

©Borgis

*Agnieszka Jasik, Marek Tałała

Witaminy D i K a złamania kości

Vitamins D and K and bone fractures

Klinika Geriatrii, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: dr hab. med. Marek Tałała, prof. CMKP

Słowa kluczowe

witamina D, witamina K, osteoporoza, złamania kości

Keywords

vitamin D, vitamin K, osteoporosis, bone fractures

Konflikt interesów

Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Agnieszka Jasik
Klinika Geriatrii, Chorób Wewnętrznych
i Chorób Metabolicznych Kości CMKP
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel. +48 (22) 584-11-47
kl.geriatrii@szpital-orlowskiego.pl

Streszczenie

Witamina D odgrywa istotną rolę w utrzymaniu homeostazy wapniowo-fosforanowej i metabolizmie tkanki kostnej. Niedobór witaminy D jest bardzo częsty w populacji osób starszych. Jest on wynikiem niewystarczającej ekspozycji na światło słoneczne, obniżonej syntezy skórnej witaminy D₃ oraz jej niskiego spożycia. Znaczny niedobór witaminy D powoduje osłabienie siły mięśniowej, zwłaszcza mięśni kończyn dolnych, a także zwiększa ryzyko upadków i złamań kości. Wykazano, że stosowanie witaminy D w dawce 800-1000 IU/d, wraz z suplementacją wapnia, zmniejsza częstość upadków, ogranicza utratę masy kostnej oraz redukuje częstość złamań kości.

Witamina K bierze udział w procesie krzepnięcia krwi, ale odgrywa także istotną rolę w tworzeniu tkanki kostnej. Witamina K aktywuje osteokalcynę przez jej γ -karboksylację, zwiększa liczbę i aktywność osteoblastów oraz przyspiesza apoptozę osteoklastów. Wyniki randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych wskazują, że stosowanie witaminy K zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa, złamań pozakręgowych oraz złamań biodra.

Summary

Vitamin D plays an important role in calcium-phosphate homeostasis and bone tissue metabolism. Vitamin D deficiency is very common in the elderly population. It is caused by insufficient sunlight exposure, decreased functional capacity of the skin to synthesize vitamin D₃ and its low dietary intake. Significant vitamin D deficiency results in muscle weakness, especially of lower extremities, as well as increased risk of falling and bone fractures. It was found that the treatment with vitamin D at the dose of 800-1000 IU/d, together with calcium supplementation, is able to decrease the incidence of falls, reduce bone mass loss, and incidence of bone fractures.

Vitamin K is involved in blood coagulation process but it is also plays an important role in bone tissue formation. Vitamin K induces activation of osteocalcin by its γ -carboxylation, increases the number and activity of osteoblasts, and accelerates osteoclasts apoptosis. The results of randomized placebo-controlled trials revealed that treatment with vitamin K is able to reduce the risk of vertebral, nonvertebral, and hip fractures.

WSTĘP

Osteoporoza jest następstwem postępującej utraty tkanki kostnej oraz zniszczenia wewnętrznej struktury szkieletu. Choroba rozwija się powoli, bezobjawowo, ale stopniowo zwiększa ryzyko złamania kości. Zagrożenie złamaniami osteoporotycznymi wzrasta z wiekiem. Szacuje się, że u około 40-50% kobiet w okresie pomenopauzalnym i u około 25% starszych mężczyzn wystąpią złamania na tle osteoporozy, z tego 75% złamań wystąpi u osób w wieku 65 lat i starszych (1, 2).

Złamania przyczyniają się do znacznego pogorszenia jakości życia, wzrostu kosztów opieki medycznej

i przedwczesnej śmierci. Kluczowymi zadaniami stają się więc odpowiednia profilaktyka i skuteczne leczenie osteoporozy (2). Istotną rolę w ograniczeniu ryzyka złamań szkieletu, zwłaszcza u osób starszych, odgrywają witaminy D i K.

WITAMINA D – RYS HISTORYCZNY

Witaminę D odkrył Mellanby w 1920 roku jako substancję niezbędną dla zapewnienia prawidłowego rozwoju i budowy szkieletu poprzez regulację homeostazy wapniowo-fosforanowej. Struktura molekularna witaminy D przypomina budowę klasycznych hormonów

steroidowych. Związek ten występuje początkowo w postaci prohormonu ulegającego, w toku przemian metabolicznych, przekształceniu w substancję biologicznie czynną: 1,25-dihydroksy-witaminę D, która po połączeniu ze swoistym receptorem jądrowym, znajdującym się w komórkach wielu tkanek i narządów, wywiera działanie genomowe.

Określenie „witamina D” obejmuje grupę steroidowych związków chemicznych o ogólnym wzorze $C_{28}H_{43}OH$, wykazujących działanie przeciwwkrzywicze i warunkujących mineralizację tkanki kostnej, spośród których największe znaczenie w biologii człowieka mają witaminy D_2 i D_3 .

ŹRÓDŁA WITAMINY D

Witamina D_2 syntetyzowana jest w tkankach roślin w wyniku oddziaływania promieni słonecznych na znajdujący się w nich ergosterol i dostarczana jest do organizmu ludzkiego wraz ze spożywanymi pokarmami roślinnymi i grzybami.

Witamina D_3 pochodzi z dwóch źródeł. Jednym z nich są produkty żywnościowe zawierające naturalną witaminę, takie jak: tłuste ryby, jaja, wątroba zwierzęca oraz żywność sztucznie wzbogacona w witaminę D (mleko, jogurty, sery, soki owocowe), jak ma to miejsce w USA i krajach skandynawskich. Drugim źródłem witaminy D_3 jest synteza skórna zachodząca pod wpływem pasma UVB światła słonecznego.

Szacuje się, że około 80% znajdującej się w ustroju witaminy D pochodzi z jej syntezy skórnej, a w krajach niestosujących wzbogacania w nią żywności odsetek ten jest prawdopodobnie jeszcze wyższy (3).

METABOLIZM WITAMINY D

Witamina D zawarta w pożywieniu wchłania się w jelicie czczym w obecności kwasów żółciowych, ich soli oraz monoglicerydów. Zarówno wchłonięta z przewodu pokarmowego, jak i zsyntetyzowana w skórze witamina D transportowana jest do wątroby w postaci związanej z białkami, głównie DBP (ang. *vitamin D binding protein*), gdzie przy udziale 25-hydroksylazy dochodzi do powstawania 25-hydroksy-witaminy D (25OHD) – kalcyfediolu. Metabolit ten charakteryzuje się długim okresem półtrwania w surowicy krwi, sięgającym 2-3 tygodni, dlatego jego stężenie uznawane jest za wykładnik zaopatrzenia organizmu w witaminę D. Kalcyfediol, w połączeniu z białkami, głównie DBP, dociera następnie do nerek, gdzie ulega hydroksylacji do 1,25-dihydroksy-witaminy D [$1,25(OH)_2D$] – kalcytriolu oraz 24,25-dihydroksy-witaminy D. Synteza $1,25(OH)_2D$ zachodzi pod wpływem 1α -hydroksylazy i stymulowana jest m.in. przez parathormon (PTH), peptyd PTH-podobny, hipokalcemię i hipofosfatemię. Wykazano, że analogiczna hydroksylacja przy węglu 1. ma miejsce również poza nerkami, m.in. w przytarczycach, okrężnicy, gruczołach krokowym i ośrodkowym układzie nerwowym.

Głównym zadaniem aktywnej postaci witaminy D – kalcytriolu – jest utrzymanie prawidłowego stężenia

wapnia w surowicy krwi poprzez zwiększenie jego absorpcji jelitowej i reabsorpcji w kanalikach nerkowych, umożliwienie mineralizacji nowo budowanej tkanki kostnej oraz ograniczenie nadmiernej produkcji PTH i zapobieganie wtórnej nadczynności przytarczyc (3-5).

ROLA WITAMINY D W PREWENCJI ZŁAMAŃ SZKIELETU

Niedobór witaminy D wpływa niekorzystnie zarówno na budowę, jak i metabolizm tkanki kostnej, ale skutki tego niedoboru zależą od stopnia nasilenia i czasu jego trwania. Długotrwały, duży niedobór witaminy D u osób dorosłych prowadzi do rozwoju osteomalacji charakteryzującej się nieprawidłową mineralizacją nowo tworzącej się macierzy kostnej. Mniejszy niedobór witaminy D wywołuje zaburzenia homeostazy wapniowo-fosforanowej oraz wzrost sekrecji parathormonu.

Konsekwencjami wtórnej nadczynności przytarczyc są przyspieszona przebudowa tkanki kostnej prowadząca do obniżenia gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density* – BMD) oraz wzrost ryzyka złamań szkieletu. Badania epidemiologiczne wykazały istnienie dodatniej korelacji między stężeniem 25OHD w surowicy krwi a wartością BMD mierzoną w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i bliższej części kości udowej (6). Opublikowane w 2013 roku podsumowanie 23 badań, którymi objęto 4082 pacjentów powyżej 50. roku życia obserwowanych przez średnio 24 miesiące, pozwoliło stwierdzić, że stosowanie witaminy D przyczynia się do wzrostu BMD średnio o 0,8%. Wyniki poszczególnych badań były jednak bardzo rozbieżne (7).

Najpoważniejszym zagrożeniem związanym z niedoborem witaminy D jest zwiększone ryzyko złamań szkieletu. Udokumentowano, że niskie stężenie 25OHD w surowicy krwi idzie w parze ze zwiększoną częstością złamań osteoporotycznych, a uzupełnienie istniejących niedoborów witaminy D może istotnie ograniczyć ryzyko ich wystąpienia. Kwestią otwartą pozostaje jednak wciąż zdefiniowanie minimalnej dawki witaminy D pozwalającej zredukować częstość złamań, określenie jej skuteczności w poszczególnych subpopulacjach pacjentów oraz odpowiedź na pytanie, czy ograniczenie liczby złamań uwarunkowane jest jednoczesną suplementacją wapnia (2).

Przeprowadzona przed 10 laty, na zlecenie amerykańskiego Ministerstwa Zdrowia i Pomocy Humanitarnej, metaanaliza 13 randomizowanych oraz otwartych badań klinicznych, którymi objęto blisko 59 tysięcy kobiet w wieku ≥ 50 lat, wskazywała, że zmniejszenie liczby niskoenergetycznych złamań kości można osiągnąć jedynie przez łączne stosowanie witaminy D i preparatów wapnia oraz że efekt ten jest najsilniej wyrażony u pensjonariuszy domów opieki (8). W 2011 roku opublikowano podsumowanie wyników 16 prospektywnych badań klinicznych oceniających efektywność witaminy D w profilaktyce złamań kości. Wykazano na ich podstawie, że stosowanie jedynie witaminy D nie redukuje częstości złamań szkieletu, natomiast podawanie jej łącznie z suplementacją wapnia

ogranicza liczbę złamań średnio o 12%, a w populacji osób starszych przebywających w domach opieki nawet o 29% (9). Zbliżone wyniki przyniosła opublikowana w 2014 roku metaanaliza 53 badań obejmujących łącznie 91 791 osób. Jej autorzy potwierdzili, że stosowanie samej witaminy D nie wpływa na częstość złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie oraz u starszych mężczyzn, natomiast łączna suplementacja witaminy D i wapnia pozwala ograniczyć częstość złamań bliższej części kości udowej o 16%. W populacji mieszkających samodzielnie mieszkańców miasta o stosunkowo niskim ryzyku wystąpienia złamań biodra wynoszącym 8 przypadków/1000 osób/rok pozwala to uniknąć w ciągu roku 1 złamania w grupie 1000 osób, natomiast wśród rezydentów domów opieki, u których częstość złamań biodra określono na 54 przypadki/1000 osób/rok, skojarzona terapia pozwala ograniczyć ich liczbę o 9 (10). Opublikowane w tym samym roku przez Bolland i wsp. podsumowanie wyników dużych randomizowanych oraz otwartych badań klinicznych obejmujących łącznie 76 497 osób w wieku ≥ 47 lat potwierdziło, że suplementacja witaminy D wraz z preparatami wapnia ogranicza częstość złamań osteoporotycznych o 8%, podczas gdy stosowanie jedynie witaminy D w dawkach nieprzekraczających 400 IU/d nie wpływa w istotny sposób na liczbę złamań kośćca (11).

Próby zdefiniowania minimalnej dobowej dawki witaminy D pozwalającej istotnie zmniejszyć ryzyko złamań kości podjęli Bischoff-Ferrari i wsp. Podsumowując opublikowane do 2009 roku wyniki 12 kontrolowanych badań klinicznych, obejmujących łącznie ponad 42 tysiące pacjentów w wieku ≥ 65 lat, wykazali oni, że stosowanie witaminy D ogranicza częstość złamań pozakręgowych o 20% oraz złamań biodra o 18%, jeśli średnia dobową dawką witaminy D, uwzględniając niesystematyczność jej przyjmowania, wynosi co najmniej 482 IU/d (12). Kolejna, opublikowana 3 lata później metaanaliza 11 badań klinicznych, którymi objęto ponad 31 tysięcy osób w średnim wieku 76 lat, dowiodła, że celem ograniczenia ryzyka złamań kości należy zalecać pacjentom witaminę D w dawce 800-2000 IU/d. W grupie osób powyżej 65. roku życia taka dawka witaminy D przyczynia się do zmniejszenia liczby złamań pozakręgowych o 14%, a złamań biodra o 30% (13).

Niedobór witaminy D prowadzi do zwiększenia częstości złamań nie tylko przez nadmierne przyspieszenie przebudowy kości i szybsze obniżanie BMD, ale także, szczególnie u osób starszych, przez wpływ na masę i siłę mięśni szkieletowych oraz wzrost ryzyka upadków. Szacuje się, że aż 90% złamań bliższej części kości udowej jest bezpośrednim następstwem upadków (14).

Wykazano, że w wyniku niedoboru witaminy D dochodzi do zmniejszenia masy i siły mięśniowej, zwłaszcza proksymalnych mięśni kończyn dolnych. Dowiedziono, że $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ jest istotnym czynnikiem stymulującym syntezę białek mięśniowych (15).

Większość badań obserwacyjnych i epidemiologicznych wskazuje na istotną dodatnią zależność między

stężeniem 25OHD w surowicy krwi a siłą i sprawnością funkcjonalną kończyn dolnych (16).

Dowiedziono, że suplementacja witaminy D przyczynia się do zwiększenia siły mięśni szkieletowych oraz ograniczenia zaburzeń chodu, zwłaszcza u osób starszych (17). W metaanalizie obejmującej 13 kontrolowanych badań klinicznych wykazano, że u osób w wieku ≥ 60 lat stosowanie witaminy D poprawia koordynację ruchową oraz sprawność kończyn dolnych ocenianą testem „wstań i idź” oraz pomiarem siły mięśni kończyn dolnych (18). Stwierdzono, że suplementacja witaminy D w dawce co najmniej 800 IU/d powoduje poprawę siły i funkcji kończyn dolnych o 4-11%, ograniczenie nadmiernego kołysania się ciała o 28% oraz przyczynia się do ograniczenia liczby upadków u osób starszych (17, 19, 20). Ograniczenie ryzyka upadków o 27% u pacjentów przyjmujących witaminę D potwierdziło podsumowanie 8 kontrolowanych badań klinicznych, do których włączono 2426 osób w wieku ≥ 65 lat. Powtórna, bardziej szczegółowa analiza wyników tych samych badań, wykonana na zlecenie amerykańskiego Instytutu Medycznego (IOM), wykazała, że suplementacja witaminy D w dawce 700-1000 IU/d zmniejsza częstość upadków o 34%, natomiast stosowanie niższych dawek jest pod tym względem nieefektywne. Stwierdzono, że już w okresie pierwszych 2-5 miesięcy terapii ryzyko wystąpienia upadku ulega redukcji o 38% w stosunku do grupy kontrolnej, a u osób leczonych przez 12-36 miesięcy pozostaje zmniejszone o 17% (21, 22). Opublikowane wyniki badań i metaanaliz stały się podstawą rekomendacji US Preventive Services Task Force (USPSTF) zalecających osobom po 65. roku życia wykonywanie regularnych ćwiczeń fizycznych oraz suplementację witaminy D w celu minimalizowania ryzyka upadków (23).

W oparciu o wyniki dotychczas przeprowadzonych badań za zadawalające stężenie 25OHD w surowicy krwi pacjentów z osteoporozą większość badaczy uznaje wartość 30-40 ng/ml. Eksperti IOM w rekomendacjach opublikowanych w 2011 roku stwierdzili, że za istotny niedobór witaminy D, prowadzący się do obniżania się BMD, należy uznać stężenie 25OHD < 12 ng/ml, a u części osób 12-20 ng/ml (24). Autorzy opublikowanych w 2015 roku rekomendacji US Preventive Services Task Force (USPSTF) przyjęli, że stężeniem 25OHD w surowicy krwi wskazującym na niedobór witaminy D jest wartość < 30 ng/ml (75 nmol/l) określana w badaniach populacyjnych i < 20 ng/ml (50 nmol/l) mierzona w badaniach wybranych grup ludności (25). Wyniki badań Bischoff-Ferrari i wsp. dowodzą, że utrzymanie stężenia 25OHD w surowicy krwi > 24 ng/ml (> 60 nmol/l) przyczynia się do istotnego ograniczenia liczby złamań (13).

Opracowane w 2011 roku zalecenia ekspertów IOM sugerują, że w populacji osób dorosłych średnie spożycie witaminy D (ang. *recommended daily allowance* – RDA) powinno wynosić 600 IU/d, a u osób > 70 . r.ż. – 800 IU/d. Zapewnienie zalecanego dziennego spożycia witaminy D jest bezpieczne i umożliwia utrzymanie

stężenia 25OHD w surowicy > 20 ng/ml (24, 26). Zalecenia te opierają się m.in. na badaniach, w których wykazano, że długotrwałe stosowanie witaminy D w dawce 700-1000 IU/d pozwala podwyższyć stężenie 25OHD w surowicy krwi do 20-33 ng/ml u 50% leczonych osób (27, 28).

Polskie zalecenia opracowane na podstawie przeglądu literatury i opinii polskich ekspertów wskazują, że w populacji osób dorosłych podaż witaminy D powinna wynosić 800-1000 IU/dobę w okresie od października do marca, a także w miesiącach letnich, jeżeli nie jest zapewniona wystarczająca synteza skórna witaminy D. U osób > 65. r.ż. ze względu na obniżoną syntezę skórną oraz udowodniony korzystny wpływ na redukcję liczby upadków i złamańiskoenergetycznych zaleca się suplementację witaminy D w dawce 800-1000 IU/dobę przez cały rok (29). Rekomendacje dla mieszkańców Europy Środkowej opracowane w latach 2012/2013, przy współudziale polskich ekspertów, sugerują natomiast analogiczne, profilaktyczne stosowanie witaminy D w dawkach 800-2000 IU/d (30).

Analizując wyniki licznych opublikowanych dotychczas badań i zaleceń, należy uwzględnić, że witamina D₃ stosowana w krajach europejskich jest bardziej efektywna niż witamina D₂, częściej wykorzystywana w USA zarówno w prewencji upadków, jak i złamań. Należy również pamiętać, że czynnikami istotnie ograniczającymi skuteczność witaminy D jest nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich i niesystematyczne jej przyjmowanie przez pacjentów, zwłaszcza w trakcie długotrwałej terapii, co prowadzi do znacznego obniżenia rzeczywistej, średniej dawki leku (12, 21).

WITAMINA K – RYS HISTORYCZNY

Za odkrywcę witaminy K uważa się duńskiego biochemika Carla Petera Henrika Dama, który pracując w latach 1928-1930 nad metabolizmem cholesterolu, zaobserwował skłonność do samoistnych krwawień u kurczaków karmionych przez ponad 3 tygodnie paszą niezawierającą tłuszczów. Krwawienia występujące u tych ptaków leczył skutecznie wyciągiem uzyskanym z lucerny. Dam zasugerował istnienie nieznananej dotychczas, rozpuszczalnej w tłuszczach witaminy, która bierze udział w regulacji procesów krzepnięcia i nazwał ją witaminą K – od słowa „koagulation”. W latach 30. ubiegłego wieku amerykański biochemik Edward Albert Doisy wyizolował witaminę K i wyjaśnił jej chemiczną strukturę. Za te odkrycia w 1943 roku obaj naukowcy otrzymali Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny, jednak na dokładniejsze zdefiniowanie biochemicznej funkcji witaminy K trzeba było poczekać do lat 70. ubiegłego wieku (31).

ŹRÓDŁA WITAMINY K

Witamina K występuje w trzech formach: jako witamina K₁ (filochinon, ang. *phylloquinone*), K₂ (menachinon, ang. *menaquinone*) oraz K₃ (menandion, ang. *me-*

nandione). Wszystkie postacie witaminy K posiadają pierścień 2-metylo-1,4-naftochinowy z przyłączonymi w pozycji C3 resztami izoprenoidowymi.

Witaminy K₁ i K₂ różnią się budową alifatycznego łańcucha bocznego. Witamina K₁ zawiera cztery grupy izoprenoidowe: trzy nasycone i jedną nienasyconą. Jest ona syntetyzowana w roślinach i w największej ilości znajduje się w zielonych warzywach liściastych, takich jak brokuły, szpinak, sałata oraz w olejach roślinnych. Witamina K₂ występuje w wielu formach różniących się liczbą nienasyconych reszt izoprenoidowych w alifatycznym łańcuchu bocznym. Nazwa każdej z form definiowana jest na podstawie jej struktury chemicznej, zgodnie z regułą: menachinon-n (MK-n), gdzie „n” to liczba nienasyconych reszt izoprenoidowych. Najistotniejszą rolę fizjologiczną wydają się pełnić witaminy MK-4 i MK-7. Najbogatszym naturalnym źródłem witaminy K₂, głównie MK-7, jest japońska potrawa Natto przygotowana z produktów fermentacji soi. W Europie najważniejszym źródłem menachinonu są natomiast sery holenderskie, niemieckie i szwajcarskie. Formy MK-7 do MK-10 syntetyzowane są także przez bakterie jelitowe. Witamina K₃ jest syntetycznym analogiem witaminy K cechującym się wysoką aktywnością biologiczną i pełniącym rolę prowitaminy.

Spośród wszystkich związków określanych mianem „witamina K” największe zainteresowanie wzbudzają witaminy: K₁ (filochinon) oraz menachinon-7 (MK-7). W porównaniu z witaminą K₁ MK-7 charakteryzuje się większą lipofilnością, dłuższym okresem półtrwania, sięgającym 3 dni oraz rozmieszczeniem w większej liczbie tkanek i narządów. Efektem tego jest silniejszy wpływ MK-7 na karboksylację białek zarówno w wątrobie (protrombina), jak i poza nią (osteokalcyna) (32).

DZIAŁANIE WITAMINY K

Witamina K jest znana głównie ze swojego działania aktywującego czynniki krzepnięcia w wątrobie. W ostatnich latach w literaturze medycznej pojawiają się jednak coraz liczniejsze doniesienia na temat jej pleiotropowego działania, sugerujące m.in. możliwość wykorzystania jej w prewencji i leczeniu osteoporozy.

Witamina K wpływa na procesy przebudowy tkanki kostnej w mechanizmie potranslacyjnej karboksylacji kwasu γ -glutaminowego – reakcji warunkującej biologiczną aktywność osteokalcyny. Osteokalcyna jest, syntetyzowanym przez osteoblasty, białkiem macierzy kostnej, które jedynie w postaci karboksylowanej (ang. *γ -carboxylated osteocalcin* – cOC) ma zdolność wiązania kationów wapnia i wbudowywania ich, przy współudziale osteoblastów, w kryształ hydroksyapatytu tkanki kostnej. Wykazano, że witamina K₂ jest ponadto agonistą receptorów SXR (ang. *steroid and xenobiotic receptor*) i wpływa tą drogą na ekspresję wielu genów kodujących białka pozakomórkowej macierzy kostnej. Dowiedziono, że witamina K pobudza proces różnicowania osteoblastów, stymuluje ich aktywność kościotwórczą oraz hamuje apoptozę,

przyspieszając jednocześnie apoptozę komórek osteoklastycznych (33).

Zwraca się uwagę na przeciwzapalne działanie witaminy K₂ modyfikujące procesy resorpcji kości oraz kalcyfikacji naczyń tętniczych. Niektóre z mediatorów zapalenia, takie jak interleukina 6 (IL-6), interleukina 1β (IL-1β) oraz czynnik jądrowy κB (ang. *nuclear factor κB* – NFκB), stymulują proces resorpcji kości. Produkowany przez osteoblasty ligand białka receptorowego NFκB, obecny na progenitorowych komórkach osteoklastycznych, pobudza różnicowanie i aktywność osteoklastów.

W badaniach doświadczalnych wykazano, że witamina K₂ redukuje działanie IL-6 i IL-1β. Dowiedziono, że u szczurów charakteryzujących się zwiększonym stężeniem IL-6, podawanie witaminy K powodowało jego obniżenie. Stwierdzono, że przeciwzapalny efekt witaminy K był mediowany przez hamowanie szlaku NFκB (32).

WPŁYW WITAMINY K NA ZŁAMANIA SZKIELETU

Sugerowano, że niewystarczająca podaż witaminy K w diecie powoduje m.in. opóźnienie mineralizacji tkanki kostnej, prowadzi do rozwoju osteoporozy i zwiększa ryzyko złamań szkieletu. Wyniki podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego, do którego włączono 55 osób, dowiodły, że stosowanie witaminy K₂ w formie MK-7, w dawce 45 μg/dobę powoduje u pacjentów znamienne wzrost ilości karboksylowanej osteokalcyny kosztem jej postaci niekarboksylowanej (31). Wykazano, że podawanie przez 3 lata zdrowym kobietom w okresie pomenopauzalnym witaminy K₂ (MK-7) w codziennej dawce 180 μg, obok przesunięcia stosunku karboksylowanej do niekarboksylowanej OC na korzyść tej pierwszej, powoduje znamienne poprawę gęstości mineralnej kości (34). Istotny wzrost BMD połączony ze spowolnieniem tempa przebudowy kości, mierzonego wartościami markerów obrotu kostnego, stwierdzono również u pacjentów po przeszczepieniu serca i płuc przyjmujących przez rok witaminę K₂ (MK-7) w dawce 180 μg/d, w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo (35).

Wykazano, że niskie spożycie witaminy K i wysokie stężenie niekarboksylowanej OC są niezależnymi czynnikami ryzyka złamań biodra (36). Stwierdzono, że w porównaniu z grupą kontrolną, kobiety ze złamaniami bliższej części kości udowej mają niższe stężenia witaminy K₁ oraz K₂ (MK-7 i MK-8) w surowicy krwi (37). Na podstawie trwającego ponad 10 lat Nurses' Health Study, którym objęto ponad 72 tysiące kobiet w wieku 38-63 lata, wykazano, że osoby z dziennym spożyciem witaminy K wynoszącym ≥ 109 μg charakteryzują się o 30% niższą częstością złamań biodra w porównaniu z kobietami przyjmującymi witaminę w ilości < 109 μg/dobę (38). Opublikowana w 2006 roku metaanaliza 13 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych oceniających wpływ suplemen-

tacji witaminy K jako K₁ w dawce 1-10 mg/d oraz K₂ (MK-4) w dawce 15-45 μg/d pozwoliła stwierdzić, że witamina K₂ (MK-4) zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa o 60%, bliższej części kości udowej o 77%, a złamań pozakręgowych o 81% w porównaniu z placebo (39). Sugerowano, że suplementacja witaminy K może zmniejszać ryzyko złamań kości nawet w przypadku braku wyraźnego wpływu na wartość BMD (32).

DAWKOWANIE WITAMINY K

Do dzisiaj brak jest jednoznacznych rekomendacji określających dobowe zapotrzebowanie organizmu na witaminę K uwzględniające jej wpływ na metabolizm kostny, a sugerowane dawki żywieniowe wynikają z jej działania na układ krzepnięcia krwi. Biorąc pod uwagę zalecany osoczowy poziom trombiny, ustalono, że rekomendowana dzienna dawka witaminy K dla osób dorosłych wynosi 1 μg na kilogram masy ciała. W analizowanych przez naukowców Uniwersytetu w Maastricht 896 próbkach krwi pobranych od osób zdrowych stwierdzono niemal całkowitą karboksylację białek układu krzepnięcia, zarazem jednak w większości badanych próbek wykazano wysokie stężenie niekarboksylowanych białek Gla macierzy kostnej i osteokalcyny (39).

Istotnym problemem klinicznym pozostaje stosowanie witaminy K u osób leczonych doustnymi antagonistami witaminy K. Wyniki prospektywnych badań wskazują, że podawanie takim pacjentom witaminy K₂ (MK-7) w dawce > 100 μg/d powoduje obniżenie wartości INR z 2,0 do 1,5. Dowiedziono, że nawet znacznie niższe dawki witaminy K₂ (MK-7) wynoszące 10, 20 i 45 μg ograniczają skuteczność antagonistów witaminy K, dlatego sugerowano, aby nie podawać preparatów witaminy K₂ osobom leczonym antagonistami witaminy K. Należy także zwrócić uwagę, aby pacjenci nie stosowali suplementów diety, gdyż przeciętna dobowo dawka zawartej w nich witaminy K wynosi ok. 45 μg (40, 41).

PODSUMOWANIE

Zarówno witamina D, jak i witamina K wywierają wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową i metabolizm tkanki kostnej. Obserwacje, które uzasadniałyby potrzebę ich łącznego stosowania oraz określały ich właściwe dawki suplementacyjne i lecznicze w profilaktyce złamań kości, są jednak jak dotąd bardzo nieliczne.

Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach przez badaczy norweskich wskazują, że obniżone stężenia witaminy K₁ oraz 25OH witaminy D mogą być niezależnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko złamań bliższej części kości udowej. Uzasadniałoby to stosowanie obu tych witamin w terapii osteoporozy i prewencji złamańiskoenergetycznych (42, 43). Konieczne jest jednak przeprowadzenie kontrolowanych, prospektywnych badań klinicznych potwierdzających zasadność takiego postępowania.

PIŚMIENNICTWO

1. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA et al.: World-wide projections for hip fracture. *Osteoporosis Int* 1997; 9: 29-37.
2. Binkley N: Vitamin D and osteoporosis – related fracture. *Arch Biochem Biophys* 2012; 523: 115-122.
3. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
4. Holick MF: Vitamin D and health: Evolution, biologic functions and recommended dietary intakes for vitamin D. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2009; 7: 2-19.
5. Christacos S, Dhawan P, Porta A et al.: Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347: 25-29.
6. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav JE et al.: Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116: 634-639.
7. Reid IR, Bolland MJ, Grey A: Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383(9912): 146-155.
8. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S et al.: Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. 2007; <http://archive.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/vitamin/vitad.pdf>.
9. Chung M, Lee J, Terasawa T et al.: Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155(12): 827-838.
10. Avenell A, Mak JC, O'Connell D: Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 14: 4.
11. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD et al.: The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diab Endocrinol* 2014; 2: 307-320.
12. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al.: Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169: 551-561.
13. Bischoff-Ferrari HA, Walter PH, Willett MD et al.: A Pooled Analysis of Vitamin D Dose Requirements for Fracture Prevention. *N Engl J Med* 2012; 367: 40-49.
14. Holick MF: The vitamin D deficiency pandemic: A forgotten hormone important for health. *Public Health Rev* 2010; 32: 267-283.
15. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW et al.: The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013; 34: 33-83.
16. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ et al.: Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2058-2065.
17. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al.: Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1113-1118.
18. Muir SW, Montero-Odasso M: Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 2291-2300.
19. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al.: Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporosis Int* 2008; 16: 16.
20. Bischoff-Ferrari HA, Staehelin HB, Dick W et al.: Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Mineral Res* 2003; 18: 343-351.
21. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB et al.: Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
22. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav JE et al.: Fall prevention with vitamin D: clarification needed. *BMJ* 2011; 342: s2608.
23. USPSTF: Falls Prevention in Older Adults: Counseling and Preventive Medication, May 2012; www.uspreventiveservicestaskforce.org (access: 14.11.2015).
24. IOM (Institute of Medicine): Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. The National Academies Press, Washington 2011.
25. USPSTF: Screening for Vitamin D deficiency in adults. Recommendation statement. *Am Fam Physician* 2015; 9: 642D-642G.
26. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al.: The 2011 report on dietary reference intake for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53-58.
27. Berger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S et al.: Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 222-230.
28. Dawson-Hughes B: Impact of vitamin D and calcium on bone and mineral metabolism in older adults. [In:] Holick M (ed.): *Biologic effects of light* 2001. Springer US 2002: 175-183.
29. Charzewska J, Chlebna-Sokół D, Chybicka A et al.: Polskie zalecenia dotyczące profilaktyki niedoborów witaminy D – 2009. *Post N Med* 2010; 5: 356-359.
30. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M et al.: Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 319-327.
31. Gröber U, Reichrath J, Holick MF et al.: Vitamin K: an old vitamin in a new perspective. *Dermato-Endocrinology* 2014; 6(1): e968490.
32. Falcone TD, Scott S, Kim W et al.: Vitamin K: fracture prevention and beyond. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 3: 82-87.
33. Azuma K, Ouchi Y, Inoue S: Vitamin K: Novel molecular mechanisms of action and its roles in osteoporosis. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14: 1-7.
34. Knapen MH, Drummen NE, Smit E et al.: Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2013; 24(9): 2499-24507.
35. Forli L, Bollerslev J, Simonsen S et al.: Dietary vitamin K supplement improves bone status after lung and heart transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 458-464.
36. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S et al.: Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1256-1261.
37. Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P et al.: Circulating levels of vitamins K₁ and K₂ decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1241-1245.
38. Feskanich D, Weber P, Willett WC et al.: Vitamin K intake and hip fractures in women: prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(1): 74-79.
39. Theuwissen E, Magdeleyns EJ, Braam LA et al.: Vitamin K – status in healthy volunteers. *Food Funct* 2014; 5(2): 229-234.
40. Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K: Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr J* 2012; 11: 11-93.
41. Theuwissen E, Teunissen KJ, Spronk HM et al.: Effect of low-dose supplements of menaquinone-7 (vitamin K₂) on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationship in healthy volunteers. *J Tromb Haemost* 2013; 11(6): 1085-1092.
42. Torbergsen AC, Watne LO, Wyller TB et al.: Vitamin K₁ and 25(OH)D are independently and synergistically associated with a risk for hip fracture in an elderly population: A case control study. *Clinical Nutrition* 2015; 34: 101-106.
43. Finnes TE, Lofthus CM, Meyer HE et al.: A combination of low serum concentrations of vitamin K1 and D is associated with increased risk of hip fractures in elderly Norwegians: a NOREPOS study. *Osteoporosis Int* 2016; 27: 1645-1652.

otrzymano/received: 07.12.2016
zaakceptowano/accepted: 28.12.2016