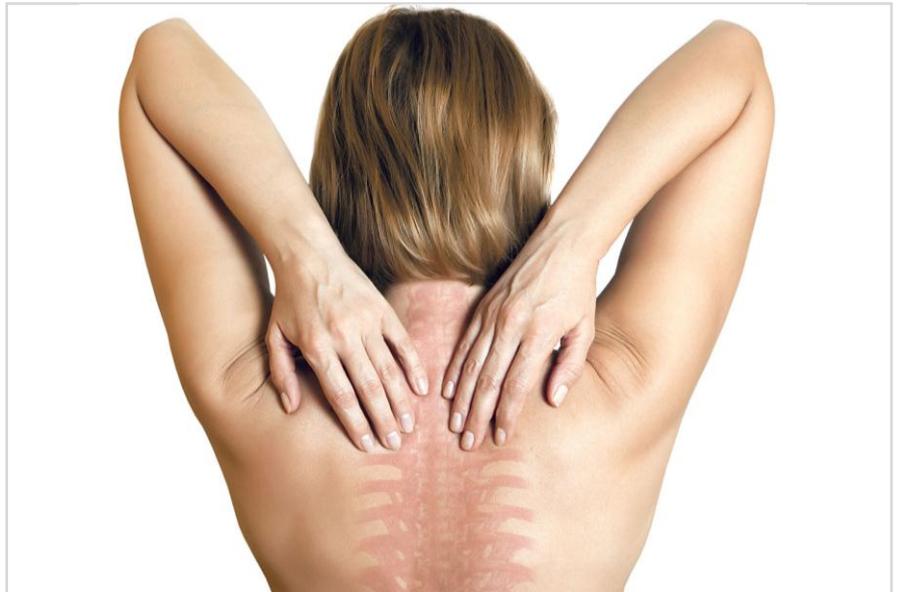
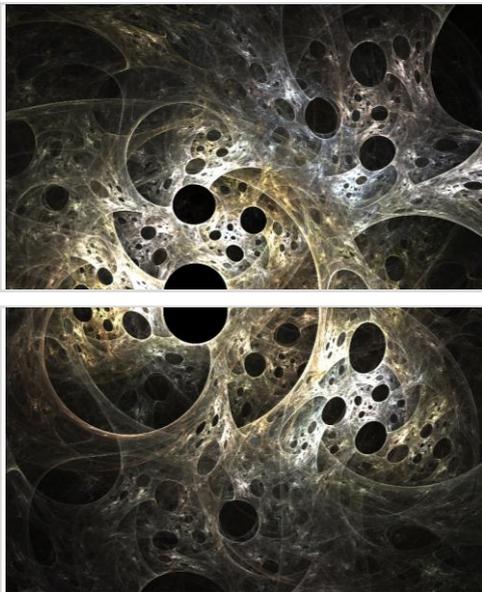




## Vitamina K & Saúde Óssea

Ambos os tipos de vitamina K, K1 e K2, proporcionam alterações favoráveis no metabolismo ósseo e no índice de massa óssea em mulheres na pós-menopausa<sup>2</sup>.



A ingestão diária de vitamina K2 auxilia na prevenção da perda óssea em mulheres na pós-menopausa<sup>3</sup>.

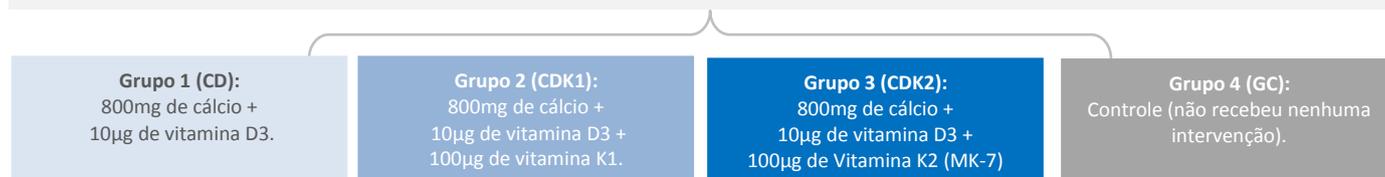
A associação de vitamina K1, genisteína, ácidos graxos e vitamina D demonstra ajudar a prevenir a osteoporose e reduzir o risco de fratura em mulheres na pós-menopausa<sup>8</sup>.

A homeostase óssea é mantida através de um equilíbrio entre a formação óssea osteoblástica e a reabsorção óssea osteoclástica. Numerosos processos patológicos têm a capacidade de perturbar este equilíbrio que conduz a condições em que a velocidade de reabsorção será a taxa de formação do osso, conduzindo a osteoporose, uma doença óssea devastadora que é amplamente reconhecida como uma importante ameaça para saúde pública. A perda óssea é acelerada com o aumento da idade, induzindo osteoporose em idosos. Osteoporose pós-menopausa, uma consequência da deficiência de hormônios ovarianos, é uma condição osteoporótica arquetípica em mulheres após a menopausa e leva à destruição óssea através de complexas e diversas alterações bioquímicas e metabólicas. A ingestão suplementar de ingredientes que revelam efeitos osteogênicos, desempenha importante papel na manutenção da saúde dos ossos e na prevenção da perda óssea<sup>1</sup>.

A vitamina K é uma vitamina solúvel em gordura que foi originalmente identificada como um cofator essencial para a coagulação sanguínea. Ela é um cofator essencial para a carboxilação pós-transcricional de certos resíduos ligados ao glutamato de osteocalcina, sintetizado por osteoblastos, que são convertidos em gama-glutamato-carboxi (Gla) através da gama-carboxilase. Estes resíduos da Gla formam locais de ligações de cálcio que são essenciais para a atividade das proteínas. Existem três tipos de vitamina K: vitamina K1 (filoquinona), vitamina K2 (menaquinona) e vitamina K3 (menadiona). Vitamina K1 é um composto único, mas a vitamina K2 é uma série de vitâmeros multi-isopreno. A vitamina K2 – MK-4 tem quatro unidades de isopreno e a MK-7 tem sete. Há evidências crescente sobre os papéis da vitamina K2 na saúde óssea<sup>1</sup>.

### Estudo comparou a influência de vitamina K1 e K2 nos parâmetros do metabolismo ósseo em mulheres pós-menopausa durante um ano de intervenção<sup>2</sup>.

Neste estudo, 219 mulheres, idade 55-65 anos, na pós-menopausa foram randomizadas em quatro grupos e receberam os seguintes tratamentos, durante 12 meses:



Durante o período de intervenção dos sujeitos de todos os grupos do estudo foram convidados a passar por alguns exames com foco principalmente na avaliação dos índices comportamentais e clínicos. Exames de acompanhamento foram realizados com as seguintes avaliações: avaliação nutricional, antropometria, índices bioquímicos, densidade mineral óssea e composição corpórea total.

#### Resultados:

- O consumo adicional de vitamina K1 e K2 resultaram em aportes totais de vitamina K significativamente mais elevados comparados ao grupo CD e GC;
- Em relação às alterações hormonais e moléculas de diferenciação de osteoclastos, foram observados significativo efeito de interação tratamento x tempo no nível sérico de IGF-I e 25(OH)D. Especificamente, os níveis séricos de IGF-I aumentaram significativamente no grupo CDK2 e os níveis séricos de 25(OH)D aumentaram significativamente em ambos os grupos CDK1 e CDK2, resultando em maior média de nível sérico de IGF-I e 25(OH)D no acompanhamento comparado ao grupo controle;
- Em relação aos índices de formação óssea, ambos os grupos CDK1 e CDK2 apresentaram níveis significativamente mais baixos de porcentagem sérica de osteocalcina subcarboxilada no acompanhamento comparado aos grupos CD e GC;
- Além disso, foram observadas reduções significativas nos níveis de peptídeo aminoterminal de pró-colágeno do tipo I no grupo CD e CDK1;
- Em relação aos índices de reabsorção óssea, a piridinolina na urina diminuiu significativamente no grupo CDK2, enquanto que a deoxipiridinolina na urina foi significativamente reduzida em ambos os grupos CDK1 e CDK2;
- No final de 12 meses, aumentos significativos da densidade mineral óssea (DMO) total do corpo foram observados em todos os grupos tratados comparados ao grupo controle, enquanto aumentos significativos da DMO da coluna lombar foram observados apenas no grupo CDK1 e CDK2 comparado ao grupo controle;
- Não foram observadas diferenças significativas no índice de massa corporal e percentual de massa gorda entre os quatro grupos em relação à *baseline* e o acompanhamento.

**O estudo revelou alterações favoráveis no metabolismo ósseo e no índice de massa óssea para ambos os tipos de vitaminas K, refletido principalmente na supressão dos níveis séricos do índice de remodelação óssea e nas mudanças positivas na densidade mineral óssea da coluna lombar<sup>2</sup>.**

## Estudo avaliou a influência da suplementação de baixas doses de vitamina K2 (MK-7) sobre a perda óssea em mulheres pós-menopáusicas saudáveis<sup>3</sup>.

Neste estudo, 244 mulheres na pós-menopausa, idade 55 e 65 anos de idade, foram submetidas ao seguinte protocolo, durante 3 anos:

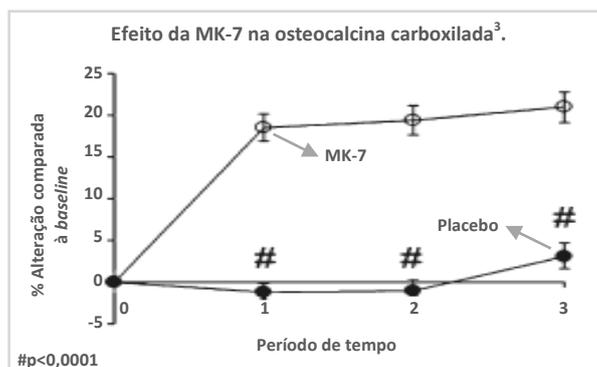
**Grupo 1:**  
Vitamina K2 (MK-7) 180µg diariamente, com almoço ou jantar.

**Grupo 2:**  
Controle (placebo).

Medidas foram realizadas no início e após 1, 2 e 3 anos de tratamento. A densidade mineral óssea da coluna lombar, quadril e colo femural foi medida por DXA e o índice de resistência óssea do colo do fêmur foram calculados. A avaliação de fratura vertebral foi realizada por DXA. Osteocalcina subcarboxilada (Osc) e osteocalcina carboxilada (OC) circulante foram medidas; a relação Osc/OC serviu como marcador do status da vitamina K.

### Resultados:

- A vitamina MK-7 reduziu significativamente os níveis circulantes de osteocalcina subcarboxilada em 51% e aumentou os níveis circulantes de osteocalcina carboxilada em 21% comparado ao placebo (o efeito máximo sobre a osteocalcina carboxilada foi alcançada durante o primeiro ano e foi mantida ao longo dos próximos dois anos de suplementação);
- O *status* de vitamina K no osso foi significativamente melhorado em 58% após suplementação de vitamina MK-7, enquanto que os suplementados com placebo apresentaram alteração neste parâmetro;
- Além disso, a vitamina MK-7 diminuiu o declínio relacionado à idade do conteúdo e densidade mineral óssea da coluna lombar e do colo do fêmur, mas não teve influência sobre o quadril;
- A resistência óssea também foi favoravelmente afetada pela MK-7;
- A perda de altura do local médio das vértebras em T10 –T12 (região torácica inferior) foi significativamente menor no grupo que recebeu vitamina MK-7 comparado ao placebo após 3 anos de suplementação.



## A ingestão diária de vitamina MK-7 demonstra auxiliar mulheres na pós-menopausa a prevenir a perda óssea<sup>3</sup>.

A vitamina MK-7 revela efeitos estimulantes sobre a calcificação de tecidos obtidos a partir de fêmur em modelos animais. A ação da MK-7 na calcificação óssea tem demonstrado ter o mesmo efeito da MK-4. A MK-7 é parcialmente convertida a MK-4 no corpo. Ela parece ter papel importante na regulação do metabolismo ósseo. Cultura com MK-7 causou aumento significativo nos componentes bioquímicos (atividade da fosfatase alcalina, DNA e conteúdo de cálcio) nos tecidos ósseos trabecular e femoral-cortical. Além disso, ele tem sido demonstrado aumentar a diferenciação e proliferação das células osteoblásticas *in vitro*. Tais efeitos foram completamente deprimidos por inibidor de proteína. Assim, a MK-7 tem um efeito estimulador sobre a formação óssea osteoblástica devido ao aumento da síntese de proteínas, incluindo a osteocalcina<sup>4,5,6</sup>.

### Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

#### CAPSULA DE VITAMINA K1<sup>2</sup>

Cálcio	800mg
Vitamina D3	10mcg
Vitamina K1	100mcg
Excipiente para capsula qsp	1 capsula

Administrar uma capsula ao dia.

#### CAPSULA DE VITAMINA K2\*<sup>2,3</sup>

Cálcio	800mg
Vitamina D3	10mcg
Vitamina K2 (MK-7)	100-180mcg
Excipiente para capsula qsp	1 capsula

Administrar uma capsula ao dia.

Estudo que investigou a biodisponibilidade da vitamina K2 MK-4 e MK-7 demonstrou que a MK-4 não contribui para o status de vitamina K, medida pelos níveis séricos de vitamina K, entretanto o MK-7 aumenta significativamente os níveis séricos desta vitamina<sup>7</sup>.

## Estudo avaliou o efeito da combinação de vitamina K1, genisteína, ácidos graxos poli-insaturados e vitamina D3 na densidade mineral óssea de mulheres na pós-menopausa<sup>8</sup>.

Neste estudo, 70 mulheres pós-menopáusicas, idade 45-55 anos, com 1-3 anos desde a última menstruação espontânea, foram submetidas ao seguinte protocolo, durante 6 meses:

### Grupo 1 (GADK1C):

Cápsulas contendo 30mg de genisteína, 1g ácidos graxos essenciais, 800UI de vitamina D3, 150µg de vitamina K1, pela manhã juntamente ao café da manhã e uma cápsula de carbonato de cálcio contendo 500mg de cálcio elementar.

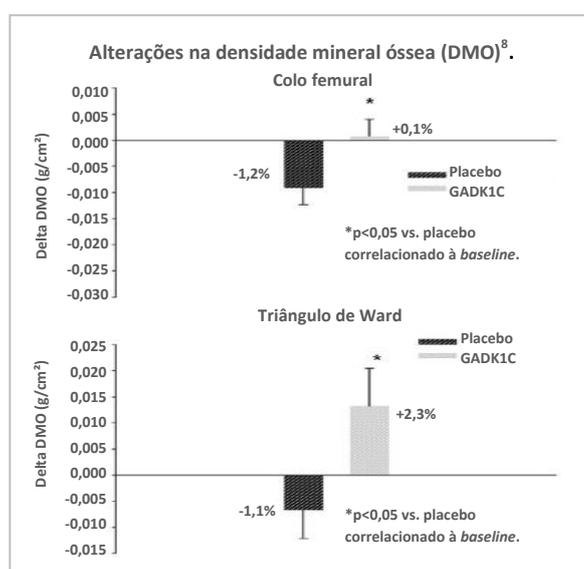
### Grupo 2:

Placebo e uma cápsula de carbonato de cálcio contendo 500mg de cálcio elementar.

Os marcadores de reabsorção óssea e formação de densidade mineral óssea no colo femural, coluna lombar, triângulo de Ward, trocanter, intertrocanter, total do quadril e corpo inteiro foram avaliados.

### Resultados:

- Indivíduos suplementados com GADK1C mantiveram a densidade mineral óssea do colo femural, enquanto no grupo placebo este parâmetro diminuiu de forma significativa, resultando em uma diferença de 1,3% entre os grupos;
- De modo similar, houve diferença significativa na densidade mineral óssea entre os dois grupos no triângulo de Ward (+2,3 - GADK1C vs. -1,1% - placebo);
- A densidade mineral óssea da coluna lombar diminuiu ligeiramente mais em mulheres que receberam o placebo (-1,4%) do que a GADK1C (-1,1%), mas a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa;
- Alterações na densidade mineral óssea nos outros lugares medidos não diferiram entre os grupos;
- A fosfatase alcalina específica do osso e o N-telopeptídeo aumentaram significativamente no grupo que administrou GADK1C comparado à *baseline* e o grupo placebo;
- Não houve outras mudanças significativas em marcadores ósseos (osteocalcina subcarbolixada e carboxilada, deoxipiridinolina, osteoprotegerina e receptor ativador of nuclear factor-kappa B ligante) nem urinários de cálcio e excreção de fósforo diferiram entre os grupos;
- A GADK1C foi bem tolerada e não houve diferenças significativas nos efeitos adversos entre os grupos.



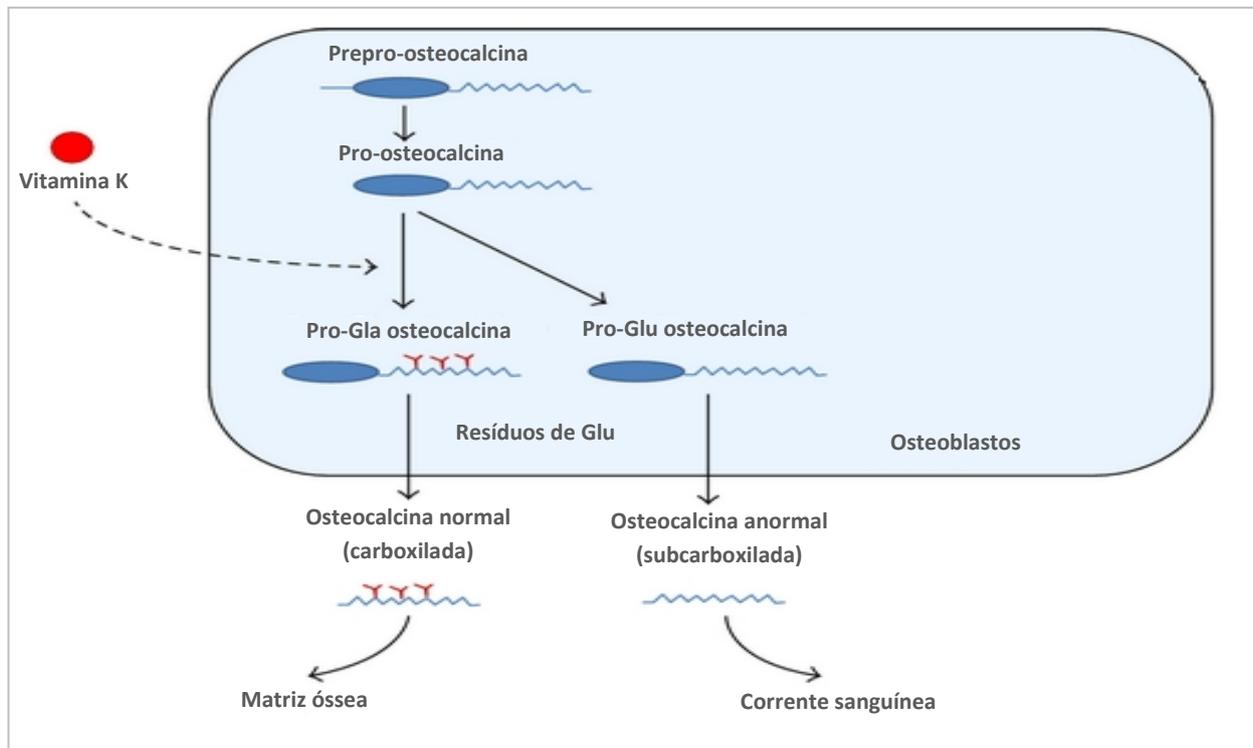
## A associação de vitamina K1, genisteína, ácidos graxos poli-insaturados e vitamina D3 pode ajudar a prevenir a osteoporose e reduzir o risco de fratura, pelo menos na altura do quadril, em mulheres na pós-menopausa<sup>8</sup>.

### Propostas Terapêuticas Baseadas em Evidências Científicas

PASTILHAS CONTENDO VITAMINAS		+	CÁPSULAS DE CÁLCIO <sup>8</sup>	
Vitamina K1	75mcg		Carbonato de cálcio	625mg
Vitamina D3	400UI		Excipientes qsp	Uma unidade
Excipiente para capsula qsp	1 capsula			

Administrar duas capsulas ao dia, pela manhã, antes do café da manhã.

Vitamina K é conhecida por ser um cofator da gama-carboxilase, a qual converte resíduos de ácido glutâmico (Glu) na osteocalcina para gama-ácido carboxiglutâmico (Gla) e assim, é essencial para gama-carboxilação da osteocalcina. Enquanto a osteocalcina carboxilada está envolvida na ligação com cálcio e hidroxapatita, permitindo a deposição de osteocalcina na matriz óssea mineralizada, a osteocalcina subcarboxilada tem baixa afinidade pela hidroxapatita e é mais facilmente liberada para circulação<sup>11</sup>.



#### Literatura Consultada

Pesquisado em Outubro de 2014.

1. Yamaguchi M. Osteoporosis Treatment with Functional Food Factor: Vitamin K2. *Yamaguchi, J Osteopor Phys Act* 2014, 2:1.
2. Kanellakis S, Moschonis G, Tenta R, Schaafsma A, van den Heuvel EG, Papaioannou N, Lyritis G, Manios Y. 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 Apr;90(4):251-62.
3. Knapen MH, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuwissen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013 Sep;24(9):2499-507.
4. Ehara Y, Takahashi H, Hanahisa Y, Yamaguchi M (1996). Effect of vitamin K2 (menaquinone-7) on bone metabolism in the femoral-metaphyseal tissues of normal and skeletal-unloaded rats: enhancement with zinc. *Res Exp Med (Berl)* 196: 171-178.
5. Yamaguchi M, Uchiyama S, Tsukamoto Y (2002). Stimulatory effect of menaquinone-7 on bone formation in elderly female rat femoral tissues in vitro : prevention of bone deterioration with aging. *Int J Mol Med* 10: 729-733.
6. Yamaguchi M, Sugimoto E, Hachiya S (2001). Stimulatory effect of menaquinone-7 (vitamin K2) on osteoblastic bone formation in vitro. *Mol Cell Biochem* 223: 131-137.
7. Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr J.* 2012 Nov 12;11:93.
8. Lappe J, Kunz I, Bendik I, Prudence K, Weber P, Recker R, Heaney RP. Effect of a combination of genistein, polyunsaturated fatty acids and vitamins D3 and K1 on bone mineral density in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study. *Eur J Nutr.* 2013 Feb;52(1):203-215.
9. Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, Gaudio A, Mazzaferro S, Frisina A, Frisina N, Lubrano C, Bonaiuto M, D'Anna R, Cannata ML, Corrado F, Adamo EB, Wilson S, Squadrito F. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):839-47.
10. Farina EK, Kiel DP, Roubenoff R, Schaefer EJ, Cupples LA, Tucker KL. Plasma phosphatidylcholine concentrations of polyunsaturated fatty acids are differentially associated with hip bone mineral density and hip fracture in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2012 May;27(5):1222-30.
11. Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature. *Nutr Res.* 2009 Apr;29(4):221-8.