% witaminy K1 może ulegać w organizmie przemianie do witaminy K2 (49), ale głównie do MK-4, który charakteryzuje się ograniczoną biodostępnością dla tkanek pozawątrobowych (34). Przeważająca część bakterii wypełniających jelito grube to beztlenowce z grupy *Bacteroides* i *Bifidobacterium*, jednak tylko pierwsze z nich syntetyzują witaminę K2 (35). Przemiana witaminy K1 do K2 w ustroju jest niewystarczajaca dlatego istotne dla organizmu człowieka jest spożywanie produktów zawierających witaminę K2 w tym wszystkie należące do niej witamery (MK-n), (Tabela 1) (33–35,49).

Tabela 1. Przykłady udziału bakterii w syntezie menachinonów (32,36–38).

Rodzaj i nazwa bakterii	MK-5	MK-6	MK-7	MK-8	MK-9	MK-10	MK-11	MK-12
Bakterie pochodzące z żywności								
Lactococcus lactis ssp. cremoris			+	+	++	+		
Lactococcus lactis ssp. lactis	+		+	+	++			
Leuconostoc lactis			+	+	++	+		
Brevibacterium linens				+				
Brochothrix thermosphacta	+	+	++					
Bacillus subtilis natto		+	++	+				
Hafnia alvei				+				
Staphylococcus xylosus		+	++	++				
Staphylococcus equorum		+	++	+				
Arthrobacter nicotinae			+	++	+			
Propionibacterium shermonii								
Bakterie jelitowe								
Bacteroides fragilis						+		+
Eubacterium lentum		+						

\+ mniejszy udział bakterii w syntezie menachinonów

++ większy udział bakterii w syntezie menachinonów

Pomimo, iż mikrobiom jelitowy syntetyzuje witaminę K2 MK-n, to jej biodostępność jest niewystarczająca i dlatego pokarmy zawierające witaminę K2 są jego głównym źródłem (18).

O spożyciu produktów bogatych w witaminę K decydują między innymi względy kulturowe. W różnych regionach świata uwarunkowania i tradycje mają wpływ na spożycie witaminy K w diecie. W Japonii konsumpcja menachinonu MK-7 pochodzącego z fermentowanych ziaren soi jest częsta (27) natomiast Europejczycy czerpią witaminę K2 głównie z przetworów mlecznych (31).

Tabela 2. Średnia zawartość witaminy K1, K2 z podziałem na menachinony w wybranych produktach spożywczych (μg/100g lub μg/100mL).

Rodzaj produktu	K1	MK-4	MK-5	MK-6	MK-7	MK-8	MK-9	MK-10	Ref.
				Mięso					
Gęsia wątróbka	10.9	369.0							[26]
Wieprzowa wątróbka	0.2	0.3							[26]
Filet z kaczki	1.9	3.6							[26]
Filet z kurczaka		8.9							[26]
Udko kurczaka		8.5							[26]
Stek wieprzowy	0.33	2.1			0.5	1.1			[26]
Salami	2.3	9.0							[26]
Mielonka (wędlina)	3.9	7.7							[26]
				Ryby					
Makrela	2.2	0.4							[26]
Śledź	0.1								[26]
Węgorz		0.2		0.3	0.7	1.6			[26]
Łosoś	0.1	0.5							[26]
				Nabiał					
Mleko 3.2% tł.	0.5	0.8	0.1						[26]
Mleko odtłuszczone									[26]
Kefir 2.0%	0.1	2.5				3.9	4.5		[32]
Maślanka		0.2	0.2	0.1	0.1	0.6	1.4		[26]
Jogurt naturalny 3.25% tł.	0.4	0.6	0.1			0.2			[26]
Jogurt naturalny odtłuszczony						0.1			[26]
Śmietana 20.0% tł.	1.5	6.0							[39]
Ser twardy 35-40% tł.	10.4	4.7	1.5	0.8	1.3	16.9	51.1		[26]
Ser twardy 28.5% tł.	2.3	3.3	1.0	0.6	1.3	10.5	30.0	0.9	[38]
Ser miękki 32.0% tł.	2.4			1.7	1.2	7.0	27.3	2.9	[38]
Twaróg 8.0% tł.	0.3	0.4	0.1	0.2	0.3	5.1	18.7		[26]
Żółtko jaja kurzego	2.1	31.4		0.7					[26]
Białko jaja kurzego		0.9							[26]
				Tłuszcze					
Margaryna roślinna	93.2								[26]
Masło	14.9	15.0							[26]
Olej rzepakowy	122.0								[39]
Olej słonecznikowy	5.7								[26]
Oliwa z oliwek	53.7								[26]
				Pieczywo					
Chleb żytni	0.7								[26]
Chleb pszenny	1.1								[26]
Chleb gryczany	3.0				1.1				[26]

cd.

Warzywa								
Jarmuż	704.0							[39]
Szpinak	482.9							[39]
Brokuł	101.6							[39]
Natka pietruszki	1640.0							[39]
Sałata	126.3							[39]
Papryka czerwona	4.9							[39]
Ziemniaki	2.0							[39]
Kapusta kiszona	25.1	0.4	0.8	1.5	0.2	0.8	1.1	[26]
Natto	34.7		5.5	13.8	998.0	84.1		[26]

Wartości filochinonu w produktach żywnościowych są dobrze zbadane. Do oznaczania witaminy K1 w żywności stosuje się europejską standardową metodę wysokosprawnej chromatografii cieczowej, HPLC *(high-performance liquid chromatography)* o numerze ISO, 2004; NF EN 14148 (30). Do oznaczania witaminy K2 naukowcy również wykorzystują metodę chromatografii cieczowej jednak brak pełnej standaryzacji tej metody dedykowanej witaminie K2 (26,30,32,38,39).

1.1.3 Transport witaminy K

Wchłanianie witaminy K z przewodu pokarmowego odbywa się w procesie solubilizacji z udziałem soli kwasów żółciowych, soku trzustkowego i kwasów tłuszczowych. Po wchłonięciu z przewodu pokarmowego witamina K jest transportowana przez chylomikrony (CM) drogą limfatyczną do krążenia obwodowego skąd trafia do wątroby, mięśni i kości (40,41).

Witamina K jest substancją lipofilną. Czynnikiem warunkującym jej przemieszczanie się do różnych tkanek i narządów są chylomikrony transportujące z pokarmu: trójglicerydy (90%), fosfolipidy (5%), cholesterol (3%) i apolipoproteiny (2%). Głównymi transporterami dla filochinonu są lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości vLDL *(very low-density lipoproteins)* (37,42), w mniejszym stopniu także trójglicerydy bogate w lipoproteiny TRL (*triglyceride-rich lipoproteins)*, lipoproteiny o niskiej gęstości LDL *(low-density lipoprotein)*, lipoproteiny o wysokiej gęstości HDL *(high-density lipoproteins)* (26,42–44). W ścianie jelita cienkiego, enterocyty włączają micele zawierające filochinon i MK-7 do chylomikronów. Transportery chylomikronów oraz apolipoproteiny apoA i apoB-48 umożliwiają im transport przez przewód chłonny

do krwi. Krążące w krwiobiegu chylomikrony pozyskują od frakcji HDL-cholesterolu, apolipoproteiny: apoC i apoE. Wskutek działania procesów enzymatycznych - lipazy lipoproteinowej LPL *(lipoprotein lipase)* chylomikrony ulegają hydrolizie i przekształcają się w chylomikrony resztkowe CR *(remnant)* pozbawione apoA i apoC. Chylomikrony resztkowe (CR) grupują się w hepatocytach skąd pobierane są przez inne tkanki. Chylomikrony resztkowe znajdujące się w wątrobie wiążą się z lipoproteinami o niskiej gęstości przy udziale receptora LDLR *(low density lipoprotein receptor)* oraz z białkiem LRP *(low density lipoprotein receptor-related protein)* związanym z tymi lipoproteinami. Część filochinonu pochodzącego z wątroby łączy się z lipoproteinami vLDL i przechodzi z powrotem do krwiobiegu oraz do tkanek pozawątrobowych. Lipoproteiny vLDL łączą się z transporterami apoC i apoE i przekształcają się w lipoproteiny LDL pozbywając się jednocześnie trójglicerydów oraz lipoprotein o pośredniej gęstości IDL *(intermediate density lipoproteins)*. Zarówno chylomikrony resztkow (CR), jak i lipoproteiny LDL mają swój udział w transporcie witaminy K1 do osteoblastów w tkance kostnej (18,45).

Determinantem utrzymania odpowiedniego poziomu witaminy K w osoczu krwi jest osobnicza zmienność genetyczna polimorfizmu apoE. Chylomikrony i chylomikrony resztkowe zawierają apolipoproteiny w tym apoE. Krążące w osoczu krwi izoformy apoE (E2, E3, E4) są zależne od wiązania filochinonu przez receptory wątrobowe. Wyższe stężenia witaminy K1 występują u populacji z genotypem E2, umiarkowane z E3, zaś najniższe u ludzi z genotypem E4 (46,47).

Zakres występowania alleli w populacjach wynosi 60–70% apoE3, 15–20% dla apoE4 i 5–10% dla apoE2 (45). Istnieją doniesienia, że genotyp apoE może wpływać na transport witaminy K do tkanek obwodowych. Pilkey i wsp. w badanej populacji chorych dializowanych wykazali, iż pacjenci charakteryzowali się niskim, ale suboptymalnym poziomem filochinonu w osoczu krwi. Jednocześnie pacjenci posiadający allel apoE4 mieli wyraźnie wyższy wskaźnik niekarboksylowanej formy osteokalcyny ucOC *(uncarboxylated osteocalcin)*, co dowodzi, iż nosiciele allelu apoE4 mogą mieć zmniejszoną dystrybucję tkankową witaminy K wskutek hamowania karboksylacji osteokalcyny (OC) (48). Wydaje się, że genetyka jest obszarem badań umożliwiającym szersze wyjaśnienie indywidualnych zależności polimorfizmów genetycznych z faktycznym statusem witaminy K w organizmie.

1.1.4 Kumulacja tkankowa i biodostępność witaminy K1, K2

Głównym organem kumulującym zasoby witaminy K1 i K2 jest wątroba. Stężenie obu form witaminy K w wątrobie określa się na 90% (38). Należy podkreślić, że okres półtrwania witaminy K1 jest krótki, trwa ok. 8 godzin, co nasuwa przypuszczenie, że podaż filochinonu w diecie powinna być systematyczna celem uniknięcia niedoborów tej formy witaminy (26). Stała podaż K1 w diecie i koncentracja w wątrobie jest niezbędna do karboksylacji czynników krzepnięcia (37). Ok. 60-70% filochinonu jest wydalana z organizmu z żółcią w kale oraz z moczem zaś rezerwa witaminy K2 w wątrobie jest stosunkowo niska i są to głównie długołańcuchowe MK-n (45). W przeciwieństwie do filochinonu, MK-n, zwłaszcza o dłuższych łańcuchach fitynowych (MK7 do MK10) wykazują dłuższy okres półtrwania i są dostępne w tkankach pozawątrobowych: naczyniach krwionośnych i kościach (37). MK-9 charakteryzuje się długim okresem półtrwania, jednak ze względu na większą lipofilność nie jest dobrze wchłaniany (37). Badania dowodzą, iż zwiększona podaż w diecie MK-4 nie wpływa na wyższe stężenie menachinonu-4 w surowicy krwi w przeciwieństwie do MK-7, który jest dobrze wchłaniany i wykazuje wyższy stopień stężenia w osoczu krwi (49). Poposiłkowe stężenie MK-7 w surowicy jest 10-krotnie wyższe od filochinonu i ma dłuższy okres półtrwania do 56 godzin zaś filochinon tylko 7.5 godziny (26). Rozmieszczenie tkankowe witaminy K1 i K2 u ssaków nie zostało dobrze zbadane i opisane w literaturze naukowej. Alrajabi i wsp. w badaniu na szczurach sprawdzili rozmieszczenie K2 MK-4 w tkankach tych ssaków wskazując na kumulację tego menachinonu w jądrach, mózgu i tłuszczu trzewnym (50).

U człowieka witamina K1 poza wątrobą jest też obecna w trzustce i sercu natomiast niewielkie ilości filochinonu występują w mózgu, nerkach, płucach oraz tkance kostnej. Z kolei zasoby witaminy K2 znajdują się we wszystkich wspomnianych narządach natomiast menachinon MK-7 zmagazynowany jest szczególnie w wątrobie, sercu i trzustce (18).

1.1.5 Funkcja witaminy K

Oba witamery K1 i K2 modyfikują stabilność koagulacyjną, są więc niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. Oprócz zaangażowania w proces homeostazy koagulacyjnej obie formy witaminy K włączają się w procesy

przemiany wapniowej oddziałując na elastyczność naczyń wieńcowych i oddziałują na tkankę kostną (6–8). Witamina K wykazuje właściwości przeciwkrwotoczne, przeciwbólowe, przeciwgrzybiczne, przeciwzapalne i antybakteryjne (51).

1.1.6 Udział witaminy K w aktywacji czynników krzepnięcia krwi

Powszechnie znaną funkcją witaminy K jest aktywacja czynników krzepnięcia: II, VII, IX i X. Witamina K jest kofaktorem dla enzymu γ-glutamylo-karboksylazy (GGCX) odpowiedzialnego za modyfikację białek zależnych od witaminy K (VKDP) poprzez konwersję kwasu glutaminowego (Glu) do reszt kwasu karboksyglutaminowego (Gla) wiążącego wapń (52).

Tabela 3. Osoczowe czynniki krzepnięcia krwi, w które zaangażowana jest witamina K. Źródło: opracowanie własne na podstawie (53).

Czynnik	Rola w krzepnięciu	Synonim
I	Prekursor fibryny	Fibrynogen
II*	**Proenzym**	**Protrombina**
III	Kofaktor	Czynnik tkankowy
IV	Kofaktor	Jony Ca^{2+}
V	Proenzym	Proakceleryna, czynnik chwiejny
VII*	**Kofaktor**	**Prokonwertyna, czynnik stały**
VIII	Proenzym	Czynnik przeciwhemofilowy A globulina antyhemofilowa
IX*	**Proenzym**	**Czynnik przeciwhemofilowy B**
X*	**Proenzym**	**Czynnik Stuarta**
XI	Proenzym	Czynnik przeciwhemofilowy C Czynnik Rosenthala
XII	Proenzym	Czynnik Hagemana
XIII	Proenzym	Czynnik stabilizujący fibrynę
Prekalikreina	Proenzym	Czynnik Fletchera
Wielocząsteczkowy kininogen	Kofaktor	Czynnik Fitzgeralda

* czynniki zależne od witaminy K

Wątroba syntetyzuje białka koagulacyjne w tym białko „S", które do aktywacji wymaga udziału witaminy K. W przypadku niedoboru witaminy K, białko „S" pozostaje nieaktywne z powodu braku lub niewystarczającej γ-karboksylacji reszt kwasu glutaminowego (54).

Niekarboksylowane czynniki krzepnięcia krwi indukowane niedoborem witaminy K (VKD), *(vitamin K deficiency)*, białka PIVKA, *(proteini induced by vitamine K absence)* są markerami w przewidywaniu objawów subklinicznych, a ich nieprawidłowo wysokie miano wskazuje na dysfunkcję układu krzepnięcia (55). Przewlekły niedobór białka „S" występuje u chorych zażywających leki przeciwkrzepliwe będące antagonistami witaminy K (VKA), *(vitamin K antagonists)*. Leki przeciwkrzepliwe inaktywują białko „S" wywołując efekt „awitaminozy-K" (56). Szersze omówienie tego zagadnienia znajduje się w podrozdziale pt.: „Niedobór witaminy K w terapii antykoagulacyjnej".

1.1.7 Rola witaminy K w aktywacji białek pozawątrobowych

Oprócz białek syntetyzowanych przez wątrobę i biorących udział w utrzymaniu hemostazy, wyróżnia się białka pozawątrobowe, których synteza (przy współudziale witaminy K) odbywa się w innych tkankach w organizmie człowieka (57). Białka pozawątrobowe, przy współudziale witaminy K, biorą udział w utrzymaniu homeostazy w wielu tkankach w organizmie człowieka (58). W przypadku niedoboru witaminy K białka te krążą w ustroju, ale nie są w pełni zdolne do spełnienia swej roli i dotarcia do poszczególnych tkanek i miejsc, które opisano w tabeli 4 (58,59).

Do tej pory u ludzi zidentyfikowano 17 białek zależnych od witaminy K (VKDP), syntetyzowanych w wątrobie i pozawątrobowych (58). Przykłady pozawątrobowych białek i ich rolę w organizmie człowieka prezentuje tabela 4.

Tabela 4. Białka pozawątrobowe zależne od witaminy K. Źródło: opracowanie własne na podstawie (58,59).

Czynnik	Rola
osteokalcyna *(OC, osteocalcin)*	Ujemny regulator tworzenia kości, regulator tempa dojrzewania mineralizacji kości, mechaniczny stabilizator macierzy kostnej, regulator tolerancji glukozy i wrażliwości na insulinę
białko Gla macierzy *(MGP, matrix Gla protein)*	Inhibitor zwapnienia tkanek miękkich, modulator angiogenezy i onkogenezy
specyficzne białko zatrzymania wzrostu Gas6 *(growth arrest-specific protein-6)*	Przekazywanie sygnału, regulator proliferacji, migracji, różnicowania, adhezji i apoptozy, działanie przeciwzapalne, aktywacja płytek krwi, stabilizacja skrzepliny
GRP *(Gla-Rich Protein)*	Inhibitor zwapnienia tkanek miękkich, hamuje tworzenie zwapnienia naczyń, działa przeciwzapalnie
POSTN – periostyna *(Periostin)*	Regulator interakcji komórka-macierz, procesy adhezji, proliferacji i różnicowania, przebudowa tkanki i gojenie ran, angiogeneza

Warto nadmienić, że większe powinowactwo do aktywacji białek pozawątrobowych wykazuje witamina K2 dlatego przyjmuje się, że rola tej formy witaminy jest bardziej tkankowa natomiast witaminie K1 przypisuje się większe znaczenie w utrzymaniu hemostazy krwi (57–59).

Główną funkcją prewencyjną pozawątrobowych białek VKDP jest utrzymanie homeostazy w tkance kostnej zaś w układzie sercowo-naczyniowym zapobieganie zwapnieniom naczyniowym. Niedobór witaminy K2 powoduje niewystarczającą γ-karboksylację białek pozawątrobowych i uniemożliwia proteinom dotarcie do wielu tkanek w ustroju człowieka. Niewystarczająca ilość ukarboksylowannych białek VKDP wiąże się z wieloma stanami patologicznymi, wśród których można wyróżnić choroby sercowo-naczyniowe, osteoporozę czy nowotwory (58).

1.1.8 Zapotrzebowanie na witaminę K i zalecenia spożycia

Powszechnie uważa się, że zapotrzebowanie na witaminę K z diety wynosi 1 μg/kg masy ciała dla wszystkich grup wiekowych poza okresem noworodkowym i niemowlęcym, kiedy dziecko nie ma jeszcze rozszerzanej diety o produkty

uzupełniające mleko matki. Jest to jednak zapotrzebowanie odnoszące się do układu krzepnięcia, a więc związane z witaminą K1 i wydaje się być niewystarczające w odniesieniu do zapotrzebowania tkankowego (59–61). Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności EFSA przeprowadził konsultacje z naukowcami i społecznością zainteresowaną ustaleniem rekomendacji spożycia witaminy K w diecie dla populacji ogólnej. Pisemne, korespondencyjne konsultacje trwały od 13 stycznia do 24 lutego 2017, podczas których zbierano opracowania naukowe, opinie i doniesienia z instytucji badawczych z całego świata, celem ich weryfikacji i ponownego rozpatrzenia oraz ustalenia norm spożycia dla tej witaminy. Podsumowanie i obszerny raport został opublikowany 5 kwietnia 2017 roku w Dzienniku EFSA (10). Na podstawie wniosków EFSA zaktualizował rekomendacje wystarczającego spożycia (AI) *adequate intake* witaminy K1 w diecie dla zdrowej populacji dorosłej ≥ 18 lat dla obu płci w ilości 75 µg/d. Ponadto EFSA podaje wartość referencyjnych poziomów spożycia (DRV) *daily recommended value* na poziomie 180 µg/d witaminy K2 MK-7 uznając tę dawkę za bezpieczną i zalecaną w Europie (10).

Kolejna instytucja europejska i również mieszcząca się we Włoszech, tj. Włoskie Towarzystwo Żywienia Człowieka *(Italian Society of Human Nutrition)* zaleca spożycie witaminy K1 na poziomie wystarczającego spożycia (AI) w ilości 140 µg/d poniżej 60 roku życia i 170 µg/d powyżej 60 roku życia (62).

Z kolei amerykańskie dane z 2001 roku wydane przez Instytut Medyczny w Waszyngtonie *(Institute of Medicine US)* podają normy wystarczającego spożycia (AI) spożycia filochinonu dla populacji ogólnej od 19 roku życia 120 µg/d dla mężczyzn i 90 µg/d kobiet i nie podają rekomendacji spożycia dla witaminy K2 (63). Do tej pory nie ukazały się inne, zaktualizowane rekomendacje wystarczającego spożycia (AI) dla witaminy K1 wydane przez tę instytucję.

Polskie normy, ustanowione przez Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie nie uległy zmianie od 2008 roku i wynoszą dla populacji dorosłej dla mężczyzn ≥ 19 lat 65 µg/d i dla kobiet ≥ 19 lat 55 µg/d dla witaminy K1 i jako wystarczające spożycie (AI) dla tej formy witaminy. Instytut nie podaje rekomendacji spożycia dla witaminy K2 (64). Zbiorcze zestawienie dziennych norm spożycia witaminy K1, K2 według różnych instytucji przedstawia Tabela 5.

Pomimo jasno określonych norm spożycia dla witaminy K1 należy podkreślić,

że zapotrzebowanie na tę substancję jest zależne od wielu czynników, np.: wiek, płeć, choroby przewlekłe, terapie i interakcje lekowe (VKA), diety o małej zawartości witaminy K oraz stosowanie używek (64).

Niniejsza praca opiera się o najnowsze, europejskie rekomendacje z 2017 roku pochodzące z EFSA (10).

Tabela 5. Dzienne normy spożycia witaminy K1, K2 według różnych instytucji. Źródło: opracowanie własne.

	EFSA[1]	Institute of Medicine (US)	Italian Society of Human Nutrition	IŻiŻ[2]
K1	M, K: ≥18 r. ż.: 75µg (AI)[3]	M ≥19 r. ż.: 120µg (AI)[3], K ≥19 r. ż.: 90µg (AI)[3]	M, K ≤60 r. ż.: 140µg (AI)[3], M, K ≥ 60 r. ż.: 170µg (AI)[3]	M ≥19 r. ż.: 65µg (AI)[3], K ≥19 r. ż.: 55µg (AI)[3]
K2	-	-	-	-
K2 MK-7	M, K: ≥18 r.ż./180µg (DRV)[4]	-	-	-

[1] Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności
[2] Instytut Żywności I Żywienia w Warszawie
[3] AI: wystarczające spożycie *(adequate intake)*
[4] DRV: wartość referencyjnych poziomów spożycia *(daily recommended value)*

1.1.9 Niedobór witaminy K

Niedobór witaminy K1 u dorosłej populacji występuje rzadko i jest zwykle związany ze zwiększeniem skłonności do krwawień, spowodowanym utratą prawidłowej czynności wątroby. Na skutek upośledzonej γ-karboksylacji spowodowanej niedoborem witaminy K1 nie dochodzi do aktywacji (wspomnianych wcześniej w pracy) czynników krzepnięcia krwi (65).

Deficyt witaminy K1 i K2 wątrobowy i pozawątrobowy może się pojawiać w przebiegu różnych stanów, jak: przewlekła antybiotykoterapia (66), zaawansowany wiek (67), niski wskaźnik estrogenów u kobiet (68), terapia lekami przeciwkrzepliwymi (VKA) (67). Ponadto niektóre choroby mogą być związane z niedoborem witaminy K1 i K2, np. zespół złego wchłaniania, cholestaza, mukowiscydoza (41,69).

Niedobór witaminy K można rozpatrywać stosując różne metody diagnostyczne, do których zalicza się:

- techniki obrazowe (ocena stopnia zaawansowania zwapnień naczyniowych)
- diagnostyka laboratoryjna (osocze krwi, mocz).

1.1.10 Badania obrazowe oceny zwapnień ściany naczynia

Diagnostykę oceny zwapnień ściany naczynia można wykonać stosując technikę rentgenowską, w efekcie której powstają zdjęcia przeglądowe, warstwowe, fluoroskopia. W ostatnich latach postęp technologii obrazowej pozwala na zastosowanie nowoczesnych tomografów wielorzędowych o wysokiej rozdzielczości przestrzennej, które umożliwiają wykonanie bardziej dokładnej diagnostyki prowadzącej do oszacowania i oceny stopnia uwapnienia ścian tętnic naczyniowych. Jest to zespół badań pozwalających na ocenę ściany naczyniowej w czasie rzeczywistym i wizualizację stanu faktycznego, tj. w czasie przeprowadzenia badania. Metodę obrazową z zastosowaniem tomografii komputerowej można powtarzać w pewnych odstępach czasowych, co umożliwia obserwację postępu zmian naczyniowych w czasie stosowanej terapii leczniczej (70,71).

Jedną z technik obrazowych jest wielorzędowa tomografia komputerowa MDCT (*multi-row-detector computed tomography*), która pozwala na badanie anatomiczne serca, ale pozwala również na ocenę stopnia uwapnienia naczyń wieńcowych (*calcium scoring*) i w pośredni sposób na oszacowanie stopnia zaawansowania procesu miażdżycowego (72). Tomografia komputerowa pozwala również na ocenę stopnia zwężenia naczyń obwodowych metodą obrazową i jest wykonywana dwoma metodami: z użyciem środka kontrastowego (angio-CT), ukazująca uwapnione i nieuwapnione zmiany wewnątrz naczynia lub metoda bez użycia kontrastu, która przy pomocy małej dawki promieniowania ukazuje zmiany naczyniowe wyrażone wskaźnikiem uwapnienia tętnic wieńcowych CACS (*coronary artery calcyfication score*) (73,74).

W przypadku oceny mineralizacji kości wykorzystuje się badania: densytometryczne (ultradźwiękowe, radiologiczne), badania radiograficzne, tomografię komputerową i tomografię rezonansu magnetycznego (72).

1.1.11 Diagnostyka laboratoryjna w ocenie niedoboru witaminy K

Diagnostyka laboratoryjna jest także pomocna w kwestii oceny poziomu witaminy K. Powszechnie znaną metodą oceny niedoboru witaminy K jest oznaczenie czasu protrombinowego PT *(prothrombin ratio)*, czyli czasu krzepnięcia krwi. Wynik podawany jest zwykle w postaci Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego INR *(International Normalized Ratio).* INR oblicza się ze wzoru:

$$INR = \left(\frac{PT_{badany}}{PT_{kontrolny}} \right)^{ISI}$$

gdzie:
PT - czas protrombinowy (badany i kontrolny)
ISI - międzynarodowy wskaźnik czułości badanej tromboplastyny
Wartości prawidłowe:
- u osób zdrowych: 0.9-1.3
- u osób leczonych antagonistami VKA: 2-4 (INR zależny od sposobu leczenia)

Powyższa metoda jest niewystarczająca do oceny niedoborów tkankowych witaminy K i służy głównie do oceny zewnątrzpochodnej drogi aktywacji trombiny (75).

Badania poziomu witaminy K1 w osoczu są rzadko wykonywane ponieważ mogą być niemiarodajne z uwagi na krótki okres półtrwania filochinonu w osoczu krwi (26). Kolejnym badaniem laboratoryjnym są pomiary protein indukowanych niedoborem witaminy K, niespełniające swojej funkcji biologicznej PIVKA. Niekarboksylowana protrombina jest wykorzystywana także jako parametr weryfikacji w leczeniu przeciwzakrzepowym lekami VKA oraz jako marker tkankowy niedoboru witaminy K (76). Duże uznanie w diagnostyce niedoborów tkankowych witaminy K posiada badanie niekarboksylowanego białka Gla macierzy ucMGP *(uncarboxylated matrix Gla protein).* Badanie to jest wykonywane poprzez powszechnie stosowany test immunoenzymatyczny ELISA *(enzyme-linked immunosorbent assai)* (77).

Niedobór witaminy K można także określić przy użyciu dzienniczka spożycia żywności, który pozwala na dokładną ocenę wartościową spożycia obu witamin K, a następnie umożliwia odnieść wyniki do ustanowionej urzędowo normy spożycia (10). Warunkiem prawidłowo przeprowadzonego badania jest obecność dietetyka, który

pomoże oszacować wielkość spożytej porcji przez respondenta. Częstą praktyką stosowaną przez dietetyków jest przedstawianie respondentowi albumu fotografii i potraw. Wizualizacja ta daje możliwość doprecyzowania wielkości porcji i produktów spożywczych użytych w potrawie. Z kolei badanie ankietowe zrealizowane przez samego badanego może budzić obawy co do zgodności z rzeczywistym spożyciem produktów w diecie (78).

Szerokie możliwości diagnostyki niedoborów witaminy K umożliwiają zaplanowanie różnych opcji terapeutycznych w zależności od zaawansowania zmian chorobowych pacjenta.

1.1.12 Związek witaminy K2 z inhibitorami zwapnień

Witamina K (szczególnie forma K2) pełni kluczową rolę w syntezie dwóch białek biorących udział w metabolizmie wapnia. Są to: białko Gla macierzy (MGP) i osteokalcyna (OC). Białka te należą do grupy protein zawierających specyficzny kwas γ-karboksyglutaminowy (Gla).

MGP jest ważnym regulatorem zwapnień naczyniowych. Ponadto wpływa dodatnio na tkankę chrzęstną zaś rola osteokalcynyny jest związana głównie z tkanką kostną (79,80). Witamina K2 w wyniku karboksylacji biała MGP wiąże nadmiar jonów wapnia blokując w ten sposób odkładanie się tego minerału w naczyniach krwionośnych. W sytuacji niedoboru witaminy K2 krążące białka osadzają się wewnątrz naczynia powodując stany patologiczne, jak: odkładanie się blaszek miażdżycowych, zwapnienia i brak elastyczności naczyń krwionośnych (80).

W przypadku osteokalcyny aktywacja tego białka jest możliwa dzięki witaminie K, jednak trzeba nadmienić, że współudział w utrzymaniu prawidłowej roli jaką pełni to białko w tkance kostnej odgrywa także aktywna postać witaminy D, kalcytriol (1,25-dihydroksycholekalcyferol, $1,25(OH)_2D_3$) (59).

W dalszej części niniejsza praca koncentruje się bardziej szczegółowo na wyjaśnieniu znaczenia i wpływu białka MGP na zdrowie naczyń oraz białka OC w kościotworzeniu.

1.1.13 Białko Gla macierzy (MGP)

Białko Gla macierzy zostało wyizolowane z macierzy kostnej bydlęcej i opisane po raz pierwszy przez Prica i wsp. w 1983 roku. Masa cząsteczkowa tej proteiny wynosi ok. 10.6 kD i zawiera pięć aminokwasów Gla (81). Obecność białka MGP stwierdzono w takich tkankach, jak: płuca, serce, nerki, tętnice, chrząstki i zwapnione blaszki miażdżycowe (82). Badania na myszach wykonane przez Luo i wsp. wykazały, że zwierzęta pozbawione MGP giną w ciągu kilku dni ponadto badacze scharakteryzowali to białko jako silny inhibitor zwapnień tętnic i chrząstki (83).

MGP jest syntetyzowany w różnych komórkach, w tym: chondrocytach, komórkach mięśni gładkich i w środkowej błonie komórkowej tętnic (84,85).

Jako że MGP jest silnie zależne od witaminy K2, jej miejscowy niedobór w ścianie naczynia może prowadzić do niefunkcjonalnej formy niekarboksylowanego białka ucMGP, a tym samym zwiększać odkładanie się wapnia i fosforu w ścianie naczynia. Badania dowodzą, że wysokie miejscowe stężenie wapnia i fosforu lub wytrącone sole wapniowo-fosforanowe silnie indukują syntezę MGP, prawdopodobnie w celu ograniczenia odkładania się wapnia, a w konsekwencji uszkodzenia tkanek (85). Można zatem przypuszczać, że brak wystarczającej ilości K2 w tkance czyni MGP nieaktywnym. Istnieją doniesienia, że pacjenci z miażdżycą tętnic charakteryzują się stosunkowo wysokim stężeniem krążącej, nieaktywnej formy ucMGP (86). Tylko karboksylowane cząsteczki białka MGP (przy udziale K2) wiążą jony wapnia i fosforu, co skutecznie ogranicza odkładanie się tych makroelementów w ścianie naczynia (87).

Niekarboksylowane białko MGP, ucMGP jest uznane jako dobry marker zwapnień naczyniowych, którego małe stężenie w surowicy krwi może mieć związek z gromadzeniem się nieskarboksylowanych cząsteczek MGP w ścianach tętnic powodując ich zwapnienia (77,88).

Oprócz wiązania wapnia, białko MGP wykazuje aktywność w procesie fosforylacji, polegające na przemieszczaniu MGP do środowiska pozakomórkowego (89). Również w tym procesie aktywny udział wykazuje witamina K2. Niefosforylowane, niekarboksylowane białko Gla macierzy (dp-ucMGP), *(plasma dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla-Protein)* odzwierciedla status witaminy K. Wartość referencyjna dp-ucMGP wynosi 50–700 pmol/L (60). Wyższy wskaźnik dp-

ucMGP oznacza niższy poziom witaminy K (90).

Obniżony poziom witaminy K2 ma związek z niekarboksylowanym białkiem MGP, co może skutkować miażdżycą tętnic i pośrednio przyczyniać się do upośledzenia czynności nerek oraz doprowadzać do chorób sercowo-naczyniowych CVD (91). Stwarza to zagrożenie życiu chorych ze schyłkową niewydolnością nerek ESRD *(end stage renal disease),* przy czym niektórzy z nich to potencjalni biorcy nerki (3).

1.1.14 Osteokalcyna (OC)

Osteokalcyna (OC) jest białkiem syntetyzowanym przez komórki kościotwórcze osteoblasty oraz odontoblasty i hipertroficzne chondrocyty. Karboksylowana forma osteokalcyny (cOC), *(carboxylated osteocalcin)* potrzebuje udziału witaminy K2 w przebudowie tkanki kostnej (remodeling kości), a jej głównym zadaniem jest synteza i włączenie jonów wapnia (Ca^{+}) do kryształów hydroksyapatytu w macierzy kostnej (92,93). Niski poziom spożycia witaminy K2 jest skorelowany z wysokim oznaczeniem niekarboksylowanej osteokalcyny (ucOC), *(uncarboxylated osteocalcin)* (7). Wartość referencyjna (ucOC) wynosi 2-4 ng/mL zaś (cOC) wynosi 5-9 ng/mL (60). Witamina K2 pełni rolę kofaktora w procesie karboksylacji osteokalcyny zatem wysoki poziom (ucOC) w surowicy krwi uznaje się za funkcjonalny parametr niedoboru tej witaminy (59,94). Jednakże niektórzy badacze są zdania, że dobrym markerem zasobów witaminy K2 w tkance kostnej może być oznaczenie wszystkich trzech parametrów, tj.: poziomu witaminy K, (ucOc) i (cOC). Postuluje się, że stosunek (ucOc) do (cOC) jest najbardziej czułym markerem niedoboru witaminy K (88). Rola witaminy K wychodzi poza ramy układu krzepnięcia bowiem coraz więcej pojawia się doniesień o znaczeniu formy witaminy K2 w prewencji utraty masy kostnej i jej związku z osteokalcyną, która jest uważana za wskaźnik niedoboru witaminy K2 (95).

Istnieją badania sugerujące iż odpowiednie dawki K2 MK-4 zapobiegają złamaniom oraz zwiększają parametr (ucOC), ale rola witaminy K2 nie jest w pełni poznana dlatego naukowcy są zgodni iż potrzebne są dalsze badania nad włączeniem witaminy K2 do leczenia w sytuacji utraty masy kostnej (96).

Niedobór witaminy K, a zwłaszcza formy K2 może wpływać na kruchość kości. Lee i wsp. w swoim niedawnym badaniu dowiedli, iż osteopenia i osteoporoza

występująca u chorych jeszcze przed przeszczepieniem nerki, jest niezależnym czynnikiem ryzyka złamań w tej grupie pacjentów (97).

1.2. Biorcy przeszczepów nerki – związek z witaminą K

Przeszczepienie nerki jest najlepszą metodą terapii chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD), (*end stage renal disease*). Biorcy przeszczepu są znacznie mniej narażenia na śmiertelność w porównaniu z pacjentami pozostającymi na terapii nerkozastępczej i dializoterapii (98).

Pacjenci po przeszczepieniu nerki znajdują się w grupie ryzyka powikłań ze strony różnych układów i narządów. Zawały serca, udary mózgu, niewydolność krążenia należą do najczęstszych, najgroźniejszych powikłań i mogą prowadzić do śmierci (99). Pacjentom oczekującym na przeszczep często towarzyszą liczne schorzenia związane z przewlekłą chorobą nerek, dializoterapią, zaburzeniami metabolicznymi. Wiele nieprawidłowości metabolicznych nie kończy się wraz z pomyślnym przeszczepieniem nerki, bowiem farmakoterapia potransplantacyjna (przeciwodrzutowa) może przyczynić się do zaostrzenia wielu istniejących już procesów chorobowych oraz doprowadzić do wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego, zaburzeń mineralizacji kostnej, zaburzeń metabolicznych, infekcji i nowotworów (100,101).

W ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost badań nad udziałem witaminy K w hamowaniu postępujących procesów degeneracyjnych w obrębie układu naczyniowego i kostnego. Rola witaminy K2 jest w tej kwestii znacząca, co potwierdzają liczne doniesienia i badania naukowe (87,102–110).

1.2.1 Związek witaminy K z powikłaniami sercowo-naczyniowymi

Choroby sercowo-naczyniowe CVD *(cardiovascular diseases)* są najczęstszą przyczyną zgonów u chorych po przeszczepieniu nerki (111). Śmiertelność biorcy przeszczepu z powodu powikłań spowodowanych miażdżycą oraz chorobą niedokrwienną serca (ChNS) przewyższa kilkakrotnie ryzyko zgonów w porównaniu do populacji ogólnej. Istnieje wiele czynników promujących chorobę wieńcową. Są to między innymi: hiperlipidemia, cukrzyca, otyłość, nadciśnienie, hiperhomocysteinemia (112). Procesy te obciążają układ krążenia, powodują utratę elastyczności naczyń wieńcowych rozwijając zmiany naczyniowe w postaci miażdżycy. Nieleczona kalcyfikacja naczyń jest procesem czynnym, postępującym i prowadzącym do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (113), które są najczęstszą przyczyną zgonów pacjentów z przewlekłą chorobą nerek CKD *(chronic kidney disease)* (114).

U ludzi witamina K pełni rolę koenzymu γ-karboksylazy glutaminianu i wspomaga przemianę reszt kwasu glutaminowego (Glu)- białka zależnego od witaminy K w reszty kwasu γ-glutaminowego (Gla), które wiążą jony wapnia (115). Przebieg tej przemiany zachodzi w wątrobie i jest możliwy dzięki cyklowi witaminy K oraz zaangażowaniu enzymów: γ-karboksylazy i reduktazy 2,3-epoksydowej, która jest wrażliwa na hamujący wpływ działania antykoagulantów VKA (warfaryna, acenocumarol). Proces ten kończy zredukowana postać witaminy K (116). Cały cykl wytwarza epoksydową formę witaminy K, a tym samym „regeneruje" witaminę K (7). Karboksylacja białek Gla macierzy (m. in. OC, MGP, Gas6) jest możliwa w przypadku odpowiednich zasobów obu form witaminy K, jednak działalność witaminy K1 ogranicza się do białek związanych z funkcją krzepnięcia, zaś witamina K2 jest zorientowana bardziej na tkanki naczyniowe i kostne (7).

Ostatnio dużo mówi się o tzw. „osi kostno-naczyniowej". To pojęcie odnosi się do szeregu podobnych do siebie przemian i kombinacji, jakie zachodzą zarówno w naczyniach i w kościach (117). Dwukierunkowość tych działań dotyczy tych samych białek, ale działających w innych obszarach. Są to takie białka, jak: białko Gla macierzy, osteokalcyna, białka morfogenetyczne kości BMP (*bone morphogenic protein)*, osteopontyna, osteonektyna. Białka te są typowe dla tkanki kostnej, ale są także obecne w zwapnionych ścianach naczyń. Ten fakt nasuwa stwierdzenie, że zwapnienie naczyniowe przypomina uwapnienie kości (102). W patogenezie zwapnień naczyń

podkreśla się także funkcje aktywatorów i inhibitorów mineralizacji kości, takich jak: witamina K, D, PTH, fosfor, fetuina-A, MGP (118). Czynnik wzrostu fibroblastów-23 (FGF-23) jest także powiązany ze zwapnieniem naczyń. Jego rolą jest regulacja gospodarki wapniowo-fosforanowej przy współudziale innych czynników, jak witamina D i witamina K, przy czym ta ostatnia uczestniczy w tym procesie tylko pośrednio z uwagi na większe powinowactwo witaminy K do białek biorących udział w gospodarce wapniowej. Niemniej jednak czynnik FGF-23 wydaje się być istotny w chorobach sercowo-naczyniowych u chorych po KTx bowiem jak donoszą badania Wolfa i wsp., wysoki poziom FGF-23 jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu i utraty alloprzeszczepu u biorców przeszczepu nerki (119). Mazzaferro i wsp. donoszą o zaburzeniach metabolicznych białek związanych ze zwapnieniem naczyniowym i odkładaniem się wapnia także po przeszczepieniu nerki (120). Geleijnse i wsp. opierając się na 10-letniej obserwacji pacjentów z PChN sugeruje, iż chorym powinno się zagwarantować podaż witaminy K2 w dawce przynajmniej 45 μg/d, co przekłada się na zmniejszenie o 50% zwapnienia naczyniowego i również redukcji o 50% śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, a o 25% zmniejszenia umieralności z przyczyn ogólnych (121).

Niedoborowe spożycie witaminy K2 jest powiązane z postępującymi zmianami zwapnień naczyniowych i zgonami z powodu chorób sercowo-naczyniowych (121). Postuluje się, że dobrą praktyką diagnostyczną byłoby upowszechnienie badań stężenia witaminy K w surowicy oraz badanie marketów poziomów witaminy K2, tj. ucMGP u pacjentów z chorobami nerek (7,77,88). Odpowiednio wysokie dawki witaminy K2 mogą hamować zmiany naczyniowe przed zwapnieniem i utratą elastyczności u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi (121). Rola witaminy K2 wydaje się istotna z dwóch powodów: witamina ta posiada właściwości zabezpieczające tkanki przed nadmierną kalcyfikacją oraz pozwala hamować zmiany naczyniowe przed dalszą degradacją. Zainteresowanie witaminą K wzrosło w ciągu ostatnich dwóch dekad, jednak pozostaje wiele niejasności w tej dziedzinie, zatem potrzebne są badania kliniczne dające odpowiedź w kwestii roli obu form witaminy K i ich wpływu na choroby sercowo-naczyniowe.

1.2.2 Witamina K, a zaburzenia mineralizacji kości

Zaburzenia mineralizacji kości u pacjentów po przeszczepieniu nerki występują czterokrotnie częściej niż w populacji ogólnej (122,123) i jest to wypadkowa dwóch patologicznych procesów wywołanych przewlekłą chorobą nerek i zaburzeniem mineralnym i kości CKD-MBD *(chronic kidney disease mineral and bone disorder),* występującymi wraz z końcowym procesem niewydolności nerek z towarzyszącą utratą masy kostnej wywołaną terapią steroidową i nadczynnością przytarczyc utrzymującą się po przeszczepieniu nerki (124). Po udanym przeszczepieniu nerki współczynnik ryzyka złamań wynosi rocznie ok. 2% (122). Szacuje się, że w ciągu pierwszych pięciu lat po przeszczepieniu u 22.5% biorców nerki wystąpi złamanie, co przewyższa 4-krotnie przypadki złamań u populacji ogólnej (125). Niedawne doniesienia Bouquegneau i wsp. pokazują, że pacjenci po KTx leczeni immunosupresyjnie doświadczają utraty masy kostnej na poziomie 0.1% - 5.7% w odcinku lędźwiowym w okresie roku po przeszczepieniu nerki (126).

Witamina K2 jest kofaktorem karboksylacji osteokalcyny (OC), białka aktywnie uczestniczącego w przebudowie kostnej (5,105). O niezmiernie ważnej roli jaką pełni witamina K2 w aktywacji OC świadczy stwierdzony wzrost ryzyka złamań kości w sytuacji niedoboru tej witaminy (7,8). Rolą witaminy K jest stwarzanie warunków dla czynników zaangażowanych w mineralizację kostną i kościotworzenie celem zachowania homeostazy w tkance kostnej. Głównym czynnikiem biorącym udział w mineralizacji kostnej jest osteokalcyna, która jest uważana za marker tworzenia się komórek kostnych (obrotu kostnego) (127). Białko to zawiera trzy reszty kwasu glutaminowego, które podlegają γ-karboksylacji przy współudziale zależnej od witaminy K γ- glutamylotransferazy (GGT), *(γ-glutamyltransferase).* Stopień karboksylacji determinuje powinowactwo do jonów wapnia osadzonych w macierzy zewnątrzkomórkowej kości (18,43,128).

Kolejnym istotnym czynnikiem wykazującym działanie fosfaturyczne jest czynnik FGF-23, o którym wspomniano we wcześniejszym rozdziale omawiając „oś kostno-naczyniową". Intensywne wydzielanie parathormonu (PTH) pobudza wzrost wydzielania FGF-23 i uruchamia cykl patologicznych procesów związanych z ryzykiem powstania CVD i utratą masy kostnej (129). Zwiększone poziomy cyrkulacji czynnika wzrostu fibroblastów FGF-23 utrzymujące się u chorych po KTx prowadzą do

hipofosfatemii i hiperkalcemii i wiążą się z dysfunkcją alloprzeszczepu, a w przyszłości z ryzykiem zgonu (119). Udział witaminy K w kościotworzeniu jest dwojaki. Witamina K bezpośrednio uczestniczy w metabolizmie tworzenia komórek kostnych (osteoblastów) i pośrednio poprzez wpływ na γ-karbksylację białek, m.in. MGP i OC. Dodatkowo witamina K zapobiega resorpcji kości poprzez swoje działanie antykataboliczne, a mianowicie redukcję osteoklastów, różnicowanie i hamowanie apoptozy osteoblastów (130,131). Ostatnio pojawiły się doniesienia o udziale witaminy K2 jako regulatora transkrypcji markerów tkanki kostnej i związanej z nią aktywacji steroidowego i ksenobiotycznego receptora SXR *(steroid and xenobiotic receptor).* SXR jest białkiem zlokalizowanym w jądrze komórkowymi jest receptorem specyficznym dla steroli i ksenobiotyków. Aktywacja tego receptora umożliwia utrzymanie kontroli nad stymulacją organizmu w odpowiedzi na podaż szeregu substancji biologicznych (np.: kwasy żółciowe) i ksenobiotycznych w tym leków (np.: steroidy). Witamina K2 łączy się z SXR i dezaktywuje jego działanie (132). Należy przy tym uwzględnić fakt, że niemal wszyscy pacjenci po KTx przyjmują leki z grupy glikokortykosteroidów (GKS), (*glucocorticoids*) (126,133), a przyjmowanie tych leków może stwarzać zagrożenie utraty gęstości mineralnej kości BMD *(bone mineral density)* (134). Badania Farmer i wsp. dowodzą, że nawet częściowe odstawienie GKS u biorców przeszczepów nerki prowadzi do zwiększenia BMD z odpowiednim zwiększeniem OC w surowicy (134). Wielu chorych po KTx ma cukrzycę, co może promować utratę gęstości mineralnej kości (BMD) i zmniejszać ich wytrzymałość (135). Witamina K2 wykazuje osteoprotekcyjne działanie i w dużej mierze pośredniczy w aktywacji SXR, który ostatnio odgrywa nową i nieoczekiwaną rolę jako mediator homeostazy kości (132).

1.2.3 Niedobór witaminy K w terapii antykoagulacyjnej

Antagoniści witaminy K (VKA) to grupa farmaceutyków wykazująca przeciwstawne działanie do witaminy K celem spowolnienia krzepliwości krwi. Stosowanie terapii VKA jest praktykowane w wielu sytuacjach chorobowych w tym również w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) i chorych dializowanych ponieważ w tej grupie chorzy narażeni są na zwiększone ryzyko migotania przedsionków (AF), *(atrial fibrillation)* oraz ryzyko wystąpienia choroby

zakrzepowo-zatorowej (136). VKA znajdują zastosowanie w pierwotnej profilaktyce i leczeniu powikłań zakrzepowo-zatorowych w obrębie układu żylnego u chorych leczonych nefrologicznie (138,139).

VKA wykazują duże powinowactwo do witaminy K bowiem rywalizując o miejsca receptorowe w hepatocytach, antykoagulanty wywołują efekt awitaminozy (139,140). Pochodne 4-hydroksykumaryny hamują aktywność enzymatyczną kompleksu reduktazy epoksydu witaminy K (VKORC), *(vitamin K epoxide reductase complex)* powodując niedobór zredukowanej postaci witaminy K (141), która jest niezbędna do γ-karboksylacji zależnych od witaminy K czynników krzepnięcia (142). Witamina K warunkuje prawidłowe stężenie czynników krzepnięcia krwi i optymalną γ-karboksylację białek w tym białka macierzy Gla (41). VKA hamuje ten proces doprowadzając do dużej koncentracji wapnia w naczyniach krwionośnych i w ten sposób przyczynia się do ich zwapnień. Pomimo antagonistycznego działania VKA do witaminy K, są to leki szeroko stosowane z uwagi na ich znaczenie prewencyjne, znacznie przeważające nad ryzykiem wystąpienia śmierci spowodowanej na przykład udarem mózgu (143). Warfaryna znajduje zastosowanie u pacjentów jeszcze przed przeszczepieniem nerki w schyłkowej niewydolności nerek (ESRD). W przypadku tej populacji chorych leki VKA są stosowane prewencyjnie ponieważ częstość występowania udarów w ESRD jest 10 krotnie wyższa niż w przypadku populacji ogólnej. Udary są następstwem zwapnień naczyniowych i nadciśnienia tętniczego oraz stanowią zagrożenie dla pacjentów leczonych nerkozastępczo (143,144).

VKA są zatem lekami z wyboru, gdzie ryzyko krwawienia jest „mniejszym złem" niż śmierć chorego spowodowana powikłaniami sercowo-naczyniowymi (144). Istnieją jednak badania prowadzone na zwierzętach i na ludziach dostarczające informacji o negatywnych skutkach leczenia warfaryną (145). Badania na szczurach Spronk i wsp. wskazują możliwości ograniczenia negatywnych skutków terapii antykoagulacyjnej. Otóż badacze dowiedli, że wysokie dawki K2 MK-4 dodane do diety gryzoni przy jednoczesnym utrzymaniu odpowiednich dawek warfaryny zapobiegają zwapnieniu tętnic (146). Stosowanie antykoagulantów jest czynnikiem predykcyjnym złamań biodra i kości kręgosłupa (147), ale niektórzy badacze twierdzą, że suplementacja witaminą K2 może zapobiegać skutkom niedoborów witaminy K „wywołanej" terapią antykoagulacyjną (96,148).

Stosowanie VKA wymaga stałej, długotrwałej terapii i jednocześnie obserwacji chorego z uwagi na stan awitaminozy K, jaki wywołują pochodne 4-hydroksykumaryny. Długotrwałe leczenie antagonistami witaminy K może skutkować zwapnieniami naczyniowymi i złamaniami kostnymi. Jednak za mało jest dowodów popierających tę kwestię dlatego też wydaje się, że badania na populacji ludzkiej powinny być nadal prowadzone (18).

1.2.4 Znaczenie witaminy K w cukrzycy

Współchorobowość po przeszczepieniu nerki jest częstym zjawiskiem, szczególnie u chorych, którzy wykazywali szereg nieprawidłowości zdrowotnych jeszcze przed przeszczepieniem nerki (149). Współwystępowanie chorób jest determinantem przedwczesnych zgonów, niepełnosprawności i wpływa na pogorszenie jakości życia pacjentów (150,151).

Cukrzyca po przeszczepieniu nerki (PTDM), *(post-transplant diabetes mellitus)* i nowotwory są częstym problemem klinicznym u chorych po KTx (152–154). Współwystępowanie PTDM wiąże się ze rosnącą ilością wykonywanych przeszczepień, a głównym czynnikiem rozwoju tego typu cukrzycy są leki steroidowe stosowane w terapii immunosupresyjnej (152,155). Szacuje się, że zapadalność na PTDM zwiększa się wraz z upływem czasu po przeszczepieniu i wynosi 10%-20% w pierwszym roku i 25%-35% po 3 latach po transplantacji nerki (156,157).

Pomimo postępów w terapii chorych po KTx, leczenie steroidowe jest nadal jednym z głównych czynników ryzyka PTDM (158), często na skutek negatywnego wpływu glikokorykosterydów (GKS) na metabolizm węglowodanów (159,160). Diabetogenny wpływ na pacjentów po przeszczepieniu nerki ma także leczenie immunosupresyjne inhibitorami kalcyneuryny (CNI), (*calcineurin inhibitors*), powodujące zaburzenie wytwarzania insuliny i nasilenie insulinooporności (155,161). Z cukrzycą potransplantacyjną są związane głównie dwa leki: takrolimus i cyklosporyna oraz towarzyszące im mechanizmy promujące zaburzenia metaboliczne związane z glukozą (162). Farmakoterapia steroidowa u pacjentów po KTx powoduje zwiększony apetyt, który prowadzi do otyłości, insulinooporności (IR), (*insulin resistance*) i cukrzycy często już w ciągu pierwszych trzech lat po przeszczepieniu (163–166).

Właściwości prozdrowotne witaminy K związane z cukrzycą są przedmiotem badań. Rolę witaminy K2 i jej wpływu na karboksylację osteokalcyny oraz prewencyjnemu działaniu na tkankę kostną i zwapnienie naczyniowe opisano wcześniej w pracy. Niektórzy badacze wskazują na związek OC z przemianą glukozy i profilem lipidowym u chorych z cukrzycą typu drugiego (DMT2), *(type 2 diabetes mellitus)* (167). W badaniu na myszach znaleziono związek między podażą małych stężeń osteokalcy, a wpływem na wrażliwość insuliny poprzez niższe wskaźniki glukozy we krwi sugerujące, że osteokalcyna zwiększa ekspresję genów regulujących poziomem wydzielania insuliny i wpływa korzystnie przeciwdziałając cukrzycy typu 2 (168). W tym samym badaniu podaż myszom wysokich dawek osteokalcyny spowodowała w znaczny sposób spadek masy ciała i obniżenie tkanki tłuszczowej i trójglicerydów (167). Późniejsze badanie na ludziach potwierdziło te doniesienia (169) dlatego też można przypuszczać, że spożycie witaminy K2 może poprawić kontrolę glikemii i minimalizować ryzyko wystąpienia cukrzycy przy współudziale karboksylowanej osteokalcyny (167). Inne badanie Ibarrola-Jurado i wsp. u chorych z cukrzycą typu drugiego (DMT2) i (CVD) oraz 5,5-letniej obserwacji potwierdziło zależność spożycia witaminy K przy użyciu diety śródziemnomorskiej (zawierającej duże ilości warzyw bogatych w witaminę K) z ryzykiem wystąpienia cukrzycy o 51% w porównaniu z osobami, które zmniejszyły lub nie zmieniły ilości spożycia witaminy K, zatem wysnuto wniosek, że wysokie spożycie witaminy K zmniejsza ryzyko wystąpienia DMT2 (170). Jednak w innych badaniach obserwacyjnych prowadzonych przez 36 miesięcy wykazano poprawę wskaźnika insulinooporności przy suplementacji filochinonem tylko u mężczyzn i braku tej zależności w przypadku kobiet (171). Wpływ witaminy K na ryzyko cukrzycy jest niepewny. Obecność cukrzycy jest procesem złożonym, na który składa się wiele czynników (np.: dieta, wiek, rasa, BMI, choroby współistniejące, czynniki genetyczne, stosowanie używek) oraz styl życia, aktywność fizyczna (172,173).

1.2.5 Znaczenie witaminy K w nowotworach

Nowotwory są częstym powikłaniem u pacjentów po KTx i są drugą po CVD przyczyną zgonu w tej grupie chorych (174). Ryzyko zapadalności na chorobę nowotworową u pacjentów po KTx jest 3-5 razy wyższe niż u dobranej wiekowo

populacji ogólnej (175,176) i jest związane przede wszystkim z przewlekłą terapią immunosupresyjną (177). Najczęściej u pacjentów po KTx występują nowotwory *de novo*, rzadziej są nawrotem choroby nowotworowej, występującej przed przeszczepieniem nerki, a najrzadziej niezamierzoną transmisją nowotworu z narządem dawcy (178).

Pierwsze badania nad korelacją witaminy K a nowotworami koncentrowały się na prowitaminie K3, syntetycznej formie witaminy K, którą podawano pacjentom z chorobą nowotworową (179). W jednym z badań wykazano skuteczność tego modelu działania i przy podaży K3 w ilości 250 mg/kg/mc/dzień z metotreksatem 0.75 mg/kg/mc/dzień wykazano zahamowanie wzrostu komórek rakowych o 99% (180).

W kolejnych badaniach nad rolą witaminy K w leczeniu nowotworów zwrócono uwagę na zależne od witaminy K białko Gas6 *(growth arrest specific 6)* i jego znaczenie w przekazywaniu sygnałów komórkom w procesach regulacji proliferacji, migracji, różnicowania, adhezji i apoptozy (59). Białko Gas6 wykazuje podobieństwo do białka S. Oba białka mają możliwość wiązania się z wieloma receptorami białkowymi kinazy tyrozynowej, takich jak: Axl (inne oznaczenie - Ufo, Ark), Sky (inne oznaczenie - Dtk, Tyro3, Rse, Brt, Etk2, Tif) i Mer (inne oznaczenie - Eyk, Tyro12), które tworzą nową podrodzinę witamin zależnych od witaminy K (181). Uważa się, że główną funkcją Gas6 jest przekaz do Axl polegający na przeżywalności komórek w warunkach, które nie pozwalają na ich proliferację. Białko Gas6 może może być naturalnym, fizjologicznym środkiem przeciwzapalnym. Badania wykazały, że Gas6 moduluje wzrost fibroblastów zachodzący w procesie posttranslacyjnej γ-karboksylacji. Ten rozległy mechanizm jest zamknięty w schemacie wzajemnego oddziaływania, do którego kluczem jest witamina K ponieważ pośredniczy ona w aktywacji receptorów białkowych Gas6 (182).

Witaminie K2 przypisuje się także działanie hamujące wzrost komórek rakowych szczególnie w przypadku raka wątroby, a jest to rodzaj raka dość często spotykany u chorych po KTx (183).

Badania donoszą, że witamina K2 blokuje rozwój raka wątroby HCC *(hepatocelluar carcinoma)* u kobiet z marskością wątroby. Badacze wykazali, że witamina K2 dodana do komórek nowotworowych HuH7 *(human hepatoma cells)* wyhamowuje ich namnażanie i przywraca hepatocytom ich prawidłowy fenotyp *in vitro*

(184).

W innym badaniu dotyczącym ostrej białaczki szpikowej (AML), *(acute myeloid leukemia)* badacze wykazali poprawę zdrowia leczonych pacjentów o 44,4% po podaniu witaminy K2 MK-4, gdzie dawkowanie było stosunkowo wysokie i wahało się od 20-135 mg/d doustnie lub 10-50 mg/d dożylnie, przy czym większość pacjentów bo aż 83% otrzymało doustną dawkę 45 mg/d (185).

Interesujące badanie przeprowadzili Nimptsch i wsp. Przeprowadzono obserwację 24 340 tys. osób zdrowych w momencie rozpoczęcia badania w wieku 35-64 lat. Respondenci byli obserwowani przez ok. 10 lat pod kontem zapadalności na raka oraz przeprowadzono u nich analizę diety. Spożycie w diecie witaminy K2 było nieznacznie odwrotnie skorelowane z całością zachorowalności i śmiertelności na raka. Zaobserwowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej wraz ze wzrostem spożycia witaminy K2 i było to wyraźniejsze u mężczyzn (szczególnie w przypadku raka prostaty) niż u kobiet. Co ciekawe, badacze nie znaleźli związku obecności raka ze spożyciem witaminy K1, ale odkryli dodatni związek spożycia witaminy K2 w szczególności menachinonów długołańcuchowych w diecie (nabiał) i podkreślili ich związek ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania i śmierci spowodowanych nowotworami (186). W innych badaniach obserwacyjnych również przeprowadzonych na ludziach, wykazano sprzeczne wyniki dotyczące związku witaminy K ze śmiertelnością na raka (187,188) zatem zastosowanie witaminy K w leczeniu nowotworów pozostaje nierozstrzygnięte.

Badania nad właściwościami antynowotworowymi witaminy K są potrzebne i mogłyby pomóc ukierunkować przyszłe strategie terapeutyczne celem poprawy wyników leczenia.

1.2.6 Uzupełnianie niedoborów witaminy K

Niedobór witaminy K występuje w okresie noworodkowym w dziedzicznym niedoborze czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K (VKCFD), *(vitamin K–dependent clotting factor deficiency*) (189) oraz w późniejszym okresie życia z różnych przyczyn patologicznych. Najczęściej są skutki niedoborów z przyczyn chorobowych, wynikających z niewystarczającego wchłaniania witaminy K z pożywienia lub z

powodu choroby przewlekłej oraz w związku z przyjmowanymi lekami VKA (190). Witamina K1 występuje w większości spożywanej żywności i dlatego dieta dorosłej, zdrowej populacji w krajach rozwiniętych dostarcza wystarczające ilości filochinonu (191).

U chorych po KTx niedobór witaminy K jest często spotykany, a jego wyznacznikiem są wysokie poziomy dp-ucMGP w krwiobiegu (6) lub małe spożycie w diecie (9). Uzupełnianie niedoborów witaminy K wydaje się konieczne dlatego też od niedawna bada się zasadność dodatkowej podaży witaminy K jako uzupełnienie diety. Jednak należy podkreślić, że mimo obiecujących wyników, kwestia suplementacji witaminą K jest nadal nierozstrzygnięta i ten problem ciągle pozostaje w sferze badań (28,171,192–196).

Suplementy diety i preparaty multiwitaminowe zawierają w składzie przeważnie witaminę K1 i są dostępne od wielu lat. Jak opisano wcześniej jest to forma witaminy K, która charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania i jej rola sprowadza się głównie do funkcji krzepnięcia krwi (197). Dostępne są także preparaty zawierające witaminę K2: MK-4 i/lub MK-7, przy czym ten drugi wykazuje dłuższy okres półtrwania nawet o 7-8 razy i utrzymuje się ok. 3 dni w stosunku do MK-4 (28). Witamina K2 z racji szeregu funkcji pozawątrobowych ma istotniejsze znaczenie „tkankowe" głównie u chorych zmagających się z przewlekłą niewydolnością nerek. Szczególnie korzystne działanie przy zwapnieniach naczyniowych i ubytkach tkanki kostnej mają wpływ menachinony długołańcuchowe (MK-5-MK-13), które są prawie niewykrywalne u chorych dializowanych, a więc potencjalnych biorców przeszczepu nerki (28,61). Subkliniczny niedobór witaminy K (SVKD), *(subclinical vitamin K deficiency)* występuje u chorych z przewlekłymi chorobami nerek, dializowanych (201) oraz u biorców nerki (6,9). Badania pokazują, że dzienna dawka 45 µg MK-n powoduje spadek stężenia krążącej dp-ucMGP wykazując poprawę pozawątrobowego stanu witaminy K (198). Schurgers i wsp. zaobserwowali, że suplementacja 100 µg/d MK-7 zwiększa stężenie witaminy K do poziomu ok. 1.5 nM (1µg/L) i jest górną granicą normalnego zakresu zawartości obu witamin K przy czym pełne wysycenie MK-7 zostało osiągnięte po 2 tygodniach poboru witaminy K2 MK-7 (28). Jednocześnie, w tym samym badaniu zaobserwowano spadek INR o ok. 10% dopiero przy podaniu MK-7 w ilości 130 µ/d (28). W innym badaniu Kurnatowska i wsp. po dziewięciomiesięcznej podaży MK-7 (90 µg/d) niedializowanym pacjentom z PChN wykazano związek z obniżeniem dp-ucMGP

w osoczu krwi chorych (199).

Obecnie nie ma jednoznacznych danych dotyczących ogółu populacji wskazujących na konieczność dodatkowej podaży witaminy K, dlatego też w literaturze naukowej postuluje się o zwiększenie ilości badań w tej dziedzinie.

2 Cele pracy

Głównym celem badania była ocena spożycia witaminy K1 i K2 w diecie u pacjentów po przeszczepieniu nerki z uwzględnieniem menachinonów-n witaminy K2.

Cele szczegółowe:

- Ocena porównawcza wartości spożycia witaminy K1, K2 z zakresem referencyjnym.
- Ocena spożycia witaminy K1, K2 w różnych grupach produktowych u badanej populacji pacjentów.
- Ocena spożycia witaminy K1, K2 w grupie pacjentów z występującą i leczoną cukrzycą.
- Ocena spożycia witaminy K1, K2 w grupie pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał, udar).
- Ocena spożycia witaminy K1, K2 u pacjentów onkologicznych.
- Ocena spożycia witaminy K1, K2 w grupach pacjentów stosujących określoną terapię immunosupresyjną.
- Ocena spożycia witaminy K1, K2 w grupach pacjentów stosujących statyny.
- Ocena spożycia witaminy K1, K2 u pacjentów zażywających leki przeciwkrzepliwe zależne od witaminy K (VKA).
- Ocena korelacji między spożyciem witaminy K1, K2, a szacunkową filtracją kłębuszkową eGFR u pacjentów z oceną porównawczą spożycia witaminy K pomiędzy stadiami przewlekłej choroby nerki przeszczepionej.
- Ocena korelacji miedzy stężeniem cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL oraz trójglicerydów, a spożyciem witaminy K1, K2.
- Ocena korelacji między wskaźnikiem masy ciała (BMI), a spożyciem witaminy K1, K2 przez pacjentów ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy,
- Ocena spożycia witaminy K1, K2 uwzględniająca złamania kostne występujące u pacjentów.

Uzasadnienie wyboru badania

- Choroby sercowo-naczyniowe i zaburzenia kostne są często spotykane u chorych po przeszczepieniu nerki. Witamina K wykazuje znaczącą rolę naczynioprotekcyjną szczególnie w odniesieniu do poprawy elastyczności naczyń wieńcowych oraz bierze udział w metabolizmie kostnym.
- Jednym z suponowanych czynników prewencyjnych ograniczających postęp chorobowości i zgonów z powodu utraty elastyczności naczyń wieńcowych jest obecność witaminy K2.
- U chorych po KTx stwierdza się niedobory witaminy K1, K2.
- Określenie wartości spożycia witaminy K1 i K2 w diecie u pacjentów po przeszczepieniu nerki będzie mogło mieć zastosowanie w dalszej analizie badawczej celem ustalenia zasadności podaży suplementacji witaminą K u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Hipoteza ogólna:

- Pacjenci po przeszczepieniu nerki wykazują niedobory spożycia witaminy K1, K2.

Hipotezy szczegółowe:

- Wartości spożycia witaminy K1, K2 różnią się od zakresów referencyjnych.
- Wartości spożycia witaminy K1, K2 są różne w badanych grupach produktowych.
- Wartości spożycia witaminy K1, K2 są różne u chorych z cukrzycą, występującymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi oraz nowotworami.
- Wartości spożycia witaminy K1, K2 są różne u chorych zażywających określone leki immunosupresyjne.
- Wartości spożycia witaminy K1, K2 są różne u chorych zażywających różne rodzaje statyn.
- Wartości spożycia witaminy K1, K2 są różne u chorych zażywających leki przeciwkrzepliwe będące antagonistami witaminy K.
- Wartości spożycia witaminy K1, K2 są niższe u chorych z niższym eGFR.
- Wartości spożycia witaminy K1, K2 są różne u chorych z podwyższonymi wartościami trójglicerydów, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL.
- Wartości spożycia witaminy K1, K2 są zależne od masy ciała i wzrostu.
- Wartości spożycia witaminy K1, K2 są różne u chorych ze złamaniami i bez złamań.

Zagadnienia etyczne:

- badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej ICZMP w Łodzi dn. 11.09.2018 r., opinia nr 77/2018.

3 Materiał i metody

3.1. Miejsce prowadzonych badań

Badania przeprowadzono w 2018 roku u pacjentów w Klinice Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz Poradni Nefrologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 im. Norberta Barlickiego w Łodzi.

3.2. Charakterystyka grupy badawczej i kryteria wykluczenia

Badanie przeprowadzono u chorych w odległym czasie po przeszczepieniu nerki (min. rok po transplantacji), podczas rutynowej wizyty w Poradni Nefrologicznej i Transplantacyjnej. Pacjenci pochodzili z różnych regionów Polski. 154 pacjentom udzielono informacji o formie, celu, założeniach i przebiegu badania. Pacjenci wyrazili świadomą i pisemną zgodę na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia pacjenta z badania:

- wiek < 18 lat,
- przeszczepienie nerki miało miejsce < 12 miesięcy przed badaniem,
- zaawansowana niewydolność nerki przeszczepionej (eGFR<15 mL/min/1,73m^2) określonej według wzoru CKD-EPI,
- suplementacja zawierająca witaminę K1, K2,
- objawy stanu zapalnego,
- ciężka niewydolność serca,
- pacjenci stosujący zdefiniowane diety, (np. wegetariańska, wegańska, owocowa, itp.).

Trzech pacjentów zostało wykluczonych z badania z powodu braku prawidłowości w kryterium eGFR, który wynosił <15 mL/min/1,73 m^2. Klasyfikacji dokonano na podstawie powszechnie znanych stadiów klinicznych przewlekłej choroby nerki przeszczepionej (PChNP), których kryteria przedstawiono w tabeli 6 (200,201). Ostatecznie 151 chorych zostało zakwalifikowanych i spełniających wszystkie kryteria kwalifikacji do badania.

Tabela 6. Stadia przewlekłej choroby nerki przeszczepionej (PChNP). Źródło: Opracowanie własne na podstawie: (200,201).

Stadium PChNP	Przedział eGFR (mL/min/1,73 m^2)	Charakterystyka	Opis
Stadium 1	≥ 90	uszkodzenie nerek z prawidłowym lub podwyższonym eGFR	uszkodzenie nerek pod postacią albuminurii, białkomoczu, krwinkomoczu, bądź widoczne w badaniach obrazowych
Stadium 2	60–89,9	uszkodzenie nerek z łagodnym obniżeniem eGFR	utajona niewydolność nerek
Stadium 3	30–59,9	uszkodzenie nerek z umiarkowanym obniżeniem eGFR	jawna wyrównana niewydolność nerek
Stadium 3 a	45–59,9	niewielkie do umiarkowanego zmniejszenie eGFR	
Stadium 3 b	30–44,9	umiarkowane do znacznego zmniejszenie eGFR	
Stadium 4	15–29,9	uszkodzenie nerek z ciężkim obniżeniem eGFR	jawna niewyrównana niewydolność nerek
Stadium 5	**<15 (lub leczenie nerkozastępcze)**	**krańcowa niewydolność nerek**	**schyłkowa niewydolność nerek**

3.3. Schemat badania

Do przeprowadzenia badania oceny spożycia witamin K1 i K2 w diecie u pacjentów po przeszczepieniu nerki użyto ankietę zawierającą dzienniczek spożycia żywności własnej konstrukcji. Ankieta autorska przygotowana na potrzeby pracy składała się z dwóch części:

I. Zrealizowanego jadłospisu przedstawionego przez pacjenta z kolejnych trzech dni roboczych przed wizytą. Pytania skierowane do pacjentów dotyczyły spożycia i wielkości porcji pokarmów trzech głównych posiłków oraz ewentualnych przekąsek.

II. Grup produktowych, umożliwiających dokładne określenie spożytych produktów oraz uzyskanie informacji o zawartości witamin K1 i K2. Dzienniczek zawierał osiem grup produktowych: 1. Mięsa, jaja, ryby 2. Produkty mleczne, 3. Pieczywo, płatki,

makarony, 4. Tłuszcze, 5. Warzywa, 6. Owoce, 7. Orzechy i nasiona, 8. Słodycze. Taki podział podyktowany był potrzebą pogrupowania żywności w celu odzwierciedlenia spożycia witaminy K w grupach produktów zgodnie z piramidą zdrowego żywienia opracowaną przez ekspertów Instytutu Żywności i Żywienia. Piramida jest graficznym obrazem przedstawiającym całościowy zakres koncepcji zdrowia, opartym o właściwe żywienie i aktywność fizyczną (64). Wielkości porcji wybranych potraw i produktów zostały oszacowane według powszechnie stosowanych miar domowych: łyżeczki (5 mL lub 5 g), łyżki (15 mL lub 15 g), szklanki (250 mL lub 250 g), kromki, sztuki, oraz według zdjęć pochodzących z Albumu Fotografii Produktów i Potraw (78,202). Album jest zbiorem fotografii obrazującym trzy wielkości porcji (małą, średnią, dużą) różnych artykułów spożywczych i przyporządkowaną im oszacowaną gramaturę uwidocznionego artykułu (78). Szacowanie wielkości porcji stanowi integralną część badania, umożliwiającą precyzyjną ocenę produktów i potraw zawartych w modelu żywienia osoby badanej (203).

Na podstawie informacji pochodzących z obu części dzienniczka wykonano zestawienie składu odżywczego spożytych produktów w tym K1 i MK-4 korzystając z bazy danych produktów żywnościowych USDA Food Composition Databases (39). Zawartość menachinonów MK-5–MK-10 uzyskano z opublikowanych źródeł (26,30,32). W tym samym dniu dokonano u pacjentów pomiarów antropometrycznych. Pomiar wzrostu oceniano w pozycji frankfurckiej przy użyciu wzrostomierza przymocowanego do wagi lekarskiej z dokładnością do 0.5 cm. Masę ciała oraz wartość wskaźnika masy ciała (BMI), (*body mass index*) określono używając analizatora składu ciała (Professional Body Composition Monitor TANITA BC-545N). Wartości wskaźnika BMI odniesiono do Międzynarodowej Klasyfikacji Wskaźnika Masy Ciała Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) według kryteriów i odpowiadającym im wartościom: niedowaga < 18.5, waga prawidłowa 18.5-24.9, nadwaga 25.0-29.9, otyłość > 30.0 (204). Dane dotyczące przyjmowanych suplementów diety, leków w tym immunosupresyjnych oraz współwystępowania chorób, złamań kostnych, zdarzeń sercowo-naczyniowych (udar, zawał), uzyskano na podstawie przeprowadzonego szczegółowego wywiadu oraz analizy dokumentacji medycznej. Czynność nerki przeszczepionej została określona na podstawie wielkości wskaźnika filtracji kłębuszkowej eGFR *(estimated glomerular filtration rate),* określonej wg wzoru CKD-EPI *(Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration)* na podstawie stężenia

kreatyniny w surowicy krwi ocenionej na tej samej wizycie podczas rutynowych badań laboratoryjnych (205,206). Wzór jest przeznaczony dla rasy kaukaskiej, a jego równanie jest przedstawione poniżej.

Wzór CKD-EPI:

$$eGFR = a^{x} \text{ (stężenie kreatyniny (mg/dL/b)}^{c} \text{ x (0,993)}^{wiek}$$

gdzie:
a: 144 (jeśli kobieta) lub 141 (jeśli mężczyzna),
b: 0.7 (jeśli kobieta) lub 0,9 (jeśli mężczyzna),
c: −0.329 (jeśli u kobiety występuje stężenie kreatyniny ≤ 0,7 mg/dL) lub −1.209 (jeśli u kobiety występuje stężenie kreatyniny > 0.7 mg/dL) lub −0,411 (jeśli u mężczyzny występuje stężenie kreatyniny ≤ 0.9 mg/dL) lub −1.209 (jeśli u mężczyzny występuje stężenie kreatyniny > 0.9mg/dL.

Z dokumentacji medycznej zaczerpnięto również wyniki morfologii krwi, stężenia glukozy oraz lipidów: cholesterolu całkowitego, HDL-cholesterolu i trójglicerydów (TG) wykonane w ciągu ostatnich 3 miesięcy od wizyty. Powyższe oznaczenia parametrów biochemicznych i morfologia krwi zostały wykonane w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1. Frakcję LDL cholesterolu obliczono używając wzoru Friedewalda (207). W analizie danych dotyczących spożycia posiłków oraz składu produktów żywnościowych wykorzystano średnią, odchylenie standardowe, medianę, minimum, maksimum oraz rozstęp ćwiartkowy. Badanie rozkładu zmiennych przeprowadzono testem Shapiro-Wilka. W porównaniu danych wykorzystano nieparametryczny test Manna-Whitneya-Wilcoxona jedej próby oraz dla dwóch zmiennych niezależnych oraz Kruskala-Wallisa dla trzech i więcej zmiennych niezależnych. Nieparametryczny test Wilcoxona użyto jako test post-hoc w przypadku istotnych porównań testem Kruskala-Wallisa. W celu obserwacji korelacji zmiennych nieparametrycznych wykorzystano test Spearmana. Za istotność statystyczną przyjęto $p<0.05$. Analizy przeprowadzono w środowisku R (wersja 4.0.2) za pomocą następujących pakietów: data.table, rstatix, tidyverse, ggpubr, Hmisc, corrplot, PerformanceAnalytics, scales oraz gtable.

4 Wyniki

W badaniu uczestniczyło 154 pacjentów po przeszczepieniu nerki. Trzech pacjentów zostało wykluczonych ze względu na zbyt niski współczynnik filtracji kłębuszkowej (<15 mL/min/1.73m^2), zatem ostatecznie do analizy zakwalifikowano 151 pacjentów, w tym 91 mężczyzn i 60 kobiet. Średni wiek wynosił 54.4±12.9 lat. Średnia filtracja kłębuszkowa wynosiła 53.02±18.7 mL/min/1.73m^2, przy czym 8 pacjentów miało eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m^2, 39: 60-89.99 mL/min/1.73m^2, 86: 30-59.99 mL/min/1.73m^2 oraz 18: 15-29.99 mL/min/1.73m^2. Średni czas od pierwszego przeszczepu wynosił 9.7±5.6 lat. Ponadto, 6 pacjentów otrzymało drugi przeszczep nerki i średni czas od drugiego przeszczepu w tej grupie wynosił 6.5±4.1 lat. Zawał i udar po przeszczepieniu nerki przeszło kolejno 4 i 2 pacjentów, na cukrzycę chorowało 36 pacjentów, w tym 30 zachorowało na cukrzycę po przeszczepieniu nerki. 54 chorych doznało złamań kostnych, w tym u 11 pacjentów wystąpiły złamania po przeszczepieniu nerki. Charakterystyka kohorty została przedstawiona w Tabelach 7 i 8.

Tabela 7. Charakterystyka kliniczna grupy badanej.

	n=151, K/M: n=60/91			
	średnia	SD*	min	max
Wiek, w latach	54.4	12.9	23	83
Wzrost, cm	169.7	9.1	150	190
Masa, kg	76.3	14.5	50	120
BMI, kg/m^2	26.4	4	18.7	40.8

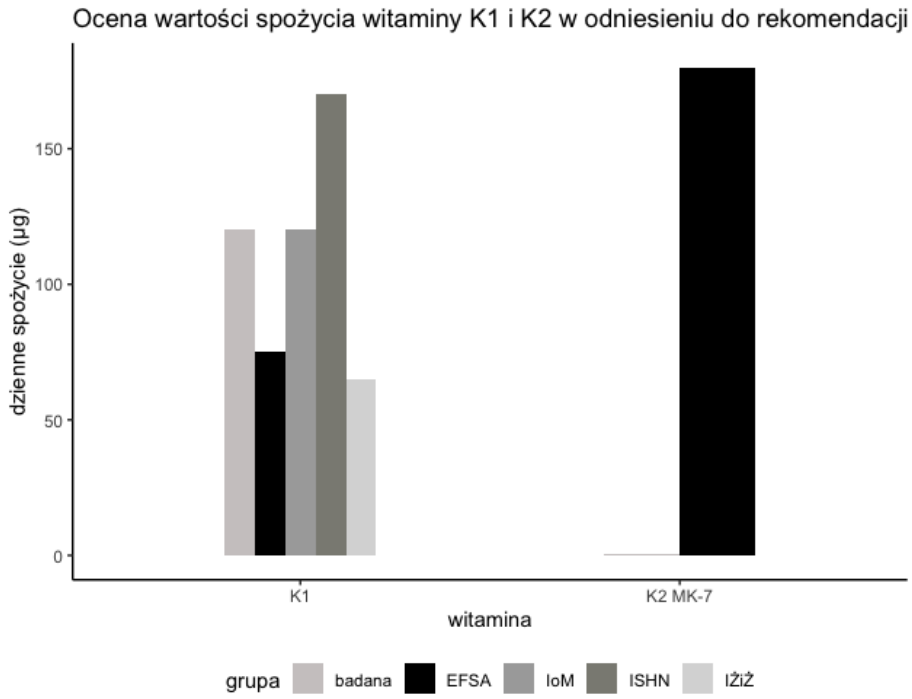
*) SD (ang. s*tandard deviation*) - odchylenie standardowe

Tabela 8. Podsumowanie parametrów laboratoryjnych grupy badanej.

	średnia	SD	min	max
Cholesterol całkowity, mg/dL	202.6	43.7	22	360
LDL, mg/dL	119.6	34.9	59	243
HDL, mg/dL	56.8	13.7	31	107
Trójglicerydy, mg/dL	152.1	70.8	39	486
eGFR, mL/min/1.73m^2 (CKD-EPI)	53	18.7	15.6	105
Glukoza, mg/dL	104.9	22.1	69	210
Potas, mmol/L	4.4	0.4	3.3	5.7
Hemoglobina, g/dL	13.5	1.7	8.4	17
Krwinki białe (WBC), K/µL	8.1	2.3	2.8	16.9
Średnia objętość erytrocytów (MCV), fL	88.9	4.3	74.9	97.8
Płytki krwi (PLT), K/µL	209.7	50.2	106	5.7
Kreatynina, nmol/L	1.5	0.5	0.6	3.6

4.1 Ocena porównawcza wartości spożycia witaminy K z zakresem referencyjnym

Na podstawie przeprowadzonej analizy spożycia produktów, stwierdzono średnie dzienne spożycie witaminy K1 wynoszące 120.9±49 (33.3-436.2) µg/dzień, natomiast witaminy K2: 28.69±11.36 (2.73-72.21) µg/dzień, w tym 25.9±9.9 µg/dzień K2 MK-4, 0.1±0.2 µg/dzień K2 MK-5, 0.2±0.4 µg/dzień K2 MK-6, 0.2±0.23 µg/dzień K2 MK-7, 1±1.9 µg/dzień K2 MK-8, 0.9±2.3 µg/dzień K2 MK-9 oraz 0.2±0.5 µg/dzień K2 MK-10. Dzienne spożycie witaminy K1 przez badanych pacjentów było istotnie wyższe w odniesieniu do rekomendacji EFSA oraz IŻiŻ ($p<0.001$), równe z rekomendowaną przez IoM dawką dla mężczyzn oraz istotnie niższe niż rekomendowane przez Italian Society of Human Nutrition ($p<0.001$) (Rycina 4). Analiza wykazała istotny niedobór witaminy K2 MK-7 u chorych po przeszczepieniu nerki w odniesieniu do rekomendacji EFSA ($p<0.001$). Tabela 9 przedstawia spożycie witaminy K1 i K2 w odniesieniu do rekomendacji.



Rycina 4. Dzienne spożycie witaminy K1 i K2 u chorych po przeszczepieniu nerki w odniesieniu do rekomendacji różnych instytucji.

Tabela 9. Porównanie dziennego spożycia witaminy K1 i K2 w odniesieniu do rekomendacji różnych instytucji (opracowanie własne).

	Dzienne spożycie, µg	EFSA[1]	Institute of Medicine (US)	Italian Society of Human Nutrition	IŻiŻ[2]
K1	Zalecane	M, K: ≥18 r. ż.: 75µg (AI)[3]	M ≥19 r. ż.: 120µg (AI)[3], K ≥19 r. ż.: 90µg (AI)[3]	M, K ≤60 r. ż.: 140µg (AI)[3], M, K ≥ 60 r. ż.: 170µg (AI)[3]	M ≥19 r. ż.: 65µg (AI)[3], K ≥19 r. ż.: 55µg (AI)[3]
	Spożyte (średnia±SD)	120.9 ± 49			
	p	<2.2e-16	0.9962	<2.2e-16	<2.2e-16
K2	Zalecane	-	-	-	-
	Spożyte (średnia±SD)	28.7±11.4			
K2 MK-7	Zalecane	M, F: ≥18 r.ż./180µg (DRV)[4]	-	-	-
	Spożyte (średnia±SD)	0.2±0.2			
	p	<2.2e-16	<2.2e-16	<2.2e-16	<2.2e-16

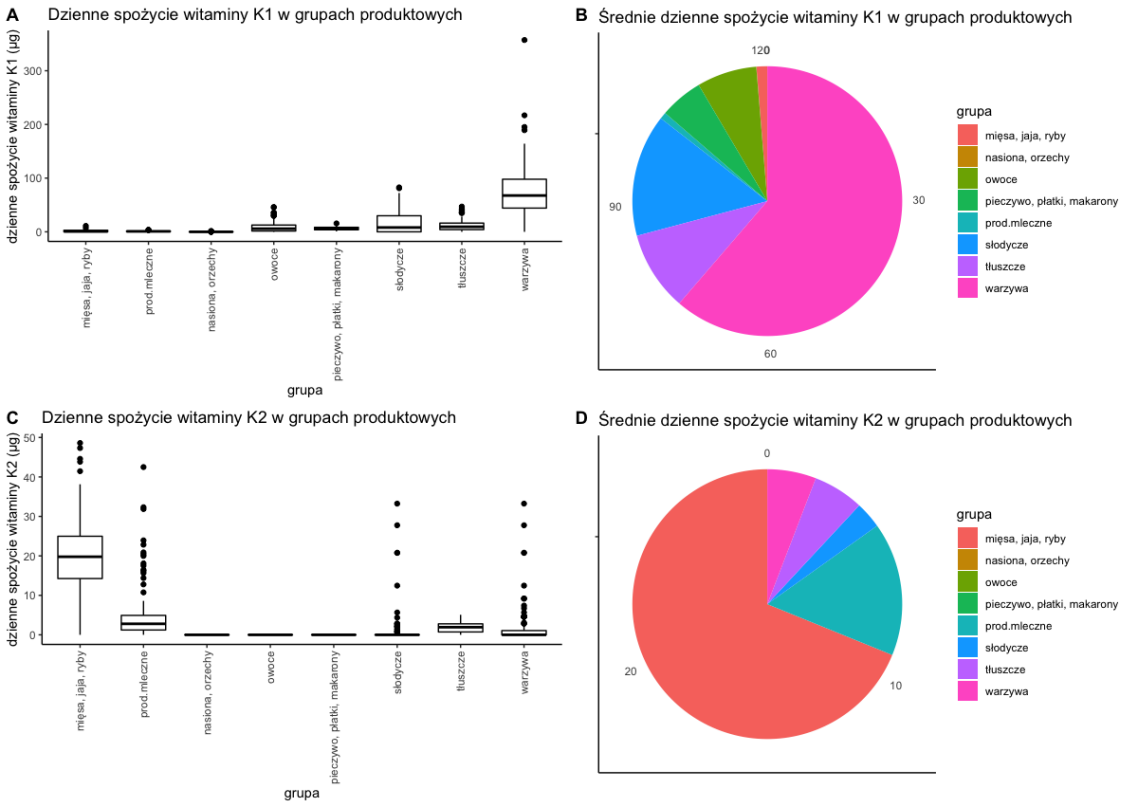
[1] Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności
[2] Instytut Żywności I Żywienia w Warszawie
[3] AI: wystarczające spożycie *(Adequate Intake)*
[4] DRV: wartość referencyjnych poziomów spożycia *(Daily Recommended Value)*

4.2 Ocena spożycia witaminy K w grupach produktowych badanej populacji pacjentów

Największe spożycie witaminy K1 pochodzi z grupy warzyw, słodyczy, tłuszczów, owoców i produktów zbożowych (Rycina 5 A i B), natomiast największe spożycie witaminy K2 pochodzi z grupy mięs, ryb i jaj, nabiału, tłuszczów i słodyczy, a w dalszej kolejności z warzyw (Rycina 5 C i D). Tabela 10 przedstawia ogólne dzienne spożycie witaminy K1 i K2 z wyszczególnieniem menachinonów-n oraz grup produktowych.

Tabela 10. Dzienne spożycie witaminy K1 i K2 całkowite oraz w grupach produktowych z wyszczególnieniem długołańcuchowych menachinonów.

	Dzienne spożycie (µg/dzień: średnia±SD) w grupach produktowych								
	Całkowite	mięsa, jaja, ryby	nasiona, orzechy	owoce	pieczywo, płatki, makarony	prod.mleczne	słodycze	tłuszcze	warzywa
K1	120.9±49	1.5±1.7	0.02±0.2	8.7±9.4	6.2±3.2	1±0.7	17.7±21.9	11.5±9.8	74.1±45
K2	28.7±11.3	20.3±8.9				4.7±6.5	0.9±4.3	1.8±1.2	1.7±4.6
K2 MK-4	25.9±9.9	19.6±8.9				3.1±2.9	0.04±0.07	0.01±0.05	0.04±0.2
K2 MK-5	0.11±0.2	-				0.9±4.3	-	-	0.0003±0.002
K2 MK-6	0.24±0.4	0.1±0.1				1.8±1.2	-	-	-
K2 MK-7	0.25±0.27	0.2±0.2	-	-	-	1.3±4.4	0.07±0.2	0.13±0.3	0.02±0.04
K2 MK-8	1±1.9	0.4±0.4				3.1±2.9	0.04±0.07	0.01±0.05	0.04±0.2
K2 MK-9	0.9±2.3	-				0.9±4.3	-	-	0.0003±0.002
K2 MK-10	0.2±0.5	-				1.8±1.2	-	-	-

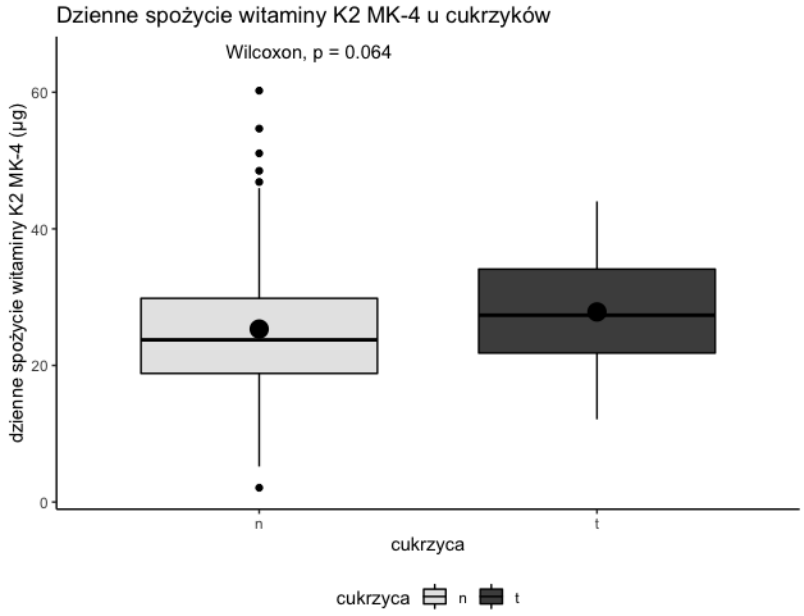


Rycina 5. Dzienne spożycie witaminy K1 i K2 w grupach produktowych.

4.3 Ocena spożycia witaminy K w grupach pacjentów ze współistniejącymi chorobami

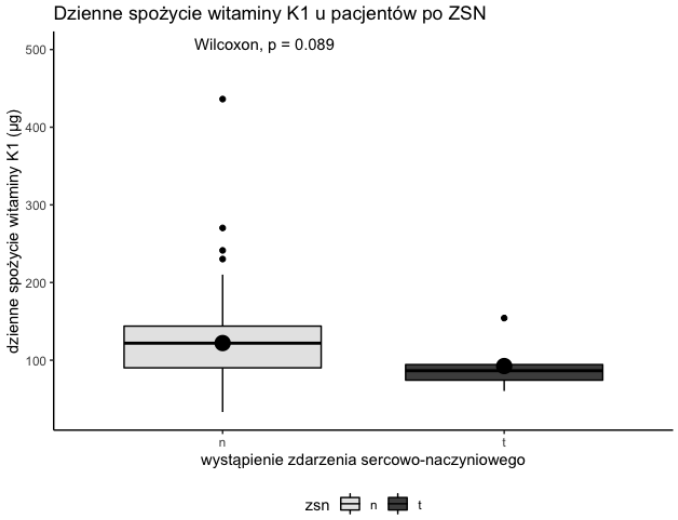
Dzienne spożycie witaminy K1 i K2 nie różniło się między chorymi na cukrzycę, a pozostałą populacją badaną (K1: p=0.67, K2: p=0.18). Jednakże u cukrzyków zaobserwowano wyższe spożycie witaminy K2 MK-4 (średnia w grupie cukrzyków = 27.36 µg/dzień, średnia w grupie bez cukrzycy = 23.74 µg/dzień, p=0.064, Rycina 6). Pacjenci ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (tj. udar, zawał mięśnia sercowego) w wywiadzie spożywali mniejsze dawki witaminy K1 niż pozostali pacjenci (średnia w grupie po zdarzeniach sercowo-naczyniowych = 86.45 µg/dzień, średnia w grupie bez zdarzeń sercowo-naczyniowych = 121.93 µg/dzień, p=0.089, Rycina 7), natomiast nie zaobserwowano istotnych różnic w spożywaniu witaminy K2 (p=0.61). Istotność powyższych zależności jest na granicy powszechnie przyjętego punktu (p<0.05) i wynikła najprawdopodobniej z nierównomiernego podziału pacjentów na grupy oraz małej liczebności jednej z nich (cukrzyca: tak - 36, nie - 115; zawał: tak - 4, nie - 147; zdarzenia sercowo-naczyniowe: tak - 6, nie - 145). Analiza spożycia witaminy

K1 i K2 u pacjentów onkologicznych nie wykazała istotnych różnic między grupami. Warto ponownie podkreślić, że brak istotności statystycznej może wynikać z dużej różnicy w liczebności badanych grup (pacjenci onkologiczni vs chorzy bez nowotworu w wywiadzie: 3:148). Pomimo braku istotności, średnie dzienne spożycie witaminy K2 MK-5 było wyższe u pacjentów onkologicznych w porównaniu do pacjentów bez nowotworu w wywiadzie (nowotwór: tak-średnia=0.22 µg/dzień; nie-średnia=0.1 µg/dzień, p=0.23; Rycina 8), podobnie witaminy K2 MK-7 (nowotwór: tak-średnia=0.6 µg/dzień, nie-średnia=0.25 µg/dzień, p=0.12; Rycina 9) i witaminy K2 MK-8 (nowotwór: tak-średnia=4.3 µg/dzień, nie-średnia=1 µg/dzień, p=0.18; Rycina 10).



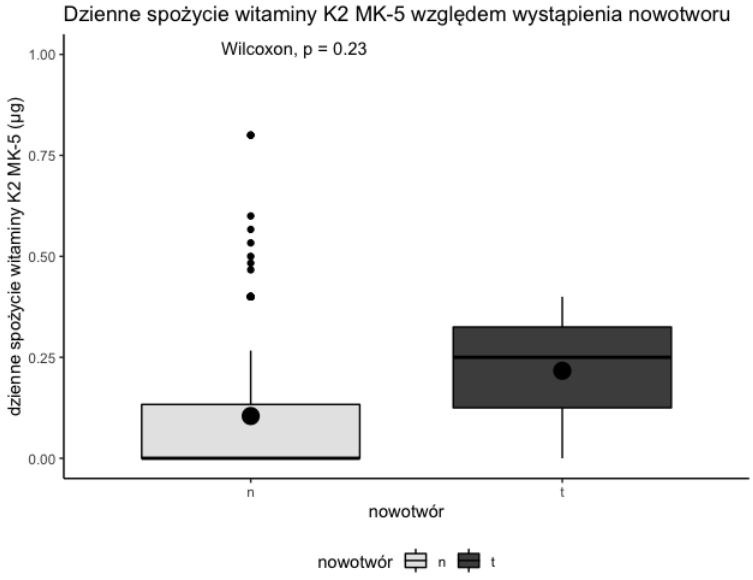
	Dzienne spożycie witaminy K2 MK-4 (µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
cukrzyca				
tak	27.8	8	12.1	44
nie	25.3	10.3	2.1	60.2

Rycina 6. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-4 u chorych na cukrzycę.



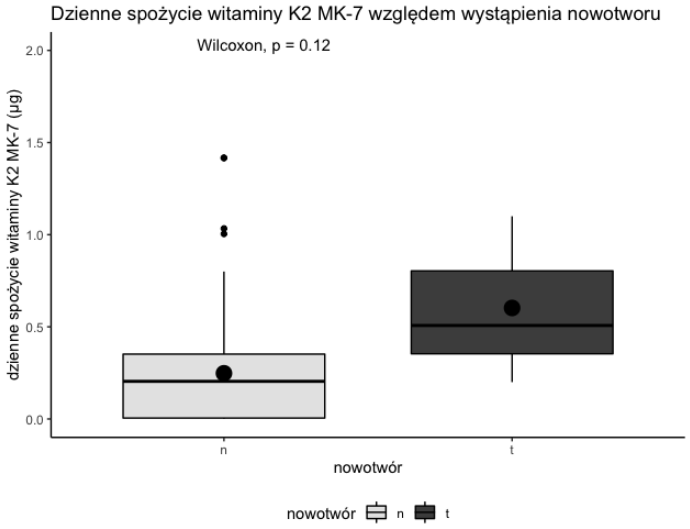
	Dzienne spożycie witaminy K1 (µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
ZSN				
tak	92.4	32.9	60.3	154.2
nie	122	49.3	33.3	436.2

Rycina 7. Dzienne spożycie witaminy K1 u pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.



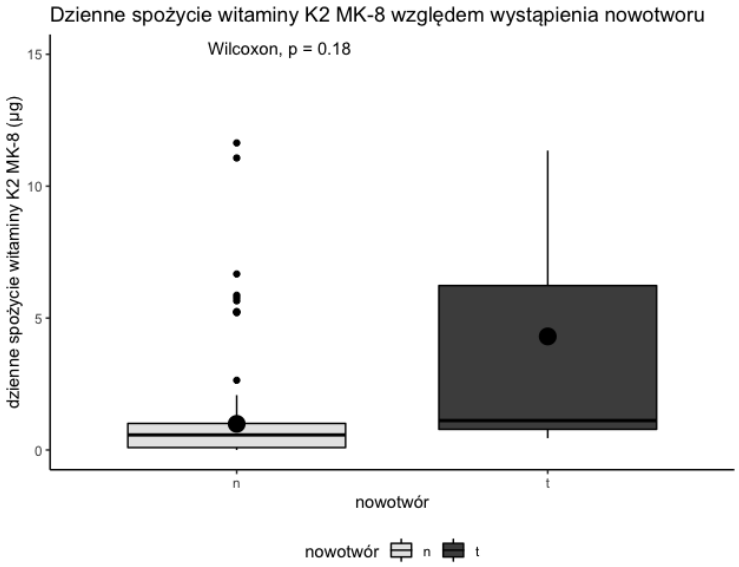
	Dzienne spożycie witaminy K2 MK-5 (µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
nowotwór				
tak	0.22	0.2	0	0.4
nie	0.1	0.2	0	0.8

Rycina 8. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-5 u pacjentów onkologicznych.



	Dzienne spożycie witaminy K2 MK-7 (µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
nowotwór				
tak	0.6	0.4	0.2	1.1
nie	0.2	0.3	0	1.4

Rycina 9. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-7 u pacjentów onkologicznych.



	Dzienne spożycie witaminy K2 MK-8 (µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
nowotwór				
tak	4.3	6.1	0.4	11.3
nie	1	1.7	0	11.6

Rycina 7. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-8 u pacjentów onkologicznych.

4.4 Ocena spożycia witaminy K w grupach stosujących różnorakie terapie

Analiza spożycia witaminy K1 i K2 w zależności od stosowanych leków immunosupresyjnych została przeprowadzona na ośmiu grupach pacjentów, podzielonych według zestawu przyjmowanych leków immunosupresyjnych (leki pogrupowane na podst. mechanizmu działania). Spis i charakterystykę powyższych grup przedstawia Tabela 11. Analiza nie wykazała istotnych różnic w spożyciu witaminy K1 ($p=0.12$) i K2 ($p=0.23$) w zależności od stosowanych leków immunosupresyjnych. Warto jednak zauważyć, że poszczególne grupy pacjentów spożywały odpowiednio więcej lub mniej witaminy K1 i K2 w odniesieniu do pozostałych grup. W przypadku witaminy K1 największe spożycie zaobserwowano w grupie pacjentów przyjmującej inhibitory szlaku mTOR wraz z selektywnymi cytostatykami i glikokortykosterydami (średnia = 156.1 μg/dzień, mediana = 136.6 μg/dzień), w przeciwieństwie do grupy przyjmującej inhibitory kalcyneuryny (średnia = mediana = 62.7 μg/dzień), w której spożycie było najniższe (Rycina 11). W przypadku witaminy K2 największe spożycie zaobserwowano w grupie pacjentów przyjmującej inhibitor kalcyneuryny wraz z glikokortykosterydem (średnia = 30.8 μg/dzień, mediana = 33.9 μg/dzień), w przeciwieństwie do grupy przyjmującej inhibitor kalcyneuryny wraz z inhibitorem szlaku mTOR i glikokortykosterydem (średnia = mediana = 12.8 μg/dzień), w której spożycie było najniższe (Rycina 12).

Tabela 11. Profil pacjentów wg przyjmowanych leków immunosupresyjnych w zależności od mechanizmu działania.

grupa	zestaw leków
A	CNI[1] + GS[2]
B	CNI + inh. mTOR[3] + GS
C	CNI + nsel. cytostatyk[4] + GS
D	CNI + sel. cytostatyk[5] + GS
E	CNI
F	inh. mTOR + sel. cytostatyk + GS
G	inh. mTOR
H	sel. cytostatyk + GS

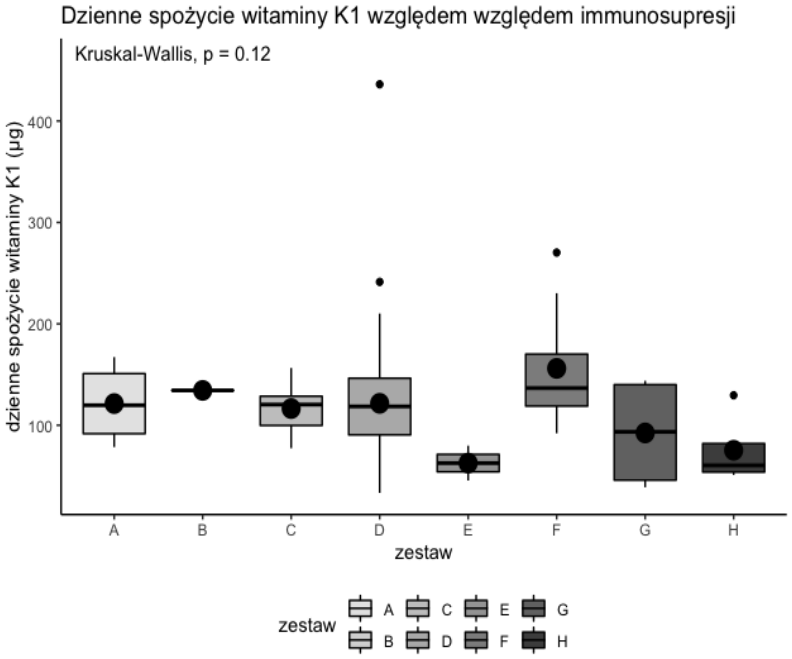
[1]) CNI - inhibitor kalcyneuryny

[2]) GS - glikokortykosteryd

[3]) inh. mTOR - inhibitor szlaku mTOR

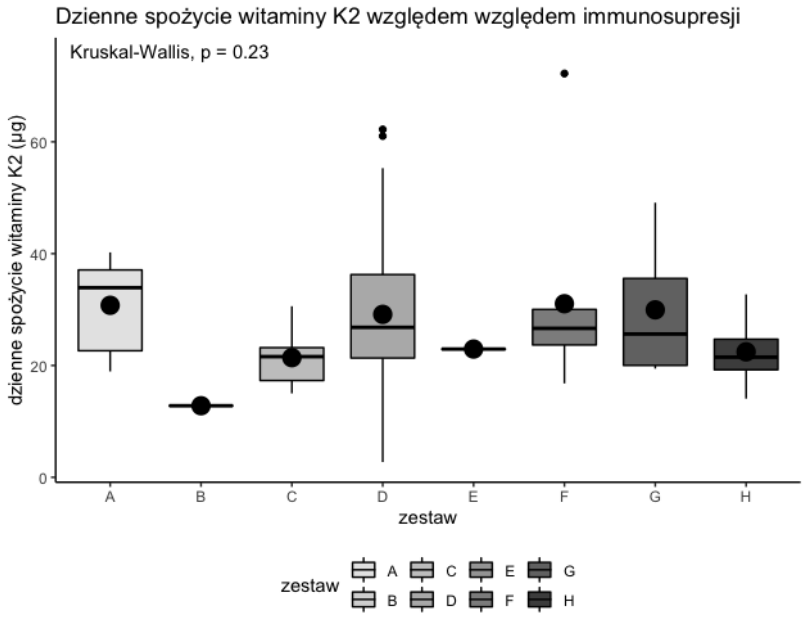
[4]) nsel. cytostatyk - nieselektywne leki antyproliferacyjne/cytostatyczne

[5]) sel. cytostatyk - selektywne leki antyproliferacyjne/cytostatyczne



	Dzienne spożycie witaminy K1 (µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
zestaw				
A	121.4	34.4	78.5	167.2
B	134.4	-	-	-
C	116.5	27.8	77.3	156.4
D	121.6	49.1	33.3	436.2
E	62.7	24.4	45.5	79.9
F	156.1	61.7	38.8	143.9
G	75.3	36.7	51	129.6
H	121.4	34.4	78.5	167.2

Rycina 8. Dzienne spożycie witaminy K1 u pacjentów względem przyjmowanych leków immunosupresyjnych.

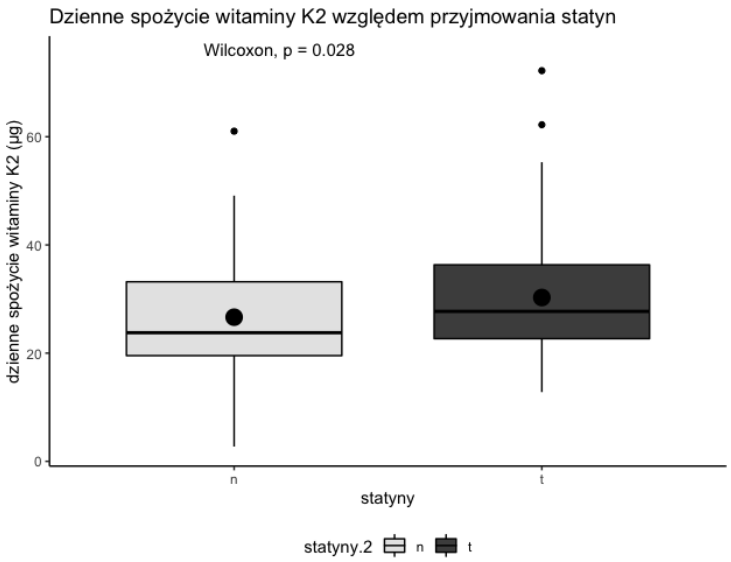


	Dzienne spożycie witaminy K2 (µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
zestaw				
A	30.8	8.2	18.9	40.2
B	12.8	-	-	-
C	21.4	5.6	15	30.6
D	29.1	11.2	2.7	62.2
E	22.9	0.1	22.9	23
F	31	17.3	16.8	72.2
G	29.9	13.8	19.4	49.1
H	22.4	7.7	14.1	32.7

Rycina 9. Dzienne spożycie witaminy K2 u pacjentów względem przyjmowanych leków immunosupresyjnych.

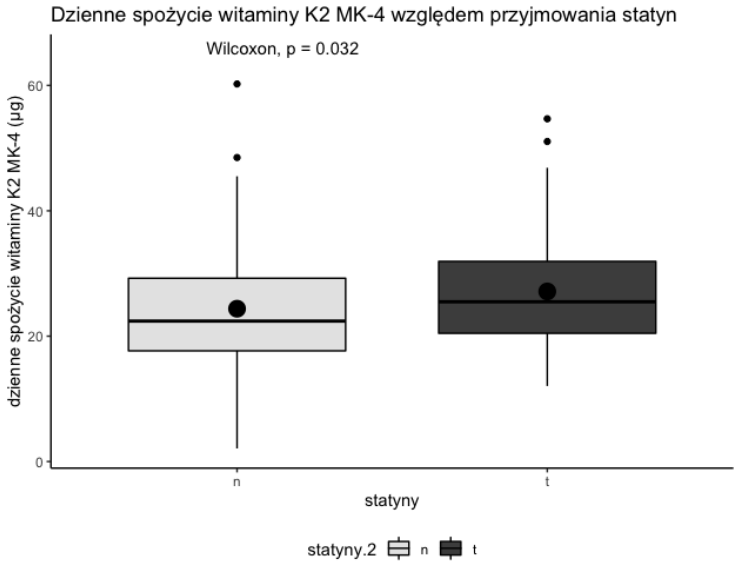
Analiza spożycia witaminy K1 i K2 w zależności od zażywania statyn wykazała istotnie wyższe spożycie witaminy K2 u pacjentów stosujących owe preparaty (tak: średnia = 30.3 µg/dzień, mediana = 27.7 µg/dzień, nie: średnia = 26.6 µg/dzień, mediana = 23.8 µg/dzień, p=0.028; Rycina 13), w szczególności zaobserwowano istotnie wyższe spożycie witaminy K2 MK-4 (tak: średnia = 27.1 µg/dzień, mediana = 25.5 µg/dzień, nie: średnia = 24.4 µg/dzień, mediana = 22.4 µg/dzień, p=0.032; Rycina 14). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami pacjentów w zależności od substancji aktywnej stosowanego preparatu zarówno w przypadku witaminy K1

(p=0.34), jak i K2 (p=0.15). W przypadku witaminy K1 najwyższe spożycie zaobserwowano wśród pacjentów stosujących rozuwastatynę (średnia = 136.4 µg/dzień, mediana = 130.5 µg/dzień), a najniższe u pacjentów stosujących atorwastatynę (średnia = 117.2 µg/dzień, mediana = 111 µg/dzień) (Rycina 15). W przypadku witaminy K2 najwyższe spożycie zaobserwowano wśród pacjentów stosujących atorwastatynę (średnia = 30.3 µg/dzień, mediana = 27.9 µg/dzień), a najniższe u pacjentów stosujących lowastatynę (średnia = mediana = 18.5 µg/dzień) (Rycina 16).



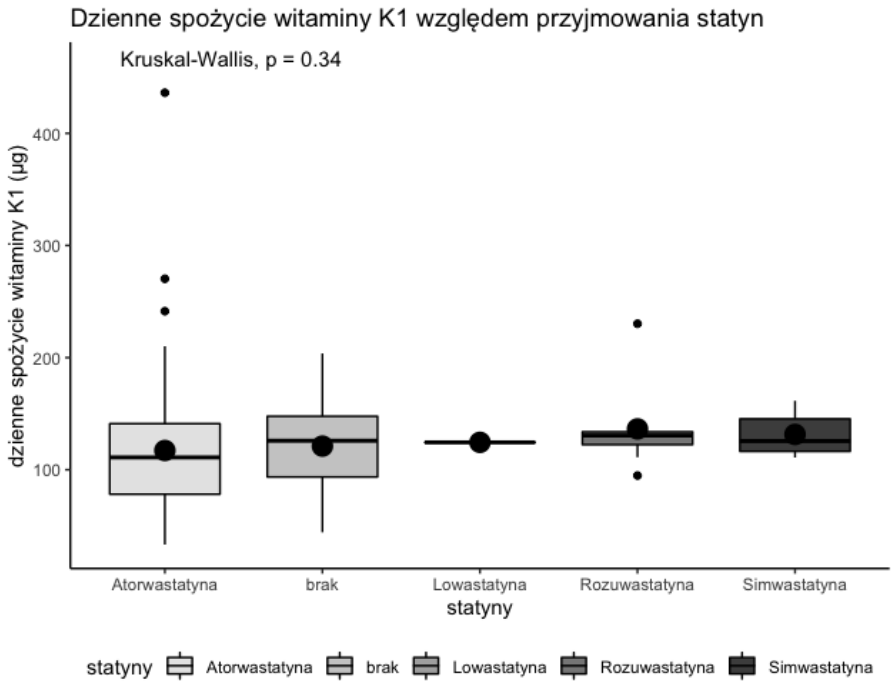
	Dzienne spożycie witaminy K2 (µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
statyny				
tak	30.3	11.1	12.8	72.2
nie	26.6	11.5	2.7	61

Rycina 10. Dzienne spożycie witaminy K2 w zależności od zażywania statyn.



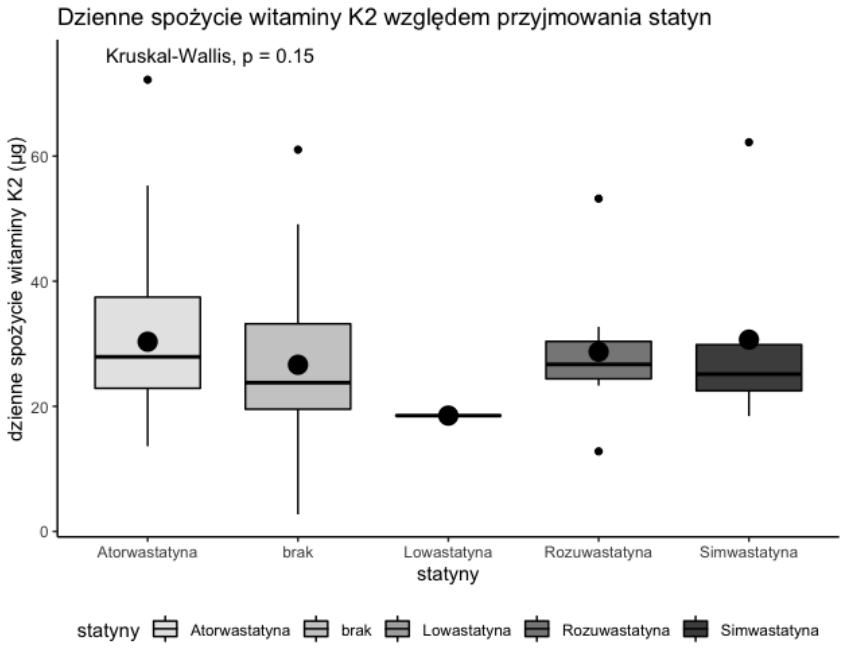
	Dzienne spożycie witaminy K2 MK-4(µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
statyny				
tak	27.1	9	12	54.7
nie	24.4	10.7	2.1	60.2

Rycina 114. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-4 w zależności od zażywania statyn.



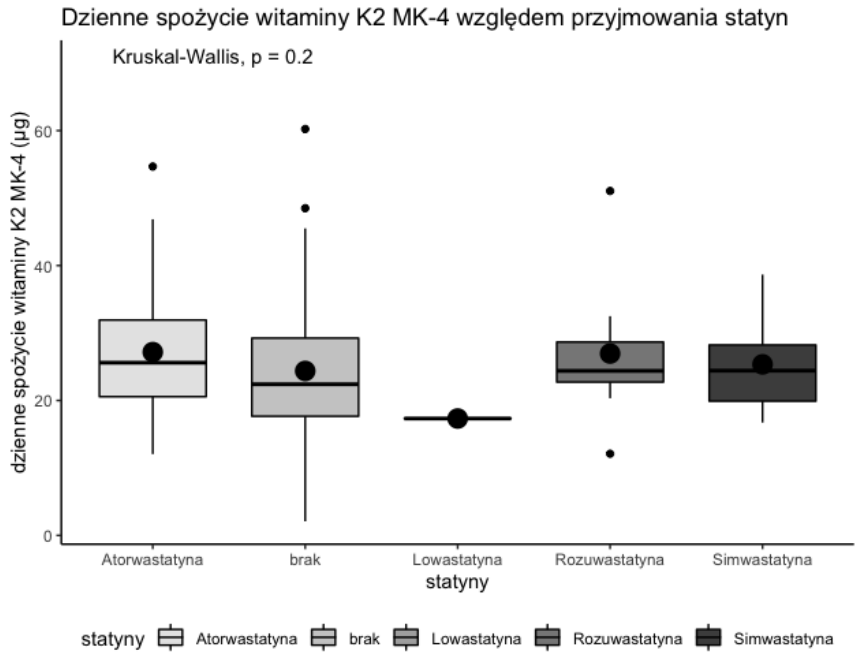
	Dzienne spożycie witaminy K1 (µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
statyny				
Atorwastatyna	117.2	61.5	33.3	436.2
brak	121.1	35.8	44.2	203.7
Lowastatyna	124.4	-	-	-
Rozuwastatyna	136.4	40.3	94.8	230.2
Simwastatyna	131.5	20.4	110.9	161.5

Rycina 125. Dzienne spożycie witaminy K1 w zależności od rodzaju zażywanych statyn.



	Dzienne spożycie witaminy K2 (µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
statyny				
Atorwastatyna	30.3	10.6	13.6	72.2
brak	26.6	11.5	2.7	61
Lowastatyna	18.5	-	-	-
Rozuwastatyna	28.7	11.5	12.8	53.2
Simwastatyna	30.7	16	18.4	62.2

Rycina 136. Dzienne spożycie witaminy K2 w zależności od rodzaju zażywanych statyn.



	Dzienne spożycie witaminy K2 MK-4 (µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
statyny				
Atorwastatyna	27.2	8.7	12	54.7
brak	24.4	10.7	2.1	60.2
Lowastatyna	17.3	-	-	-
Rozuwastatyna	26.9	11.3	12.1	51
Simwastatyna	25.3	8	16.7	38.7

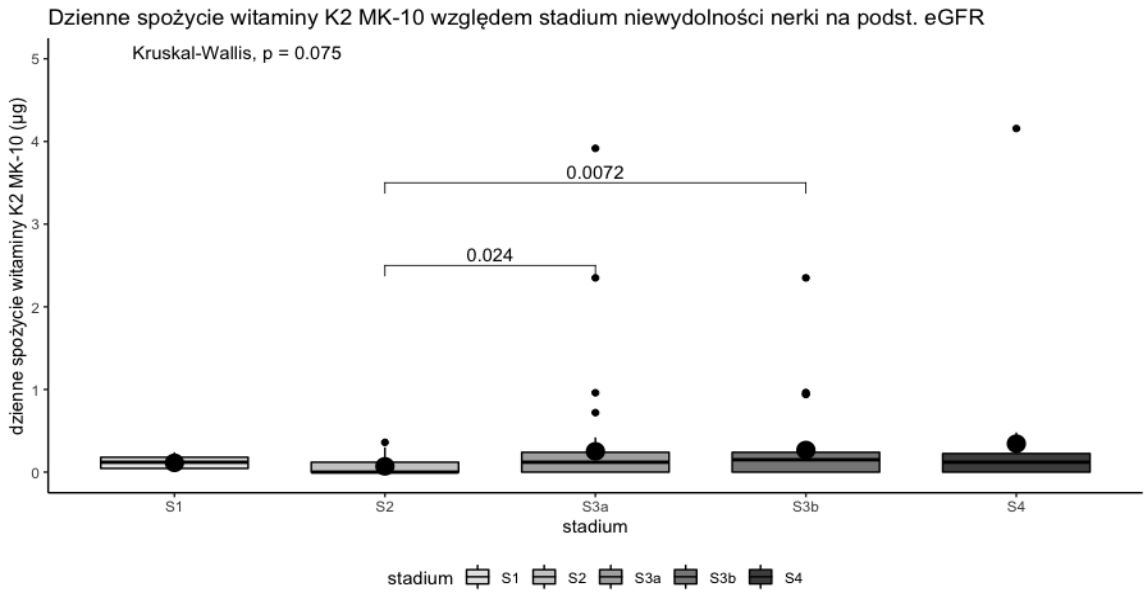
Rycina 147. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-4 w zależności od rodzaju zażywanych statyn.

Nie zaobserwowano istotnie różniącego się spożycia witaminy K1 (p=0.66) i K2 (p=0.64) u pacjentów w zależności od zażywania leków przeciwkrzepliwych zależnych od witaminy K (VKA).

4.5 Ocena porównawcza spożycia witaminy K w zależności współczynnika eGFR oraz stadium przewlekłej choroby nerki przeszczepionej

Ocena korelacji szacunkowej filtracji kłębuszkowej eGFR u pacjentów po przeszczepieniu nerki ze spożyciem witaminy K1 i K2 nie wykazała istotnych zależności. Słabe ujemne korelacje na granicy istotności statystycznej zaobserwowano między współczynnikiem eGFR, a spożyciem witaminy K2 MK-9 (rho = -0.13, p= 0.09)

oraz K2 MK-10 (rho = -0.14, p = 0.08). Analiza porównawcza spożycia witaminy K1 i K2 u pacjentów w różnym stadium choroby nerki przeszczepionej (na podst. współczynnika eGFR) nie wykazała istotnych różnic między stadiami, zwłaszcza pomiędzy stadium 3a i 3b jawnej wyrównanej niewydolności nerki (K1: p = 0.98, 3a vs 3b: p = 0.89; K2: p = 0.36, 3a vs 3b: p = 0.95). Warto wspomnieć o zróżnicowanym spożyciu witaminy K2 MK-10 pomiędzy grupami pacjentów w różnym stadium niewydolności nerki (p = 0.075). Pacjenci w stadium zarówno 3a, jak i 3b wykazywali istotnie wyższe spożycie witaminy K2 MK-10 od pacjentów w stadium 2 (2 vs 3a: p = 0.024; 2 vs 3b: p = 0.0072; Rycina 18).

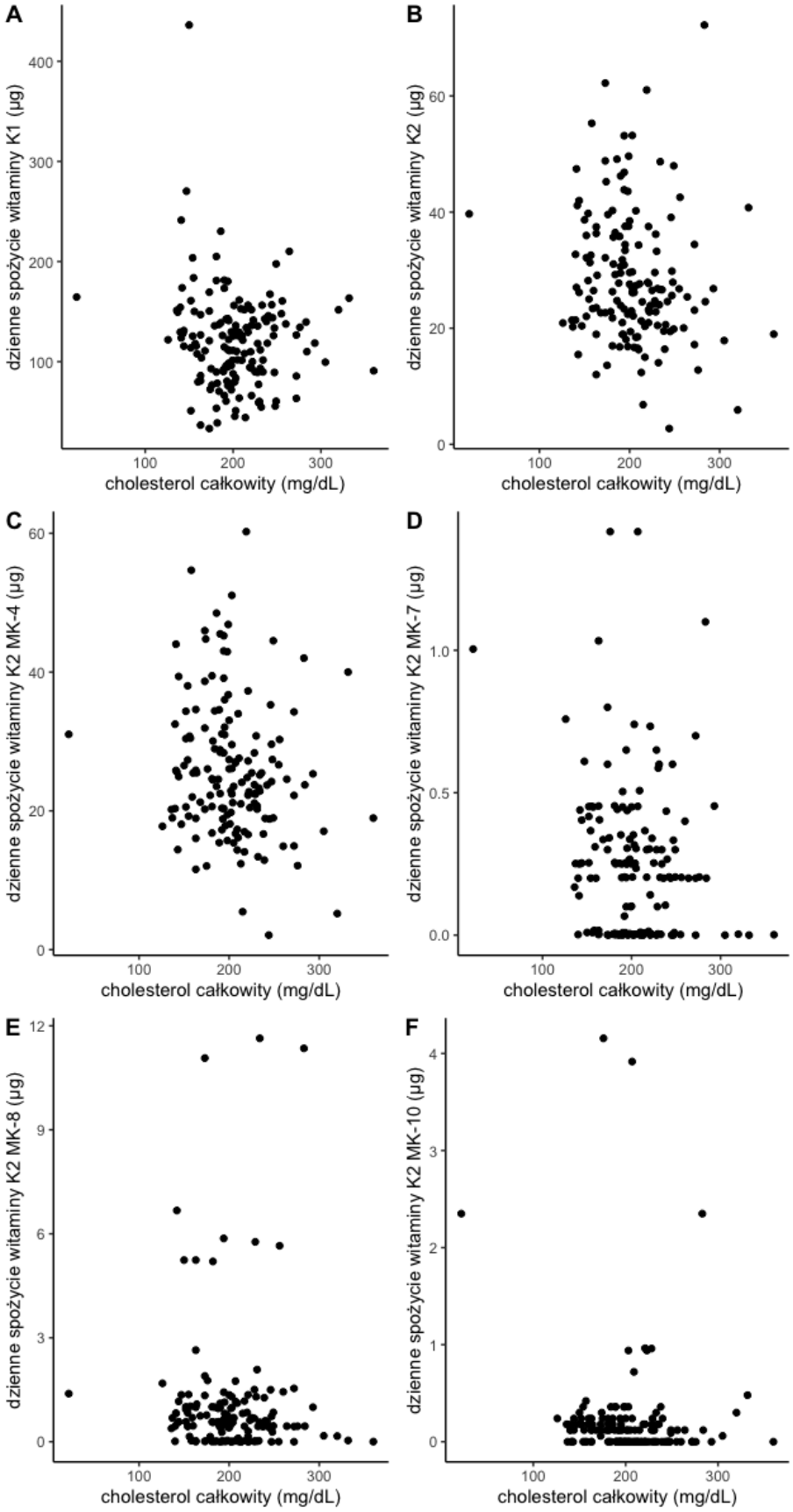


	Dzienne spożycie witaminy K2 MK-10 (µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
stadium				
S1	0.1	0.1	0	0.2
S2	0.1	0.1	0	0.4
S3a	0.2	0.6	0	3.9
S3b	0.3	0.5	0	2.3
S4	0.3	1	0	4.1

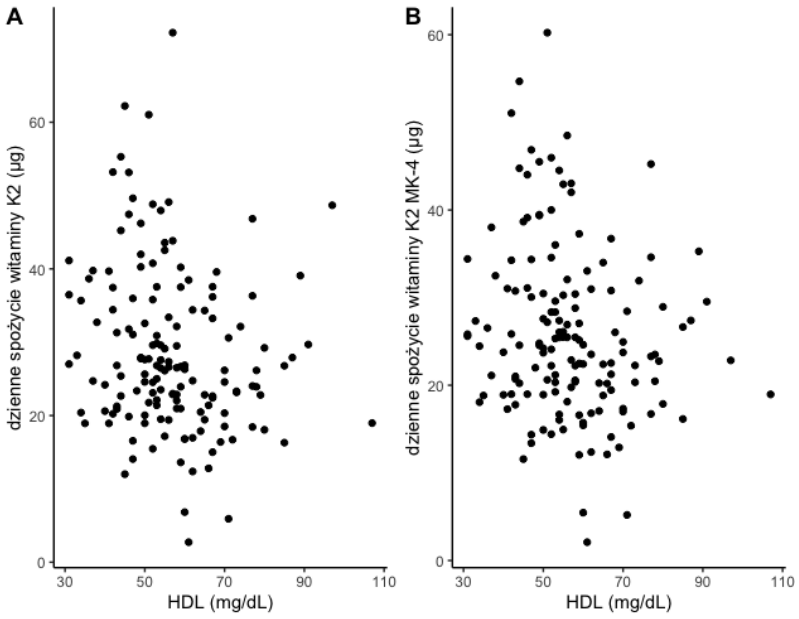
Rycina 15. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-10 u pacjentów w różnym stadium choroby nerki przeszczepionej z wykluczeniem stadium 5 (schyłkowej niewydolności nerek).

4.6 Ocena korelacji stężenia cholesterolu całkowitego, frakcji LDL i HDL oraz trójglicerydów, a spożyciem witaminy K

Ocena korelacji stężenia cholesterolu całkowitego u pacjentów po przeszczepieniu nerki wykazała istotne ujemne, choć słabe zależności ze spożyciem witaminy K2 (rho = -0.19, p=0.02; Rycina 19B), K2 MK-4 (rho = -0.18, p=0.03; Rycina 19C), K2 MK-7 (rho = -0.17, p=0.04; Rycina 19D), K2 MK-8 (rho = -0.17, p=0.04; Rycina 19E) oraz K2 MK-10 (rho = -0.2, p=0.01; Rycina 19F). Ponadto, nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem cholesterolu całkowitego, a spożyciem witaminy K1 (rho = -0.08, p=0.34; Rycina 19A). Stężenie frakcji HDL istotnie korelowało jedynie ze spożyciem witaminy K2 (rho = -0.22, p=0.006; Rycina 20A) i K2 MK-4 (rho = -0.2, p=0.01; Rycina 20B), choć podobnie jak w przypadku cholesterolu całkowitego, były to słabe zależności. Nie wykazano żadnej istotnej zależności w przypadku frakcji LDL, a spożyciem witamin K1 i K2.



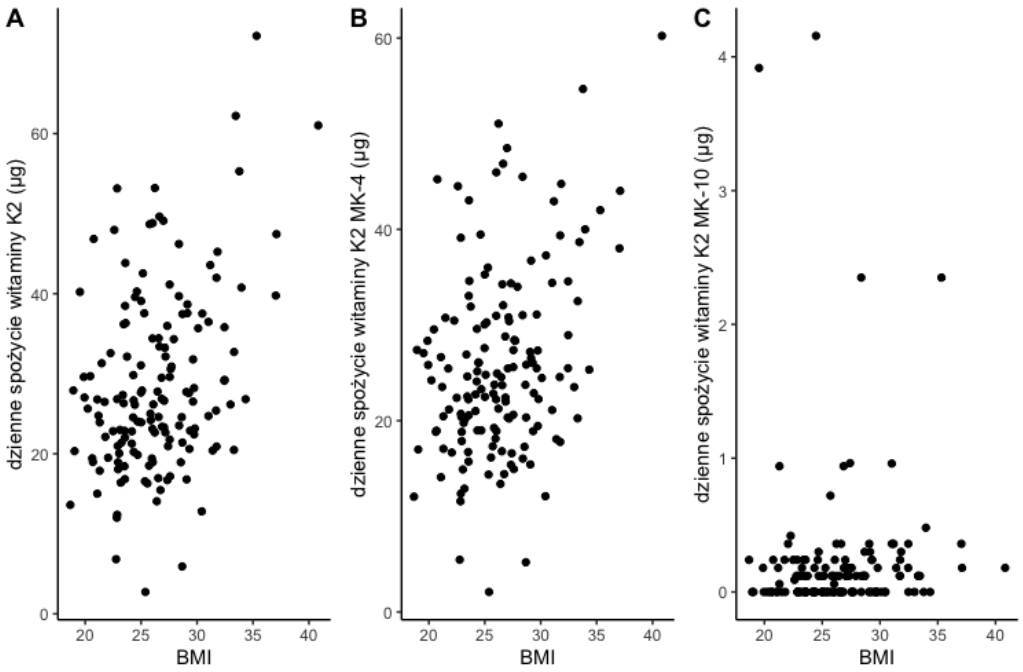
Rycina 19. Korelacje stężenia cholesterolu całkowitego ze spożyciem dziennym witaminy K1 i K2.



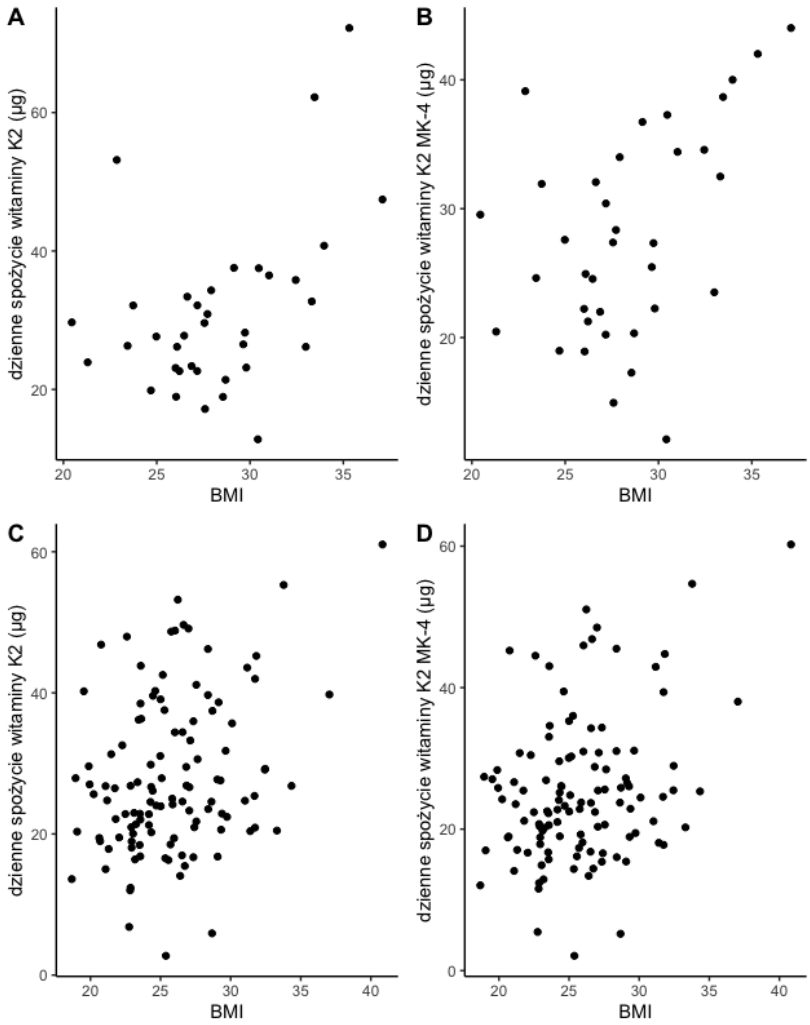
Rycina 16. Korelacja stężenia frakcji HDL ze spożyciem witaminy K2 i K2 MK-4.

4.7 Ocena korelacji między wskaźnikiem masy ciała BMI, a wielkością spożycia witaminy K przez pacjentów ze szczególnym uwzględnieniem cukrzycy

Analiza korelacji BMI wykazała istotną dodatnią zależność ze spożyciem witaminy K2 (rho = 0.27, p=0.0009; Rycina 21A), K2 MK-4 (rho = 0.25, p=0.0015; Rycina 21B) oraz K2 MK-10 (rho = 0.16, p=0.04; Rycina 21C). Nie wykazano istotności korelacji BMI i spożycia witaminy K1. Ponadto, analiza wykazała również dodatnią korelację BMI ze spożyciem witaminy K2 i K2 MK-4 zarówno w grupie pacjentów chorujących na cukrzycę (K2: rho=0.38, p=0.02; K2 MK-4: rho=0.4, p=0.01; Rycina 22A i B, kolejno), jak i pacjentów bez choroby (K2: rho=0.25, p=0.007; K2 MK-4: rho=0.22, p=0.02; Rycina 22C i D, kolejno).



Rycina 17. Korelacja wskaźnika BMI ze spożyciem witaminy K2, K2 MK-4 oraz K2 MK-10.

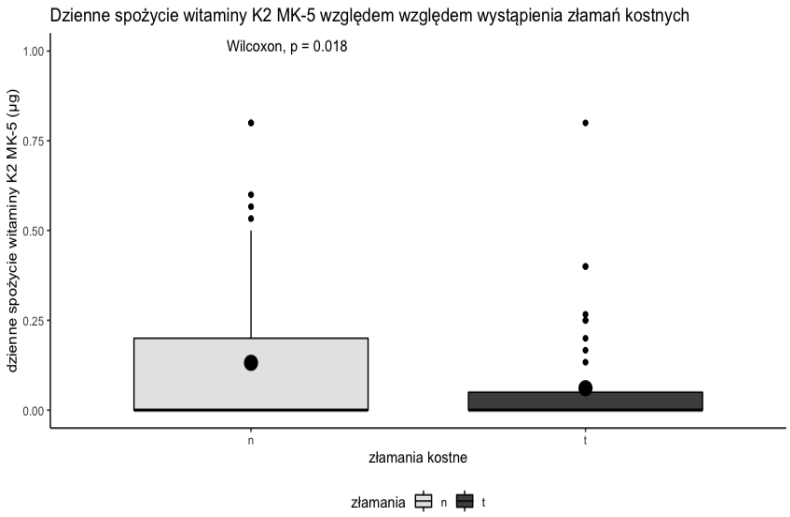


Rycina 18. Korelacja wskaźnika BMI ze spożyciem witaminy K2 i K2 MK-4 w grupie chorych na cukrzycę (górna część, A i B) oraz pacjentów bez choroby (dolna część, C i D).

4.8 Ocena spożycia witaminy K uwzględniająca złamania kostne występujące u pacjentów

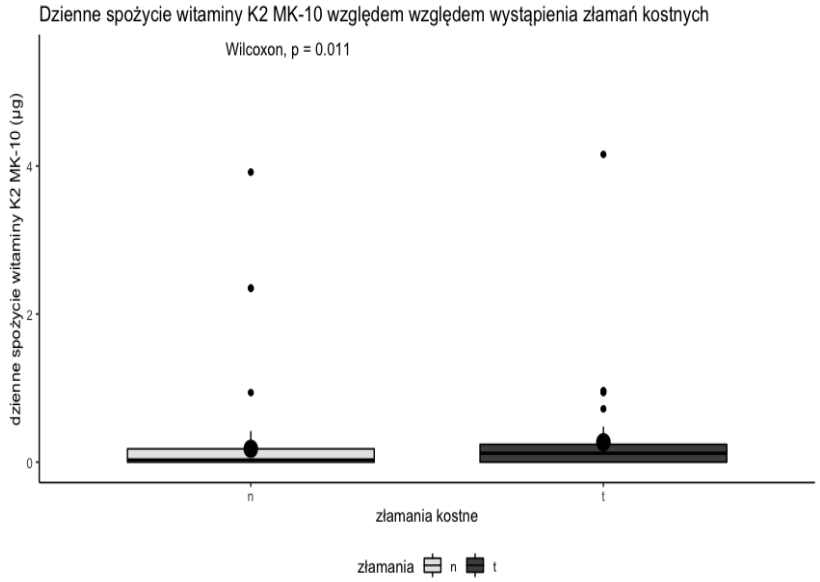
Badanie wykazało również istotną różnicę w dziennym spożyciu witaminy K2 MK-5 (Rycina 23) i K2 MK-10 (Rycina 24) w grupach pacjentów, u których doszło do złamań kostnych (K2 MK-5: średnia=0.06 µg/dzień, p=0.02; K2 MK-10: średnia=0.27 µg/dzień, p=0.01) w porównaniu do pacjentów, którzy nie zgłosili żadnych złamań (K2 MK-5: średnia=0.13 µg/dzień, p=0.02; K2 MK-10: średnia=0.18 µg/dzień, p=0.01). Warto zauważyć, że w grupie pacjentów, którzy doznali złamań kostnych średnie dzienne spożycie witaminy K2 MK-5 było niższe w przeciwieństwie do średniego dziennego spożycia witaminy K2 MK-10, które u tych pacjentów było wyższe niż

wśród pacjentów, u których nie doszło do złamań.



	Dzienne spożycie witaminy K2 MK-5 (µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
złamania				
tak	0.1	0.1	0	0.8
nie	0.1	0.2	0	0.8

Rycina 19. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-5 w zależności od wystąpienia złamań kostnych.



	Dzienne spożycie witaminy K2 MK-5 (µg/dzień)			
	średnia	SD	min	max
złamania				
tak	0.3	0.6	0	4.1
nie	0.2	0.5	0	3.9

Rycina 20. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-10 w zależności od wystąpienia złamań kostnych.

5 Dyskusja

W ostatnich latach wzrosła ilość badań nad zasobami witaminy K w ludzkich tkankach i jej znaczeniu w zdarzeniach sercowo-naczyniowych i złamaniach kostnych. Wielu badaczy podkreśla rolę witaminy K2 w aktywacji białka Gla macierzy (82,85) oraz możliwość redukcji obecności zwapnień naczyniowych i spowolnienie procesu zmian już istniejących (208). Jednak tylko nieliczne prace pokazują spożycie witaminy K i jej prozdrowotne znaczenie u biorców przeszczepu nerki (6,9,209), pomimo iż jest to grupa chorych szczególnie narażonych na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, złamań kostnych i przedwczesnych zgonów z czynnym allograftem (3–5).

Spożycie witaminy K jest zróżnicowane wśród ogółu populacji na świecie i wydaje się, że jest skorelowane ze zwyczajami żywieniowymi i kulturowymi, co wpływa na zróżnicowaną ilość konsumpcji warzyw, nabiału i produktów fermentowanej żywności w poszczególnych regionach. Beulens i wsp. w ciągu 10 lat obserwacji 38 094 tys. holenderskich kobiet i mężczyzn w wieku 20-70 lat, wykazali dzienne spożycie witaminy K1 na poziomie 200 ± 98 μg i K2 31 ± 7 μg (167). Spożycie witaminy K w USA wśród populacji dorosłej wynosi 129.8±8.47 μg/d (210). Szczególnie wysokie spożycie witaminy K zaobserwowano w Chinach: mężczyźni spożywają 254 μg/d, a kobiety 239 μg/d (211). W krajach skandynawskich odnotowuje się niski poziom spożycia witaminy K i wynosi on 100 μg/d (212).

Niniejsze badanie wykazało niedobory w spożyciu witaminy K1 i K2 u badanej populacji chorych po przeszczepieniu nerki. Średnie spożycie K1 w diecie ogółu badanych pacjentów wynosiło 120.9 μg/dzień i jest bliższe normom spożycia zalecanym przez Instytut Medyczny w Waszyngtonie, ale niższe od rekomendacji Włoskiego Towarzystwa Żywienia Człowieka (Tabela 9). Zalecane normy spożycia witaminy K1 przez Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności są zbliżone do polskich norm ustanowionych przez Instytut Żywności i Żywienia w Warszawie (Tabela 9). Według obu tych instytucji i ich rekomendacji, spożycie witaminy K1 przez pacjentów badanych w tej pracy przekraczało zalecaną podaż dzienną o 53.76% (Tabela 9, Rycina 4). Należy jednak podkreślić, że wszystkie powyższe instytucje opracowały normy spożycia na poziomie wystarczającego spożycia (AI) dla witaminy K i dla ogółu zdrowej populacji. Jest to jednak rekomendacja dla poboru z dietą tylko witaminy K1, a

więc formy witaminy, która bierze udział w aktywacji białek biorących udział w procesie krzepnięcia krwi zachodzących w wątrobie. Jedyną instytucją, która niedawno ustanowiła wartość referencyjnego poziomu spożycia dla witaminy K2 i wyłącznie dla jednego menachinonu MK-7 jest Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności i według podanej informacji przez tę instytucję podaż 180 µg/d (DRV) jest dawką bezpieczną i odżywczą ze względu na przypisywane witaminie K2 MK-7 prozdrowotne korzyści dla układu sercowo-naczyniowego i kostnego (10). Dla pozostałych menachinonów witaminy K2 żadne źródła nie podają rekomendacji spożycia.

Średnie spożycie MK-7 u badanych pacjentów w bieżącym badaniu wynosiło 0.2 µg/dzień (Tabela 9, Rycina 4). Jest to ilość znacznie mniejsza niż rekomendowana przez EFSA. Wydaje się, że spożycie dzienne 180 µg menachinonu MK-7 jest nieosiągalne przez populację ogólną w kulturze europejskiej. Badanie Kaneki i wsp. wykazało, że spożycie przynajmniej 2 razy w tygodniu 80 g „natto", popularnej potrawy w diecie japońskich kobiet z Tokio, odzwierciedla wysokie poziomy krążącego menachinonu MK-7 w osoczu krwi i wpływa na obniżenie ryzyka złamań w porównaniu do regionu Hiroszimy, gdzie „natto" spożywa się rzadziej niż raz w tygodniu i gdzie odnotowuje się więcej złamań kostnych (213).

Subkliniczny niedobór witaminy K (SVKD) występuje powszechnie u chorych z PChN i dializowanych, niezależnie od terapii VKA (60,196,214,215). Pacjenci z upośledzoną czynnością nerek, a więc potencjalni biorcy przeszczepu nerki są zobligowani do przestrzegania restrykcyjnej diety z ograniczeniem potasu i fosforu, białka, przy czym produkty obfitujące w te składniki zawierają jednocześnie wysokie stężenia witaminy K1, K2. Ograniczenia żywieniowe takich produktów, jak: warzywa, owoce, nabiał (w tym produkty poddane procesowi fermentacji) oraz mięso, jaja prowadzą do deficytu witaminy K (48). Cranenburg i wsp. u badanych pacjentów hemodializowanych wykazał całkowite spożycie witaminy K na poziomie 140 µg/d w tym 118 µg/d witaminy K1 i 21 µg/d witaminy K2, przy czym długołańcuchowe menachinony witaminy K2 były prawie niewykrywalne w osoczu badanych pacjentów (60). W tym samym badaniu Cranenburg i wsp. wykazali u niemal połowy badanej grupy stężenie witaminy K1 w surowicy krwi poniżej granicy normy natomiast spośród menachinonów tylko MK-4 był wykrywalny. Potwierdzeniem wyraźnego niedoboru witaminy K1 i K2 w badaniu Cranenburg i wsp. były podwyższone stężenia dp-ucMGP w osoczu u wszystkich badanych chorych, szczególnie u pacjentów z chorobami

sercowo-naczyniowymi, u których stwierdzono wyraźnie wyższe wartości dp-ucMGP (2226±1103 pmol/L) w osoczu krwi w odniesieniu do pozostałej badanej grupy (1653±626 pmol/L) (60). Zatem niefosforylowane, karboksylowane białko Gla macierzy (dp-ucMGP) jest biomarkerem odzwierciedlającym zasoby witaminy K2 i ściśle koreluje z natężeniem zwapnień naczyniowych (216).

W większości dotychczas opublikowanych prac oceniających stężenie dp-ucMGP u pacjentów po przeszczepieniu nerki oraz u chorych CKD wykazano znaczne niedobory witaminy K2 w tej grupie populacji (6,9,217–219). Co ciekawe, w tym roku ukazała się praca badaczy Attari i wsp., którzy u większości (80%) badanych pacjentów po KTx w Iranie nie odnotowali odbiegającego od normy stężenia dp-ucMGP w surowicy krwi w grupie pacjentów po KTx. Jednak minusem badania Attari i wsp. była mała grupa badanej populacji chorych po Ktx (90 pacjentów) i krótki czas po przeszczepieniu (6-12 miesięcy) (220). Należy podkreślić, że w przeważającej ilości badań wykazano, iż większe stężenie dp-ucMGP określa niższy status witaminy K w ustroju badanych grup populacji (221–223). Ponadto dp-ucMGP jest dobrym markerem witaminy K (216,224) zaś podwyższone miano dp-ucMGP jest często spotykane u chorych po przeszczepieniu nerki (6,9,19,222).

Nagaoka i wsp. badając dietę chorych po KTx w Japonii, podaje całkowite spożycie witaminy K na poziomie 229 ± 196 μg/d, przy czym autorzy nie podają wartości spożycia menachinonów (209). Niedawne badanie Keyzer i wsp. pokazuje wyraźny niedobór witaminy K manifestujący się ponadnormatywnym stężeniem dp-ucMGP w surowicy krwi u 91.3% pacjentów po przeszczepieniu nerki. W tym samym badaniu wykazano związek podwyższonego dp-ucMGP z ryzykiem zgonów z różnych przyczyn w tej grupie chorych (6). Niski poziom spożycia witaminy K u 60 pacjentów po KTx potwierdził Boxma i wsp., gdzie całkowite spożycie witaminy K wynosiło 89.7 μg/d w tym spożycie filochinonu wynosiło 73.3 μg/d zaś menachinonów ogółem 14.0 μg/d (9). Niektórzy badacze sugerują, że chorzy po przeszczepieniu nerki mają niedobory witaminy K zarówno z powodów ograniczającej diety przed przeszczepieniem, jak i nawyków żywieniowych spowodowanych restrykcyjną dietą, która towarzyszyła pacjentom w trakcie długotrwałego leczenia jeszcze przed przeszczepieniem nerki (6,48,225). Niniejsze badanie wykazało wyższe wartości spożycia obu witamin K (K1: 120.9±49 μg/dzień, K2: 28.7±11.4 μg/dzień; Tabela 9, Rycina 4) niż u Boxma i wsp. Mocną stroną niniejszej pracy jest większa grupa

populacji badanej (151 osób) niż u Boxmy i wsp. (60 osób) oraz wyszczególnienie wartości spożycia witaminy K2 MK-7 w diecie chorych, który, jak pokazują badania ostatnich lat jest kluczowy pod względem prewencji udarów, zawałów, złamań kostnych i śmiertelności zarówno wśród chorych po przeszczepieniu nerki, jak i w odniesieniu do ogółu populacji (104,193,199).

Utrzymujący się niski poziom witaminy K w organizmie chorych z PChN powoduje powolną i postępującą degradację czynności nerek spowodowaną zwapnieniem naczyniowym, a także zwiększa możliwość wystąpienia powikłań ze strony innych narządów i układów (225,226). W obecnym badaniu pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał, udar) wykazywali niższe spożycie witaminy K1 (średnie spożycie w grupie po zdarzeniach sercowo-naczyniowych = 86.45 µg/dzień, średnie spożycie w grupie bez zdarzeń sercowo-naczyniowych = 121.9 µg/dzień, p=0.089) niż pozostali badani (Rycina 7). Jak pokazują badania Sedaghat i wsp. oraz Ford i wsp., zwapnienie i sztywność naczyń, niezależnie od zdarzeń sercowo-naczyniowych koreluje z pogorszeniem czynności nerek (227,228) dlatego też wydaje się, że witamina K może być czynnikiem wpływającym pośrednio na rozwój i progresję chorób sercowo-naczyniowych w przewlekłej chorobie nerek (225), zaś u biorców przeszczepu nerki niedobór witaminy K niezależnie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu (6). Niedawne badanie Vissers i wsp. na podstawie ponad 12-letniej obserwacji populacji ogólnej u ponad 35 tys. osób nie wykazało związku udaru niedokrwiennego mózgu ze spożyciem filochinonu i menachinonów w diecie badanych (229). W niniejszym badaniu spożycie witaminy K1 u chorych występującymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (udar, zawał) wynosiło 86.45±32.9 µg/dzień i K2 26.6±11.1 µg/dzień i było niższe niż u Vissers i wsp., którzy wykazali średnie spożycie w badanej populacji K1 199,9±97,8 µg/d i K2 30.7±13.8 µg/d (229). Z kolei w innym badaniu Shea i wsp., podwójnie ślepym, randomizowanym z grupą kontrolną, w której brało udział ok. 400 kobiet i mężczyzn w równych podziałach co do płci, w grupie badanych, którzy otrzymywali suplementację doustną witaminy K1 przez 3 lata w dawce 500 µg/d, wykazano 6% spadek progresji zwapnienia tętnic wieńcowych niż w grupie kontrolnej, którzy pobierali tylko preparat multiwitaminowy z wyłączeniem witaminy K1 (230). Badanie populacji ogólnej w Rotterdamie, Geleijnse i wsp. wykazało odwrotną zależność między spożyciem witaminy K2 a zwapnieniem aorty brzusznej, podczas gdy nie było takiego związku dla spożycia K1 w diecie badanych

(121). Podobne wnioski pokazał w badaniu Beulens i wsp. którzy wykazali, że u kobiet po menopauzie spożycie witaminy K2 w przeciwieństwie do witaminy K1 wiązało się z mniejszą ilością zwapnień naczyniowych (ocenianych przy użyciu wielorzędowej tomografii komputerowej MDCT) (231). W wyżej wymienionym badaniu Beulens i wsp. wykazali dzienne spożycie witaminy K1 w ilości 270.0±92.3 μg/d zaś witaminy K2 w ilości 31.6±12.3 μg/d (231). Warto podkreślić, że są to podwójnie wyższe przedziały spożycia witaminy K w stosunku do badanej populacji chorych w obecnym badaniu.

Najwyższe parametry spożycia witaminy K1, K2 odnotowano w badaniu Geleijnse i wsp. znanego także jako *The Rotterdam Study*, gdzie badano populację 4807 kobiet i mężczyzn w wieku ≤ 55 lat, mieszkańców Rotterdamu w latach 1990-1993. Spożycie filochinonu wynosiło u mężczyzn 257.1±116.1 μg/d zaś u kobiet 244.3±131.9 μg/d. Autorzy, jako nieliczni badacze oceniający spożycie witaminy K2 MK-n, wyodrębnili menachinony w diecie badanych. Całkowite spożycie K2 MK-n w diecie badanych mężczyzn wynosiło 38.8±18.0 μg/d zaś u kobiet 27.0±15.1 μg/d przy czym spożycie krótkołańcuchowych menachinonów K2 MK-4 wynosiło u mężczyzn 7.7±3.4 μg/d, a u kobiet 6.3±2.8 μg/d. Autorzy podają ponadto wartości K2 dla menachinonów długołańcuchowych zbiorczo: MK5−MK-10, których spożycie w diecie mężczyzn wynosiło 23.1±16.3 μg/d, a u kobiet 20.7±13.8 μg/d. Spożycie K2 MK-n w badaniu *The Rotterdam Study* wynosiło 10% całkowitego poboru witaminy K w diecie badanych. Oprócz analizy spożycia, autorzy pracy sformułowali tezę, że większe spożycie menachinonów jest skorelowane z mniejszym występowaniem zwapnień i mniejszym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca oraz mniejszym ryzykiem zgonu (121). Wydaje się, że istnieje pewna niedokładność tego badania z uwagi na brak danych pokazujących ilości spożycia we wszystkich menachinonach długołańcuchowych należących do witaminy K2. Autorzy podali oddzielne spożycie menachinonu MK-4 natomiast ilości spożycia pozostałych menachinonów (MK-5 – MK-10) podali łącznie korzystając z danych pochodzących z 1999 roku (232). Nie wiadomo zatem jakie było spożycie K2 MK-7, który, jak wyjaśniono w literaturze i przedstawiono w niniejszym badaniu, pełni rolę nadrzędną zmniejszając ryzyko chorób serca i kości (59,233). Ponadto należy podkreślić, że Geleijnse i wsp. badali populację ogólną i było to badanie wykonane w stosunkowo odległym czasie. Na przestrzeni 27 lat od wymienionego badania, zwyczaje żywieniowe tamtejszych mieszkańców mogły

się zmienić, jednak nie można tego jednoznacznie potwierdzić. W odniesieniu do obecnego badania, wartości spożycia menachinonów są opracowane bardziej szczegółowo niż u Geleijnse i wsp. ponieważ zawierają wszystkie wartości MK-n oraz ilości poszczególnych menachinonów w spożytych poszczególnych grupach produktowych (Tabela 10, Rycina 5).

Podobne badanie do *The Rotterdam Study* przeprowadzili Gast i wsp. również w latach 90-tych wśród 16 057 kobiet holenderskich w okresie pomenopauzalnym i po ponad ośmiu latach obserwacji. Badacze są zgodni z Geleijnse i wsp., że wysokie spożycie K2, ale nie K1 w diecie zmniejsza częstość występowania choroby niedokrwiennej serca. Gast i wsp. podkreślili korzystny wpływ zwłaszcza K2 MK-7, MK-8 i MK-9 na hamowanie zwapnień naczyniowych, jednakże menachinonami o najwyższym spożyciu były MK-4, MK-8, MK-9, ale nie MK-7. Średnie spożycie witaminy K1 wynosiło 211.7±100.3 μg/d, a witaminy K2 ogółem 29.1±12.8 μg/d, co stanowi kolejny dowód na wyższe spożycie witaminy K1 i K2 w populacji ogólnej niż u chorych po KTx. Co ciekawe, badacze podali średnie ilości spożycia K2 MK-n w diecie badanej grupy: MK-4: 7.1±2.1 μg/d, MK-5: 0.3±0.2 μg/d, MK-6: 0.3±0.2 μg/d, MK-7: 0.4±0.3 μg/d, MK-8: 6.0±3.4 μg/d, MK-9: 14.7±8.1 μg/d (29). Natomiast w niniejszym badaniu (oprócz MK-4) uzyskano wyraźnie niższe wyniki spożycia. MK-4: 25.9±9.9 μg/d, MK-5: 0.11±0.18 μg/d, MK-6: 0.24±0.36 μg/d, MK-7: 0.25±0.27 μg/d, MK-8: 1.05±1.9 μg/d, MK-9: 0.9±2.3 μg/d i MK-10: 0.2±0.5 μg/d.

Biorcy przeszczepu nerki otrzymują terapię immunosupresyjną zapobiegającą odrzuceniu alloprzeszczepu (234). Terapia chorych z zastosowaniem glikokortykosteroidów (GKS) oparta jest o opracowane protokoły, ale jest też „dopasowana" indywidualnie do pacjenta z uwagi na osobniczą zmienność metaboliczną i inne swoiste warunki chorego (133). Ciekawe badanie przedstawili Kusano i wsp., którzy sugerują, że farmakologiczne przyjmowanie witaminy K2 łącznie ze stosowaną terapią steroidową nie zakłóca działania tych leków, a nawet wspomaga ich działanie (235). Możliwe jest zatem stosowanie preparatu zawierającego witaminę K2 razem z lekami immunosupresyjnymi, a tym samym, jak twierdzą autorzy, można oczekiwać synergistycznego działania witaminy K2 z terapią immunosupresyjną obejmującą: cyklosporynę, takrolimus, mykofenolan mofetylu i metyloprednizolon. Skojarzone stosowanie leków immunosupresyjnych i witaminy K2 może według autorów pośrednio zapobiegać epizodom odrzucenia przeszczepu, zakażeniom

oportunistycznym i osteoporozie związanej z leczeniem steroidowym poprzez zmniejszenie dawki leków immunosupresyjnych (235). W obecnym badaniu nie odnotowano istotnych zmian w spożyciu witaminy K1 i K2 w grupach pacjentów stosujących określoną terapię immunosupresyjną (Ryciny 12 i 13).

Przeważająca większość badań pokazuje skuteczność spożycia witaminy K2 w procesie hamowania kalcyfikacji naczyniowej i zmniejszenia wystąpienia choroby wieńcowej w odróżnieniu do K1, która, jak wcześniej podkreślano w tej pracy, pełni rolę ograniczoną do mechanizmu aktywacji białek w procesie krzepnięcia.

Niedawne badanie Kluch i wsp. pokazało, że pacjenci po KTx wykazują ponadnormatywne spożycie cholesterolu, kwasów tłuszczowych nasyconych (236), co może prowadzić do powikłań metabolicznych i często konieczności wprowadzenia terapii lekowej statynami. Obecne badanie pokazuje, że ponad 50% chorych było leczonych statynami i ci chorzy spożywali więcej mięsa i jego przetworów, co pokazują dane K2 MK-4 ($p=0.032$; Ryciny 14 i 15). Jednocześnie chorzy zażywający atorwastatynę spożywali więcej MK-4 przy czym spożycie witaminy K1 było podobne i niezależne od leczenia statynami (Ryciny 16-18). Co ciekawe, niedawne badanie Harshman i wsp. wykazało, że artorwarstatyna zmniejsza tworzenie się MK-4 w nerkach o 45%, ale nie w innych narządach (237). Egzogenny MK-4 dostarczany jest w diecie głównie w pokarmach mięsnych (Rycina 5), co sugeruje, że pacjenci leczeni atorwastatyną spożywali więcej produktów pochodzenia zwierzęcego, jednocześnie endogenny MK-4 jest przekształcany z witaminy K1 przy zaangażowaniu lipidów, o czym szerzej wspomniano wcześniej w tej pracy. Według Harshman i wsp. wpływ atorwastatyny na zmniejszenie aktywności MK-4 w nerkach może mieć znaczenie kliniczne z uwagi na powiązania MK-4 ze zwapnieniem naczyń w nerkach (238,239), przy czym, jak twierdzi Harshman i wsp rola MK-4 w różnych tkankach pozostaje nadal niejasna (237). Co ciekawe, u Boxma i wsp., gdzie całkowite spożycie witaminy K u chorych po przeszczepieniu nerki było niższe niż w niniejszym badaniu, leczonych statynami leczono 60% chorych natomiast w niniejszym badaniu 50% (9). Ta zależność może nasuwać przypuszczenie, że wyższe spożycie witaminy K ma związek z mniejszym zaangażowaniem farmakoterapii statynami u chorych po KTx spowodowanej hiperlipidemią. Badanie Kurnatowskiej i wsp. pokazuje brak związku z podawaniem preparatu witaminowego K2, a profilem lipidowym u chorych z CKD i leczonych statynami, ale może poprawić status karboksylacji MGP (199).

Badanie Tsugawy i wsp. wykazało podwyższone wartości witaminy K1 oraz MK-4 i Mk-7 w surowicy krwi japońskich kobiet z wyższym wskaźnikiem poziomu trójglicerydów i jednocześnie wyższym wskaźnikiem cholesterolu całkowitego (67). Do przeciwnych wniosków doszli Braam i wsp. w badaniu *Framingham Offspring Study*, analizując spożycie filochinonu w ocenie zdrowego stylu życia u populacji ogólnej. Badanie wykazało powiązanie wyższego spożycia witaminy K1 z niższym stężeniem trójglicerydów w osoczu krwi. Ponadto autorzy badania wysunęli wniosek, iż wysokie spożycie filochinonu może być wyznacznikiem ogólnego, prawidłowego wzorca żywieniowego dla utrzymania prawidłowej kondycji zdrowotnej mięśnia sercowego (240). W obecnym badaniu odnotowano większe spożycie witamin K1 i K2 u pacjentów leczonych statynami (Ryciny 14 i 15). Ponadto wyższe poziomy spożycia obu form witaminy K wykazywali chorzy z wyższym BMI, co w przypadku menachinonów może mieć związek z wyższą kalorycznością produktów zawierających tę formę witaminy K (tłusty nabiał, mięso).

Badanie Beulens i wsp., o którym wspomniano wcześniej w pracy opisując ilości spożycia witaminy K, pokazuje, że większe spożycie witaminy K2, ale nie K1 było powiązane z wyższymi wartościami HDL w badanej populacji Holendrów (167). W obecnym badaniu pacjenci spożywający więcej witaminy K2, mieli istotnie niższe wartości cholesterolu całkowitego i frakcji HDL (Ryciny 20 i 21), przeciwnie do wyników prezentowanych przez Beulens i wsp. Istnieją dowody przedstawione już w 1998 roku przez Nagasawę i wsp. o wpływie podaży 45 μg/d witaminy K2 chorym dializowanym otrzewnowo na zmniejszenie stężenia LDL i cholesterolu całkowitego w okresie pół roku od wprowadzonej suplementacji (241). Wadą badania Nagasawy i wsp. była niska liczebność grupy (17 chorych). Ponadto badanie Beulens i wsp. wśród 38 094 dorosłych obu płci wykazało także, iż wyższe spożycie obu witamin K w diecie zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy typu drugiego (DMT2) (167). Niniejsze badanie nie potwierdza tych danych. W przypadku witaminy K1 nie było istotnych zmian w spożyciu tej formy witaminy i występowaniem cukrzycy. Jednak zauważono wyższe spożycie K2 MK-4 u chorych z DMT2 ($p=0.064$) (Rycina 6), co sugeruje, że wyższe spożycie mięsa i wędlin (zawierają MK-4) może prowadzić do rozwoju DMT2 (242). Należy podkreślić, że u przeważającej większości chorych po KTx rozwinęła się cukrzyca posteroidowa bowiem glikokortykosteroidy są najczęstszą przyczyną cukrzycy polekowej i dawka podawanego steroidu i czas trwania leczenia może rozwinąć PDTD

u pacjentów po KTx (237). W kilku badaniach wykazano, że zastosowanie „oszczędnej" procedury dawkowania steroidów bądź ich wykluczenie z terapii lekowej może zmniejszyć insulinooporność i wyrównać metabolizm glukozy u biorców przeszczepu nerki (164,243). Van Hoff i wsp. wykazali, że PDTD rozwija się częściej u chorych z zaburzeniami metabolizmu glukozy jeszcze przed przeszczepem. Autorzy dowiedli także, że redukcja takrolimusu o 30% (wąski zakres terapeutyczny / *therapeutic window*) zmniejsza wydzielanie insuliny w trzecim tygodniu po przeszczepieniu nerki u chorych, u których stwierdzono zaburzenia glukozy jeszcze w okresie ESRD i dializoterapii (162).

Zależność spożycia witaminy K i zapadalność na raka pozostaje w sferze badań i nie jest jednoznaczna. Leki immunosupresyjne są istotnym predyktorem wpływającym na rozwój nowotworu u biorców nerki, jednak trudno jest określić, jaka substancja może mieć związek z chorobą nowotworową ponieważ zwykle chorzy po KTx otrzymują kilka (2-3) leków jednocześnie (183). Są dowody na to, że Syrolimus wiąże się z mniejszą chorobowością na raka (244), jednakże trudno doszukać się korelacji częstości zapadalności na raka i spożycia witaminy K u chorych po KTx. Carr i wsp. wykazali zatrzymanie wzrostu komórek rakowych przy koncentracji witaminy K1 w ilości 100-300 μg/mL (245). Według Hitomi i wsp. witamina K2 najlepiej chroni przed namnażaniem się komórek rakowych, nie powoduje skutków ubocznych i można ją podawać chorym razem z chemioterapią, podczas gdy witamina K1 wykazuje stosunkowo słabsze działanie (246,247). W obecnym badaniu chorobę nowotworową zdiagnozowano u 2% chorych i nie stwierdzono różnic w spożyciu witaminy K1 i K2 u tych chorych w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Należy jednak mieć na uwadze bardzo małą liczebność tej grupy chorych w porównaniu do pozostałych uczestników badania, co przekłada się na brak istotności statystycznej. Mimo wszystko, warto zauważyć różnicę w spożyciu witaminy K2 MK-5, MK-7 i MK-8, które było wyższe u pacjentów onkologicznych (Ryciny 9-11). Kilka lat temu Juanola-Falgarona i wsp. wykonali obszerną analizę porównawczą wpływu spożycia obu witamin K na ryzyko wystąpienia raka oraz zgonów w grupie 7 216 osób. Badanie o nazwie *PREDIMED* pokazało odwrotną korelację między zwiększonym spożyciem witamin K1 i K2 w diecie, a śmiertelnością z powodu raka lub śmiertelnością z wszystkich przyczyn. Ponadto badacze odnotowali, że zwiększenie spożycie witaminy K1 w diecie, ale nie K2 wiązało się z mniejszym ryzykiem śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Analiza wykazała także niższe BMI u uczestników z wyższym spożyciem witaminy K1 w diecie oraz wyższe BMI u badanych spożywających więcej witaminy K2 (188). Niniejsze badanie wykazało podobną korelację związaną ze spożyciem filochinonu i menachinonów w diecie badanych chorych i wskaźnikiem BMI (Rycina 21) jak u Juanola-Falgarona i wsp. Ponadto obecne badanie wykazało zwiększone spożycie menachinonów K2 MK-n w tym szczególnie MK-4 i MK-10 u chorych z wyższym BMI. Również u Boxma i wsp. wyższe spożycie witaminy K wiązało się z niższym wskaźnikiem BMI u chorych po KTx (9). Szacunkowe dane sugerują, że około 70% biorców przeszczepu ma eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 (248), czyli znajduje się w 3 lub 4 stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) (Tabela 6). Niskie spożycie witaminy K może być powiązane z niższym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej u chorych po KTx. U Boxma i wsp., średni wskaźnik eGFR wynosił 61 mL/min/1.73 m^2 natomiast u Keyzer i wsp. średni wskaźnik eGFR wynosił 47.6 mL/min/1.73 m^2. Warto w tym miejscu przypomnieć, że zarówno Boxma i wsp. jak i Keyzer i wsp. odnotowali w swoich badaniach niedobory witaminy K u chorych po KTx (6,9). W obecnym badaniu średnia szacunkowa filtracja kłębuszkowa wynosiła 53±18.7 mL/min/1.73m^2 i jest to porównywalny rząd wielkości eGFR, jaki odnotowano w badaniach Boxma i wsp. i Keyzer i wsp. Wyniki obecnego badania również potwierdzają niedobór witaminy K u badanych chorych po KTx. W obecnym badaniu dodatkowo sprawdzono spożycie witaminy K w innych zakresach filtracji kłębuszkowej, w zależności od stadium przewlekłej choroby nerki przeszczepionej. Stwierdzono podobne spożycie witaminy K u chorych z eGFR ≥ 45 mL/min/1.73m^2 (stadium 3A) i chorych z eGFR <45 mL/min/1.73m^2 (stadium 3B). Ponadto, zaobserwowano istotnie niższe spożycie witaminy K2 MK-10 w grupie chorych w stadium 2 (eGFR 60-89.99 mL/min/1.73m^2) w porównaniu do chorych w stadium 3A (p=0.024) i 3B (p=0.0072). Te wyniki sugerują, że istnieje zależność ilości spożycia witaminy K od wartości eGFR badanych pacjentów (Rycina 18).

Efektywność przeciwdziałaniu zwapnieniom naczyniowym, jaką prezentuje witamina K2 można odnieść do antagonistów witaminy K (VKA), leków, które jednocześnie nasilają zwapnienia naczyniowe (249) i upośledzają funkcje enzymu reduktazy epoksydowej (250). Niedawno Holden i wsp. przeprowadzili badanie obserwacyjne 167 chorych z PChN w 3-5 stadium choroby leczonych warfaryną, które wykazało, że pacjenci z genotypem CG/GG podjednostki 1 kompleksu enzymu

reduktazy epoksydowej *(pełna nazwa genotypu: vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 / VKORC1 rs8050894 CC)* mieli wyższe ryzyko progresji zwapnienia tętnic wieńcowych i wykazywali tendencję do szybszego zgonu (250). Przeciwnego zdania są Hammed i wsp., którzy sugerują, że białka zależne od witaminy K (VKDP), ulegające ekspresji w niektórych tkankach pozawątrobowych mogą być oporne na działanie antagonistów witaminy K dzięki udziałowi niedawno odkrytego genu *VKORC1L1 (vitamin K epoxide reductase complex subunit 1-like 1)*, który umożliwia „odzyskiwanie" witaminy K w obecności warfaryny (251). Badacze dowiedli, że *VKORC1L1* wykazuje 50-krotnie większą oporność na antagonistów witaminy K niż wcześniej wspomniany gen *VKORC1* (252). Spronk i wsp. w badaniu na szczurach leczonych warfaryną, wykazali wyższą skuteczność redukcji zwapnienia tętnic po podaniu wysokich dawek MK-4 niż po podaniu samego filochinonu (146). Niedawno ukazało się badanie Yanik i wsp. dotyczące kontroli koagulacyjnej u chorych po przeszczepieniu nerki leczonych warfaryną. Badacze porównali wysokość dawki warfaryny w grupie chorych objętych leczeniem antykoagulacyjnym i po KTx (wymagany wskaźnik terapeutyczny INR 2-3) z grupą kontrolną leczonych antykoagulantami i bez przeszczepu. Autorzy wykazali, że pacjenci po KTx wymagali o 20% niższej dawki warfaryny niż w grupie kontrolnej (138). Z kolei inni autorzy w badaniu obserwacyjnym u Limdi i wsp. zbadali zależności wysokości wskaźnika INR z krwawieniami w grupie chorych z CKD o rożnym eGFR. Autorzy dowiedli, że wskaźnik INR ≥4 zwiększa ryzyko krwotoku u pacjentów z czynnością nerek poniżej eGFR < 45 mL/min/1.73 m^2 w stadium 3b, 4 i 5 oraz chorych dializowanych, ale nie u chorych z eGFR ≥45 mL/min/1.73 m^2 (253). Shurgers i wsp. rekomenduje dawkę menachinonu-7 w ilości 50 µg/d jako bezpieczną i nie zakłócającą leczenia antykoagulacyjnego VKA (28). W niniejszym badaniu nie odnotowano istotnych zmian w ilości spożycia witaminy K u chorych leczonych VKA z pozostałą grupą pacjentów. Jak wskazują dotychczasowe doniesienia, istnieje wiele sprzeczności dotyczących wpływu leczenia warfaryną na ryzyko kalcyfikacji tkanek naczyniowych i kostnych. Wiele przemawia za tym, że warfaryna jest tylko jednym z czynników, który zakłóca stabilność witaminy K w ustroju i wydaje się, że leczenie tym farmaceutykiem powinno być zindywidualizowane osobniczo (138).

Coraz więcej badań wskazuje na istotną rolę witaminy K w metabolizmie kości. Badacze są zgodni, że zaburzenia kostne, a wraz z nimi postępująca choroba kości ma

swój początek jeszcze przed przeszczepieniem nerki natomiast stosowanie GKS i innych leków immunosupresyjnych po KTx prawdopodobnie mogą być czynnikami pogłębiającymi degradację kości (254,255). Ciekawe opracowanie przedstawili Marcen i wsp. badając status masy kostnej chorych po KTx gdzie wykazali, że w ciągu roku 4 lat po przeszczepieniu ponad połowa chorych manifestuje ubytki masy kostnej, głównie z powodu leczenia GKS oraz hipowitaminozy D (256). Według innych badaczy, synergistyczne działanie witaminy K i D może zmniejszyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zwapnień naczyniowych (257,258). Patel i wsp. w badaniu obserwacyjnym jednoośrodkowym dokonali analizy złamań w grupie 165 chorych obu płci po KTx. U 44% wykryto objawy osteoporozy, a 16% pacjentów miało deformacje kręgów i część z nich zgłaszała złamania nisko urazowe. Wśród badanych kobiet rożnie zlokalizowaną osteoporozę stwierdzono u 10–44%, a osteopenię u 35–50% pacjentek. Gęstość mineralna kości (BMD) była odwrotnie proporcjonalna do czasu od przeszczepienia i od skumulowanej dawki prednizolonu (GKS) (259). Przeprowadzone badanie przez Binkley i wsp. u zdrowych dorosłych wykazało, że suplementacja wysokimi stężeniami witaminy K1 (1000 μg/d), ale nie dawkami 500 μg/d wykazuje efekt maksymalnej karboksylacji osteokalcyny (260). Dawka suplementacji, jaką użyto w badaniu Binkley i wsp., aby uzyskać efekt karboksylacji OC sugeruje, że średnie spożycie witaminy K1 przez większość dorosłego społeczeństwa (200±98 μg/d) (229) nie jest wystarczająca do utrzymania stabilności karboksylacji osteokalcyny. Badana populacja chorych w niniejszej pracy prezentuje dużo niższe 120.9±49 μg/d spożycie witaminy K1 w porównaniu do średnich u Beulens i wsp. ponadto są to chorzy zażywający GKS i inne leki immunosupresyjne, które promują utratę masy kostnej dlatego wydaje się, że niedobór witaminy K może być ważnym czynnikiem rzutującym na problemy osteoporotyczne u chorych po KTx. Ponadto u badanych pacjentów z przebytymi złamaniami kostnymi spożycie witaminy K2 MK-5 oraz MK-10 wynosiło 0.06±0.14 μg/d oraz 0.27±0.6 μg/d, kolejno i było niższe w stosunku do pozostałej grupy chorych 0.13±0.19 μg/d oraz 0.18±0.5 μg/d, kolejno (Ryciny 24 i 25). Część badaczy podkreśla rolę K2 MK-4, jako tę formę witaminy K, która dodatnio wpływa na BMD. Knapen i wsp. w badaniu 325 kobiet po menopauzie dowiódł iż podaż MK-4 (menatetrenone) w ilości 45 μg/d przez 3 lata poprawiła BMD i szerokość szyjki kości udowej w porównaniu do grupy kontrolnej, której podawano placebo (261). W podobnym, późniejszym badaniu Knapen i wsp. udowodnili skuteczność podaży K2 MK-7 dawkach 180 μg/d u 244 kobiet po menopauzie. Postęp BMD został oceniany w

1, 2 i 3 roku obserwacji. Oceny dokonano laboratoryjną metodą diagnostyczną oceny niekarboksylowanej osteokalcyny (ucOC) i karboksylowanj OC (cOC) zaś stosunek ucOC / cOC służył jako marker statusu witaminy K (193). W ostatnim badaniu Knapen i wsp. z 2013 roku autorzy nawiązują do opinii wyrażonej przez EFSA w odniesieniu do badań nad odpowiednią dawką spożycia witaminy K (szczególnie K2 MK-7) (193). Dawka podaży K2 MK-7 zastosowania w badaniu Knapen i wsp. (180 μg/d) została zatwierdzona w 2017 roku przez EFSA i uznana przez tę instytucję jako bezpieczna i zalecana w Europie (10).

W ostatnich kilkunastu latach ukazało się wiele badań potwierdzających istotność doustnej suplementacji witaminą K2 MK-7 ponieważ dowiedziono, że menachinon ten jest niemal w całości wchłaniany, ma dłuższy okres półtrwania, skutecznie redukuje ilość ucMGP (*uncarboxylated matrix Gla-protein*) i wykazuje najskuteczniejsze działanie prewencyjne w chorobach sercowo-naczyniowych i kości (199,262–265). W badaniu przeprowadzonym przez Kurnatowska i wsp. u chorych z przewlekłą chorobą nerek (CVD) podzielono chorych na dwie grupy. Pierwsza grupa otrzymywała 90 μg/d witaminy K2 MK-7 łącznie z 10 μg cholekalcyferolu zaś druga grupa wyłącznie 10 μg/d cholekalcyferolu. Pacjentom otrzymującym witaminę K2 MK-7 wyraźnie spadł poziom dp-ucMGP w surowicy krwi, białek, które są markerem niedoboru witaminy K (199). Skuteczność karboksylacji osteokalcyny przy wartościach dziennych 45-90 μg MK-7 potwierdzają też inni badacze (194,266,267).

Pomimo istniejących już europejskich rekomendacji dla K2 MK-7, zalecanego spożycia dla zdrowia kości i układu sercowo-naczyniowego, nie ma jeszcze ustalonych norm spożycia dla chorych po przeszczepieniu nerki dlatego niezbędne są dalsze badania nad poborem witaminy K u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek.

Przed witaminą K2 ukazują się nowe perspektywy bowiem oprócz istotnej farmakoterapii, odpowiednia podaż witaminy K (zwłaszcza K2 MK-7) może w sposób naturalny i bezpieczny opóźniać progresję zwapnień i chronić tkankę kostną przed osteoporozą.

Ograniczeniem obecnego badania jest to, że populacja pacjentów dotyczy jednej placówki leczenia pacjentów po KTx i nie jest to losowa próba całej populacji chorych po przeszczepieniu nerki w Polsce. Zatem wyniki tej analizy mają charakter częściowy w odniesieniu do wszystkich chorych, którym przeszczepiono nerkę w naszym kraju. Niemniej jednak populacja analizowana w tym badaniu jest stosunkowo

duża biorąc pod uwagę wszystkich biorców nerki w Polsce w ostatnim czasie. Niewątpliwą zaletą tego opracowania jest jego pionierski charakter. Do tej pory w naszym kraju nie były wykonywane badania spożycia witaminy K u chorych po KTx. Ponadto mocną stroną niniejszego badania jest wyszczególnienie ilości spożycia menachinonów-n w tym menachinononu-7 w diecie chorych, który, jak pokazują badania ostatnich lat jest kluczowy pod względem prewencji udarów, zawałów, złamań kostnych i śmiertelności zarówno wśród chorych po przeszczepieniu nerki, jak i w odniesieniu do ogółu populacji (106,123,196,203).

6 Wnioski

Obecne badanie wykazało niedobory spożycia witaminy K1 i K2 w diecie u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

1 Wielkość spożycia witaminy K1 i K2 u pacjentów po KTx odbiegała od wartości referencyjnych; w szczególności odnotowano znaczny niedobór spożycia witaminy K2 MK-7 względem wartości referencyjnych poziomów spożycia (DRV), ustanowionych w 2017 roku przez EFSA.

2 U pacjentów po KTx spożywana witamina K1 pochodziła głównie z warzyw, natomiast witamina K2 z mięsa, ryb i jaj.

3 Pacjenci ze współistniejącą i leczoną cukrzycą oraz nowotworami wykazywali wyższe spożycie witaminy K2, w szczególności K2 MK-4, MK-5, MK-7 i MK- 8.

4 Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia sercowo-naczyniowe wykazywali znacząco niższe spożycie witaminy K1.

5 Nie wykazano różnic w spożyciu witaminy K1 i K2 u pacjentów po KTx chorych onkologicznie względem chorych bez choroby onkologicznej.

6 Wykazano różnice w ilości spożycia witaminy K2 w grupach pacjentów stosujących określoną terapię immunosupresyjną, ale nie wykazano różnicy w spożyciu witaminy K1 u chorych przyjmujących określoną terapię immunosupresyjną.

7 Pacjenci po KTx przyjmujący statyny wykazywali znacząco wyższe spożycie witaminy K2, w szczególności K2 MK-4, ale nie odnotowano różnic w spożyciu witaminy K1 u pacjentów przyjmujących statyny względem chorych nie zażywających statyn.

8 Nie wykazano różnic w spożyciu witaminy K1 i K2 u chorych zażywających leki przeciwkrzepliwe będące antagonistami witaminy K.

9 Nie wykazano zależności pomiędzy spożyciem witaminy K, a współczynnikiem eGFR.

10 Stwierdzono obniżające się spożycie witaminy K2 wraz ze wzrostem stężenia cholesterolu całkowitego oraz stężenia frakcji HDL oraz nie wykazano zależności wiążącej spożycie witaminy K1 i K2 ze stężeniem frakcji LDL lub

trójglicerydów.

11 Wykazano wyższe spożycie witaminy K2 zależne od masy ciała i wzrostu wyrażonych jako współczynnik BMI.

12 Wykazano znacząco niższe spożycie witaminy K2, w szczególności K2 MK-5 oraz MK-10 u pacjentów, u których doszło do złamań kostnych.

7 Piśmiennictwo

1. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne d.s. Transplantacji „Poltransplant” [Internet]. Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne d.s. Transplantacji „Poltransplant”. 2019 [cited 2020 Jul 20]. Available from: https://www.poltransplant.org.pl/statystyka_2019.html

2. Durlik M. Przeszczepienie nerek – prowadzenie biorcy. In: Transplantologia Kliniczna. Warszawa: Wydawnictwo Akademii Medycznej; 2004. p. 102–12.

3. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. Transplantation. 2010;89(7):851–7.

4. Wen L, Chen J, Duan L, Li S. Vitamin K-dependent proteins involved in bone and cardiovascular health (Review). Mol Med Rep. 2018;18(1):3–15.

5. Palermo A, Tuccinardi D, D’Onofrio L, Watanabe M, Maggi D, Maurizi AR, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? Metabolism. 2017;70:57–71.

6. Keyzer CA, Vermeer C, Joosten MM, Knapen MHJ, Drummen NEA, Navis G, et al. Vitamin K status and mortality after kidney transplantation: a cohort study. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2015;65(3):474–83.

7. Fusaro M, Crepaldi G, Maggi S, Galli F, D’Angelo A, Calò L, et al. Vitamin K, bone fractures, and vascular calcifications in chronic kidney disease: an important but poorly studied relationship. J Endocrinol Invest. 2011;34(4):317–23.

8. Iwamoto J. Vitamin K_2 therapy for postmenopausal osteoporosis. Nutrients. 2014;6(5):1971–80.

9. Boxma PY, van den Berg E, Geleijnse JM, Laverman GD, Schurgers LJ, Vermeer C, et al. Vitamin k intake and plasma desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein levels in kidney transplant recipients. PloS One.

2012;7(10):e47991.

10. EFSA. Outcome of a public consultation on the Draft Scientific Opinion of the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) on Dietary Reference Values for vitamin K. EFSA Supporting Publications; 2017. (14).

11. Dam H, Schønheyder F. The occurrence and chemical nature of vitamin K. Biochem J. 1936 May;30(5):897–901.

12. Zetterström R. H. C. P. Dam (1895-1976) and E. A. Doisy (1893-1986): the discovery of antihaemorrhagic vitamin and its impact on neonatal health. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. 2006;95(6):642–4.

13. Dam H, Doisy E. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1943 [Internet]. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1943. 1943 [cited 2020 Jul 18]. Available from: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1943/summary/

14. Kurosu M, Begari E. Vitamin K2 in electron transport system: are enzymes involved in vitamin K2 biosynthesis promising drug targets? Mol Basel Switz. 2010 Mar;15(3):1531–53.

15. Hauschka PV, Reid ML. Vitamin K dependence of a calcium-binding protein containing gamma-carboxyglutamic acid in chicken bone. J Biol Chem. 1978 25;253(24):9063–8.

16. Cranenburg ECM, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. Thromb Haemost. 2007;98(1):120–5.

17. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Vitamin K1, CID=5284607 [Internet]. [cited 2020 Jul 19]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vitamin-K1

18. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. Thromb Haemost. 2008;100(4):530–47.

19. Cozzolino M, Mangano M, Galassi A, Ciceri P, Messa P, Nigwekar S. Vitamin K in Chronic Kidney Disease. Nutrients. 2019;11(1).

20. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Menatetrenone, CID=5282367 [Internet]. [cited 2020 Jul 19]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5282367

21. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Menaquinone-7, CID=5287554 [Internet]. [cited 2020 Jul 19]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5287554

22. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Turck D, Bresson J, Burlingame B, Dean T, Fairweather‐Tait S, et al. Dietary reference values for vitamin K. EFSA J [Internet]. 2017 May [cited 2020 Oct 29];15(5). Available from: https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2017.4780

23. Gross J, Cho WK, Lezhneva L, Falk J, Krupinska K, Shinozaki K, et al. A plant locus essential for phylloquinone (vitamin K1) biosynthesis originated from a fusion of four eubacterial genes. J Biol Chem. 2006;281(25):17189–96.

24. Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary intakes. Food Nutr Res. 2012;56.

25. Peterson JW, Muzzey KL, Haytowitz D, Exler J, Lemar L, Booth SL. Phylloquinone (vitamin K -1) and dihydrophylloquinone content of fats and oils. J Am Oil Chem Soc. 2002;79(7):641–6.

26. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. Haemostasis. 2000;30(6):298–307.

27. Kamao M, Suhara Y, Tsugawa N, Uwano M, Yamaguchi N, Uenishi K, et al. Vitamin K content of foods and dietary vitamin K intake in Japanese young women. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2007;53(6):464–70.

28. Schurgers LJ, Teunissen KJF, Hamulyák K, Knapen MHJ, Vik H, Vermeer C. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. Blood. 2007;109(8):3279–83.

29. Gast GCM, de Roos NM, Sluijs I, Bots ML, Beulens JWJ, Geleijnse JM, et al. A

high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD. 2009;19(7):504–10.

30. Manoury E, Jourdon K, Boyaval P, Fourcassié P. Quantitative measurement of vitamin K2 (menaquinones) in various fermented dairy products using a reliable high-performance liquid chromatography method. J Dairy Sci. 2013;96(3):1335–46.

31. Vermeer C, Raes J, van 't Hoofd C, Knapen MHJ, Xanthoulea S. Menaquinone Content of Cheese. Nutrients. 2018;10(4).

32. Tarvainen M, Fabritius M, Yang B. Determination of vitamin K composition of fermented food. Food Chem. 2019;275:515–22.

33. Krueger T, Westenfeld R, Schurgers L, Brandenburg V. Coagulation meets calcification: the vitamin K system. Int J Artif Organs. 2009;32(2):67–74.

34. Thijssen HHW, Vervoort LMT, Schurgers LJ, Shearer MJ. Menadione is a metabolite of oral vitamin K. Br J Nutr. 2006;95(2):260–6.

35. Engevik MA, Versalovic J. Biochemical Features of Beneficial Microbes: Foundations for Therapeutic Microbiology. Microbiol Spectr. 2017;5(5).

36. Morishita T, Tamura N, Makino T, Kudo S. Production of menaquinones by lactic acid bacteria. J Dairy Sci. 1999;82(9):1897–903.

37. Schurgers LJ, Vermeer C. Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. Biochim Biophys Acta. 2002;1570(1):27–32.

38. Walther B, Karl JP, Booth SL, Boyaval P. Menaquinones, bacteria, and the food supply: the relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements. Adv Nutr Bethesda Md. 2013;4(4):463–73.

39. USDA Food Composition Databases [Internet]. 2018 [cited 2018 Aug 8]. Available from: https://fdc.nal.usda.gov//

40. Fusaro M, Noale M, Viola V, Galli F, Tripepi G, Vajente N, et al. Vitamin K, vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality: VItamin K Italian

(VIKI) dialysis study. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2012;27(11):2271–8.

41. Booth SL, Al Rajabi A. Determinants of vitamin K status in humans. Vitam Horm. 2008;78:1–22.

42. Lamon-Fava S, Sadowski JA, Davidson KW, O'Brien ME, McNamara JR, Schaefer EJ. Plasma lipoproteins as carriers of phylloquinone (vitamin K1) in humans. Am J Clin Nutr. 1998;67(6):1226–31.

43. Shearer MJ, Bach A, Kohlmeier M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. J Nutr. 1996;126(4 Suppl):1181S-6S.

44. Niemeier A, Kassem M, Toedter K, Wendt D, Ruether W, Beisiegel U, et al. Expression of LRP1 by human osteoblasts: a mechanism for the delivery of lipoproteins and vitamin K1 to bone. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2005;20(2):283–93.

45. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K Nutrition, Metabolism, and Requirements: Current Concepts and Future Research. Adv Nutr. 2012;3(2):182–95.

46. Kohlmeier M, Salomon A, Saupe J, Shearer MJ. Transport of vitamin K to bone in humans. J Nutr. 1996;126(4 Suppl):1192S-6S.

47. Liu R, Zhang K, Gong Z, Shi X, Zhang Q, Pan X, et al. Association of apolipoprotein E (APOE) polymorphisms with warfarin maintenance dose in a northern Han Chinese population. Lipids Health Dis. 2016;15:34.

48. Pilkey RM, Morton AR, Boffa MB, Noordhof C, Day AG, Su Y, et al. Subclinical Vitamin K Deficiency in Hemodialysis Patients. Am J Kidney Dis. 2007;49(3):432–9.

49. Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. Nutr J. 2012;11(1):93.

50. Al Rajabi A, Booth SL, Peterson JW, Choi SW, Suttie JW, Shea MK, et al.

Deuterium-labeled phylloquinone has tissue-specific conversion to menaquinone-4 among Fischer 344 male rats. J Nutr. 2012;142(5):841–5.

51. Hodges SJ, Pitsillides AA, Ytrebø LM, Soper R. Anti-Inflammatory Actions of Vitamin K. In: Gordeladze JO, editor. Vitamin K2 - Vital for Health and Wellbeing [Internet]. InTech; 2017 [cited 2020 Oct 29]. Available from: http://www.intechopen.com/books/vitamin-k2-vital-for-health-and-wellbeing/anti-inflammatory-actions-of-vitamin-k

52. Willems BAG, Vermeer C, Reutelingsperger CPM, Schurgers LJ. The realm of vitamin K dependent proteins: shifting from coagulation toward calcification. Mol Nutr Food Res. 2014;58(8):1620–35.

53. Sokołowska B. Repetytorium z fizjologii hemostazy. Acta Haematol Pol. 2010;41(2):24–252.

54. Olson RE. The function and metabolism of vitamin K. Annu Rev Nutr. 1984;4:281–337.

55. Dituri F, Buonocore G, Pietravalle A, Naddeo F, Cortesi M, Pasqualetti P, et al. PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2012;25(9):1660–3.

56. Wyględowska G. Rola endogennych inhibitorów układu krzepnięcia: antytrombiny III, białka C, białka S w układzie hemostazy. Nowa Pediatr. 2001;4:30–2.

57. Silaghi CN, Ilyés T, Filip VP, Farcaș M, van Ballegooijen AJ, Crăciun AM. Vitamin K Dependent Proteins in Kidney Disease. Int J Mol Sci. 2019;20(7).

58. Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, Marreiros C. Vitamin K as a Diet Supplement with Impact in Human Health: Current Evidence in Age-Related Diseases. Nutrients. 2020;12(1).

59. Gröber U, Reichrath J, Holick MF, Kisters K. Vitamin K: an old vitamin in a new perspective. Dermatoendocrinol. 2014;6(1):e968490.

60. Cranenburg ECM, Schurgers LJ, Uiterwijk HH, Beulens JWJ, Dalmeijer GW, Westerhuis R, et al. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. Kidney Int. 2012;82(5):605–10.

61. Motohara K, Matsukane I, Endo F, Kiyota Y, Matsuda I. Relationship of milk intake and vitamin K supplementation to vitamin K status in newborns. Pediatrics. 1989;84(1):90–3.

62. Società italiana di nutrizione umana. LARN: livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana. Milano: SICS; 2018.

63. Institute of Medicine (U.S.), editor. DRI: dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc: a report of the Panel on Micronutrients ... and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, D.C: National Academy Press; 2001. 773 p.

64. Jarosz M, Stoś K, Przygoda B. Witaminy. In: Normy żywienia dla populacji Polski. Warszawa: Instytut Żywności i Żywienia; 2017. p. 143–7.

65. Berkner KL, Runge KW. The physiology of vitamin K nutriture and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis. J Thromb Haemost JTH. 2004;2(12):2118–32.

66. Lipsky JJ. Nutritional sources of vitamin K. Mayo Clin Proc. 1994;69(5):462–6.

67. Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, Kamao M, Tanaka K, Okano T. Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin. Am J Clin Nutr. 2006;83(2):380–6.

68. Lukacs JL, Booth S, Kleerekoper M, Ansbacher R, Rock CL, Reame NE. Differential associations for menopause and age in measures of vitamin K, osteocalcin, and bone density: a cross-sectional exploratory study in healthy volunteers. Menopause N Y N. 2006;13(5):799–808.

69. Jagannath VA, Thaker V, Chang AB, Price AI. Vitamin K supplementation for

cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8:CD008482.

70. Wang Y, Osborne MT, Tung B, Li M, Li Y. Imaging Cardiovascular Calcification. J Am Heart Assoc. 2018;7(13).

71. Raggi P. Imaging of cardiovascular calcifications with electron beam tomography in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2001;37(1):S62–5.

72. Michalak M, Zawadzki M, Walecki J. Wielorzędowa tomografia komputerowa w kardiologii. Chor Serca Naczyń. 2005;2(2):107–12.

73. van Velzen SGM, Lessmann N, Velthuis BK, Bank IEM, van den Bongard DHJG, Leiner T, et al. Deep Learning for Automatic Calcium Scoring in CT: Validation Using Multiple Cardiac CT and Chest CT Protocols. Radiology. 2020;295(1):66–79.

74. Shemesh J, Henschke CI, Shaham D, Yip R, Farooqi AO, Cham MD, et al. Ordinal scoring of coronary artery calcifications on low-dose CT scans of the chest is predictive of death from cardiovascular disease. Radiology. 2010;257(2):541–8.

75. Mutschler E. Farmakologia i toksykologia. Wrocław: MedPharm Polska; 2010.

76. Bieniek J, Brończyk-Puzoń A, Nowak J, Koszowska A, Dziąbek E, Kulik K, et al. Witamina K a kalcyfikacja naczyń krwionośnych. Witamina K Kalcyfikacja Naczyń Krwionośnych. 2015;12(3):165–71.

77. Cranenburg ECM, Vermeer C, Koos R, Boumans M-L, Hackeng TM, Bouwman FG, et al. The circulating inactive form of matrix Gla Protein (ucMGP) as a biomarker for cardiovascular calcification. J Vasc Res. 2008;45(5):427–36.

78. Szponar L, Wolnicka K, Rychlik E. Album fotografii produktów i potraw. Wydanie 96. Warszawa: Instytut Żywności i Żywienia; 2000.

79. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. Physiol Rev. 1989;69(3):990–1047.

80. Shea MK, O'Donnell CJ, Vermeer C, Magdeleyns EJP, Crosier MD, Gundberg CM, et al. Circulating uncarboxylated matrix gla protein is associated with vitamin K nutritional status, but not coronary artery calcium, in older adults. J Nutr. 2011;141(8):1529–34.

81. Hackeng TM, Rosing J, Spronk HM, Vermeer C. Total chemical synthesis of human matrix Gla protein. Protein Sci Publ Protein Soc. 2001;10(4):864–70.

82. Schurgers LJ, Cranenburg ECM, Vermeer C. Matrix Gla-protein: the calcification inhibitor in need of vitamin K. Thromb Haemost. 2008;100(4):593–603.

83. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. Nature. 1997;386(6620):78–81.

84. Yagami K, Suh JY, Enomoto-Iwamoto M, Koyama E, Abrams WR, Shapiro IM, et al. Matrix GLA protein is a developmental regulator of chondrocyte mineralization and, when constitutively expressed, blocks endochondral and intramembranous ossification in the limb. J Cell Biol. 1999;147(5):1097–108.

85. Farzaneh-Far A, Proudfoot D, Weissberg PL, Shanahan CM. Matrix Gla Protein Is Regulated by a Mechanism Functionally Related to the Calcium-Sensing Receptor. Biochem Biophys Res Commun. 2000;277(3):736–40.

86. Braam LA, Dissel P, Gijsbers BL, Spronk HM, Hamulyák K, Soute BA, et al. Assay for human matrix gla protein in serum: potential applications in the cardiovascular field. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(5):1257–61.

87. Vermeer C, Braam L. Role of K vitamins in the regulation of tissue calcification. J Bone Miner Metab. 2001 Jul 1;19(4):201–6.

88. Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A, Bolton-Smith C, Szulc P, Hodges S, et al. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. Eur J Nutr. 2004;43(6):325–35.

89. Schlieper G, Westenfeld R, Krüger T, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Brandenburg VM, et al. Circulating nonphosphorylated carboxylated matrix gla

protein predicts survival in ESRD. J Am Soc Nephrol JASN. 2011;22(2):387–95.

90. Cranenburg ECM, Koos R, Schurgers LJ, Magdeleyns EJ, Schoonbrood THM, Landewé RB, et al. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. Thromb Haemost. 2010;104(4):811–22.

91. Sedaghat S, Hoorn EJ, Ikram MA, Koop-Nieuwelink C, Kavousi M, Franco OH, et al. Kidney Function and Arterial Calcification in Major Vascular Beds. J Am Heart Assoc. 2019;8(9):e010930.

92. Roumeliotis S, Dounousi E, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Association of the Inactive Circulating Matrix Gla Protein with Vitamin K Intake, Calcification, Mortality, and Cardiovascular Disease: A Review. Int J Mol Sci. 2019;20(3).

93. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. Bone. 2016;82:42–9.

94. Theuwissen E, Magdeleyns EJ, Braam L a. JLM, Teunissen KJ, Knapen MH, Binnekamp I a. G, et al. Vitamin K status in healthy volunteers. Food Funct. 2014;5(2):229–34.

95. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD005015.

96. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2000;15(3):515–21.

97. Lee ES, Lim J-H, Cho J-H, Jung H-Y, Choi J-Y, Park S-H, et al. Pretransplant Osteoporosis and Osteopenia are Risk Factors for Fractures After Kidney Transplantation. Transplant Proc. 2019;51(8):2704–9.

98. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999;341(23):1725–30.

99. Pedrollo EF, Corrêa C, Nicoletto BB, Manfro RC, Leitão CB, Souza GC, et al. Effects of metabolic syndrome on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis. Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant. 2016;29(10):1059–66.

100. Piotti G, Gandolfini I, Palmisano A, Maggiore U. Metabolic risk profile in kidney transplant candidates and recipients. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2019;34(3):388–400.

101. Weiner DE, Park M, Tighiouart H, Joseph AA, Carpenter MA, Goyal N, et al. Albuminuria and Allograft Failure, Cardiovascular Disease Events, and All-Cause Death in Stable Kidney Transplant Recipients: A Cohort Analysis of the FAVORIT Trial. Am J Kidney Dis. 2019;73(1):51–61.

102. Theuwissen E, Smit E, Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. Adv Nutr Bethesda Md. 2012;3(2):166–73.

103. Schurgers LJ, Dissel PE, Spronk HM, Soute BA, Dhore CR, Cleutjens JP, et al. Role of vitamin K and vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. Z Kardiol. 2001;90 Suppl 3:57–63.

104. Shearer MJ. Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2000;3(6):433–8.

105. Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. Annu Rev Nutr. 2009;29:89–110.

106. 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.

107. Capozzi A, Scambia G, Migliaccio S, Lello S. Role of vitamin K2 in bone metabolism: a point of view and a short reappraisal of the literature. Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol. 2020;36(4):285–8.

108. Wasilewski GB, Vervloet MG, Schurgers LJ. The Bone-Vasculature Axis:

Calcium Supplementation and the Role of Vitamin K. Front Cardiovasc Med. 2019;6:6.

109. Holmes MV, Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. Blood Rev. 2012;26(1):1–14.

110. Chatrou MLL, Reutelingsperger CP, Schurgers LJ. Role of vitamin K-dependent proteins in the arterial vessel wall. Hamostaseologie. 2011;31(4):251–7.

111. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2001;1 Suppl 2:3–95.

112. Parfrey PS, Foley RN, Rigatto C. Risk issues in renal transplantation: cardiac aspects. Transplant Proc. 1999;31(1–2):291–3.

113. Karwowski W, Naumnik B. Kalcyfikacja naczyń - problem interdyscyplinarny. Forum Nefrol. 2011;4(2):91–9.

114. Deo R, Wassel Fyr CL, Fried LF, Newman AB, Harris TB, Angleman S, et al. Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease—an association independent of atherosclerotic events: Results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. Am Heart J. 2008;155(1):62–8.

115. Tie J-K, Jin D-Y, Straight DL, Stafford DW. Functional study of the vitamin K cycle in mammalian cells. Blood. 2011;117(10):2967–74.

116. Murray RK, Kokot F, Koj A, Aleksandrowicz Z. Biochemia Harpera. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006.

117. D'Marco L, Bellasi A, Mazzaferro S, Raggi P. Vascular calcification, bone and mineral metabolism after kidney transplantation. World J Transplant. 2015;5(4):222–30.

118. Cianciolo G, Capelli I, Angelini ML, Valentini C, Baraldi O, Scolari MP, et al. Importance of Vascular Calcification in Kidney Transplant Recipients. Am J Nephrol. 2014;39(5):418–26.

119. Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, et al. Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. J Am Soc Nephrol JASN. 2011;22(5):956–66.

120. Mazzaferro S, Pasquali M, Taggi F, Baldinelli M, Conte C, Muci ML, et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 2009;4(3):685–90.

121. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MHJ, van der Meer IM, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. J Nutr. 2004;134(11):3100–5.

122. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. Transplantation. 1994;58(8):912–5.

123. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, Sullivan SD, Hricik DE. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 1999;33(5):829–39.

124. Malluche HH, Monier-Faugere M-C, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. Nat Rev Nephrol. 2010;6(1):32–40.

125. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. Transplantation. 2009;87(12):1846–51.

126. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 2016;11(7):1282–96.

127. Konukoğlu D. Bone markers. Int J Med Biochem [Internet]. 2019 [cited 2020 Oct 30]; Available from: https://www.journalagent.com/ijmb/pdfs/IJMB-60362-REVIEW-KONUKOGLU.pdf

128. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. Endocr Rev. 1996;17(4):333–68.

129. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol JASN. 2004;15(8):2208–18.

130. Villa JKD, Diaz MAN, Pizziolo VR, Martino HSD. 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):3959–70.

131. Lombardi G, Perego S, Luzi L, Banfi G. A four-season molecule: osteocalcin. Updates in its physiological roles. Endocrine. 2015;48(2):394–404.

132. Zhou C, Verma S, Blumberg B. The steroid and xenobiotic receptor (SXR), beyond xenobiotic metabolism. Nucl Recept Signal. 2009;7:e001.

133. Steiner RW, Awdishu L. Steroids in kidney transplant patients. Semin Immunopathol. 2011;33(2):157–67.

134. Farmer CKT, Hampson G, Abbs IC, Hilton RM, Koffman CG, Fogelman I, et al. Late low-dose steroid withdrawal in renal transplant recipients increases bone formation and bone mineral density. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2006;6(12):2929–36.

135. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2014;29(4):787–95.

136. Nelson SE, Shroff GR, Li S, Herzog CA. Impact of chronic kidney disease on risk of incident atrial fibrillation and subsequent survival in medicare patients. J Am Heart Assoc. 2012;1(4):e002097.

137. Yu Z, Seya K, Chiyoya M, Daitoku K, Motomura S, Imaizumi T, et al. Warfarin calcifies human aortic valve interstitial cells at high-phosphate conditions via pregnane X receptor. J Bone Miner Metab. 2019;37(6):944–56.

138. Yanik MV, Irvin MR, Beasley TM, Jacobson PA, Julian BA, Limdi NA. Influence of Kidney Transplant Status on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage. Pharmacotherapy. 2017;37(11):1366–73.

139. Vigué B. Bench-to-bedside review: Optimising emergency reversal of vitamin K antagonists in severe haemorrhage - from theory to practice. Crit Care Lond Engl. 2009;13(2):209.

140. Violi F, Lip GY, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. Medicine (Baltimore). 2016;95(10):e2895.

141. Stępień E. Optymalizacja leczenia antagonistami witaminy K - rola polimorfizmów genowych. Kardiol Pol. 2010;68(5):428–35.

142. Stafford DW. The vitamin K cycle. J Thromb Haemost JTH. 2005;3(8):1873–8.

143. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Am Heart J. 2017;184:37–46.

144. Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, Kumai Y, Tsuchimochi H, Ibayashi S, et al. Stroke in Patients on Maintenance Hemodialysis: A 22-Year Single-Center Study. Am J Kidney Dis. 2005;45(6):1058–66.

145. Palaniswamy C, Sekhri A, Aronow WS, Kalra A, Peterson SJ. Association of warfarin use with valvular and vascular calcification: a review. Clin Cardiol. 2011;34(2):74–81.

146. Spronk HMH, Soute B a. M, Schurgers LJ, Thijssen HHW, De Mey JGR, Vermeer C. Tissue-specific utilization of menaquinone-4 results in the prevention of arterial calcification in warfarin-treated rats. J Vasc Res. 2003;40(6):531–7.

147. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, Silverstein MD, O'Fallon WM, Castro MR, et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. Arch Intern Med. 1999;159(15):1750–6.

148. Miki T, Nakatsuka K, Naka H, Kitatani K, Saito S, Masaki H, et al. Vitamin K(2) (menaquinone 4) reduces serum undercarboxylated osteocalcin level as early as 2 weeks in elderly women with established osteoporosis. J Bone Miner Metab. 2003;21(3):161–5.

149. Nowacka-Cieciura E. Powikłania metaboliczne u biorców przeszczepów. In: Transplantologia Kliniczna. Warszawa: Wydawnictwo Akademii Medycznej; 2004. p. 203–11.

150. van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. Eur J Gen Pract. 1996;2(2):65–70.

151. Matas AJ, Halbert RJ, Barr ML, Helderman JH, Hricik DE, Pirsch JD, et al. Life satisfaction and adverse effects in renal transplant recipients: a longitudinal analysis. Clin Transplant. 2002;16(2):113–21.

152. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. Kidney Int. 2001;59(2):732–7.

153. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. Nat Rev Dis Primer. 2017 Dec;3(1):17088.

154. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2004;4(6):905–13.

155. Conte C, Secchi A. Post-transplantation diabetes in kidney transplant recipients: an update on management and prevention. Acta Diabetol. 2018;55(8):763–79.

156. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafort L, Haider S, et al. Incidence and Cost of New Onset Diabetes Mellitus Among U.S. Wait-Listed and Transplanted Renal Allograft Recipients: New Diabetes Pre- and Post-Renal Transplant. Am J Transplant. 2003;3(5):590–8.

157. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2003;3(2):178–85.

158. Vesco L, Busson M, Bedrossian J, Bitker MO, Hiesse C, Lang P. Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcome, and risk factors. Transplantation. 1996;61(10):1475–8.

159. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. Endocr Rev. 2016;37(1):37–61.

160. Yates CJ, Fourlanos S, Hjelmesaeth J, Colman PG, Cohney SJ. New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2012;12(4):820–8.

161. Palepu S, Prasad GVR. New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. World J Diabetes. 2015;6(3):445–55.

162. van Hooff JP, Christiaans MHL, van Duijnhoven EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2004;19 Suppl 6:vi8–12.

163. Wissing KM, Abramowicz D, Weekers L, Budde K, Rath T, Witzke O, et al. Prospective randomized study of conversion from tacrolimus to cyclosporine A to improve glucose metabolism in patients with posttransplant diabetes mellitus after renal transplantation. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2018;18(7):1726–34.

164. Ahmed SH, Biddle K, Augustine T, Azmi S. Post-Transplantation Diabetes Mellitus. Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord. 2020;11(4):779–801.

165. Teplan V, Valkovsky I, Teplan V, Stollova M, Vyhnanek F, Andel M. Nutritional consequences of renal transplantation. J Ren Nutr Off J Counc Ren Nutr Natl Kidney Found. 2009;19(1):95–100.

166. Kurnatowska I, Małyska A, Wysocka K, Mazur K, Krawczyk J, Nowicki M. Long-Term Effect of Body Mass Index Changes on Graft Damage Markers in Patients After Kidney Transplantation. Ann Transplant. 2016;21:626–31.

167. Beulens JWJ, van der A DL, Grobbee DE, Sluijs I, Spijkerman AMW, van der Schouw YT. Dietary phylloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2010;33(8):1699–705.

168. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta

cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(13):5266–70.

169. Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(3):827–32.

170. Ibarrola-Jurado N, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Bulló M. Dietary phylloquinone intake and risk of type 2 diabetes in elderly subjects at high risk of cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2012;96(5):1113–8.

171. Yoshida M, Jacques PF, Meigs JB, Saltzman E, Shea MK, Gundberg C, et al. Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. Diabetes Care. 2008;31(11):2092–6.

172. Sharif A, Moore R, Baboolal K. Influence of lifestyle modification in renal transplant recipients with postprandial hyperglycemia. Transplantation. 2008;85(3):353–8.

173. Kosmalski M, Kurnatowska I. Cukrzyca u chorego po przeszczepieniu nerki - spojrzenie nefrodiabetologiczne. Forum Nefrol. 2019;12(1):11–22.

174. Kiberd BA, Rose C, Gill JS. Cancer mortality in kidney transplantation. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2009;9(8):1868–75.

175. Vajdic CM, van Leeuwen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. Int J Cancer. 2009;125(8):1747–54.

176. Wimmer CD, Rentsch M, Crispin A, Illner WD, Arbogast H, Graeb C, et al. The janus face of immunosuppression - de novo malignancy after renal transplantation: the experience of the Transplantation Center Munich. Kidney Int. 2007;71(12):1271–8.

177. Ajithkumar TV, Parkinson CA, Butler A, Hatcher HM. Management of solid tumours in organ-transplant recipients. Lancet Oncol. 2007;8(10):921–32.

178. Buxeda A, Redondo-Pachón D, Pérez-Sáez MJ, Bartolomé Á, Mir M, Pascual-Dapena A, et al. Gender differences in cancer risk after kidney transplantation.

Oncotarget. 2019;10(33):3114–28.

179. Lamson DW, Plaza SM. The anticancer effects of vitamin K. Altern Med Rev J Clin Ther. 2003;8(3):303–18.

180. Gold J. In vivo synergy of vitamin K3 and methotrexate in tumor-bearing animals. Cancer Treat Rep. 1986;70(12):1433–5.

181. Stitt TN, Conn G, Gore M, Lai C, Bruno J, Radziejewski C, et al. The anticoagulation factor protein S and its relative, Gas6, are ligands for the Tyro 3/Axl family of receptor tyrosine kinases. Cell. 1995;80(4):661–70.

182. Stenhoff J, Dahlbäck B, Hafizi S. Vitamin K-dependent Gas6 activates ERK kinase and stimulates growth of cardiac fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun. 2004;319(3):871–8.

183. Lizakowski S, Imko-Walczuk B, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Nowotwory u chorych po przeszczepieniu nerki. Forum Nefrol. 2011;4(3):214–23.

184. Habu D, Shiomi S, Tamori A, Takeda T, Tanaka T, Kubo S, et al. Role of vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. JAMA. 2004;292(3):358–61.

185. Miyazawa K, Nishimaki J, Ohyashiki K, Enomoto S, Kuriya S, Fukuda R, et al. Vitamin K2 therapy for myelodysplastic syndromes (MDS) and post-MDS acute myeloid leukemia: information through a questionnaire survey of multi-center pilot studies in Japan. Leukemia. 2000;14(6):1156–7.

186. 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(4):985–92.

187. Nimptsch K, Rohrmann S, Kaaks R, Linseisen J. Dietary vitamin K intake in relation to cancer incidence and mortality: results from the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). Am J Clin Nutr. 2010;91(5):1348–58.

188. Juanola-Falgarona M, Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Corella D, Estruch R, Ros E, et al. Dietary intake of vitamin K is inversely associated with mortality risk. J Nutr. 2014;144(5):743–50.

189. Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Fewtrell M, et al. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63(1):123–9.

190. Eden RE, Coviello JM. Vitamin K Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Oct 30]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536983/

191. Marles RJ, Roe AL, Oketch-Rabah HA. US Pharmacopeial Convention safety evaluation of menaquinone-7, a form of vitamin K. Nutr Rev. 2017;75(7):553–78.

192. Vossen LM, Schurgers LJ, van Varik BJ, Kietselaer BLJH, Vermeer C, Meeder JG, et al. Menaquinone-7 Supplementation to Reduce Vascular Calcification in Patients with Coronary Artery Disease: Rationale and Study Protocol (VitaK-CAC Trial). Nutrients. 2015;7(11):8905–15.

193. Knapen MHJ, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuwissen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2013;24(9):2499–507.

194. van Summeren MJH, Braam LAJLM, Lilien MR, Schurgers LJ, Kuis W, Vermeer C. The effect of menaquinone-7 (vitamin K2) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children. Br J Nutr. 2009;102(8):1171–8.

195. Sogabe N, Maruyama R, Baba O, Hosoi T, Goseki-Sone M. Effects of long-term vitamin K(1) (phylloquinone) or vitamin K(2) (menaquinone-4) supplementation on body composition and serum parameters in rats. Bone. 2011;48(5):1036–42.

196. Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, Cranenburg ECM, Magdeleyns EJ, Heidenreich S, et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin

K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2012;59(2):186–95.

197. Halder M, Petsophonsakul P, Akbulut AC, Pavlic A, Bohan F, Anderson E, et al. Vitamin K: Double Bonds beyond Coagulation Insights into Differences between Vitamin K1 and K2 in Health and Disease. Int J Mol Sci. 2019;20(4).

198. Knapen MHJ, Schurgers LJ, Shearer MJ, Newman P, Theuwissen E, Vermeer C. Association of vitamin K status with adiponectin and body composition in healthy subjects: uncarboxylated osteocalcin is not associated with fat mass and body weight. Br J Nutr. 2012;108(6):1017–24.

199. Kurnatowska I, Grzelak P, Masajtis-Zagajewska A, Kaczmarska M, Stefańczyk L, Vermeer C, 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):231–9.

200. Chrobak Ł, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Epidemiologia przewlekłej choroby nerki przeszczepionej na podstawie różnych metod oznaczania wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Forum Nefrol. 2014;7(2):90–6.

201. Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek - klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. Forum Nefrol. 1(1):1–6.

202. Gronowska-Senger A. Zarys oceny żywienia. Warszawa: Wydawnictwo SGGW; 2009.

203. Thompson FE, Subar AF. Dietary Assessment Methodology. In: Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease [Internet]. Elsevier; 2017 [cited 2020 Oct 30]. p. 5–48. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128029282000011

204. World Health Organization (WHO). Body mass index – BMI. Nutritional status [Internet]. [cited 2019 Aug 20]. Available from: https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi

205. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;150(9):604–12.

206. White CA, Knoll GA, Poggio ED. Measuring vs estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation. Transplant Rev Orlando Fla. 2010;24(1):18–27.

207. Krishnaveni P, Gowda VM. Assessing the Validity of Friedewald's Formula and Anandraja's Formula For Serum LDL-Cholesterol Calculation. J Clin Diagn Res JCDR. 2015;9(12):BC01-04.

208. Schurgers LJ. Vitamin K: key vitamin in controlling vascular calcification in chronic kidney disease. Kidney Int. 2013 May;83(5):782–4.

209. Nagaoka Y, Onda R, Sakamoto K, Izawa Y, Kono H, Nakagawa K, et al. Dietary intake in Japanese patients with kidney transplantation. Clin Exp Nephrol. 2016;20(6):972–81.

210. US Department of Agriculture, Agricultural Research Service. What we eat in America: NHANES 2011-2012. Table 1. Nutrient intakes from food and beverages [Internet]. [cited 2016 Mar 16]. Available from: https://www.ars.usda.gov/ARSUserFiles/80400530/pdf/1112/tables_1-40_ 2011-2012.pdf

211. Chan R, Leung J, Woo J. No association between dietary vitamin K intake and fracture risk in chinese community-dwelling older men and women: a prospective study. Calcif Tissue Int. 2012;90(5):396–403.

212. Holvik K, Frøyland L, Haugen M, Henjum S, Løvik M, Stea TH, et al. Assessment of Dietary Intake of Vitamin K and Maximum Limits for Vitamin K in Food Supplements. Eur J Nutr Food Saf. 2019;96–8.

213. Kaneki M, Hodges SJ, Hedges SJ, Hosoi T, Fujiwara S, Lyons A, et al. Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-fracture risk. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 2001;17(4):315–21.

214. McCabe KM, Adams MA, Holden RM. Vitamin K status in chronic kidney disease. Nutrients. 2013;5(11):4390–8.

215. Chatrou MLL, Winckers K, Hackeng TM, Reutelingsperger CP, Schurgers LJ. Vascular calcification: the price to pay for anticoagulation therapy with vitamin K-antagonists. Blood Rev. 2012;26(4):155–66.

216. Mayer O, Seidlerová J, Wohlfahrt P, Filipovský J, Vaněk J, Cífková R, et al. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein is associated with increased aortic stiffness in a general population. J Hum Hypertens. 2016;30(7):418–23.

217. Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, et al. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 2010;5(4):568–75.

218. Beulens JWJ, Booth SL, van den Heuvel EGHM, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K_2) in human health. Br J Nutr. 2013;110(8):1357–68.

219. Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Vermeer C, Magdeleyns EJ, Schurgers LJ, Beulens JWJ. Circulating matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification and vitamin K status in healthy women. J Nutr Biochem. 2013;24(4):624–8.

220. Ebrahimzadeh Attari V, Shahvegharasl Z, Fathalizadeh P, Pourasghary S, Mohajel Shoja M, Niknafs B, et al. The association of serum dephosphorylated-uncarboxylated matrix gamma carboxyglutamate protein (dp-ucMGP) as a marker of vascular vitamin K status with allograft function in kidney transplant recipients. J Nephropathol. 2019;9(3):e24–e24.

221. Machado-Fragua MD, Hoogendijk EO, Struijk EA, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E, Beulens JW, et al. High dephospho-uncarboxylated matrix Gla protein concentrations, a plasma biomarker of vitamin K, in relation to frailty: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. Eur J Nutr. 2020;59(3):1243–51.

222. Fusaro M, Cosmai L, Evenepoel P, Nickolas TL, Cheung AM, Aghi A, et al.

Vitamin K and Kidney Transplantation. Nutrients. 2020;12(9).

223. Jansz TT, Neradova A, van Ballegooijen AJ, Verhaar MC, Vervloet MG, Schurgers LJ, et al. The role of kidney transplantation and phosphate binder use in vitamin K status. PloS One. 2018;13(8):e0203157.

224. van Ballegooijen AJ, Beulens JWJ, Keyzer CA, Navis GJ, Berger SP, de Borst MH, et al. Joint association of vitamins D and K status with long-term outcomes in stable kidney transplant recipients. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2020;35(4):706–14.

225. Shea MK, Booth SL. Vitamin K, Vascular Calcification, and Chronic Kidney Disease: Current Evidence and Unanswered Questions. Curr Dev Nutr. 2019;3(9):nzz077.

226. Sobamowo H, Prabhakar SS. The Kidney in Aging: Physiological Changes and Pathological Implications. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017;146:303–40.

227. Sedaghat S, Mattace-Raso FUS, Hoorn EJ, Uitterlinden AG, Hofman A, Ikram MA, et al. Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 2015;10(12):2190–7.

228. Ford ML, Tomlinson LA, Chapman TPE, Rajkumar C, Holt SG. Aortic stiffness is independently associated with rate of renal function decline in chronic kidney disease stages 3 and 4. Hypertens Dallas Tex 1979. 2010;55(5):1110–5.

229. Vissers LET, Dalmeijer GW, Boer JMA, Monique Verschuren WM, van der Schouw YT, Beulens JWJ. Intake of dietary phylloquinone and menaquinones and risk of stroke. J Am Heart Assoc. 2013;2(6):e000455.

230. Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. Am J Clin Nutr. 2009;89(6):1799–807.

231. Beulens JWJ, Bots ML, Atsma F, Bartelink M-LEL, Prokop M, Geleijnse JM, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. Atherosclerosis. 2009;203(2):489–93.

232. Schurgers LJ, Geleijnse JM, Grobbee DE, Pols HAP, Hofman A, Witteman JCM, et al. Nutritional Intake of Vitamins K1 (Phylloquinone) and K2 (Menaquinone) in The Netherlands. J Nutr Environ Med. 1999;9(2):115–22.

233. Sato T, Inaba N, Yamashita T. MK-7 and Its Effects on Bone Quality and Strength. Nutrients. 2020;12(4).

234. Durlik M, Zieniewicz K. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. In Warszawa: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne; 2016. p. 11–80.

235. Kusano J, Tanaka S, Matsuda H, Hara Y, Fujii Y, Suzuki S, et al. Vitamin K1 and Vitamin K2 immunopharmacological effects on the peripheral lymphocytes of healthy subjects and dialysis patients, as estimated by the lymphocyte immunosuppressant sensitivity test. J Clin Pharm Ther. 2018;43(6):895–902.

236. Kluch M, Kurnatowska I, Matera K, Łokieć K, Puzio T, Czkwianianc E, et al. Nutrition Trends in Patients Over the Long Term After Kidney Transplantation. Transplant Proc. 2020;52(8):2357–62.

237. Harshman SG, Shea MK, Fu X, Grusak MA, Smith D, Lamon-Fava S, et al. Atorvastatin Decreases Renal Menaquinone-4 Formation in C57BL/6 Male Mice. J Nutr. 2019;149(3):416–21.

238. Chen Z, Qureshi AR, Parini P, Hurt-Camejo E, Ripsweden J, Brismar TB, et al. Does statins promote vascular calcification in chronic kidney disease? Eur J Clin Invest. 2017;47(2):137–48.

239. McCabe KM, Booth SL, Fu X, Shobeiri N, Pang JJ, Adams MA, et al. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. Kidney Int. 2013;83(5):835–44.

240. Braam L, McKeown N, Jacques P, Lichtenstein A, Vermeer C, Wilson P, et al. Dietary phylloquinone intake as a potential marker for a heart-healthy dietary pattern in the Framingham Offspring cohort. J Am Diet Assoc. 2004;104(9):1410–4.

241. Nagasawa Y, Fujii M, Kajimoto Y, Imai E, Hori M. Vitamin K2 and serum cholesterol in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Lancet Lond Engl. 1998;351(9104):724.

242. Barnard N, Levin S, Trapp C. Meat consumption as a risk factor for type 2 diabetes. Nutrients. 2014;6(2):897–910.

243. Marino A, Inankur A, Tannock L. New-onset diabetes after transplantation: focus on treatment strategies. Diabetes Manag. 2011;1(5):529–44.

244. Luan FL, Ding R, Sharma VK, Chon WJ, Lagman M, Suthanthiran M. Rapamycin is an effective inhibitor of human renal cancer metastasis. Kidney Int. 2003;63(3):917–26.

245. Li Z-Q, He F-Y, Stehle CJ, Wang Z, Kar S, Finn FM, et al. Vitamin K uptake in hepatocytes and hepatoma cells. Life Sci. 2002;70(18):2085–100.

246. Hitomi M, Yokoyama F, Kita Y, Nonomura T, Masaki T, Yoshiji H, et al. Antitumor effects of vitamins K1, K2 and K3 on hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. Int J Oncol. 2005;26(3):713–20.

247. Xv F, Chen J, Duan L, Li S. Research progress on the anticancer effects of vitamin K2. Oncol Lett. 2018;15(6):8926–34.

248. Huang Y, Tilea A, Gillespie B, Shahinian V, Banerjee T, Grubbs V, et al. Understanding Trends in Kidney Function 1 Year after Kidney Transplant in the United States. J Am Soc Nephrol JASN. 2017;28(8):2498–510.

249. Caluwé R, Pyfferoen L, De Boeck K, De Vriese AS. The effects of vitamin K supplementation and vitamin K antagonists on progression of vascular calcification: ongoing randomized controlled trials. Clin Kidney J. 2016;9(2):273–9.

250. Holden RM, Booth SL, Tuttle A, James PD, Morton AR, Hopman WM, et al. Sequence variation in vitamin K epoxide reductase gene is associated with survival and progressive coronary calcification in chronic kidney disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(7):1591–6.

251. Hammed A, Matagrin B, Spohn G, Prouillac C, Benoit E, Lattard V. VKORC1L1, an enzyme rescuing the vitamin K 2,3-epoxide reductase activity in some extrahepatic tissues during anticoagulation therapy. J Biol Chem. 2013;288(40):28733–42.

252. Lacombe J, Ferron M. VKORC1L1, An Enzyme Mediating the Effect of Vitamin K in Liver and Extrahepatic Tissues. Nutrients. 2018;10(8).

253. Limdi NA, Nolin TD, Booth SL, Centi A, Marques MB, Crowley MR, et al. Influence of kidney function on risk of supratherapeutic international normalized ratio-related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2015;65(5):701–9.

254. Westenfeld R, Schlieper G, Wöltje M, Gawlik A, Brandenburg V, Rutkowski P, et al. Impact of sirolimus, tacrolimus and mycophenolate mofetil on osteoclastogenesis--implications for post-transplantation bone disease. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2011;26(12):4115–23.

255. Mainra R, Elder G. Review article: Managing bone complications after kidney transplantation. Nephrology. 2009;14(4):437–42.

256. Marcén R, Caballero C, Pascual J, Teruel JL, Tenorio M, Ocaña J, et al. Lumbar bone mineral density in renal transplant patients on neoral and tacrolimus: a four-year prospective study. Transplantation. 2006;81(6):826–31.

257. Miyake N, Hoshi K, Sano Y, Kikuchi K, Tadano K, Koshihara Y. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 promotes vitamin K2 metabolism in human osteoblasts. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2001;12(8):680–7.

258. Fu X, Wang X-D, Mernitz H, Wallin R, Shea MK, Booth SL. 9-Cis retinoic acid reduces 1alpha,25-dihydroxycholecalciferol-induced renal calcification by altering vitamin K-dependent gamma-carboxylation of matrix gamma-carboxyglutamic acid protein in A/J male mice. J Nutr. 2008;138(12):2337–41.

259. Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D, et al.

Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2001;16(10):1863–70.

260. Binkley NC, Krueger DC, Kawahara TN, Engelke JA, Chappell RJ, Suttie JW. A high phylloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin gamma-carboxylation. Am J Clin Nutr. 2002;76(5):1055–60.

261. Knapen MHJ, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2007;18(7):963–72.

262. Mansour AG, Hariri E, Daaboul Y, Korjian S, El Alam A, Protogerou AD, et al. Vitamin K2 supplementation and arterial stiffness among renal transplant recipients-a single-arm, single-center clinical trial. J Am Soc Hypertens JASH. 2017;11(9):589–97.

263. Lees JS, Chapman FA, Witham MD, Jardine AG, Mark PB. Vitamin K status, supplementation and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. Heart. 2018;heartjnl-2018-313955.

264. Oikonomaki T, Papasotiriou M, Ntrinias T, Kalogeropoulou C, Zabakis P, Kalavrizioti D, et al. The effect of vitamin K2 supplementation on vascular calcification in haemodialysis patients: a 1-year follow-up randomized trial. Int Urol Nephrol. 2019;51(11):2037–44.

265. Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Magdeleyns E, Ahmed N, Vermeer C, Beulens JWJ. The effect of menaquinone-7 supplementation on circulating species of matrix Gla protein. Atherosclerosis. 2012;225(2):397–402.

266. Zhang Y, Liu Z, Duan L, Ji Y, Yang S, Zhang Y, et al. Effect of Low-Dose Vitamin K2 Supplementation on Bone Mineral Density in Middle-Aged and Elderly Chinese: A Randomized Controlled Study. Calcif Tissue Int. 2020;106(5):476–85.

267. Brugè F, Bacchetti T, Principi F, Littarru GP, Tiano L. Olive oil supplemented with menaquinone-7 significantly affects osteocalcin carboxylation. Br J Nutr.

2011;106(7):1058–62.

8 Aneks

8.1 Spis tabel

Tabela 1. Przykłady udziału bakterii w syntezie menachinonów (32,36–38).

Tabela 2. Średnia zawartość witaminy K1, K2 z podziałem na menachinony w wybranych produktach spożywczych (µg/100g lub µg/100mL).

Tabela 3. Osoczowe czynniki krzepnięcia krwi, w które zaangażowana jest witamina K.

Tabela 4. Białka pozawątrobowe zależne od witaminy K.

Tabela 5. Dzienne normy spożycia witaminy K1, K2 według różnych instytucji.

Tabela 6. Stadia przewlekłej choroby nerki przeszczepionej (PChNP). Źródło: Opracowanie własne na podstawie: (200,201).

Tabela 7. Charakterystyka kliniczna grupy badanej.

Tabela 8. Podsumowanie parametrów laboratoryjnych grupy badanej.

Tabela 9. Porównanie dziennego spożycia witaminy K1 i K2 w odniesieniu do rekomendacji różnych instytucji (opracowanie własne).

Tabela 10. Dzienne spożycie witaminy K1 i K2 całkowite oraz w grupach produktowych z wyszczególnieniem długołańcuchowych menachinonów.

Tabela 11. Profil pacjentów wg przyjmowanych leków immunosupresyjnych w zależności od mechanizmu działania.

8.2 Spis rycin

Rycina 1. 2-metyl-3-fityl-1,4-naftochinon (witamina K1). Źródło: Narodowe Centrum Informacji Biotechnologicznej PubMed (17).

Rycina 2. 2-metyl-3-geranyl-geranyl-1,4-naftochinon (witamina K2 MK-4). Źródło: Narodowe Centrum Informacji Biotechnologicznej PubMed (20).

Rycina 3. 2-metyl-3-(3'-carboxy-3'-metylpropyl)-1,4-nafthochinon (witamina K2 MK-7). Źródło: Narodowe Centrum Informacji Biotechnologicznej PubMed (21).

Rycina 4. Dzienne spożycie witaminy K1 i K2 u chorych po przeszczepieniu nerki w odniesieniu do rekomendacji różnych instytucji.

Rycina 5. Dzienne spożycie witaminy K1 i K2 w grupach produktowych.

Rycina 6. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-4 u chorych na cukrzycę.

Rycina 7. Dzienne spożycie witaminy K1 u pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie.

Rycina 8. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-5 u pacjentów onkologicznych.

Rycina 9. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-7 u pacjentów onkologicznych.

Rycina 10. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-8 u pacjentów onkologicznych.

Rycina 11. Dzienne spożycie witaminy K1 u pacjentów względem przyjmowanych leków immunosupresyjnych.

Rycina 12. Dzienne spożycie witaminy K2 u pacjentów względem przyjmowanych leków immunosupresyjnych.

Rycina 13. Dzienne spożycie witaminy K2 w zależności od zażywania statyn.

Rycina 14. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-4 w zależności od zażywania statyn.

Rycina 15. Dzienne spożycie witaminy K1 w zależności od rodzaju zażywanych statyn.

Rycina 16. Dzienne spożycie witaminy K2 w zależności od rodzaju zażywanych statyn.

Rycina 17. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-4 w zależności od rodzaju zażywanych

statyn.

Rycina 18. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-10 u pacjentów w różnym stadium choroby nerki przeszczepionej z wykluczeniem stadium 5 (schyłkowej niewydolności nerek).

Rycina 19. Korelacje stężenia cholesterolu całkowitego ze spożyciem dziennym witaminy K1 i K2.

Rycina 20. Korelacja stężenia frakcji HDL ze spożyciem witaminy K2 i K2 MK-4.

Rycina 21. Korelacja wskaźnika BMI ze spożyciem witaminy K2, K2 MK-4 oraz K2 MK-10.

Rycina 22. Korelacja wskaźnika BMI ze spożyciem witaminy K2 i K2 MK-4 w grupie chorych na cukrzycę (górna część, A i B) oraz pacjentów bez choroby (dolna część, C i D).

Rycina 23. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-5 w zależności od wystąpienia złamań kostnych.

Rycina 24. Dzienne spożycie witaminy K2 MK-10 w zależności od wystąpienia złamań kostnych.

9 Streszczenie w języku polskim

Streszczenie rozprawy doktorskiej

„Ocena spożycia witaminy K1, K2 w diecie u pacjentów po przeszczepieniu nerki”

Witamina K pełni funkcję kofaktora w mechanizmie aktywacji białek w tym białka Gla macierzy związanego ze zwapnieniem naczyń. Niedobór witaminy K u pacjentów po przeszczepieniu nerki (KTx) może prowadzić do powikłań: kalcyfikacji naczyń, zaburzeń mineralizacji kości, chorób sercowo-naczyniowych i zgonu.

Celem przedstawionego badania była ocena spożycia witaminy K1 i K2 w diecie u pacjentów po przeszczepieniu nerki z uwzględnieniem menachinonów-n witaminy K2.

Spożycie witaminy K1 i K2 zbadano u 151 KTx pacjentów (60 F i 91 M). Do badania kwalifikowano chorych będących > 12 miesięcy po przeszczepieniu nerki, pozostających pod opieką Poradni Nefrologicznej i Transplantacyjnej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 im. Norberta Barlickiego w Łodzi. Na podstawie kwestionariusza dietetycznego oszacowano spożycie żywności z trzech dni roboczych poprzedzających rutynową wizytę ambulatoryjną w poradni leczenia chorych po przeszczepieniu nerki. Zawartość filochinonu i menachinonów uzyskano z bazy danych USDA Food Composition Databases i innych opublikowanych źródeł naukowych. Historię choroby pacjenta, towarzyszące leki i oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej uzyskano z kart medycznych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy spożycia produktów, stwierdzono średnie dzienne spożycie witaminy K1 wynoszące 120.9±49 (33.3-436.2) μg/dzień, natomiast witaminy K2: 28.69±11.36 (2.73-72.21) μg/dzień w tym: 25.9±9.9 μg/dzień K2 MK-4, 0.1±0.2 μg/dzień K2 MK-5, 0.2±0.4 μg/dzień K2 MK-6, 0.2±0.23 μg/dzień K2 MK-7, 1±1.9 μg/dzień K2 MK-8, 0.9±2.3 μg/dzień K2 MK-9 oraz 0.2±0.5 μg/dzień K2 MK-10.

Uzyskane ilości spożycia witaminy K1 i K2 porównano z wartościami referencyjnymi, prezentowanymi przez różne rekomendowane instytucje światowe. Ponadto dokonano analizy korelacji spożycia witaminy K w odniesieniu do chorób

i zastosowanej farmakoterapii w grupie badawczej.

Obecne badanie wykazało niedobory spożycia witaminy K1, K2 w diecie u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Pomimo istniejących europejskich rekomendacji dla menachinonu-7, zalecanego spożycia dla zdrowia kości i układu sercowo-naczyniowego dla populacji ogólnej i ustanowionych przez Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA), nie ma jeszcze ustalonych norm spożycia witaminy K2 dla chorych po przeszczepieniu nerki dlatego niezbędne są dalsze badania nad poborem witaminy K u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek.

10 Streszczenie w języku angielskim - abstract

Abstract of the Ph.D. dissertation entitled "Evaluation of vitamin K1 and K2 in patients after kidney transplantation"

Vitamin K acts as a cofactor in the mechanism of protein activation, including matrix Gla protein associated with vascular calcification. Vitamin K deficiency in kidney transplant patients (KTx) can lead to such complications, bone mineralization disorders, cardiovascular disease, and death.

The aim of the presented study was to assess the intake of vitamin K1 and K2 in the diet of patients after kidney transplantation, including the vitamin K2 menaquinones-n.

Dietary intake of vitamin K1 and K2 was studied in 151 KTx patients (60 F and 91 M). The study included patients who were at least 12 months after kidney transplantation and who were under the care of the Nephrology and Transplant Clinic of the Norbert Barlicki University Teaching Hospital No. 1 in Łódź. On the basis of the dietary questionnaire, food consumption was estimated for the three working days preceding the routine outpatient visit to the clinic for treating patients after kidney transplantation. Vitamin phylloquinone and menaquinones were obtained from the USDA Food Composition Databases and other published scientific sources. The patient's medical history, concomitant medications, and estimated glomerular filtration rate were obtained from medical records.

Based on the analysis of the consumption of products, the average daily intake of vitamin K1 was 120.9 ± 49 (33.3-436.2) μg / day, while vitamin K2: 28.69 ± 11.36 (2.73-72.21) μg / day, including: 25.9 ± 9.9 μg / day K2 MK-4, 0.1 ± 0.2 μg / day K2 MK-5, 0.2 ± 0.4 μg / day K2 MK-6, 0.2 ± 0.23 μg / day K2 MK-7, 1 ± 1.9 μg / day K2 MK-8, 0.9 ± 2.3 μg / day K2 MK-9 and 0.2 ± 0.5 μg / day K2 MK-10.

The obtained amounts of vitamin K1 and K2 intake were compared with the

reference values presented by various recommended world institutions. Moreover, the correlation of vitamin K intake in relation to diseases and pharmacotherapy was analyzed in the studied cohort.

The present study showed deficiencies in the intake of vitamin K1 and K2 in the diet of kidney transplant patients.

Despite the already existing European recommendations for menaquinone-7, the recommended intake for bone and cardiovascular health for the general population and established by the European Food Safety Authority (EFSA), there are no established standards for kidney transplant patients, therefore further research on vitamin K intake in patients with chronic kidney diseases.