

Bartłomiej Rawski
Gabinety Lekarskie OSTEOPOROSIS

Rola witaminy K₂ w metabolizmie kostnym

The role of vitamin K₂ in bone metabolism

STRESZCZENIE

Witamina K, dotąd znana głównie z udziału w procesach krzepliwości krwi, odgrywa — jak się okazuje — jeszcze inną, ważną rolę, ma wpływ na metabolizm kostny. Za tę funkcję, w głównej mierze, odpowiada jedna z jej form — witamina K₂. Aby organizm utrzymał fizjologię kości, konieczne jest zachowanie równowagi w procesie przebudowy kości pomiędzy kościotworzeniem a resorpcją (remodeling kości). W jaki sposób? Osteoblasty wydzielają zależne od witaminy K₂ białko — osteokalcynę. To ono jest odpowiedzialne za syntezę macierzy kostnej.

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, tom 12, nr 2, 60–63

Słowa kluczowe: witamina K₂, metabolizm kości, osteoporoza, osteokalcyna

ABSTRACT

Vitamin K, which has been known to play a role in blood coagulability, has been shown to play an important role in bone metabolism. For this function, mainly responsible vitamin K₂ which is one of the forms of vitamin K. In order for the body to maintain bone physiology, it is necessary to maintain balance in the process of reconstruction of bone between bone formation and resorption (bone remodeling). How? Osteoblasts secrete protein osteocalcin-vitamin K₂ dependent. It is responsible for the synthesis of bone matrix.

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, vol 12, no 2, 60–63

Key words: vitamin K₂, osteoporosis, bone metabolism, osteocalcin

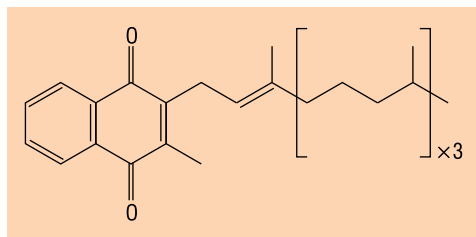
Adres do korespondencji:
Bartłomiej Rawski
Gabinety Lekarskie OSTEOPOROSIS
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 5
80-210 Gdańsk, Polska
tel. 504692579
e-mail: brawski@osteoporoza.med.pl

Witamina K jest stosowana w medycynie jako lek hemostatyczny. Należy pamiętać jednak, że witamina K to grupa witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, zwanych naftochinonami. Zawierają one grupy 3- lub 2-metylo-1,4-naftochinonów, w których skład wchodzi witamina K₁ (filochinon zawiera trzy powtórzenia izopentanowych

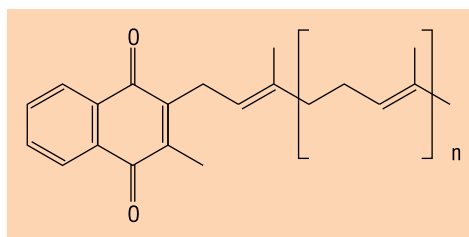
fragmentów), witamina K₂ (menachinon) oraz witamina K₃ (menadion) (ryc. 1).

Strukturę witaminy K₁ stanowi pojedynczy filochinon. Witamina K₂ występuje w wielu formach, które różnią się od siebie liczbą nienasyconych grup izoprenowych na bocznym łańcuchu alifatycznym (ryc. 2) [1].

Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 1897-3590



Rycina 1. Struktura filochinonu — witamina K₁



Rycina 2. Struktura menachinonu-n — witamina K₂

Nomenklatura form witaminy K₂ określa jej chemiczną strukturę, która definiowana jest jako menachinon-n (MK-n), gdzie *n* oznacza liczbę nienasyconych grup izoprenowych w obrębie łańcucha bocznego [1].

Konkretne formy witaminy K₂ zawierają związki mieszczące od 4 (MK-4) do 10 (MK-10) grup izoprenowych. Szczególną strukturę ma menachinon 7 (MK-7), który można znaleźć w składzie popularnej w Japonii potrawy znanej *natto*. Zawiera ona nawet do 1 mg witaminy K₂ w 100 gramach produktu.

Witamina K₂ MK-7 charakteryzuje się wysoką biodostępnością, bardzo silną aktywnością biologiczną w stosunku do innych form witaminy K, a także ma korzystną farmakokinetykę.

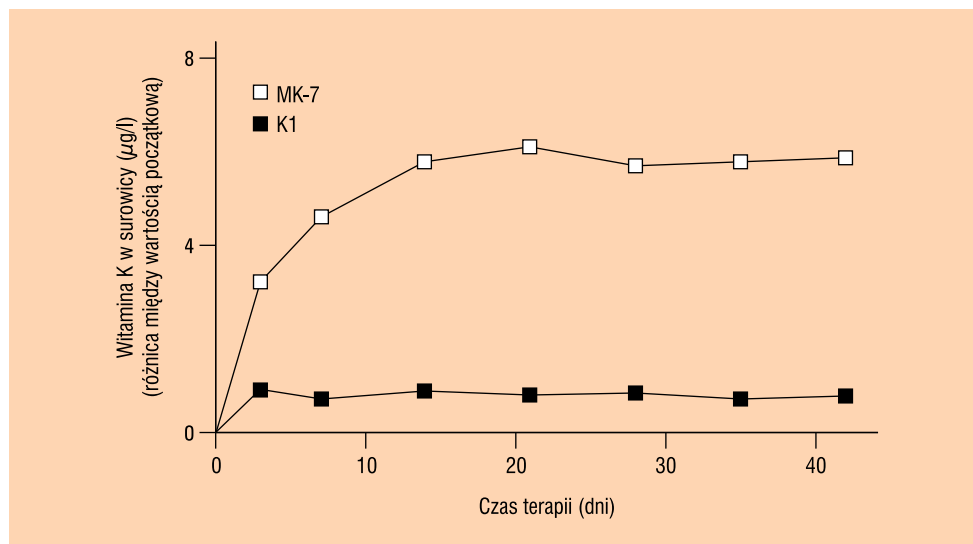
Trzecią formą witaminy K jest menadion, stanowiący jej zredukowaną postać — brak bocznego łańcucha alifatycznego; ma tylko rdzeń naftochinonowy. Menadion nie ma aktywności witaminy K, stąd może pełnić jedynie rolę prowitaminy K.

Nie możemy ograniczyć roli witaminy K tylko do udziału w procesach krzepnięcia krwi. Mniej znaną, aczkolwiek bardzo ważną, jej rolę jest wpływ na metabolizm kostny. Za tę funkcję, w głównej mierze, odpowiada witamina K₂. Aby organizm utrzymał fizjologię kości, konieczne jest zachowanie równowagi w procesie przebudowy kości (remodeling kości), czyli pomiędzy kościotworzeniem a resorpcją. Osteoblasty wydzielają zależne od witaminy K₂ białko — osteokalcynę. Jest ono odpowiedzialne za syntezę macierzy kostnej.

Osteokalcyna jest białkiem tak zwanym niekolagenowym, zbudowanym z 49 aminokwasów. Synteza osteokalcyny odbywa

się w osteoblastach oraz odontoblastach (chondrocytach olbrzymich), które występują w płytce wzrostowej kości długich. Jej synteza jest procesem zależnym od witaminy D₃, a dokładniej zachodzi przy odpowiednio wysokim jej stężeniu w surowicy krwi. Końcowy etap procesu zależy od witaminy K. Katalizuje ona proces karboksylacji osteokalcyny, a to jej karboksylowana forma jest niezbędna do tego, aby mogła wiązać wapń w postaciach hydroksyapatytu, typowego dla układu kostnego. W związku z powyższym pełni istotną rolę w procesie gamma-karboksylacji [1].

Witamina K₂ hamuje aktywność osteoklastów, dzięki czemu zapobiega spadkowi mineralizacji tkanki kostnej. Nie są poznane do końca mechanizmy, które odpowiedzialne są za tę jej funkcję. Przypuszcza się, że jednym z nich może być stymulacja osteoprotegeryny przez witaminę K₂. Osteoprotegeryna to jeden z najsilniejszych inhibitorów resorpcji kości. Leczenie osteoporozy polega na hamowaniu jej naturalnego antagonisty — RANKL, obecnego na powierzchni osteoklastów. Stężenie osteokalcyny interpretuje się jako natężenie obrotu kostnego, które świadczy o aktywności osteoblastów. Status witaminy K w organizmie określany jest jako iloraz stosunku osteokalcyny karboksylowanej (cOC) do jej niskokarboksylowanej formy (ucOC). Wyniki badania z 2011 roku przeprowadzonego w Korei Południowej na grupie blisko 400 pacjentek wykazały statystycznie istotny wzrost gęstości mineralnej kręgu L3 oraz zmniejszenie stężenia niskokarboksylowanej osteokalcyny przy stosowaniu 15 mg witaminy K₂ MK-4 trzy razy dziennie [1, 2].



Rycina 3. Stężenie różnych postaci witaminy (K_1 i K_2 —MK-7) we krwi po wielodniowym podawaniu równomolarnych ilości tych substancji ($0,22 \mu\text{mol}$). Stężenie MK-7 rośnie w okresie pierwszych dwóch tygodni, po czym ustala się stabilny poziom w surowicy. Witamina K_1 , mimo regularnego podawania, utrzymuje się na bardzo niskim poziomie (zmodyfikowano na podstawie Schurgers i wsp. 2007)

W innym badaniu epidemiologicznym sprawdzano wpływ witaminy K_2 MK-4 na układ szkieletowy u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Badanie trwało 3 lata. Kobiety uczestniczące w doświadczeniu przyjmowały 45 mg witaminy K_2 MK-4 dziennie. W efekcie wykazano poprawę zawartości mineralnej kości (BMC, *bone mineral content*), a także geometrię kości, które stanowią bardzo istotne parametry determinujące wytrzymałość tkanki kostnej. Zaobserwowane działania niepożądane były niewielkie, nieróżniące się od działań niepożądanych widocznych w grupie osób przyjmujących placebo. Nie wykazano wpływu na gęstość mineralną kości (BMD, *bone mass density*). Badacze tłumaczyli, że analiza wyłącznie parametru BMD może prowadzić do przeoczenia innych bardzo ważnych elementów, które istotniej wpływają na mechanikę kości, a tym samym mają znaczący wpływ na profilaktykę przeciwlamaniową [1, 3].

Inne badania wykazały [4–15], że przy podawaniu jednej grupie witaminy K_1 oraz drugiej K_2 (MK-7) w równych dawkach, poziom filochinonu był kilkakrotnie niższy niż menachinonu w surowicy krwi, mierzony

w tym samym czasie po podaniu. Dzieje się tak, ponieważ czas, który potrzebny jest do przejścia witaminy K w formę aktywną w wątrobie, zależy od formy witaminy K, która została podana. Im dłuższy łańcuch boczny przy węglu C3 naftochinonu, tym dłuższy czas biologicznego półtrwania, a co za tym idzie tempo klirensu wątrobowego jest mniejsze. Czas biologicznego półtrwania witaminy K_2 (MK-7) wynosi 72 godziny, natomiast witaminy K_1 (filochinonu) zaledwie 1,5 godziny. Dotychczasowo zalecano spożycie witaminy K w dawce dobowej $70 \mu\text{g}$ u dorosłego człowieka przeciętnej budowy. Obecnie wytyczne dziennego spożycia witaminy K nieco się zmieniły i wynoszą $120 \mu\text{g}$ na dobę u mężczyzn oraz $90 \mu\text{g}$ na dobę u kobiet. Dawki te są wystarczające tylko do zapewnienia prawidłowego procesu krzepnięcia. W związku z faktem, iż witamina K niezbędna jest także do zajścia innych procesów naszego organizmu, jak metabolizm kostny, dobową dawkę wynosić powinna 1 mg. Specjaliści wykazali, że codzienna dieta Europejczyka dostarcza około $700 \mu\text{g}$ witaminy K. Dlatego pozostałą ilość powinniśmy suplementować odpowiednimi preparatami.

Na chwilę obecną polskie wytyczne mówią o stosowaniu witaminy K, czyli ogólnie witamin z grupy K. Natomiast nie ma wytycznych dotyczących suplementacji witaminy K₂. Bazując na wytycznych światowych, przyjmując się, że Polacy powinni suplementować codziennie witaminę K₂ (MK-7) w dawce dobowej 100–200 µg na dobę. Jest to optymalna dawka profilaktyczna, aby utrzymać prawidłowy poziom tej witaminy, a tym samym prawidłową gęstość mineralną kości, co finalnie jest bardzo istotne w profilaktyce osteoporozy. W przypadku leczenia osteoporozy sytuacja powinna być podobna. Przyjmuje się, że dawka powinna być co najmniej taka sama, jak dawka profilaktyczna, czyli 100–200 µg na dobę. Jednak ostateczna decyzja o wysokości dawki menachinonu powinna być

podejmowana indywidualnie przez lekarza prowadzącego dla każdego pacjenta osobno. We wspomnianej już Japonii, gdzie badania w kierunku wpływu witaminy K na metabolizm kostny są najrozleglejsze, ze względu na „epidemię osteoporozy” dawka witaminy K₂ MK-4 lub MK-7 wynosi 1,5 mg na dobę. Jest ona wystarczająca, aby zwiększyć poziom osteokalcyny karboksylowanej, a tym samym utrzymać prawidłową mineralizację kości w tej grupie pacjentów [4].

Niestety, pomimo wielu badań epidemiologicznych, które potwierdzają skuteczność witaminy K₂ zarówno w profilaktyce, jak i wspomagająco w leczeniu osteoporozy, witamina ta wciąż budzi kontrowersje i sceptycyzm w kontekście osteoporozy i jej skutecznego wpływu na poprawę gęstości mineralnej kości [1].

PIŚMIENNICTWO

1. Frankiewicz T. Monografia witaminy K. Kości, stawy, naczynia krwionośne, mózg a witamina K — nowe wskazania. 2016.
2. Je SH, Joo NS, Choi Bh, et al. Vitamin K supplement along with vitamin D and calcium reduced serum concentration of undercarboxylated osteocalcin while increasing bone mineral density in Korean postmenopausal women over sixty-years-old. *J Korean Med Sci.* 2011; 26(8): 1093–1098, doi: [10.3346/jkms.2011.26.8.1093](https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.8.1093), indexed in Pubmed: [21860562](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21860562/).
3. Knapen MHJ, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2007; 18(7): 963–972, doi: [10.1007/s00198-007-0337-9](https://doi.org/10.1007/s00198-007-0337-9), indexed in Pubmed: [17287908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17287908/).
4. Januszewska E. Rola witaminy K w zapobieganiu osteoporozy. 2011.
5. Bügel S. Vitamin K and bone health. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62(4): 839–843, doi: [10.1079/PNS2003305](https://doi.org/10.1079/PNS2003305), indexed in Pubmed: [15018483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15018483/).
6. Shearer M 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): 433–438, indexed in Pubmed: [11085828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11085828/).
7. Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A, et al. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *Eur J Nutr.* 2004; 43(6): 325–335, doi: [10.1007/s00394-004-0480-4](https://doi.org/10.1007/s00394-004-0480-4), indexed in Pubmed: [15309455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15309455/).
8. Kidd PM. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy. *Altern Med Rev.* 2010; 15(3): 199–222, indexed in Pubmed: [21155624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21155624/).
9. Weber P. The role of vitamins in the prevention of osteoporosis—a brief status report. *Int J Vitam Nutr Res.* 1999; 69(3): 194–197, doi: [10.1024/O300-9831.69.3.194](https://doi.org/10.1024/O300-9831.69.3.194), indexed in Pubmed: [10389027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10389027/).
10. Weber P. Vitamin K and bone health. *Nutrition.* 2001; 17(10): 880–887, indexed in Pubmed: [11684396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11684396/).
11. Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, et al. Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(2): 380–386, indexed in Pubmed: [16469998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469998/).
12. Atkins GJ, Welldon KJ, Wijenayaka AR, et al. Vitamin K promotes mineralization, osteoblast-to-osteocyte transition, and an anticatabolic phenotype by {gamma}-carboxylation-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2009; 297(6): C1358–C1367, doi: [10.1152/ajp-cell.00216.2009](https://doi.org/10.1152/ajp-cell.00216.2009), indexed in Pubmed: [19675304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19675304/).
13. Koitaya N, Ezaki J, Nishimuta M, et al. Effect of low dose vitamin K2 (MK-4) supplementation on bioindices in postmenopausal Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2009; 55(1): 15–21, indexed in Pubmed: [19352059](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19352059/).
14. Stránský M, Rysavá L. Nutrition as prevention and treatment of osteoporosis. *Physiol Res.* 2009; 58 Suppl 1: S7–SS11, indexed in Pubmed: [19857038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19857038/).
15. Jarosz M, Bulhak-Jachymczyk B. Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych. Wyd. 1. PZWL, Warszawa 2008: 1–464.