

Význam vitamínu K pro kostní metabolismus

I. ŽOFKOVÁ

Endokrinologický ústav, Praha

SOUHRN

Žofková I.: **Význam vitamínu K pro kostní metabolismus**

Vitamín K je spolu s dalšími vitamíny významným výživovým faktorem regulujícím kostní metabolismus. Podporuje mineralizaci kostní matrix, tlumí osteoklastickou kostní resorpci a zvyšuje densitu kosti i její kvalitu. Nedostatek vitamínu K zvyšuje riziko osteoporotických fraktur. Významem vitamínu K pro metabolismus skeletu se zabývá přehledný článek.

Klíčová slova: vitamín K, Glu-osteocalcin, γ -karboxylace, Gla-osteocalcin, osteoporóza

SUMMARY

Žofková I.: **The role of vitamin K in bone metabolism**

As numerous other vitamins, vitamin K appears to be an important nutritional factor regulating bone metabolism. Vitamin K supports mineralization of bone matrix, effectively inhibits osteoclastic bone resorption and increases bone density and quality. Vitamin K deficiency is associated with an increased risk of osteoporotic fractures. The role of vitamin K in skeletal metabolism is described in the review article.

Keywords: vitamin K, Glu-osteocalcin, γ -carboxylation, Gla-osteocalcin, osteoporosis

Osteologický bulletin 2007; 12 (2):49–51

Adresa: prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, tel. 224 905 307, e-mail: izofko@endo.cz

Došlo do redakce: 27. 3. 2007

Přijato k tisku: 17. 5. 2007

Úvod

Osteoporóza je onemocněním s multifaktoriální patogenezi, v níž se významnou měrou uplatňují faktory genetické, hormonální i vlivy zevního prostředí. Mimořádná úloha je připisována výživě. Riziko osteoporózy zvyšuje deficit kalcia a vitamínu D a dalších dietních faktorů – proteinů, fytoestrogenů, vitamínu A, E a kyseliny askorbové a vitamínu K [1,2,3]. Vitamín K byl původně identifikován jako základní faktor hemokoagulace, ale v posledních letech se množí zprávy o jeho ochranném vlivu na některé tkáně schopné syntetizovat specifické vitamín K-dependentní proteiny [4,5]. Jde tedy o faktor s pleiotropním účinkem, který kromě řízení hemokoagulace chrání cévy proti ateroskleróze, játra proti neoplazii a skelet proti osteoporóze [5].

Chemická struktura a funkce vitamínu K

Vitamín K je chinon, jehož přirozené formy (vitamín K₁ a K₂) mají společné jádro 2-methyl-1,4 naphthochinon, ale liší se strukturou vedlejšího řetězce na 3. pozici (u vitamínu K₁ je jím fytolový, u vitamínu K₂ multiprenylový řetězec). V tradiční nomenklatuře IUPAC-IUB (Subcommittee on Nomenclature of Quinones) je vitamín K₁ (produkovaný rostlinami) označován jako fylochinon a vitamín K₂ (produkovaný bakteriemi) jako menachinon. Syntetickou formou je vitamín K₃ (menadion).

Vitamín K je kofaktorem enzymu katalyzujícího posttranslační konverzi glutamylových zbytků biologicky neaktivních Glu-proteinů na γ -karboxyglutamyl. Gamma-karboxylované (aktivované) (Gla-) proteiny jsou zapojeny do

procesu hemokoagulace, ale také do řízení metabolismu kalcia a buněčného růstu. Z kostní tkáně bylo izolováno několik nekolagenních Gla-proteinů, z nichž nejvýznamnější je osteocalcin. Exprimován je v osteoblastech pod kontrolou 1,25(OH)₂ vitamínu D₃ a kyseliny retinové. Aktivní gamma-karboxylovaná molekula je bílkovina se třemi Gla-zbytky v polohách 17, 21 a 24, které propůjčují osteocalcinu fyzikálně chemické vlastnosti umožňující jeho vazbu na hydroxyapatit. Stupeň karboxylace osteocalcinu je obrazem tvorby kostní matrix v průběhu několika let [6]. Z kosti byly izolovány i další proteiny aktivované vitamínem K. V současnosti je pozornost věnována zvláště matrix-gla-proteinu, který antagonizuje kalcifikační procesy indukované kostním morfogenetickým proteinem (BMP-2). Kromě kosti je exprimován také v hladké svalovině cévních stěn, kde tlumí kalcifikační proces [7].

V kosti je základní cílovou buňkou pro vitamín K osteoblast. Po vazbě na specifické jaderné proteiny stimuluje expresi a vyzrávání osteocalcinu a jeho akumulaci v kostní matrix [8,9]. Vitamín K mimoto indukuje apoptózu osteoklastů (i osteoblastů) a novotvorbu osteoklastů tlumí jednak přímo a jednak inhibicí osteoresorpčních cytokinů a prostaglandinů. Snižuje tak kostní remodelační aktivitu [10–12]. Deficit vitamínu K tedy metabolický obrát kosti zrychluje.

Metabolismus vitamínu K

Vitamín K je rozpustný v tucích a jeho vstřebávání v tenkém střevě závisí na přiměřeném vylučování žluče a pan-

kreatických enzymů. V cirkulaci je z 90 % vázán na plazmatické lipoproteiny. Vylučuje se žlučí a ledvinami jako konjugát glukuronidu a sulfátu. Poločas vitamínu K₁ v plazmě je 1,5–3 hodiny. Vitamín K se akumuluje především v játrech, ale vysoký obsah menachinonů (MK-6, MK-7 a MK-8) byl identifikován také v trabekulární a kortikální kosti. Sezonní variace hladin vitamínu K ani pohlavní rozdíly nebyly pozorovány, což lze vysvětlit extrémním kolísáním hladin vitamínu v závislosti na dietě.

V průběhu stárnutí v důsledku zpomalení transportních mechanismů klesá biologická dostupnost vitamínu K a snižuje se citlivost jeho tkáňových receptorů. Hladiny nekarboxylovaného (Glu-) osteokalcinu proto stoupají [13]. Jak ukázala studie na thajské populaci, hladiny Glu-osteokalcinu v séru přesahují horní hranici normy (2,314 ng/ml) až u 39 % starších žen [14]. Postupné zvyšování hladin tohoto parametru však lze zaznamenat již v časně fázi menopauzy [13].

Nutričním zdrojem vitamínu K₁ jsou soja, olivový olej a listová zelenina. Vitamín K₂ je obsažen v některých sýrech, másle, játrech a vaječném žloutku. Minimální příjem pro zajištění syntézy koagulačních Gla-proteinů v játrech je 1 µg/den/ kg hmotnosti. Optimální karboxylace osteokalcinu však lze docílit až dávkami podstatně vyššími. Zatímco porucha hemokoagulace je poměrně časným projevem deficitu vitamínu K, osteoporóza je následkem pozdním. Rizikovými skupinami jsou kromě starých osob také děti s poruchami vstřebávání živin (zvláště tuků) ve střevě, nejčastěji při cystické fibróze a obstrukční žloutence, nedonošení a asfyktičtí novorozenci a děti matek léčených antiepileptiky. Vitamín K prochází velmi špatně placentou i do mléka, takže jeho deficitem a následným zpomaleným vývojem skeletu je ohrožena většina novorozenců [15].

Metody měření homeostázy vitamínu K

Citlivou, i když nespecifickou nepřímou metodou měření homeostázy vitamínu K je stanovení des-gamma-karboxylované formy protrombinu, jež se při poruše metabolismu vitamínu K ve zvýšené míře uvolňuje do cirkulace. Koncentrace vitamínu K je přímo měřitelná v krvi pomocí HPLC (high performance liquid chromatography). Problémem této metody je technická náročnost a nízká specifita a vysoká variabilita měření. Vzhledem ke kolísání sérových koncentrací v závislosti na příjmu potravy aktuální hladiny vitamínu K nejsou obrazem jeho dlouhodobé bilance. Těmto úskalím čelí metoda založená na měření Glu-osteokalcinu (frakce nevázaná na hydroxyapatit) s použitím RIA kitů stanovujících intaktní molekulu nebo její N-terminál [16]. Nevýhodou metody je zkřížená reakce s fragmenty molekuly a nutnost standardizace na hydroxyapatit, který se přidává do média za účelem vyvážení osteokalcinu. Nicméně jde o velmi citlivou metodu, kterou lze měřit i velmi nízké hladiny Glu-osteokalcinu. Koncentrace Glu-osteokalcinu v séru vyjádřená v procentech celkového osteokalcinu je nejcitlivějším ukazatelem kostní homeostázy vitamínu K [17, 18]. Protože gamma-karboxylace osteokalcinu je modulována D-hormonem, je třeba při každém měření vzít v úvahu i hladiny 25-OH D vitamínu v séru.

Vztah homeostázy vitamínu K ke kostní denzitě a kvalitě. Význam genu pro apolipoprotein E

Warfarin, antagonist vitamínu K, aktivuje resorpci a tlumí novotvorbu kosti a snižuje denzitu osového i periferního skeletu [19]. Ukázalo se také, že nepříznivý stav homeostázy vitamínu K navozený dietou nebo antikoagulační léčbou může u chronicky hemodialyzovaných nemocných urychlit vývoj renální osteodystrofie [20]. Ženy s nízkým příjmem vitamínu K měly zvýšené riziko fraktur krčku femoru [6] a naopak u osteoporotiků s frakturami krčku femoru nebo obratlů byly měřeny zřetelně vyšší hodnoty Glu-osteokalcinu v séru než u žen bez fraktur. Přitom byl zaznamenán silnější vztah sérových hladin Glu-osteokalcinu k rychlosti šíření zvuku kostí než k její denzitě měřené DXA [21]. Metaanalýza 13 studií, sledujících vliv léčby vitamínem K po dobu 6 a více měsíců, prokázala zpomalení ztráty kostní hmoty a v sedmi z nich bylo zaznamenáno i snížení rizika fraktur [22]. Sami jsme analyzovali vztah sérových hladin Glu-osteokalcinu k parametřům ultrazvukové denzitometrie a DXA u 113 post-menopauzálních žen. Pomocí faktorové analýzy jsme zjistili, že index Glu-osteokalcin/Gla-osteokalcin koreloval s faktorem elasticity. Naopak korelaci tohoto indexu s kostní denzitou měřenou pomocí DXA jsme neprokázali [23]. Také další studie [24] ukázala, že vitamín K má těsnější vztah ke kvalitě než k denzitě kosti. Podávání vitamínu K₂ zabránilo ztrátě její pevnosti u postmenopauzálních žen, aniž významněji ovlivnilo její denzitu.

Význam genetiky pro vznik osteoporózy je dobře znám. Řada polymorfizmů genů pro kalciotropní látky a jejich receptory je vztahována k „peaku“ i pozdějšímu úbytku kostní hmoty a k riziku fraktur. Jedním z kandidátních genů osteoporózy je gen pro apolipoprotein E (ApoE) [25]. Vztah tohoto ukazatele rizika kardiovaskulárního onemocnění ke kostnímu metabolismu lze vysvětlit regulací syntézy transportních lipoproteinů pro vitamín K a jejich koncentrace v cirkulaci a v kosti. Gen pro ApoE tedy nepřímo kóduje saturaci kostní tkáně vitamínem K. Také gamma-karboxylace je pravděpodobně pod kontrolou dalšího specifického genu (polymorfizmy GGCX, VKORC1 a CALU) [26]. V asocičních studiích u japonských žen byl nalezen vztah mezi polymorfizmem GGCX (Arg325Gln) a kostní denzitou předloktí [27]. Účinek vitamínu K na skelet je tedy pravděpodobně determinován polygenně. Ověření vlivu zmíněných genů dalšími studiemi na velkých souborech je však nezbytné.

Má vitamín K své místo v léčbě osteoporózy?

Zatímco rutinní podávání kalcia a vitamínu D je běžnou součástí ověřených léčebných schémat zaměřených na prevenci a léčbu osteoporózy, méně pozornosti bylo věnováno vitamínu K. Klinické studie ukazují, že dlouhodobý zvýšený příjem vitamínu K normalizuje remodelační aktivitu a zvýší denzitu axiálního skeletu u postmenopauzálních žen, zabrání ztrátě kostní hmoty indukované farmakologicky nebo imobilizací a sníží riziko fraktur [28,29]. Pozitivní efekt vitamínu K lze zesílit současnou suplementací vitamínu D [30–32]. Tato kombinace je zvláště vhodná u glukokortikoidy indukované osteoporózy, kde je ceněn pozitivní vliv vitamínu K na kvalitu kosti [33]. Zdá se, že současné podávání vitamínu K a D zrychluje peripubertální mineralizaci kosti u dívek [34]. Limitujícím faktorem léčby osteoporózy

vitamínem K je jeho dávkování, které je z hlediska kostního účinku podstatně vyšší než z hlediska řízení hemokoagulační. Naopak problematické jsou nežádoucí účinky vysokých dávek vitamínu K, při kterých stoupají hladiny cholesterolu a triglyceridů v séru a vznikají ektopické kalcifikace. Za optimální denní příjem z hlediska prevence a léčby osteoporózy je u žen považována dávka 90–100 µg, u mužů 120 µg fylochinonu [35]. V ČR je dostupný parenterální vitamín K₁ – fytomenadion (preparát Kanavit) (20 mg v 1 ml roztoku), v zahraničí Konakion MM paediatric pro parenterální a perorální aplikaci [36]. Udržení správné homeostázy vitamínu K je tedy jedním ze základních požadavků prevence a úspěšné léčby osteoporózy. Farmakologické dávky vitamínu K by však měly být podávány pouze nemocným, u nichž byl deficit vitamínu prokázán (hodnota Glu-osteokalcinu v séru > 2,314 ng/ml).

Závěr

Vitamín K je důležitým výživovým faktorem, který svým antirezorpčním působením pozitivně moduluje remodelaci kosti a zlepšuje její kvalitu. Dlouhodobý deficit vitamínu K v důsledku nedostatečného příjmu v potravě nebo poruchy jeho transportu k cílovým tkáním může být jedním z mechanismů urychlujících stárnutí kosti. Měření Glu-osteokalcinu v krvi umožňuje monitorovat homeostázu vitamínu K a tak identifikovat a léčit nemocné s nutričním deficitem. Molekulární podstata pleiotropního působení vitamínu K na organismus zatím není zcela jasná.

Literatura

- Leveille SG, LaCroix AZ, Koepsell TD, Beresford S, Van Belle G, Buchner DM. Do dietary antioxidants prevent postmenopausal bone loss? *Nutrition Res* 1997; 17:1261–1269.
- Ganta DR, McCarthy M-B, Gronowicz GA. Ascorbic acid alters collagen integrins in bone culture. *Endocrinology* 1997;138:3606–3612.
- Advani S, Wimalawansa SJ. Bones and nutrition: common sense supplementation for osteoporosis. *Curr Womens Health Rep*. 2003;3:187–192.
- 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;43:325–335.
- Kaneki M, Hosoi T, Ouchi Y, Orimo H. Pleiotropic actions of vitamin K: protector of bone health and beyond? *Nutrition* 2006;22:845–852.
- Shearer MJ. The roles of vitamin D and K in bone health and osteoporosis prevention. *Proc Nutr Soc* 1997;56:915–937.
- Proudfoot D, Shanahan CM. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein. *Nephrology (Carlton)* 2006;11:455–461.
- Hoshi K, Nomura K, Sano Y, Koshihara Y. Nuclear vitamin K-2 binding protein in human osteoblasts – Homologue to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Biochem Pharmacol* 1999;58:1631–1638.
- Koshihara Y, Hoshi K. Vitamin K2 enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro. *J Bone Miner Res* 1997;12:431–438.
- Kawata T, Zernik JH, Fujita T, Tokimasa C, Tanne K. Mechanism in inhibitory effects of vitamin K-2 on osteoclastic bone resorption: In vivo study in osteopetrotic (Op/op) mice. *J Nutr Sci Vitaminol* 1999;45:501–507.
- Sun JS, Tsuang YH, Huang WC, Chen LT, Hang YS, Lu FJ. Menadione-induced cytotoxicity to rat osteoblasts. *Cell Mol Life Sci* 1997;53:967–976.
- Akiyama Y, Hara K, Kobayashi M, Tomiuga T, Nakamura T. Inhibitory effect of vitamin K-2 (menatetrenone) on bone resorption in ovariectomized rats: A histomorphometric and dual energy X-ray absorptiometric study. *Jap J Pharmacol* 1999;80:67–74.
- Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud P, Leclercq M, Delmas PD. Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone gla protein) in elderly women. *J Bone Miner Res* 1991;6:1211–1216.
- Soontrapa S, Soontrapa S, Bunyaratavej N. Serum concentration of undercarboxylated osteocalcin and the risk of osteoporosis in thai elderly women. *J Med Assoc Thai* 2005;88:329–32.
- Greer FR. Vitamin K status of lactating mothers and their infants. *Acta Paediatr* 1999; 88, suppl. 430:95–103.
- Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Bréart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: The EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:719–724.
- Sokoll LJ, Booth SL, Davidson KW, Dallal GE, Sadowski JA. Diurnal variation in total and undercarboxylated osteocalcin: Influence of increased dietary phyloquinone. *Calcif Tissue Int* 1998;62:447–452.
- Gundberg CM. Vitamin K status and bone health: An analysis of methods for determination of undercarboxylated osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3258–3266.
- Philip WJ, Martin JC, Richardson JM, Reid DM, Webster J, Douglas AS. Decreased axial and peripheral bone density in patients taking long-term warfarin. *QJM: Mon J Assoc Physicians* 1995;88:635–640.
- Kohlmeier M, Saupe J, Shearer MJ, Schaffer K, Asmus G. Bone health of adult hemodialysis patients is related to vitamin K status. *Kidney Int* 1997;51:1218–1221.
- Liu G, Peacock M. Age-related changes in serum undercarboxylated osteocalcin and its relationships with bone density, bone quality, and hip fracture. *Calcif Tissue Int* 1998;62:286–289.
- Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1256–1261.
- Žofková I, Hill M, Palička V. Association between serum undercarboxylated osteocalcin and bone density and/or quality in early postmenopausal women. *Nutrition* 2003;19:1001–1003.
- Napen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K(2) supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2007; Jul; 18(7):963–972.
- Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Hosoi T, Inoue K, Kaneki M, Ouchi Y. Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone Miner Res* 1997;12:1438–1445.
- Kimura R, Kokubo Y, Miyashita K, Otsubo R, Nagatsuka K, Otsuki T et al. Polymorphisms in vitamin K-dependent gamma-carboxylation-related genes influence interindividual variability in plasma protein C and protein S activities in the general population. *Int J Hematol* 2006;84:387–389.
- Kinoshita H, Nakagawa K, Narusawa K, Goseki-Sone M, Fukushima-Irie M, Mizoi L et al. A functional single nucleotide polymorphism in the vitamin-K-dependent gamma-glutamyl carboxylase gene (Arg325Gln) is associated with bone mineral density in elderly Japanese women. *Bone* 2007;40:451–456.
- Yatsui T, Miyatani Y, Tomita J, Yamada M, Uemura H, Miura M, Irahara M. Effect of vitamin K2 treatment on carboxylation of osteocalcin in early postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:455–459.
- Iwamoto I, Kosha S, Noguchi S, Murakami M, Fujino T, Douchi T, Nagata Y. A longitudinal study of the effect of vitamin K-2 on bone mineral density in postmenopausal women: a comparative study with vitamin D-3 and estrogen-progestin therapy. *Maturitas* 1999;31:161–164.
- Somekawa Y, Chigughi M, Harada M, Ishibashi T. Use of vitamin K-2 (menatetrenone) and 1,25-dihydroxyvitamin D-3 in the prevention of bone loss induced by leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2700–2704.
- Sugiyama T, Tanaka H, Kawai S. Vitamin K plus vitamin D treatment of bone problems in a child with skeletal unloading. *J Bone Miner Res* 1999;14:1466–1467.
- Weber P. Vitamin K and bone health. *Nutrition* 2001;17:880–887.
- Tanada I, Oshima H. Vitamin K2 as a potential therapeutic agent for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Calcium* 2006;16:1851–1857.
- O'Connor E, Molgaard C, Michaelsen KF, Jakobsen J, Lamberg-Allardt CJ, Cashman KD. Serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, and its relationship to bone health indices in Danish girls. *Br J Nutr* 2007;97:661–666.
- Ryan-Harshman M, Aldoori W. Bone health. New role for vitamin K? *Can Fam Physician* 2004;50:993–997.
- Konakion MM Paediatric. Int. Standard Prescribing Information, Jan. 1998; RO 01-6722/139:1–5.