

# K Vitamini ve Osteoporoz

## Vitamin K and Osteoporosis

Emine Siber Namıduru<sup>1</sup>, Mehmet Tarakçıoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Gaziantep

### Özet

K vitamini kan koagülasyon faktörleri (hepatik) ve kemik proteinlerindeki (osteoblastik) glutamat artıklarının karboksilasyonu yoluyla, kan koagülasyonu ve kemik metabolizmasında yer alır. Kan koagülasyon faktörlerinin karboksillenmemiş formu çok az görülse de, karboksillenmemiş osteokalsin (kemik Gla-proteini) osteoporozlu olgularda sıklıkla görülmektedir. Osteoporoz düşük kemik kütlesi ile karakterize olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Özellikle kalça ve omurgada yüksek oranda fragil kırıklara sebep olduğundan, önemli fiziksel, psikososyal ve ekonomik problemlere yol açan zor bir hastalıktır. Osteoporotik kırıkların bu yüksek oranı önemli ölçüde mortalite, morbidite, hareket kısıtlaması ve hayat kalitesinin düşmesine yol açar. Bundan dolayı tedaviye en önemli yaklaşım hastalıktan korunmadır. K vitamini destek tedavisi verilen osteoporozlu kişilerde, sıklıkla kemik yapım belirteçlerinde artış, bunun paralelinde kemik yıkım belirteçlerinde azalma görülmüştür. Bu sebepten K vitamini osteoporoz gelişme riskini azaltabileceği ve komplikasyonlarını minimuma indirebileceği düşünülmektedir. Bu derlemede, K vitamini ve osteoporoz hakkında teorik bilgi ile birlikte osteoporozun patogenezi K vitamini yetersizliğinin olası rolü hakkında son veriler sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** K vitamini; osteoporoz; osteokalsin; kırık riski

### Abstract

Vitamin K is involved in blood coagulation and in bone metabolism via the carboxylation of glutamate residues in (hepatic) blood coagulation factors and (osteoblastic) bone proteins. Although undercarboxylation of blood coagulation factors is very rare, undercarboxylated osteocalcin (bone Gla-protein) is frequently found in subject with osteoporosis. Osteoporosis, a systemic disease characterized by a low bone mass, is a major public health problem. It is a devastating disorder with significant physical, psychosocial, and financial problems because of the high incidence of fragility fractures, especially hip and vertebral fracture. The high incidence of osteoporotic fractures leads to considerable mortality, morbidity, reduced mobility and decreased quality of life. Hence one of the most important approaches to therapy is prevention. Supplementation of osteoporotic subjects with extra vitamin K causes the markers for bone formation to increase. In parallel, a decrease of the markers for bone resorption is frequently seen. Because of vitamin K can be decreased the risk of developing osteoporosis and its complications can be minimized. In this review summarizes with a theoretical knowledge about vitamin K and osteoporosis plus current reports regarding a possible role of vitamin K insufficiency in the pathogenesis of osteoporosis.

**Keywords:** Vitamin K; osteoporosis; osteocalcin; fracture risk

### Giriş

K vitamini kanın pıhtılaşmasında rol oynayan birçok proteinin fonksiyonu için gerekli olan, yağda çözünen bir vitamindir. 1929 yılında Danimarkalı bilim adamı Henrik Dam tarafından keşfedilen vitamin, koagülasyondaki işlevinden dolayı K vitamini olarak isimlendirilmiştir. K vitamini ilk olarak kan koagülasyonunda kritik faktör olarak keşfedilmesine rağmen, son 30 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizmasında kofaktör olduğu saptanmış ve araştırmacıların ilgi odağı olmuştur (1).

K vitamini kemik yapımı üzerine güçlü etkisinden dolayı özellikle osteoporozda tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Osteoporoz kırıklarında kemik gelişimini kolaylaştırdığı ifade edilmektedir. Patojenik olmayan kırıkların onarımında normal süreç işler, fakat osteoporozdaki gibi patojenik kırıklarda, özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaşlı kişilerin hayat süreleri ciddi anlamda kısalmıştır. Bütün major kırıkların 60 yaş üzeri kadın ve erkeklerde artmış mortalite hızı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (2).

Ayrıca K vitamininin kanser hücrelerinin büyümesini in vivo ve in vitro olarak inhibe ettiği de tespit edilmiştir. Bundan başka ateroskleroz ve kalsifiye arteriyel plak

**İletişim/Correspondence to:** Emine S. Namıduru, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı 27310 Gaziantep, TÜRKİYE  
**Tel:** +90 3423606060/ 77787 enamiduru@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 09.10.2010 **Kabul Tarihi:** 21.12.2010  
**Received:** 09.10.2010 **Accepted:** 21.12.2010

önlenmesi ve tedavisinde de önemli bir kofaktör olabileceği düşünülmektedir. K vitamininin başlıca diyet kaynağı yeşil yapraklı sebzelerdir (1,3).

### Biyokimyası

K vitamini, yapısal olarak benzer, yağda çözünen 2-metil-1,4 naftakinon içeren filokinon (K1), menakinon (K2) ve menadion (K3) yapılarından oluşan bir grubun adıdır. K vitamini ailesinin üyeleri aynı naftakinon yapısına sahip farklı uzunluk ve doymamışlık derecesine sahip alifatik yan zincirler içerir (2). Filokinon (Vit K1) doymamış yapıya sahip 4 tane prenil artığı içerir. Doğal olarak bulunan menakinonlar (MK: Vit K2) ise 4'den 13'e kadar doymamış prenil artığı bulundurur. Genel olarak MK-n (n: prenil artığı sayısı) olarak gösterilirler (4).

En iyi bilinen üye filokinon olup, yeşil yapraklı bitkilerde bol bulunur. Menakinonlar ise bitkiler tarafından sentezlenemez, geniş bir bakteri dizisi tarafından üretildiği bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, menakinonların hayvanlar ve insanlar tarafından vitamin K'nın diğer formlarından sentezlenebildiği keşfedilmiştir. Hayvanlarda en çok bulunan form olan menakinon 4 (MK- 4)'ün, intestinal bakteriler aracılığı ile eksojen naftakinonlardan kendi hücrelerinde endojen olarak transformasyonu ile üretildiği tespit edilmiştir. Sentetik olarak üretilen menadion (Vit K3) doğal olanlardan 2 kat daha etkilidir

www.gantep.edu.tr/~tipdergi  
ISSN 1300-0888

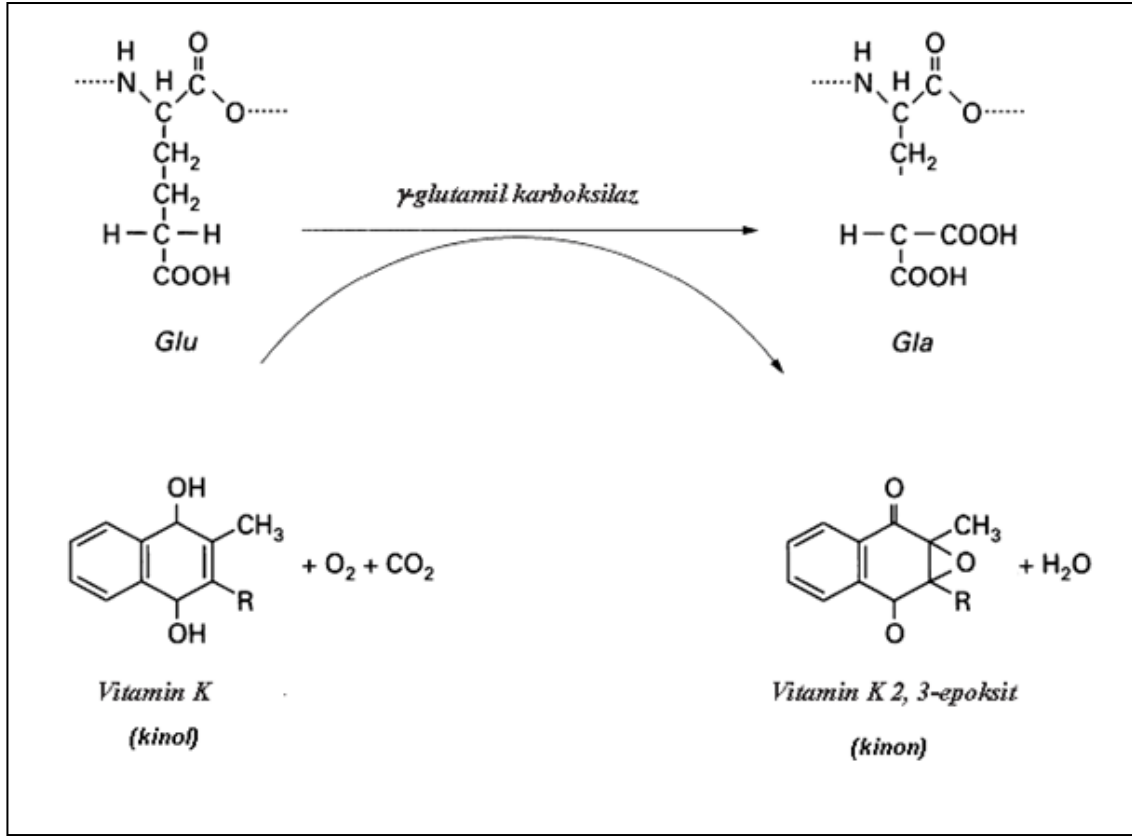
ve provitamin olarak görev yapar. Menadion ise en basit yapıya sahip, olup alifatik R grubu içermez (2).

#### Farmakokinetiği ve etki mekanizması

Yağda çözünen bir vitamin olarak safra tuzu ve pankreatik lipaz varlığında gastrointestinal sistemden absorbe edilir. Absorbe edildikten sonra karaciğer, dalak ve akciğerlerde toplanır, fakat vücutta uzun süre depolanamaz. Isıya dayanıklıdır. Alkaliler, kuvvetli asitler, radyasyon ve okside edici ajanlar tarafından etkisizleştirilir. Vitamin K'nın farmakokinetik mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, klinik kullanımda yararları açıktır. K vitamini proteinleri karboksile ederek etkisini ortaya koyar ve nükleer

transkripsiyon faktörü için ligand (Vit K2) olarak görev yapar. Biyolojik etkileri; koagülasyon dışında, kemik oluşumu, nöronal fonksiyon ve kan damarlarındaki kalsifikasyon üzerinedir (5).

Vitamin K moleküler seviyede fonksiyonu tam olarak bilinen ve saflaştırılmış enzim sistemleri kullanılarak test edilen birkaç vitaminden birisidir. Vitamin K birçok biyokimyasal yolda kofaktör olarak görev alır. Bunların en önemlisi vitamin K bağımlı karboksilasyon reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlarda vitamin K'nın indirgen formu (kinol),  $\gamma$ - glutamil karboksilaz enzimi ile glutamatın (Glu),  $\gamma$ -karboksi glutamata (Gla) dönüşümünü sağlarken kendisi epoksit (kinon) formuna dönüşür, bu enerji gerektiren bir reaksiyondur (Şekil 1) (4).



Şekil 1. K vitamininin kofaktör olarak görev yaptığı reaksiyon.

Kemik oluşumu için K vitamini bağımlı olduğu bilinen 3 önemli kemik-matriks proteini (osteokalsin, matriks Gla protein ve protein S) vardır: (6). Vitamin K'nın posttranslasyonel modifikasyonlarından biri olan gama-karboksilglutamik asit içeren kemik proteini osteokalsinin vitamin K bağımlı proteinlerden biri olduğu 1975'de keşfedilmiştir. Kalbindin ve osteokalsin gibi proteinlerin biyolojik aktivitesi için  $\gamma$ -karboksi glutamat artışı gereklidir. Karboksillenmemiş glutamat içeren proteinlerin kalsiyum için zayıf affinite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu proteinler kalsiyum alımı ve kemik

mineralizasyonunda yer alır. Osteokalsin karboksillenmeyince hidroksiapatiti bağlayamaz, bu yüzden osteokalsinin serum seviyesi kemiğin metabolik döngüsü için iyi bir biyokimyasal belirteçdir (3,4). Kan koagülasyon proteinleri için düşük seviyede K vitamini seviyesi yeterli iken, osteokalsinin total  $\gamma$ -karboksilasyonu için daha yüksek seviyede K vitamini düzeyine ihtiyaç vardır. Hipoprotronbinemili sıçanlara oral olarak K2 ve K3 (0.1 mg/kg) verilip, emilimi ve karaciğerdeki konsantrasyonu karşılaştırıldığında K2'nin daha güçlü olduğu tespit edilmiştir. Vitamin K2 formlarından birisi olan menakinon-4, en iyi biyolojik

aktiviteye sahip K vitamindir ve kemik belirteçlerinin gen ekspresyonunu artırdığı tespit edilmiştir. (3).

#### *Vitamin K'nın saptanması*

Vitamin K içeriğindeki kinon grubunun kinole dönüşümünü floresans veya elektrokemilüminesans olarak saptanması temeline dayanan çeşitli deneysel yöntemler geliştirilmiştir (4). K vitamini homologlarının HPLC (*High-pressure liquid chromatography*) kullanılarak on-line fotoreaktör ve peroksilat kemilüminesans teknikleri ile de hassas bir şekilde saptanacağını gösteren yayınlarda mevcuttur (7).

#### *Osteokalsin (OC)*

Osteokalsin, osteoblastlar, odontoblastlar ve az miktarda da hipertrofik kondrositlerden sentezlenen küçük, hidroksiapatit bağlayan, kemik matriksinde yer alan ve kollajen kaynaklı olmayan bir proteindir. Vitamin K'ya bağlı karboksilasyonu ile 17, 21 ve 24. pozisyonlardaki glutamat kalıntılarından  $\gamma$ -karboksiglutamik asit (Gla) artıkları oluşur. Bu modifikasyon konformasyonel değişime neden olur, proteinin  $\alpha$ - halkasal yapıları daha kararlı hale gelir. Bu yapı kalsiyum ve hidroksiapatit için yüksek afinite sağlar (8). Osteokalsin sentezi 1,25-OH Vitamin D3 ile uyarılır. Serum OC değerinin pubertedeki hızlı iskelet büyümesi ile ilişkisi kuvvetlidir. OC'nin görevi tam olarak bilinmemekle birlikte negatif geribesleme mekanizması ile kemiğin yeniden yapılandırılmasında görev aldığı düşünülmektedir (9).

#### *Vitamin K ve Kemik*

1975 yılında vitamin K antagonisti kullanan annelerin bebeklerinde kondrodisplazi punkdata veya fetal warfarin sendromu gibi kemik defektleri riski olduğu tespit edilmiştir. Bu tespit ile kemikte bulunan 3 Gla proteini osteokalsin, matriks Gla proteini ve protein S ile ilgili araştırmalar başlamıştır. O zamanlar osteokalsin ve matriks Gla proteininin kemik mineral matriksinin oluşumunda düzenleyici fonksiyonu olduğu sanılıyordu. Son yıllarda ise menakinon-4 ve alifatik zincirinin tek başına apoptozisi indükleyerek osteoklast aktivitesini inhibe ettiğini gösteren yayınlar mevcuttur (10,11). D vitamini sindirim sisteminden kalsiyum emilimi için önemli iken, K vitamini renal kalsiyum kaybını azaltmak için gereklidir, ayrıca K vitamini eksikliği azalmış kemik mineral yoğunluğu (BMD: Bone Mineral Density) ve artmış kırık riski ile ilişkili bulunmuştur (6).

Osteokalsin, olgunlaşmış kemiğin total  $\gamma$ -karboksiglutamil içeriğinin % 80'nini bulundurur. K vitamini osteokalsinin  $\gamma$ -karboksilasyonunun yanı sıra kalsiyum homeostazisi, prostaglandin E<sub>2</sub> ve interlökin-6 üretimi gibi kemik metabolizmasının diğer parametrelerini de etkileyebilir (12). Kemik gücünü koruduğu ve geliştirdiği düşünüldüğü için son yıllarda K vitamini önemi artmıştır.  $\gamma$ -karboksiglutamil artığı içermeyen osteokalsinin (ucOC; undercarboxylated osteocalcin) serum konsantrasyonu kemik metabolizmasında K vitamini durumunu değerlendirmek

için kullanılmaktadır. ucOC için klinik eşik değeri, frajiliteye bağlı kırık riski tespiti için saptanabilir. ucOC ölçümlerinin K vitamini kullanması gereken hastaların tespiti ve K2 vitamini tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (13,14). Kollajen çapraz bağlanmaları kemik kalitesini etkileyen faktörlerdendir. MK-4'ün osteoblastik aktiviteyi uyardığı ve kemik kalitesini iyileştirdiği bilinmektedir. Bu etki sonucunda kemikte kollajen birikiminin ve lizil oksidaz kontrollü enzimatik çapraz bağlanmaların arttığı gözlenmiştir. Bundan başka K vitamini fibrilogeneze uygun kollajen bağlayıcı protein denetimi ve sekresyonunu da uyardığı tespit edilmiştir. K vitamini tedavisi ile uyarılan bu çeşit non-kollajen proteinlerin uygun kollajen çapraz bağ oluşumunu etkileyebileceği ve böylece kemik materyal kalitesi üzerinde faydalı etki gösterebileceği kaydedilmiştir (15).

#### *Osteoporoz*

Osteoporoz; kemiğin birim hacmine düşen, kemik dokunun azalmasıdır ve genellikle asemptomatik olarak seyrederek kırık riskini artırarak büyük ölçüde ekonomik kayba, morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir. Kalça kırıkları %20 mortalite ile sonlanmaktadır ve %50 oranında hasta tekrar bağımsız yaşama dönememektedir. Tanı ise sıklıkla kırık oluştuktan sonra konulabilmektedir. Osteoporozda erken dönemde tanı konulması, kırıktan korunma, risk faktörlerinin saptanması ve erken dönemde ilaç tedavisinin başlanması esas amaçtır (16,17).

Özetle osteoporoz; en çok karşılaşılan, kırıklara ve fonksiyon kaybına yol açabilen, düşük kemik kütlesi ve kemik dokuda yapısal değişikliklerle seyreden, ilerleyici bir kemik metabolizması hastalığıdır (18). Türkiye'de osteoporozun görülme sıklığına bakıldığında; sağlıklı 849 kadını kapsayan bir çalışmada, 20- 39 yaş grubunda BMD değerleri normal bulunurken, 40- 59 yaş grubunda tüm lokalizasyonlarda belirgin olarak BMD'de azalma olduğu saptanmıştır (19). Yapılan çalışmalarda, Türk kadınının BMD değerlerinin, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa referanslarına göre % 5 daha düşük olduğu belirlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda ise, yaklaşık 8 milyon kadının ve 2 milyon erkeğin osteoporozlu olduğu ve 18 milyon kişinin ise osteoporoz gelişimi açısından yüksek riske sahip olduğu bildirilmektedir (20).

İskelet kütlesi 18- 25 yaş aralığındaki genç yetişkinlerde maksimuma ulaşır. 40 yaşından sonra her iki cinstede kemik kaybı düşük hızda başlar ve hayatın sonuna kadar yılda % 0.5-1 hızı artarak devam eder. Kadınlarda menapozdan sonra yaşlanmaya bağlı olarak azalan östrojen konsantrasyonu dolayısıyla kemik kaybında fazladan yaklaşık yılda % 2- 3 artış olur. Osteoporoz Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 1.2 milyon kırıktan sorumludur. En yaygın kırıklar omur, önkol kemiği ve kalça kırıklarıdır. Osteoporozdaki kemik kırıklarının altında yatan sebep kemik yoğunluğunun azalmasından dolayı oluşan kemik frajilitesidir. Kırık riski yaştan

bağımsız olarak ölçülen mutlak BMD ile saptanır. Şiddetli travmanın olmadığı durumlarda; BMD 1 g/cm<sup>2</sup>'nin altına düşmedikçe kırıklar oluşmaz. BMD eşik değerinin altına düşerse kırık oluşumu riskinin de arttığı kaydedilmiştir (21).

#### *K vitamini ve osteoporoz ile ilgili yapılan çalışmalar*

K vitamini ile osteoporoz arasında yakın bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Karboksilaz aktivitesinin kofaktörü olarak K vitamini glutamil artığının  $\gamma$ -karboksil glutamile dönüşümünü kolaylaştırır ve kemik oluşumunu artırmak için osteokalsinin  $\gamma$ -karboksilasyon sentezini etkiler. Vitamin K ayrıca kemik kütlelerinin absorpsiyonunu etkili bir şekilde inhibe edebilir (22). Vitamin K2 analoglarından menakinon-7'nin osteoblastik kemik oluşumunu uyarırken osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir (23).

Bu konuda sıçanlarda yapılmış birkaç çalışmada mevcuttur.

Akiyama ve grubu overektomi yapılmış sıçanlarda K vitamininin kemik kaybına etkisini araştırdıkları çalışmanın sonucunda; MK-4'ün overektomi ile uyarılan kemik kaybına karşı koruyucu role sahip olduğunu tespit etmişlerdir (24).

Kobayashi ve çalışma arkadaşları overektomi uyguladıkları sıçanlarda K vitamininin kalsiyum dengesi üzerine etkisini incelemişler. Günlük 31mg/kg K vitamini verilen sıçanlardaki zayıf kalsiyum dengesinin önemli ölçüde düzelebildiğini gözlemişler ve K vitamininin in vivo olarak kemik kaybını önleyebileceği sonucuna varmışlardır (25).

Sun ve arkadaşları proteinden fakir diyetle beslenen sıçanlarda gelişen osteoporozun vitamin K2 ve D3'ün ayrı ayrı veya birlikte kullanılarak baskılanabileceğini kaydetmişlerdir. Bu sıçanlarda kemik oluşum belirteci olan idrar alkalen fosfataz aktivitesinin artmadığı tespit edilmiştir (26).

Bir başka çalışmada ise, overektomili sıçanlarda kemik mimarisini geliştiren MK-4, kemik sağlamlığı ve matriks hacmine nazaran mineral/matriks oranını iyileştirdiği saptanmıştır (27).

İnsanlarda yapılmış çalışmaları ise kronolojik olarak şu şekilde özetleyebiliriz:

Osteokalsin karboksilasyonunun seviyesi, K vitamini ile ilgili kemiğin beslenme durumunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. 1989'da Knäpen ve arkadaşları postmenapozal kadınlarda premenapozal kadınlara göre osteokalsinin %40'nun ucOC olduğunu saptamışlardır. Bu postmenapozal kadınlarda, filokinon destek tedavisine cevap olarak total ve karboksilenmiş osteokalsin düzeyinin arttığı, aynı zamanda idrar kalsiyum ve hidroksiprolin seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir (28).

Szulec ve çalışma arkadaşları yaşlı kadınlarda kalça kırıklarının oranının, artmış ucOC ile ilişkili olduğunu ve BMD'nin ise ucOC'deki yükselme ile negatif ilişkili olduğunu kaydetmişlerdir (29).

Feskanich ve arkadaşları yüksek doz K vitamini alınımının kemik kırıkları üzerine etkisini incelemek üzere yaptıkları prospektif bir çalışmada; yaşları 38- 63 arasında olan 72327 kadından anket ile beslenme bilgilerini alarak, olguları 10 yıl izlemişler. Bu süre boyunca 270 kalça eklemi kırığı veya orta şiddette travma rapor edilmiş. İlginç bir şekilde düşük K vitamini (<109  $\mu$ g/gün) ile birlikte yüksek D vitamini (>8.4  $\mu$ g/gün) alan kadınlardaki kırık riskinin, düşük K ve D (<4  $\mu$ g/gün) vitamini alanlardan daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. Kırık riskinin yüksek K ve D vitamini alan kadınlarda (109  $\mu$ g/d) ise azalmadığını tespit etmişlerdir (30).

Bunun yanı sıra vitamin K'nın kalsiyum dengesi ve kemik metabolizmasını denetleyebilen nefrokalsin ve interlökin 1-6'nın sentezi ve atılımını etkileyebileceğini gösteren bulgularda artmaktadır. Bu konuda yapılmış epidemiyolojik insan çalışmaları açıkça göstermiştir ki; vitamin K osteoporotik kişilerde sadece BMD'yi artırmaz, aynı zamanda kemik sağlığını geliştirerek kırık riskini de azaltmaktadır (22, 31).

Caraballo ve arkadaşları uzun dönem antikoagülan kullanımı ile kırık riski arasındaki ilişkiyi saptamak üzere yaptıkları çalışmada; 12 ay ya da daha uzun süre antikoagülan kullanan kişilerde omurga kırıklarının 2 kat ve göğüs kemiği kırıklarının ise 2.1 kat arttığını tespit etmişlerdir. Bunun sebebinin ise; K vitamininin kemik metabolizmasındaki rolü ile açıklanabileceğini kaydetmişlerdir. Bilindiği gibi K vitamini osteokalsindeki glutamil artığının  $\gamma$ -karboksilasyonu reaksiyonunda kofaktördür, oral antikoagülanlar ise bu reaksiyonu inhibe eder. Bu yüzden yüksek doz antikoagülan alan kişilere oral veya parenteral K vitamini alması önerilmektedir (32, 33).

Japonya'da osteoporoz tedavisinde K vitamini, bifosfanatlar (etidronat, alendronat ve risedronat) kadar yaygın kullanılmaktadır. Etidronat lomber BMD'yi artırırken, osteoporozlu hastayı yeni vertebral kırıklardan korur. Alendronat ve risedronat ise lomber ve femur boynu BMD'yi artırırken, yeni lomber ve femur boynu kırıklarına karşı korur. K vitamini ise kemik glutamik asit artıklarının  $\gamma$ -karboksilasyonunu ve osteokalsinin sekresyonunu artırarak lomber BMD'yi destekler ve osteoporozlu hastayı osteoporotik kırıklardan korur. Başlangıçta osteoporoz tedavisi için bifosfanatların K vitamininden daha etkili olduğu düşünülüyordu, ancak daha sonra bu konuda yapılmış son çalışma bulgularına göre K vitamini ile bifosfanatların kombine tedavisinin sinerjetik etki göstererek postmenapozal osteoporozlu hastayı yeni vertebral kırıklardan daha etkili koruduğu sonucuna varılmıştır (34).

Ryan-Harshman ve çalışma arkadaşının 2004 yılında yayınladıkları bir makalede Ocak 1972- Aralık 2002 tarihleri arasında yapılmış 30 çalışmanın sonuçlarını derleyerek şu sonuca varmışlar; günlük <100 µg K vitamini alımı kemik sağlığı için uygun değildir. K vitamininin düşük alımı ucOC sebebiyle osteoporoz ve bununla ilişkili olarak kırıklara sebep olabileceğini tespit etmişlerdir (35).

Kortikosteroid tedavisi serum osteokalsin düzeyini azalttığından dolayı vitamin K2'nin kortikosteroid indüklü osteoporoz tedavisi için etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda yapılmış birkaç çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların sonuçlarına göre kortikosteroid tedavisi alan hastalar 4 alt gruba ayrılmış, gruplar 2 yıl boyunca ayrı ayrı etidronat, vitamin K2, aktif vitamin D3 ve tedavi almayan grup olarak izlenmiş. Etidronat ve vitamin K2 alan 2 grupta vertebral kırık riskinin önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir (36).

Knapen ve arkadaşları yüksek doz vitamin K'nın BMD'ye ve kemiğin sağlığına etkisini araştırdıkları çalışmada; 325 postmenapozal kadına 3 yıl boyunca günde 45 mg vitamin K2 (MK-4) vermişler. Alınan sonuçlara göre vitamin K2'nin kemik mineral içeriği ve femur boynu genişliğini iyileştirdiği fakat DXA-BMD (Dual-energy X-ray absorptiometry) için fayda sağlamadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte yüksek doz K vitamini alımının postmenapozal kemik kaybının önlenmesine katkıda bulunabileceği kaydedilmiştir (37).

Sugiyama ve grubu 8 yaşındaki hemipleji hastasına sekiz ay boyunca günlük 15 mg K vitamini vermişler. Tedavi öncesi ve sonrası bilateral tibianın orta diyafizinde kortikal kemik geometrisi değerlendirilmiştir. Değerlendirmenin sonucunda non-hemiplejik bölgenin total, kemik ve kemik iliği alanlarında sırasıyla %8.8 - %7.4 ve %12 artış görülürken, hemiplejik tibiada %9 - %14.9 ve %-3.4 değişiklik olmuştur. Vitamin K'nın muhtemelen kortikal kemik frajilitesini sınırladığı kaydedilmiştir. Bu etkiyi ise, endosteal kemik iliği ara yüzeyindeki rolünden dolayı mekanik yüklenmeyi azaltarak yapmış olabilir yorumu yapılmıştır (38).

Cheung ve çalışma arkadaşları toplam 440 postmenapozal osteopenili kadın ile yaptıkları çalışmada; 2-4 yıl boyunca günlük 5 mg vitamin K destek tedavisinin yaşla bağlantılı BMD'nin azalmasına karşı korumadığını ancak, bu durumdaki hastaları olası kırıklardan ve kanserden koruyabileceği sonucuna varmışlardır (39).

Booth ve arkadaşları K vitamini desteğinin yaşlı kadın ve erkeklerde kemik kaybına etkisini incelemişler. 60-80 yaşları arasında 452 kadın ve erkek bireye 3 yıl boyunca filokinon (K1) destek tedavisi uygulamışlardır. İki alt gruba ayrılan olgulara 1. gruba sadece kalsiyum+D vitamini verilirken diğer gruba kalsiyum+D vitamini+ filokinon verilmiştir. Her 6. ve 12. aylarda femur boynu, omurga (L2-L4 ) ve total BMD ayrıca

kemik döngüsü vitamin K ve D ölçümleri yapılmıştır. İki grubun BMD ve anatomik ölçümleri arasında fark izlenmemiş olup, sadece filokinon verilen grupta anlamlı yüksek filokinon düzeyi ve düşük ucOC düzeyi saptanmıştır (40).

Brinkley ve arkadaşları 381 postmenapozal kadını dahil ettikleri çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında; 12 ay süresince filokinon (günlük 1 mg), MK-4 (günlük 45 mg) veya plasebo uygulamışlar. Bütün katılımcılara günlük kalsiyum ve vitamin D3 desteği de yapılmış. Çalışmanın başında 1, 3, 6 ve 12. aylarda serum spesifik alkalen fosfataz (BSALP) ve tip 1 kollajen n-telopeptid (NTX) ölçümü yapılmış. Ayrıca çalışmanın başında, 6 ve 12. aylarda lomber omurga, proksimal femur BMD ve proksimal femur geometrisi DXA ile ölçülmüş. Çalışmanın sonunda filokinon ve MK4 tedavisinin serumdaki ucOC seviyesini azaltırken BSALP veya NTX düzeylerinde değişiklik yapmadığı tespit edilmiştir. Bundan başka her iki vitamin tedavisinin lomber omurga veya proksimal femur BMD/geometrik parametrelerine etkisi olmadığı gözlenmiştir. Çalışmacılar postmenapozal osteoporozdan korunmada kalsiyum ve vitamin D yanında vitamin K'nın verilmesinin bir yararı olmayacağı sonucuna varmışlardır (41).

Koitaya ve grubu günlük farmakolojik dozu 45 mg olan menakinonun düşük doz (1.5 mg/gün-4 hafta) uygulanmasının postmenapozal kadınlarda kemik kaybının önlenmesine katkısını incelemek amacıyla 53-65 yaş aralığındaki sağlıklı 40 kadını çalışmaya dahil etmişlerdir. Çalışma sonunda MK-4 verilmesinin en önemli etkisinin serum osteokalsin seviyesinde tespit edilmiş olup, ucOC konsantrasyonu azalırken, γ-karboksilli osteokalsin seviyesinin arttığı saptanmıştır. Postmenapozal kadınlarda kemik sağlığının korunmasında destek amaçlı MK-4 alınmasının faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (42).

Vitamin K'nın kofaktör görevini sürdürebilmesi için kinon formunun kinol şekline indirgenmesi gerekir. Bu dönüşüm vitamin K epoksit redüktaz kompleks subünit 1 (VKORC1) enzimi ile olur. VKORC1'deki polimorfizmin BMD ve kırıklar üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, araştırmacılar kırık riski ile VKORC1 polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptayamamışlardır (43).

### Sonuç

K vitamini osteokalsin ve diğer kemik proteinlerindeki glutamil artığının karboksilasyonunda kofaktördür. Son yıllarda eksikliği osteoporozu nasıl katkısı olur sorusu araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Kemik kırılabilirliği, düşük kemik kütlesi ve kırık riskini ifade etmekte olup osteoporozun klinik sonuçları içinde en önemlisidir. Daha düşük K vitamini seviyesine sahip hastalarda, düşük BMD ve yüksek kırık riskine sahip olduğu bildirilmiştir (30). Bununla birlikte diyet ile düşük seviyede K vitamini alan kadınlarda kalça eklemi kırık

riskinin arttığını gösteren 2 prospektif çalışma da mevcuttur (33,44).

Amerikan Tıp Birliği son zamanlarda kadınlar için K vitamininin diyet ile alım önerisini günlük 90 mg'dan 120 mg'a çıkarmıştır (22). Yüksek doz K vitamini destek tedavisinin iskelet sistemi üzerine etkisinin postmenopozal kadınlarda, BMD veya kemik döngüsü dışındaki mekanizmalar aracılığı yaptığı da söylenmektedir (45). Bu mekanizmalarla ilgili olarak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak bu konuda yapılmış hayvan ve insan çalışmalarının genel verileri K vitamininin osteoporozdaki kırık riskini azalttığını, kemik mineral yoğunluğunu iyileştirdiğini, osteoblastik aktiviteyi artırıp, osteoklastik aktiviteyi azalttığını gösterse de çelişkili sonuçlarda mevcuttur. Osteoporozda erken dönemde tanı konulması, kırıktan korunma ve erken dönemde ilaç tedavisinin başlanması önemlidir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda vitamin K'nın hangi formunun kemik üzerindeki etkisinin daha iyi olduğu da araştırılmalıdır. K vitamininin osteopenili ve osteoporozlu kırık öyküsü olan ve olmayan geniş hasta grupları ile yapılacak yeni çalışma sonuçlarının kemik sağlığının korunması ve kırıkları önlemek için destek amaçlı kullanılması veya tedavide kombine ilaç olarak kullanımda yeni ufuklar açacaktır.

#### Kaynaklar

1. New AS. Bone health: the role of micronutrients. *Br Med Bull* 1999;55(3):619-33.
2. Plaza SM, Lamson DW. Vitamin K<sub>2</sub> in bone metabolism and osteoporosis. *Altern Med Rev* 2005;10(1):24-35.
3. Monographs. Vitamin K<sub>2</sub>. *Altern Med Rev* 2009;14(3):284-93.
4. Vermeer C, Knapen MHJ, Schurgers LJ. Vitamin K and metabolic bone disease. *Clin Pathol* 1998;51:424-6.
5. Drevon CA, Henriksen HB, Sanderud M, Gundersen TE, Blomhoff R. Biological effects of vitamin K and concentration of vitamin K in Norwegian food. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004;124(24):3261-2.
6. McCormick RK. Osteoporosis: Integrating biomarkers and other diagnostic correlates into the management of bone fragility. *Altern Med Rev* 2007;12(2):113-45.
7. Ahmed S, Kishikawa N, Nakashima K, Kuroda N. Determination of vitamin K homologues by high-performance liquid chromatography with on-line photoreactor and peroxyoxalate chemiluminescence detection. *Anal Chim Acta* 2007;22:148-54.
8. Elçi A. Postmenopozal kadınlarda serum total osteokalsin ve gama karboksil glutamat kalıntısı taşımayan osteokalsin oranı ile kemik mineral dansitesi ölçümünün karşılaştırılması. *Uzmanlık Tezi, İstanbul, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2004.*
9. Tekin Y, Bozdemir AE, Barutçuoğlu B. Osteoporoz tanısında kullanılan biyokimyasal göstergeler. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005;3(2):73-83.
10. Hara K, Akiyama Y, Nakamura T, Murota S, Morita I. The inhibitory effect of vitamin K<sub>2</sub> (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. *Bone* 1995;16(2):179-84.
11. Kameda T, Miyazawa K, Mori Y, Yuasa T, Shiokawa M, Nakamaru Y et al. Vitamin K<sub>2</sub> inhibits osteoclastic bone resorption by inducing osteoclast apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;220(3):515-9.
12. Weber P. Management of osteoporosis: Is there a role for vitamin K? *Int J Vitam Nutr Res* 1997;67(5):350-6.

13. Suzuki A, Sekiguchi S, Asano S, Itoh M. Pharmacological topics of bone metabolism: Recent advances in pharmacological management of osteoporosis. *J Pharmacol Sci* 2008;106:530-5.
14. Hosoi T. Clinical implications of undercarboxylated osteocalcin. *Clin Calcium* 2009;19(12):1815-21.
15. Saito M. Effect of vitamin K on bone material properties. *Clin Calcium* 2009;19(12):1797-804.
16. Uçan Ö, Taşçı S, Ovayolu N. Osteoporozda risk faktörleri ve korunmanın önemi. *Fırat Sağlık Hizmetleri Derg* 2007;2(6):73-86.
17. Duman AE, Güven GS, Gürlek A. Erkek osteoporozu. *Hacettepe Tıp Derg* 2005;36:175-83.
18. Lee MS, Pittler MH, Shin BC, Ernst E. Tai chi for osteoporosis: a systematic review. *Osteoporos Int* 2008;19(2):139-46.
19. Ertunçalp E, Seyisoglu H, Erel CT, Senturk LM, Gezer A. Changes in bone mineral density with age, menopausal status and body mass index in Turkish women. *Climacteric* 1999;2(1):45-51.
20. Johnell O. The socioeconomic burden of fractures: Today and in the 21st century. *Am J Med* 1997;18(103):20-5.
21. Olson RE. Osteoporosis and vitamin K intake. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5):1031-2.
22. Luo LZ, Xu L. Vitamin K and osteoporosis. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2003;25(3):346-9.
23. Yamaguchi M. Regularly mechanism of food factors in bone metabolism and prevention of osteoporosis. *Yakugaku Zasshi* 2006;126(1):1117-37.
24. Akiyama Y, Hara K, Ohkawa I, Tajima T. Effects of menatetrenone on bone loss induced by ovariectomy in rats. *Jpn J Pharmacol* 1993;62(2):145-53.
25. Kobayashi M, Hara K, Akiyama Y. Effects of vitamin K<sub>2</sub> (menatetrenone) on calcium balance in ovariectomized rats. *Jpn J Pharmacol* 2002;88(1):55-61.
26. Sun L, Tamaki H, Ohta Y, Katsuyama Y, Ishimaru T, Chinen I. Inhibition of osteoporosis induced by protein deficient (PD) food intake by active vitamin D<sub>3</sub> and vitamin K<sub>2</sub> in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004;68(6):1385-7.
27. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Menatetrenone (vitamin K<sub>2</sub>) and bone quality in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Nutr Rev* 2006;64(12):509-17.
28. Knapen MHJ, Hamulyák K, Vermeer C. The effect of vitamin K supplementation on circulating osteocalcin (bone gla protein) and urinary calcium excretion. *Ann Intern Med* 1989;111:1001-5.
29. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 1993;91:1769-74.
30. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:74-9.
31. Weber P. The role of vitamins in the prevention of osteoporosis-a brief status report. *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69(3):194-7.
32. 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.
33. Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults. *JAMA* 2002;287:3116-26.
34. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Combined treatment with vitamin K<sub>2</sub> and bisphosphonate in postmenopausal woman with osteoporosis. *Yonsei Med J* 2003;44(5):751-6.
35. Ryan-Harshman M, Aldoori W. Bone health, New role for vitamin K? *Can Fam Physician* 2004;50:993-7.
36. Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. *Yonsei Med J* 2005;46(4):456-63.
37. Knapen MHJ, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K<sub>2</sub> supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007;18:963-72.
38. Sugiyama T, Takaki T, Saito T, Taguchi T. Vitamin K therapy for cortical bone fragility caused by reduced mechanical loading in a child with hemiplegia. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7(3):219-23.
39. Cheung AM, Tile L, Lee Y, Tomlinson G, Hawker G, Scher J, et al. Vitamin K supplementation in postmenopausal women

- with osteopenia (ECKO trial): A randomized controlled trial. PLoS Med 2008;5(12):1461-72.
40. Booth SL, Dallal G, Shea MK, Gundberg C, Peterson JW, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin K supplementation on bone loss in elderly men and women. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(4):1217-23.
41. Binkley N, Harke J, Krueger D, Engelke J, Vallarta-Ast N, Gemar D, et al. Vitamin K treatment reduces undercarboxylated osteocalcin but does not alter bone turnover, density, or geometry in healthy postmenopausal North American women. J Bone Miner Res 2009;24(6):983-91.
42. Koitaya N, Ezaki J, Nishimuta M, Yamauchi J, Hashizume E, Morishita K, et al. Effect of low dose vitamin K<sub>2</sub> (MK-4) supplementation on bio-indices in postmenopausal Japanese women. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2009;55(1):15-21.
43. Holzer G, Grasse AV, Zehetmayer S, Bencur P, Bieglmayer C, Mannhalter C. Vitamin K epoxide reductase (VKORC1) gene mutations in osteoporosis: A pilot study. Transl Res 2010;156(1):37-44.
44. Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. Am J Clin Nutr 2000;71:1201-8.
45. Iwamoto J. Anti-fracture efficacy of vitamin K. Clin Calcium 2009;19(12):1805-14.