

Rola witaminy K w zapobieganiu osteoporozie

The role of vitamin K in prevention of osteoporosis

STRESZCZENIE: Witamina K, której pierwotną funkcją jest utrzymanie procesu krzepnięcia krwi na właściwym poziomie, obecnie jest wiązana z szeregiem innych procesów jak: metabolizm kości, zwapnienie naczyń krwionośnych, funkcjonowanie OUN, czy nowotwory. Witamina K będąc kofaktorem karboksylazy zapewnia γ -karboksylację reszt glutaminowych uaktywniając takie białka jak: osteokalcyne, macierz białka Gla, czy białko S i C. Nieukarboksylowane białka pozostają biologicznie nieczynne i stanowią ryzyko szeregu chorób cywilizacyjnych, w tym osteoporozę.

SŁOWA KLUCZOWE: Witamina K, metabolizm kości, osteoporoza, żywienie.

SUMMARY: Vitamin K originally recognized as a factor required for blood coagulation is now receiving more attention in relation to mineralization of bone, calcification of blood vessels, decline of cognitive brain function and as anticancer agent.

Vitamin K is a cofactor for the vitamin K-dependent carboxylase, the enzyme responsible for the conversion of specific glutamyl residues to γ -carboxyglutamyl residues selected protein: osteocalcin, matrix Gla protein and protein S and C. Uncarboxylated proteins are a risk factors for several common diseases as e.g. osteoporosis.

KEY WORDS: Vitamin K, bone metabolism, osteoporosis, nutrition



prof.

Elżbieta Anuszevska

Narodowy Instytut Leków, Warszawa

Zatwierdzono do publikacji: kwiecień 2011 r.

Termin witaminy K, tak jak i w przypadku szeregu innych witamin, nie dotyczy tylko jednego związku, a co najmniej trzech głównych. Witaminy K: K₁, K₂ i K₃ są pochodnymi naftochinonu, a funkcja witaminowa związana jest z ugrupowaniem 2-metylo-1,4-naftochinonu, do którego ulegają przekształceniu wszystkie formy witaminy K w organizmie.

Tak jak większość odkryć naukowych, witaminę K zidentyfikowano w 1929 r. przy okazji prac nad metabolizmem cholesterolu. Henryk Dam, duński biochemik karmiąc zwierzęta doświadczalne dietą niskotłuszczową zauważył u nich rozległe krwawienia w tkance podskórnej i w mięśniach. Doszedł do wniosku, że czynnik odpowiedzialny za krzepnięcie krwi rozpuszczalny jest w tłuszczach i nazwał go witaminą koagulacji – K (*Koagulationsvitamin*). Za odkrycie witaminy K i ustalenie jej budowy chemicznej, Henryk Dam w 1943 r. otrzymał nagrodę Nobla.

Przez wiele lat witaminie K przypisywano wyłącznie funkcję w procesie

krzepnięcia krwi jednakże wyniki badań ostatniego trzydziestolecia wskazują na udział jej także w innych procesach, takich jak:

- metabolizm kości
- proliferacja komórek nowotworowych
- zwapnienie płytek miażdżycowych i rozwój chorób układu krążenia.

Formy witaminy K

Związki zaliczane do grupy witaminy K są pochodnymi 2-metylo-1,4-naftochinonu z przyłączonymi w pozycji C3 resztami izoprenoidowymi, nasyconymi lub nienasyconymi, o różnej długości łańcucha.

– Filochinon lub fitomenadion czyli witamina K₁ w pozycji C3 ma przyłączone cztery reszty izoprenoidowe, w tym jedną nienasyconą. Występuje wyłącznie w świecie roślinnym i stanowi około 80 proc. całkowitej witaminy K przyjmowanej z dietą.

– Menachinon, witamina K₂ jest to cała grupa związków określana skrótem MK-n, gdzie n oznacza liczbę nienasyconych reszt izoprenoidowych przy węglu C3. Witamina K₂ syntetyzo-

wana jest przez bakterie saprofityczne układu pokarmowego (MK-4), występuje także w produktach pochodzenia zwierzęcego i produktach fermentacji soi (MK-7).

– Menadion, witamina K₃ jest to syntetyczna pochodna pozbawiona łańcucha bocznego w pozycji C3, za to w odróżnieniu od dwóch pozostałych form rozpuszczalnych tylko w tłuszczach i przyswajanych tylko w obecności kwasów żółciowych, w postaci wodorosiarczynu sodowego rozpuszcza się w wodzie. Rozpuszczalność tego związku w wodzie warunkuje jego wysoką aktywność biologiczną.

Przemiany witaminy K

Nie wszystkie etapy przemian witaminy K i nie wszystkie czynniki biorące w nich udział zostały dokładnie poznane. Wiadomo, że w siateczce endoplazmatycznej hepatocytów zachodzi kolejno redukcja do formy aktywnej, utlenienie i następna redukcja, odtwarzające pulę witaminy K. Przejście reszt glutaminowych do γ -karboksylglutaminowych wymaga obecności: γ -karbok-

sylazy, witaminy K w formie hydrochinonowej (zredukowanej) pełniące funkcję kofaktora dla tego enzymu oraz tlenu cząsteczkowego i dwutlenku węgla. W toku reakcji obok γ -karboksylglutaminianów powstaje 2,3-epoksyd, który przy współudziale reduktazy 2,3-epoksydowej i tioli, przechodzi w postać chinonową witaminy K. Kolejna redukcja do formy hydrochinonowej zachodzi w obecności NADH. Zredukowana postać witaminy K może uczestniczyć w kolejnym cyklu reakcji. Stały proces odtwarzania aktywnej formy witaminy K i wielokrotne wykorzystanie tej samej cząsteczki prawdopodobnie jest przyczyną niedużego na nią zapotrzebowania.

Osteoporoza a witamina K

Obecność zależnej od witaminy K karboksylazy kwasu glutaminowego stwierdzono w skórze, kościach i chrząstkach, co wskazuje na fakt, że jej aktywność wymagana jest nie tylko w procesie krzepnięcia krwi, ale także w metabolizmie kości. Jednymi z lepiej poznanych białek biorących udział w procesie kościotwórczym jest osteokalcyna i MGP (*Matrix Gla Protein*), z tym, że MGP zorientowane jest raczej na tkanki miękkie, jak chrząstka czy ściany naczyń krwionośnych.

Osteokalcyna jest białkiem niekolagenowym, zbudowanym z 49 aminokwasów. Synteza osteokalcyny zachodzi w osteoblastach, odontoblastach i hipertroficznym chondrocytach. Karboksylacja reszt kwasu glutaminowego osteokalcyny jest niezbędna do wiązania jonów wapnia hydroksyapatytu kośćca. Poziom osteokalcyny w osoczu przyjmowany jest jako marker wielkości obrotu kostnego i świadczy o aktywności osteoblastów, zwiększa osteoblastogenezę i zmniejsza osteoklastogenezę, zwiększając mineralizację kości i zmniejszając ich resorpcję.

Osteoblasty, komórki kościotwórcze, występują tam, gdzie odbywa się wzrost lub przebudowa tkanki kostnej. Wytwarzają one osteoid, część organiczną macierzy kostnej, w której odkładają się kryształy fosforanów wapnia. Całość otoczona jest substancją międzykomórkową – hydroksyapatytem.

Osteoklasty, komórki kościogubne mające zdolność rozpuszczania i resorpcji tkanki kostnej. Mają istotne znaczenie w procesie prawidłowego formowania kości, procesach zrastania po złamaniach oraz w osteoporozie. Wydzielają enzymy hydrolityczne i fagocytują rozkładaną kość.

O ile dla białek biorących udział w procesie krzepnięcia ilość witaminy K przyjmowana z dietą jest zupełnie wystarczająca dla całkowitej ich γ -karboksylacji, co przejawia się prawidłowym czasem protrombinowym, to dla karboksylacji osteokalcyny potrzebny jest zdecydowanie wyższy jej poziom. Niecałkowita γ -karboksylacja osteokalcyny może być przyczyną zmniejszonej gęstości kości i prowadzić do osteoporozy, a co za tym idzie do zwiększonego ryzyka złamań.

Osteoporoza to najczęściej występująca metaboliczna choroba kości, której objawy kliniczne pojawiają się wtedy, gdy ubytek tkanki kostnej jest tak duży, że nie może ona spełniać dalej funkcji podporowo-mechanicznej i kości łatwo ulegają złamaniu. Najczęściej ulegają złamaniu trzony kręgow, proksymalne odcinki kości udowych i dystalne części kości promieniowej. Dane literaturowe wskazują, że po złamaniu szyjki kości udowej w ciągu pierwszego roku od 5 proc. do 20 proc. chorych umiera, a 50 proc. spośród tych, którzy przeżyli pozostaje kalekami. Niska masa kostna nie jest jednak jedynym czynnikiem ryzyka złamań, ponieważ około 50 proc. złamań występuje u osób, u których badaniem densytometrycznym nie potwierdzono osteoporozy. Niepokojący jest także fakt coraz wcześniejszego wieku występowania zmian w układzie kostnym, a jeszcze do niedawna osteoporoza była chorobą wyłącznie wieku starczego. Społeczne znaczenie osteoporozy obrazują koszty jej leczenia, które sięgają tylko w USA miliarda dolarów.

Dawki witaminy K stosowane w profilaktyce i leczeniu osteoporozy

Czas potrzebny dla przejścia witaminy K w wątrobie w postać aktywną zależy od formy podanej witaminy. Im dłuższy jest łańcuch boczny przy węglu

C3 naftochinonu, tym dłuższy jest czas półtrwania, czyli mniejsze tempo klirensu wątrobowego. Zróżnicowany czas metabolizowania różnych form witaminy K pozwala zróżnicować dawki dla uzyskania podobnego efektu. Podając w równych dawkach witaminę K₁ i K₂ (MK-7) stwierdzono, że poziom filochinonu w surowicy jest kilkakrotnie niższy niż menachinonu, w tym samym czasie po podaniu.

Zalecane dzienne spożycie (ZDS) witaminy K w postaci filochinonu, ustalone było jeszcze do niedawna na poziomie 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ m.c., czyli dla osobnika dorosłego o przeciętnej masie ciała około 70 kg, wynosiło 70 μg . Obecnie zaleca się zwiększenie dziennej porcji witaminy K do poziomu 120 $\mu\text{g}/\text{d}$ dla mężczyzn i 90 $\mu\text{g}/\text{d}$ dla kobiet. Ilość ta jest jednak wystarczająca tylko dla zapewnienia właściwej syntezy czynników krzepnięcia. Dla zapewnienia udziału witaminy K także w innych procesach naszego organizmu, dawka ta powinna wynosić około 1 mg/d. Przyjmuje się, że na terenie Europy codzienna dieta dostarcza około 300-700 μg tej witaminy, pozostałą ilość powinniśmy suplementować odpowiednimi produktami.

W Japonii, gdzie w leczeniu osteoporozy kobiet po menopauzie podawanie witaminy K jest standardem, stosuje się dawki na poziomie 45 mg/d, bez obserwowania jakichkolwiek działań niepożądanych. Pojawiające się ostatnio prace dowodzą, że wystarczy dawka odpowiadająca 1.5 mg/d MK-4, aby zwiększyć γ -karboksylację i utrzymać kościec we właściwej kondycji, w tej grupie pacjentów.

Znaczenie żywienia w profilaktyce osteoporozy

Osteoporoza jest jednym z niewielu schorzeń, któremu można zapobiegać poprzez właściwe odżywianie i aktywność fizyczną. Profilaktykę należy rozpocząć już w dzieciństwie. Kościec jest tkanką aktywną metabolicznie zwłaszcza w dwóch pierwszych dekadach naszego życia. Dzieciństwo i okres dojrzewania to czas, kiedy powstaje 90 proc. masy kostnej, dlatego ten okres jest taki ważny dla zapobiegania wystąpieniu osteoporozy w późniejszym wieku. Po 30 roku życia masa kostna

już nie ulega powiększeniu, lecz stopniowej redukcji.

Jednym z głównych czynników ryzyka wystąpienia osteoporozy jest nieprawidłowa dieta, uboga w białko, wapń i witaminy. W profilaktyce osteoporozy kładziony był nacisk na uzupełnianie niedoborów żywieniowych, a głównie białka, wapnia i witaminy D. Obecnie uważa się, że rola witaminy K jest równorzędna z rolą witaminy D w utrzymaniu prawidłowego stanu kośćca.

Zaleca się, aby w codzienna dieta dostarczała odpowiednią ilość wapnia, najlepiej z produktów mlecznych zawierających laktozę, która zwiększa jego absorpcję. Co ciekawe, wbrew zaleceniom dietetyków, największa porcja produktów bogatych w wapń powinna być spożywana wieczorem, kiedy aktywność komórek w budowywujących ten pierwiastek jest największa.

W celu zapobiegania osteoporozie należy pamiętać, aby nasza codzienna dieta zawierała:

- witaminę D – ryby, mleko i jego przetwory
- witaminę K – warzywa liściaste, ryby, czasem wątrobę
- witaminę C – owoce i warzywa.

Powinno się unikać:

- napojów z fosforanami
- produktów ze szczawianami
- soli
- nadużywania alkoholu i palenia papierosów.

Należy także pamiętać, że głodówki, diety odchudzające i diety niskobiałkowe sprzyjają ubytkowi masy kostnej i rozwojowi osteoporozy. Stwierdzono, że u ko-

biet z lekką nadwagą (BMI>27) rzadziej stwierdza się osteoporozę niż u tych bardzo szczupłych (BMI<23).

prof. **Elżbieta Anuszevska**
anuszevska@il.waw.pl

Przygotowano na podstawie:

1. Bügel S.: Vitamin K and bone health, Proc. Nutr. Soc. 62(4), 839-843, 2003
2. Shearer M.J.: Role vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification, Curr. Opin. Clin. Nutr. Met. Care 3(6), 433-438, 2000
3. Vermeer C., Shearer M.J., Zittemann A., Bolton-Smith C., Szule P., Hodges S., Walter P.: Rambeck W., Stöcklin E., Weber P.: Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health, Eur. J. Nutr. 43(6), 325-335, 2004
4. Kidd P.M.: Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy, Altern. Med. Rev. 15(3), 199-222, 2010
5. Weber P.: The role of vitamins in the prevention of osteoporosis – a brief status report, Int. J. Vitam. Nutr. Res. 69(3), 194-197, 1999
6. Weber P.: Vitamin K and bone health, Nutrition 17(10), 880-887, 2001
7. 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 γ -carboxylation of osteocalcin, Am. J. Clin. Nutr. 83(2), 380-386, 2006
8. Atkins G.J., Welldon K.J., Wijenayaka A.R., Bonewald L.F., Findlay D.M.: Vitamin K promotes mineralization, osteoblast-to-osteocyte transition, and an anticatabolic phenotype by γ -carboxylation-dependent and independent mechanisms, Am. J. Physiol. Cell Physiol. 297, C1336-C1338, 2009
9. Koitaya N. I wsp. Effect of low dose vitamin K2 (MK-4) supplementation on bioindices in postmenopausal Japanese women, J. Nutr. Sci. Vitaminol. 55(1), 15-21, 2009
10. Stransky M., Rysava L.: Nutrition as prevention and treatment of osteoporosis, Physiol. Res. 58, S7-S11, 2009
11. Normy Żywienia Człowieka. PZWL, 2008

Zasady publikowania artykułów naukowych w „Gazecie Farmaceutycznej”

- Publikowane są artykuły z zakresu farmacji i medycyny
- Prace zgłaszane do druku winny zawierać: cel pracy, materiały i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, wykaz piśmiennictwa
- Prace powinny być zaopatrzone w streszczenie (od 300 do 400 znaków) i słowa kluczowe (od 4 do 9) w języku polskim i angielskim
- Objętość pracy nie może przekraczać 15 tys. znaków, łącznie z tabelami, wykresami i piśmiennictwem
- Piśmiennictwo może zawierać co najwyżej 20 pozycji najistotniejszych dla publikowanej pracy, ułożonych wg kolejności cytowań z odpowiednio ponumerowanymi odsyłaczami, zgodnymi z zamieszczonymi w tekście
- Praca (tekst, tabele, rysunki, fotografie) powinna być przesłana w formie elektronicznej (na adres gfarm@kwadryga.pl), opatrzona następującymi danymi: nazwisko i imię autora, stopień naukowy i stanowisko, miejsce pracy, nr telefonu, e-mail, adres do korespondencji. Ponadto powinna być załączona zgoda na opublikowanie pracy (w wersji elektronicznej i drukowanej) oraz deklaracja dotycząca oryginalności artykułu
- Nadesłane prace recenzowane są anonimowo przez niezależnych ekspertów i zwalniane do druku po decyzji Redaktor Naczelnej
- Redakcja zastrzega sobie prawo wprowadzania skrótów, niezbędnych poprawek stylistycznych i skrótów, wyboru materiału ikonograficznego lub niepublikowania nadesłanych materiałów
- © „Gazeta Farmaceutyczna”.