

Witamina K, a choroby cywilizacyjne

Vitamin K and civilization diseases

Streszczenie: Witamina K będąc kofaktorem karboksylazy zapewnia γ -karboksylację reszt glutaminowych i uaktywnia takie białka, jak: osteokalcyna, macierz białka Gla, czy białko S i C. Nieukarboksyloowane białka pozostają biologicznie nieczynne i stanowią ryzyko występowania szeregu chorób cywilizacyjnych jak: osteoporoza, miażdżyca, nowotwory, czy schorzenia neurodegeneracyjne.

Słowa kluczowe: Witamina K, schorzenia cywilizacyjne, żywienie.

Abstract: Vitamin K is a cofactor for the vitamin K-dependent γ -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: osteoporosis, atherosclerosis, cancers and neurodegenerative diseases.

Key words: Vitamin K, common diseases, nutrition



Prof.

Elżbieta Anuszewska

Narodowy Instytut Leków

Zatwierdzono do publikacji: kwiecień 2011 r.

Termin witamina K, tak jak objaśniono w poprzednim artykule, nie dotyczy tylko jednego związku, a co najmniej trzech głównych: witaminy K₁ (fitomenadion), K₂ (menachinony) i K₃ (menadion). Są to pochodne naftochinonu, a funkcja witaminowa związana jest z ugrupowaniem 2-metylo-1,4-naftochinonu, do którego ulegają przekształceniu wszystkie formy witaminy K w organizmie. Przez wiele lat witaminie K przypisywano wyłącznie rolę w procesie krzepnięcia krwi, jednakże wyniki badań ostatniego trzydziestolecia wskazują na udział jej jako kofaktora γ -karboksylazy, także w innych procesach, takich jak:

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

Aktywność przeciwkrwotoczna witaminy K

Obecność witaminy K w naszych organizmach zapewnia właściwe stężenie trombiny, czynników krzepnięcia: II, VII,

IX i X oraz białka S i C, które hamują proces tworzenia skrzepu. Synteza czynników krzepnięcia zachodzi w wątrobie, przy czym powstają one jako nieaktywne białka prekursorowe. Aktywacja czynników krzepnięcia polega na potranslacyjnym przekształceniu reszt glutaminowych (Glu) białek prekursorowych do reszt γ -karboksylglutaminowych (Gla) z udziałem swoistej γ -karboksylazy, zależnej od witaminy K. Reszty kwasu γ -karboksylglutaminowego wykazują powinowactwo do jonów wapnia, co zapewnia aktywność funkcjonalną białek układu krzepnięcia. II czynnik krzepnięcia – protrombina, w której po raz pierwszy zidentyfikowano Gla, zawiera w swojej cząsteczce 10 reszt γ -karboksylglutaminowych warunkujących konwersję tego białka do formy aktywnej – trombiny.

Profilaktyka chorób układu krążenia

Utrata elastyczności naczyń krwionośnych na skutek odkładania w nich soli wapniowo-fosforanowych jest jedną z przyczyn rozwoju chorób układu krążenia. W ścianach naczyń zidentyfikowano szereg białek charakterystycznych

dla tkanki kostnej i chrzęstnej takich jak: osteokalcyna, MGP (*Matrix Gla Protein*), osteonektyna czy osteopontyna, co by wskazywało, że jest to proces podobny do procesu uwapnienia kości. Wydaje się, że w procesie tym główną rolę odgrywają komórki mięśni gładkich naczyń, odpowiadające za syntezę zależnego od witaminy K, białka MGP. MGP hamuje procesy zwapnienia, a ograniczenie ekspresji tego białka powoduje szybkie uwapnienie tkanek miękkich, w tym naczyń krwionośnych. Podobnie działają antykoagulanty. U pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe stwierdzono znamienne większy stopień zwapnienia naczyń i zastawek, niż w grupie kontrolnej. Leki przeciwzakrzepowe, np. warfaryna i acenokumarol, łączą się z reduktazą 2,3-epoksydową i hamują odzwieranie aktywnej formy witaminy K. Nieukarboksyloowane białka pozostają w formie nieaktywnej. Badania populacyjne dowodzą, że istnieje zależność pomiędzy niską karboksylacją osteokalcyne a niską masą kostną i osteoporozą oraz wysokim poziomem nieukarboksylowanego białka MGP i zaawansowa-

nym zwapnieniem tętnic. Konieczność aktywacji MGP przy udziale witaminy K sprawia, że dieta w nią uboga zwiększa ryzyko zwapnienia tętnic a w konsekwencji ryzyko nadciśnienia, zatorów i zawałów.

Witamina K a ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

Wraz z wiekiem rośnie nie tylko zagrożenie osteoporozą, ale również chorobami ośrodkowego układu nerwowego. Powyżej 80. roku życia około 50 proc. populacji cierpi z powodu choroby Alzheimera (AD) a następny znaczny jej odsetek musi się tymi chorymi opiekować, co nie jest takie łatwe. Jako przyczynę choroby podaje się mutacje genów białek: preseniliny i prekursora β -amyloidu. Presenilina jest składnikiem kompleksu γ -sekreazy, która przecina duże białko prekursorowe amyloidu (APP) w pozycji γ . Zazwyczaj APP przecinane jest jednocześnie w pozycji α (α -sekreazy) i γ , zaś tylko w niewielkiej ilości w pozycji β , w wyniku czego powstaje β -amyloid złożony z 40 reszt aminokwasowych, rzadziej z 42 lub 43. Przyczyna AD leży prawdopodobnie w zwiększeniu wytwarzania β -amyloidu, zwłaszcza formy złożonej z 42 reszt aminokwasowych, która ma tendencję do agregacji i tworzenia złożeń uszkadzających synapsy i oligodendrocyty lub powodujących demielinację.

Wczesnym wskaźnikiem rozwoju choroby jest poziom apolipoproteiny E (ApoE), występującej w chylomikronach, które to z kolei wiążą w surowicy krwi witaminę K. Zaobserwowano powiązanie pomiędzy poziomem witaminy K w osoczu a izoformami ApoE. Obecność allelu epsilon4 (ϵ 4) genu ApoE zwiększa dwukrotnie ryzyko wystąpienia AD, obecność dwóch takich alleli, zwiększa to ryzyko czterokrotnie. Konsekwencją występowania allelu ϵ 4 w genie ApoE jest przyspieszenie klirensu witaminy K w wątrobie, obniżenie jej poziomu w osoczu i podwyższenie poziomu nieukarbonylowanej osteokalcyny. Co ciekawe, występowanie w ApoE allelu ϵ 2 wyraźnie opóźnia postępowanie choroby. Zmiany te mają wyraźny wpływ na aktywność biochemiczną mózgu i wskazują na udział witaminy K w patogenezie AD.

Wykazano także, że poziom witaminy K w mózgu zwierząt doświadczalnych jest wielokrotnie wyższy niż w surowicy krwi, jak również zaobserwowano jej udział w syntezie sfingolipidów, składników zewnętrznej warstwy błon komórek nerwowych. Stwierdzenie obecności protein zależnych od witaminy K w OUN pozwala przypuszczać, że odgrywa ona pewną rolę w procesie przekazywania sygnałów i metabolizmie lipidów mózgowych.

Witamina K jako czynnik przeciwnowotworowy

Witamina K, która jest niezbędna do karboksylacji reszt glutaminowych osteokalcyny, nasilającej osteoblastogenezę i zmniejszającej osteoklastogenezę, może mieć również znaczenie w chorobach nowotworowych. Zaburzenia w homeostazie osteoblast/osteoklast wykazano np. w szpiczaku mnogim. Utrzymanie równowagi pomiędzy komórką kościotwórczą a kościogubną poza karboksylacją wymaga także zachowania równowagi pomiędzy białkiem RANKL (ligand aktywatora receptora NF κ B-RANK) występującym na powierzchni komórek szpiczakowych a osteoprotegryną (glikoproteina należąca do rodziny receptorów czynnika martwicy nowotworu – TNF), blokującą to białko.

Działanie przeciwnowotworowe witaminy K wykazano *in vitro* z zastosowaniem komórek nowotworu sutka, wątroby, jelita grubego, żołądka, płuc i wielu innych. Przypuszcza się, że zahamowa-

nie proliferacji tych komórek związane jest z zahamowaniem cyklu komórkowego na granicy faz G₀/G₁ i stymulacją apoptozy. Stopień zahamowania proliferacji był różny w zależności czy zastosowano filochinon (K₁), menachinon (K₂) czy menadion (K₃), jak również zależny od rodzaju użytych linii komórkowych.

Pierwsze pilotowe badania kliniczne przeprowadzone w Japonii wskazują, że zastosowanie witaminy K₂ obok standardowej terapii w przypadku nowotworu wątroby, istotnie zwiększa przeżywalność chorych w odniesieniu do układu kontrolnego. Dawki doustne witaminy K stosowane w leczeniu nowotworów są wysokie i kształtują się w granicach 20-135 mg/d, najczęściej jednak stosowane są dawki takie same jak w leczeniu osteoporozy, 45 mg/d.

Występowanie i dzienne zapotrzebowanie

Witamina K występuje zarówno w zielonych częściach roślin jak i w warzywach nieliściastych, owocach, produktach zbożowych, mlecznych i mięsie. Filochinon (K₁), główna forma witaminy K przyjmowana z dietą, występuje w zielonych częściach roślin w ilości proporcjonalnej do zawartości chlorofilu, od 50 do 800 μ g w 100 g świeżego produktu.

Witamina K₂ wytwarzana jest przez drobnoustroje jelita czczego i jelita krętego ludzi i zwierząt, ale stopień jej wykorzystania nie został dokładnie poznany,

Tabela 1. Zawartość witaminy K w produktach żywnościowych

Produkt	Zawartość wit. K μ g/100 g	
	<10 μ g	>100 μ g
Mleko	X	
Mięso	X	
Szpinak		X
Salata		X
Brukselka		X
Kapusta		X
Oleje: sojowy, rzepakowy		X
Oliva		X
Marchew	X	
Ziemniaki	X	
Pomidory	X	
Pomarańcze	X	
Brzoskwinie	X	
Herbata zielona		X

choć wydaje się, że właśnie ta pula menachinonów zapobiega w znacznym stopniu powstawaniu niedoborów. Menachinony występują głównie w żywności poddanej bakteryjnej fermentacji, a liczba reszt izoprenoidowych w łańcuchu bocznym zależy od użytego szczepu, *Enterobacter* produkuje głównie MK-8, a *Bacteroides*, MK-10 i MK-11.

Badania na zwierzętach wykazały, że menachinony z długim łańcuchem bocznym (MK-7-10) są bardziej wydajne w stanach niedoboru witaminy K niż filochinon. Wynika to prawdopodobnie z wolniejszego klirensu wątrobowego długołańcuchowych menachinonów.

Określenie prawidłowego poziomu witaminy K w organizmie jest trudne z uwagi na udział w różnych procesach wymagających różnych jej ilości. Jak już wcześniej wspomniano, dla całkowitej karboksylacji protein związanych z mineralizacją kości wymagany jest wyższy poziom witaminy K niż dla zapewnienia poprawności procesów koagulacji. O ile pomiar nieukarboksyloowanej protrombiny jest bardzo dobrym markerem subklinicznych niedoborów witaminy K, to deficyt jej w procesie mineralizacji kości można stwierdzić tylko poprzez pomiar nieukarboksyloowanej osteokalcyny w osoczu. Wskaźnikiem niedoboru witaminy K w organizmie może być także poziom Gla (reszty γ -karboksylglutaminowe) w moczu, który ulega obniżeniu wraz z rosnącym deficytem.

Zapotrzebowanie człowieka na witaminę K, tak jak i na inne witaminy, zależy od wieku, płci, aktywności fizycznej, przyzwyczajęń żywieniowych i ogólnego stanu organizmu. Przyjmuje się, że dla zapewnienia poprawnego procesu koagulacji wystarczy 1 μg witaminy K na każdy kilogram masy ciała, czyli przeciętnie 50-80 μg dziennie dla osobnika dorosłego. Taką ilość witaminy K prawdopodobnie pokrywa poprawnie zestawiona dzienna porcja pokarmowa, uzupełniona o syntezę jelitową.

W Tabeli 2 zestawiono wartości dziennego zapotrzebowania na witaminę K zgodnie z zaleceniami WHO/FAO z 2004 r. i zaleceniami krajowymi, opublikowanymi w 2008 r. (Normy Żywienia Człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych, PZWL).

Tabela 2. Wartości zalecanego dziennego spożycia witaminy K

Grupa społeczna	Zalecane dzienne spożycie μg / dzień
Niemowlęta i dzieci	
0-6 miesięcy	5
7-12 miesięcy	10
1-3 lat	15
4-6 lat	20
7-9 lat	25
Młodzież 10-18 lat	35-55
Dorośli 19-65+ lat	
kobiety	55
mężczyźni	65
Kobiety ciężarne	55
Kobiety karmiące	55

Niedobory witaminy K występują przede wszystkim u noworodków, ponieważ nie mają jeszcze rozwiniętej flory jelitowej, a mleko matki jest ubogim źródłem tej witaminy. Zwykle podaje się im dawkę profilaktyczną 0,5-1,0 mg, bezpośrednio po urodzeniu, zapobiegającą skazie krwotocznej.

U dorosłych stwierdza się stany niedoboru witaminy K w przypadkach:

- niedostatecznej jej ilości u dzieci i dziecięcej beztluszczowej
- antybiotykoterapii
- stosowania leków przeciwkrzepujących
- zespołów złego wchłaniania
- zespołów pooperacyjnych jelit
- schorzeń wątroby, które powodują zaburzenia procesu karboksylacji
- schorzeń nerek, z uwagi na powiązania z aktywnością witaminy D
- podawania wysokich dawek witaminy E ok. 1000 j.m.

Bezpieczeństwo stosowania

Toksyczność witaminy K₁ i K₂ jest znikoma, nie zaobserwowano działań niepożądanych przy podawaniu dawek do 45 mg dziennie a nawet wyższych. Tak wysokie dawki nie mają jednak ujemnego wpływu na układ krzepnięcia. W leczeniu osteoporozy powszechnie stosowana jest dawka 45 mg/dzień, czyli około tysiąckrotnie więcej niż wynosi zalecane dzienne spożycie. Nie zaleca się stosowania wysokich dawek witaminy K₃, syntetycznej, w celu uzupełnienia diety i dla noworodków. Brak łańcucha bocznego w pozycji C₃ i rozpuszczalność w wodzie, czyni ją bardziej reaktywną, co może prowadzić do uszkodzenia wątroby

lub hemolizy, może też działać toksycznie na OUN poprzez peroksydację lipidów.

Podsumowanie

Badania ostatnich trzydziestu lat zmieniły całkowicie naszą wiedzę dotyczącą znaczenia witamin dla organizmu ludzkiego. Postęp w nauce, a zwłaszcza rozwój metod biologii molekularnej pozwalający zajrzeć do wnętrza komórki i prześledzić drogi reakcji biochemicznych, dostarczył informacji pozwalających na wykorzystanie tych związków w terapii szeregu chorób cywilizacyjnych jak: nowotwory, cukrzyca, osteoporoza, nadciśnienie, demencja starcza czy choroby autoimmunoagresywne. Coraz częściej pojawiają się doniesienia o znaczeniu witaminy D w patogenie stwardnienia rozsianego (SM), chorobach sercowo-naczyniowych i chorobach nowotworowych. Wydaje się również korzystne uzupełnianie terapii przeciwbólowych witaminami z grupy B: B₁, B₆ i B₁₂. Te nietoksyczne związki pozwalają istotnie zmniejszyć dawki toksycznych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Witamina K jest następnym po witaminie D związkiem z grupy witamin, dającym ogromne możliwości zastosowania w terapii i profilaktyce, zwłaszcza osteoporozy. Dziwi więc, niechęć lekarzy do stosowania witamin, związków o tak niskiej toksyczności, w nietypowych dla nich wskazaniach.

Prof. Elżbieta Anuszevska
anuszevska@il.waw.pl

Wykaz literatury u autorki