

**A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológia Társaság állásfoglalása a K₂-vitamin
csontanyagcserére gyakorolt hatásairól
-2016.02.19-**

Az elmúlt években számos, tudományosan nem megalapozott, túlzó, a csontanyagcsere működésében tájékozatlan olvasók félrevezetésére alkalmas tájékoztató jelent meg a K₂-vitamin (kémiai nevén menaquinone) vélt hatásairól. A Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság felelősséget érez azért, hogy a csontanyagcserével, csontritkulással kapcsolatban megjelenő információkat pontosítsa, és az egészségtudatos, csontjai egészségével törődő, vagy a csontritkulásban szenvedő, alternatív kezelést keresők részére tudományos igényű, pontos tájékoztatást nyújtson.

Két évvel ezelőtti állásfoglalásunk óta újabb eredmények láttak napvilágot, ezért az állásfoglalás megújítása szükségessé vált.

A Társaság a természettudományos módszerekkel igazolt, ún. bizonyítékokon alapuló orvoslás eredményeit fogadja el. Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bevezetésük előtt szigorú biztonságossági és hatásossági vizsgálatokon esnek át. Nem nélkülözhetőek az ún. multicentrikus, randomizált, kontrollált vizsgálatok. A K₂-vitammal kapcsolatos eredmények értékelésénél is az ilyen közlemények vizsgálatára helyezük a hangsúlyt, de természetesen minden, a PubMed adatbázisban elérhető közleményt áttekintettünk, értékeltünk.

I. A K-vitaminok biológiai hatásai

- A K₁-vitamin (phylloquinone) főként növényi eredetű, míg a K₂-vitamint fermentáló baktériumok állítják elő, illetve állati eredetű termékekben fordul elő.
- Emberben fő forrása a normál bélflóra baktériumai által termelt K-vitamin.
- Kémiai szerkezetéből adódóan a K₂-vitamin (menaquinone) lassabban ürül ki a szervezetből, és oldalláncának köszönhetően zsírodékonyabb. Emiatt az extrahepatikus szervekben nagyobb koncentráció érhető el vele¹. A lipophil oldallánc hosszától függően menaquinone-4, -7 (és egyéb) molekulákat különböztetünk meg, MK-4, -7, stb. jelöléssel.
- A K-vitamin olyan enzimek működéséhez szükséges kofaktor, amely egyes fehérjék glutamát aminosavainak poszt-transzlációs módosítását (karboxilációját) végzi el. Az így kialakuló gamma-karboxi-glutaminsav (Gla) domainek szükségesek a megfelelő fehérjeszerkezethez, működéshez. Legrégebb óta a véralvadási faktorok ismertek ezek közül, ezen fehérjék poszt-transzlációs módosítását gátolják a K-vitamin-antagonista gyógyszerek.
- A kiegyensúlyozott vegyes étrend, és az egészséges mennyiségű és minőségű bélbaktériumok megfelelő minőségű K-vitamint biztosítanak az emberi szervezet számára. Egyes szerzők szerint azonban a májon kívüli szervek K-vitamin ellátottsága

alacsonyabb lehet, amit a szokásos mérési módszerekkel (véralvadásért felelős anyagok mérése) nem fed fel².

II. A K-vitaminok és a csontanyagcsere kapcsolata

- 1976-ben jelent meg a csont gamma-karboxilált fehérjéjét leíró közlemény³. A molekulát később osteocalcinnak nevezték el. Az osteocalcin szerepet játszik a csont mineralizációjában, összekapcsolja a szerves ásványi állományt az egyéb csontmátrixot alkotó fehérjékkel, pl. a kollagénnel. Ezen felül szerepet játszik szénhidrát anyagcserében, a tesztoszteron termelésben, és a magasabb idegrendszeri működésekben is⁴.
- Az osteocalcin szerkezetében is találhatóak Gla domainek, melyek a működéséhez szükségesek, kialakulásuk K-vitamin dependens.
- Több olyan ún. extracelluláris mátrix protein is ismert, aminek osteocalcinhoz hasonló módosulásához.
- K-vitamin-antagonista warfarin kezelés mellett egyes szerzők a csigolya- és a bordatörések kockázatának emelkedését írták le⁵. Egy meta-analízis szerint azonban a csont-ásványianyag tartalmára ugyanakkor minimális a hatás, csak az ultradisztális radius BMD csökkent, egyéb helyeken nem⁶.

III. A K-vitaminok csonthatásait vizsgáló közlemények

Állatkísérletes adatok

Ovariectomián átesett patkányok csontvesztését alendronáttal kezelték, K₂-vitamin hozzáadásával vagy anélkül. Megfigyelésük szerint a K₂-vitamint is kapó csoportban a BMD-növekedés nagyobb volt⁷. Egy másik munkacsoport ugyanakkor nem talált különbséget az ovariectomián átesett, K₂-vitaminnal kezelt vagy nem kezelt patkányok BMD értékében⁸, míg Wu és munkatársai a BMD csökkenés mérséklődését tapasztalták a kezelés mellett⁹. Fiala patkányoknak nagyadagú K₂-vitamint adva a microCT-vel mért trabecularis volumen növekedését figyelték meg, a corticalis csontot nem befolyásolta a kezelés¹⁰. A renalis osteodystrophia állatmodelljében, nephrectomizált patkányokban a K₂-vitamin kezelés nem befolyásolta a csont ásványianyag tartalmát, a CT-paraméterek alapján becsült csont erősséget javította¹¹. Hasonló eredményt kaptak gastrectomián átesett állatokban is¹². Zsírban gazdag étrenden tartott nőstény egerek csont biokémiai paramétereit egyformán befolyásolta a K₁ és a K₂ vitamin¹³. Patkányokon végzett osteotomia PTH hatására jobban gyógyult, mely hatást a warfarin gátolta. A PTH mellé K-vitamint tartalmazó vegyes étrend vagy K₂-vitamin adása egyformán növelte a PTH hatást¹⁴.

Összefoglalva, az állatkísérletes eredmények igazolták, hogy a K-vitamin szerepet játszik a csontanyagcserében. Az osteoporosis kezelésében azonban az eredmények nem egységesek, és a vegyes diéta normál K-vitamin tartalmával is a farmakológiai adagú K₂-vitaminnal hasonló hatásokat írtak le.

Humán vizsgálati adatok

Az első randomizált vizsgálatot a K₂-vitaminnal Japánban, 1992-ben végezték, ez alapján a menantrenone (MK-4) ott törzkönyvezett osteoporosisban. A közlemény azonban japán nyelvű, így nem tudtuk értékelni. Egy 1998-as közleményben 12 hónapon át kezeltek 72 postmenopausában lévő nőt női nemi hormonpótlással, D₃-vitaminnal (napi 400NE), K₂-vitaminnal (napi 45 mg MK-4) vagy placeboval. A hormonpótlásban részesültek BMD-je szignifikánsan javult, a másik két csoport nem különbözött szignifikánsan a placebótól egy év után. Egy 2000-ben megjelent közlemény 241 postmenopausális osteoporosisban (PMO) szenvedő nőt vizsgált, két éven át napi 45 mg MK-4 adása mellett lumbalis BMD-jük kevésbé csökkent mint a kontroll csoport, és kevesebb volt a klinikai csonttörés. Több kisebb esetszámú (100 alatti résztvevő), ázsiai vizsgálat is foglalkozott a K₂-vitamin hatásával¹⁵⁻¹⁹: egyes esetekben 1,25-(OH)₂-D₃-vitaminnal adták együtt, máskor biszfoszfonáttal hasonlították össze, illetve önmagában és kalciummal kombinációban és D₃-vitaminnal is próbálták. Volt, ahol a radius, volt ahol a combnyak BMD romlott kevésbé, vagy javult, mások a lumbalis BMD-re írtak le kedvező hatást, és több negatív eredmény is született.

A néhány száz, post-menopausában lévő, osteopeniás, osteoporosisos vagy normális csonttömegű asszonyt bevonó vizsgálatok is heterogének: D₃-vitaminnal, alfakalcidollal, eldecalcidollal, kalciummal, minodronáttal kombináltan, és önmagában is adtak K₂-vitamint (MK-4 és MK-7 formában is)²⁰⁻²⁷. D₃-vitaminnal kombináltan volt olyan vizsgálat, ahol a lumbalis BMD növekedését írták le, volt olyan eredmény, ami nem talált különbséget egy éves kezeléssel. Egy vizsgálatban az alfakalcidollal azonos mértékben javította a BMD-t. Minodronáttal kombinálva a BMD jobban nőtt a lumbalis régióban mint a biszfoszfonáttal önmagában, azonban az eldecalcidol hatékonyabb volt, és az MK-4 hozzáadásával további hatékonyságnövekedést nem figyeltek meg. Egy három éves vizsgálatban a vizsgálat elején nem volt hatás, azonban a 3. év végére a napi 45 mg MK-4-gyel kezeltek combnyak BMD és BMC értéke kevésbé csökkent, a lumbalis gerinc esetében csak a BMC csökkent kisebb mértékben. A legnagyobb, több mint 4000 főt vizsgáló kínai tanulmányban 3 év alatt osteoporosisos nőkben nem figyeltek meg töréscsökkentő hatást²³.

Két 1000 fő körüli, illetve egy >70 000 nő adatát a diétás kérdőívek alapján becsült K-vitamin fogyasztás és a csonttörések gyakorisága közti összefüggés vonatkozásában²⁸⁻³⁰ feldolgozó tanulmány szerint a teljes K-vitamin fogyasztással, illetve a K₁-vitamin fogyasztással összefüggött a csonttörések gyakorisága. A harmadik vizsgálatban a magas K₂-vitamin tartalmú natto-babból elfogyasztott mennyiség, és a törési kockázat között mutattak ki összefüggést.

Két 100-200 fő közötti populációt kalciummal, D₃-vitaminnal és K₁- vagy K₂-vitaminnal fortifikált, illetve K-vitaminnal nem fortifikált tejtermékekkel láttak el^{31, 32}. Ezekben mind a K₁, mind a K₂ vitamin – kalciummal és D₃-vitaminnal kombináltan – kissé hatékonyabban növelte a BMD-t, mint a kalcium és a D₃-vitamin önmagában.

Egy a témában készült friss, jól tervezett, nagy statisztikai erejű meta-analízis³³ a nem osteoporosisos populációkban nem igazolta a K₂-vitamin kedvező csontanyagcsere hatását. Osteoporosisos betegekben mérsékelt BMD javulást mutattak ki (alapvetően kombinált terápia részeként) a K₂-vitaminnal (is) kezelt betegeken a lumbalis gerincen és az alkaron. Egyéb lokalizációban a porotikus betegeknél sem igazoltak BMD változást. A csonttörések vonatkozásában a nem porotikus személyeknél nem volt különbség. Az összes bevont vizsgálatot elemezve a porotikus betegek körében sem találtak különbséget. Ha kizárták a legnagyobb esetszámú (>4000 fő), de a fennmaradó négy vizsgálatból a heterogenitási teszttel eltérő vizsgálatot, úgy a törések esetében a K₂-vitamint előnyösnek találták. Így azonban a meta-analízisben maradt betegek száma alacsonyabb volt a kizártak számánál, mely a statisztikai erőt gyengíti.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a nagyobb esetszámú vizsgálatok is megerősítik az in vitro, állatkísérletes és alapkutatási adatokat, mely szerint a K-vitamin szerepet játszik a csontanyagcsereben. A vizsgálatok heterogenitása miatt nehéz összefoglaló következtetést levonni. Egészséges, osteoporosisban nem szenvedőknél nem igazolták a K₂-vitamin előnyös csonthatását. Osteoporosisban szenvedő betegek eredményei ellentmondásosak, töréscsökkentő hatás egyértelműen nem igazolt. A lumbalis BMD-re több vizsgálat szerint is gyakorolhat némi pozitív hatást, főként hatékony antiporotikus kezeléssel kombinálva, de egyes esetekben önmagában is.

III. Valódi kezelési lehetőségek

- Nagy esetszámú, kontrollált vizsgálatok, magas színvonalú laboratóriumi vizsgálatok igazolták, hogy a csontanyagcsere, megfelelő csontfejlődés és a csonttritkulás megelőzése szempontjából elsődleges szerepe a D-vitamin-pótlásnak, a megfelelő kalcium bevitelnek és a rendszeres testmozgásnak van, a kiegyensúlyozott, vegyes étrend mellett.
- Számos gyógyszerről, gyógyszercsoportról igazolták, hogy a kialakult csonttritkulást hatékonyan kezeli, a csonttritkulásos törések esélyét jelentősen csökkenti.
- A bizonyítottan hatékony csonttritkulás kezelésére szolgáló gyógyszerek Magyarországon is széles körben, közfinanszírozottan elérhetőek a csonttritkulásban szenvedő betegek részére.

IV. K-vitamin-gátlók és a szív- érrendszer

- A K-vitamin-gátló kezelés és az érfal, illetve szívbillentyű meszesedés fokozott mértéke között valóban mutattak ki összefüggést. A K-vitamin-gátló, vérhígító kezelésben részesülő betegek a gyógyszert szakorvosi ellenőrzés mellett, indokoltan (korábbi mélyvénás trombózis, tüdőembólia, szélütés nagy kockázatával járó szívritmuszavar, mű-szívbillentyű viselése, stb.) miatt szedik. Ezen betegek körében a véralvadásgátlás elmaradásából eredő kockázat (a halálozás jelentős növekedése) messze meghaladja az érlemeszesedésből eredő kockázatokat. A vérhígítók

halálózást csökkentő hatását számos, tudományosan megalapozott vizsgálat igazolta ezekben a betegcsoportokban.

- A K-vitamin-antagonista véralvadásgátlót szedő betegeknél a K₁- és K₂-vitamin szedése tilos, ugyanis a gyógyszert hatástalanítja, így akár fatális thromboemboliás esemény következhet be!

Összefoglalás

- Nincs olyan tudományosan alátámasztott közlemény, mely alapján az étrendi bevitelen felül további K₂-vitamin szedése lenne indokolt, így az ezt tartalmazó étrend-kiegészítők szedése egészséges személyek részére felesleges,
- Nincs tudományos módszerekkel alátámasztott, megfelelő esetszámú, elrendezésű vizsgálat, eredmény arra vonatkozóan, hogy a K₂-vitamin kiegészítő adása bármilyen dózisban is megelőzné a csontritkulást.
- Számos nagy esetszámú vizsgálat igazolta, hogy a megfelelő D-vitamin és kalcium bevitele segít a csontritkulás megelőzésében, a kialakult csontritkulásban pedig az egyéb gyógyszerek mellé feltétlenül szükséges szedni.
- Magyarországon csontritkulásban szenvedő beteget csak a legújabb eredményekben is jártas, rendszeres továbbképzéseken résztvevő szakorvos kezelhet, aki a betegnek egyénre szabottan, a vonatkozó szabályok szerint rendelhető leghatékonyabb, tudományosan igazolt kezelést rendeli el.
- A K₂-vitamin adásával leírt, megkérdőjelezhető eredményeket többszörösen meghaladó, hatékony csont ásványianyag tartalmat növelő, csonttörést megelőző gyógyszeres kezelések állnak rendelkezésre a csontritkulásban szenvedő betegek részére.
- Egyes adatok szerint az elfogadott csontritkulás elleni kezelés mellé szedett K₂-vitamin a lumbalis gerinc csontásványianyag tartalmát mérsékelten növeli.
- A csontritkulás kezelésének célja a csonttörések megelőzése: a K₂-vitaminnak pedig eddig sem egészséges, sem csontritkulásban szenvedő betegek esetében nem igazolt törésmegelőző hatása.
- A K₁- és K₂-vitamin szedése az acenocumarol (*Syncumar*[®]) vagy warfarin (*Marfarin*[®], *Warfarin Orion*[®]) kezelésben részesülők esetében mind a K₁, mind a K₂-vitamin kezelés kifejezetten veszélyes, tilos, mert hatástalanítja az indokolt és fontos gyógyszeres kezelést, és ez akár halálos szövődményekkel járó vérrögképződéshez vezethet.

Az állásfoglalást Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság Elnökségének felkérésére összeállította:

Dr. Szili Balázs

Semmelweis Egyetem – I. sz. Belgyógyászati Klinika

Irodalomjegyzék:

1. Beulens, J.W., et al., *The role of menaquinones (vitamin K(2)) in human health*. Br J Nutr, 2013. **110**(8): p. 1357-68.
2. Theuwissen, E., et al., *Vitamin K status in healthy volunteers*. Food Funct, 2014. **5**(2): p. 229-34.
3. Price, P.A., et al., *Characterization of a gamma-carboxyglutamic acid-containing protein from bone*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1976. **73**(5): p. 1447-51.
4. Zoch, M.L., T.L. Clemens, and R.C. Riddle, *New insights into the biology of osteocalcin*. Bone, 2016. **82**: p. 42-9.
5. Caraballo, P.J., et al., *Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture*. Arch Intern Med, 1999. **159**(15): p. 1750-6.
6. Caraballo, P.J., et al., *Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis*. Osteoporos Int, 1999. **9**(5): p. 441-8.
7. Sasaki, H., et al., *Effects of combination treatment with alendronate and vitamin K(2) on bone mineral density and strength in ovariectomized mice*. J Bone Miner Metab, 2010. **28**(4): p. 403-9.
8. Fu, X., J. Moreines, and S.L. Booth, *Vitamin K supplementation does not prevent bone loss in ovariectomized Norway rats*. Nutr Metab (Lond), 2012. **9**(1): p. 12.
9. Wu, W.J., et al., *The antiosteoporotic effects of Cheonggukjang containing vitamin k2 (menaquinone-7) in ovariectomized rats*. J Med Food, 2014. **17**(12): p. 1298-305.
10. Matsumoto, T., T. Miyakawa, and D. Yamamoto, *Effects of vitamin K on the morphometric and material properties of bone in the tibiae of growing rats*. Metabolism, 2012. **61**(3): p. 407-14.
11. Iwamoto, J., et al., *Vitamin K(2) improves renal function and increases femoral bone strength in rats with renal insufficiency*. Calcif Tissue Int, 2012. **90**(1): p. 50-9.
12. Iwamoto, J., Y. Sato, and H. Matsumoto, *Vitamin K2 improves femoral bone strength without altering bone mineral density in gastrectomized rats*. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2014. **60**(2): p. 71-7.
13. Kim, M., W. Na, and C. Sohn, *Vitamin K1 (phylloquinone) and K2 (menaquinone-4) supplementation improves bone formation in a high-fat diet-induced obese mice*. J Clin Biochem Nutr, 2013. **53**(2): p. 108-13.
14. Shimizu, T., et al., *Vitamin K-dependent carboxylation of osteocalcin affects the efficacy of teriparatide (PTH(1-34)) for skeletal repair*. Bone, 2014. **64**: p. 95-101.
15. Bunyaratavej, N., et al., *Efficacy and safety of Menatetrenone-4 postmenopausal Thai women*. J Med Assoc Thai, 2001. **84 Suppl 2**: p. S553-9.
16. Hirao, M., et al., *Response of serum carboxylated and undercarboxylated osteocalcin to alendronate monotherapy and combined therapy with vitamin K2 in postmenopausal women*. J Bone Miner Metab, 2008. **26**(3): p. 260-4.
17. Iwamoto, J., T. Takeda, and S. Ichimura, *Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis*. J Orthop Sci, 2000. **5**(6): p. 546-51.
18. Iwamoto, J., T. Takeda, and S. Ichimura, *Effect of menatetrenone on bone mineral density and incidence of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a comparison with the effect of etidronate*. J Orthop Sci, 2001. **6**(6): p. 487-92.
19. Purwosunu, Y., et al., *Vitamin K2 treatment for postmenopausal osteoporosis in Indonesia*. J Obstet Gynaecol Res, 2006. **32**(2): p. 230-4.
20. Binkley, N., 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): p. 983-91.

21. Ebina, K., et al., *Comparison of the effects of 12 months of monthly minodronate monotherapy and monthly minodronate combination therapy with vitamin K or eldecalcitol in patients with primary osteoporosis*. J Bone Miner Metab, 2015.
22. Emaus, N., et al., *Vitamin K2 supplementation does not influence bone loss in early menopausal women: a randomised double-blind placebo-controlled trial*. Osteoporos Int, 2010. **21**(10): p. 1731-40.
23. Inoue, T., et al., *Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules*. J Bone Miner Metab, 2009. **27**(1): p. 66-75.
24. Jiang, Y., et al., *Menatetrenone versus alfacalcidol in the treatment of Chinese postmenopausal women with osteoporosis: a multicenter, randomized, double-blinded, double-dummy, positive drug-controlled clinical trial*. Clin Interv Aging, 2014. **9**: p. 121-7.
25. Knapen, M.H., et al., *Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women*. Osteoporos Int, 2013. **24**(9): p. 2499-507.
26. Knapen, M.H., L.J. Schurgers, and C. Vermeer, *Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women*. Osteoporos Int, 2007. **18**(7): p. 963-72.
27. Ushiroyama, T., A. Ikeda, and M. Ueki, *Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women*. Maturitas, 2002. **41**(3): p. 211-21.
28. Apalset, E.M., et al., *Intake of vitamin K1 and K2 and risk of hip fractures: The Hordaland Health Study*. Bone, 2011. **49**(5): p. 990-5.
29. Feskanich, D., et al., *Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study*. Am J Clin Nutr, 1999. **69**(1): p. 74-9.
30. Ikeda, Y., et al., *Intake of fermented soybeans, natto, is associated with reduced bone loss in postmenopausal women: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study*. J Nutr, 2006. **136**(5): p. 1323-8.
31. Kanellakis, S., et al., *Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phylloquinone (vitamin K(1)) or menaquinone-7 (vitamin K(2))*: the Postmenopausal Health Study II. Calcif Tissue Int, 2012. **90**(4): p. 251-62.
32. Moschonis, G., et al., *Possible site-specific effect of an intervention combining nutrition and lifestyle counselling with consumption of fortified dairy products on bone mass: the Postmenopausal Health Study II*. J Bone Miner Metab, 2011. **29**(4): p. 501-6.
33. Huang, Z.B., et al., *Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Osteoporos Int, 2015. **26**(3): p. 1175-86.