

**Díaz Curiel M**

Enfermedades Metabólicas Óseas/Servicio de Medicina Interna II - Fundación Jiménez Díaz - Madrid

## Acción de la vitamina K sobre la salud ósea

Correspondencia: Manuel Díaz Curiel - Policlínica A de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid (España)  
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Fecha de recepción: 23/12/2014

Fecha de aceptación: 02/02/2015

### Resumen

*Objetivos:* Se admite hoy en día que la vitamina K tiene un papel importante en la salud ósea. Es necesaria para la gamma-carboxilación de la osteocalcina (la proteína no colágena más importante en el hueso), consiguiendo que la osteocalcina funcione. Hay dos formas importantes de la vitamina K (vitamina K1 y vitamina K2), que provienen de diferentes fuentes y tienen diferentes actividades biológicas. Estudios epidemiológicos sugieren que una dieta con niveles altos de vitamina K se asocia con un menor riesgo de fracturas de cadera en hombres ancianos y mujeres. Sin embargo, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, realizados con suplementos de vitamina K1 o K2 en la población blanca, no muestran un aumento en la densidad mineral ósea (DMO) en la mayoría de las diferentes partes del esqueleto. Los suplementos con vitamina K1 y K2 pueden reducir el riesgo de fractura, pero los ensayos clínicos que incluyen las fracturas como resultado final tienen limitaciones metodológicas, por lo que se necesitarían ensayos clínicos con mayor número de pacientes y mejor diseñados para comprobar la eficacia de la vitamina K1 y K2 en las fracturas.

Como conclusión, podríamos decir que actualmente no existe una evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de suplementos de vitamina K para la prevención de la osteoporosis y las fracturas en mujeres postmenopáusicas.

**Palabras clave:** *densidad mineral ósea, fracturas, menaquinonas, osteoporosis, filoquinonas, vitamina K.*

## Action of vitamin K on bone health

### Summary

**Objetives:** Nowadays it is recognised that vitamin K plays an important role in bone health. It is necessary for the gamma-carboxylation of osteocalcin (the most important non-collagen protein in the bone), making the osteocalcin function. There are two important forms of vitamin K (vitamin K1 and vitamin K2), which come from different sources and have different biological activity. Epidemiological studies suggest that a diet with high levels of vitamin K is associated with a lower risk of hip fractures in older men and in women. However, controlled randomised clinical trials, carried out with supplements of vitamin K1 or K2 in the white population do not show an increase in bone mineral density (BMD) in most of the different areas of the skeleton. Supplementation with vitamin K1 and K2 may reduce the risk of fracture, but the clinical trials which include fractures as a final result have methodological limitations, so clinical trials with greater numbers of patients, and which are better designed, would be needed in order to prove the efficacy of vitamin K1 and K2 in relation to fractures. In conclusion, we may say that there is currently insufficient evidence to recommend the routine use of vitamin K for the prevention of osteoporosis and fractures in postmenopausal women.

**Key words:** bone mineral density, fractures, menaquinones, osteoporosis, phylloquinones, vitamin K.

### Introducción

En las últimas dos décadas el uso de suplementos nutritivos para la prevención de enfermedades se ha incrementado de manera importante en los países desarrollados. El calcio y la vitamina D son los dos suplementos principales usados para lograr una mejor salud ósea. Existe asimismo un considerable interés en la vitamina K. La vitamina K es mejor conocida por sus funciones en la coagulación sanguínea, pero también tiene su importancia en el metabolismo óseo.

Hemos realizado una revisión sobre las diferentes formas y fuentes de la vitamina K y sus efectos en la densidad mineral ósea (DMO) y en las fracturas.

### Formas y fuentes dietéticas de la vitamina K

El término vitamina K representa a un grupo de compuestos liposolubles, químicamente parecidos, que difieren en sus orígenes y/o su función. Hay dos formas naturales de la vitamina K: vitamina K1 y vitamina K2. La vitamina K1, también llamada filoquinona o fitonadiona, es sintetizada por las plantas y es la forma predominante de vitamina K en la dieta humana<sup>1</sup>. Las principales fuentes son los vegetales de hoja verde (p. ej. berro, perejil, col, espinaca, lechuga), vegetales del género *Brassica* (p. ej. coles de Bruselas, brócoli), algunas frutas (p. ej. aguacate, kiwi, y uvas verdes), algunas hierbas (p. ej. perejil y cilantro), y el té, verde o de hierbas. Otras fuentes dietéticas son los aceites vegetales tales como los de soja y de oliva, siendo estos últimos los suplementos dietéticos más biodisponibles<sup>1</sup>. También se encuentra en el hígado, la mantequilla y la carne picada de vacuno.

La vitamina K2 incluye un rango de formas de vitamina K referidas como menaquinonas-n (MK-n), donde la n refleja el número de unidades repetidas de 5-carbonos. Las principales menaquinonas

de la dieta incluyen desde la MK-4 a la MK-10, y se consumen principalmente en alimentos que contienen grasa, la cual puede favorecer su absorción y biodisponibilidad comparados con la filoquinona<sup>2</sup>. Las menaquinonas son producidas especialmente por las bacterias, excepto la MK-4 (o menatetrenona). A pesar de su baja biodisponibilidad en los alimentos, la MK-4 es la forma predominante de vitamina K en el organismo. Por ello, algunos científicos sugieren que la MK-4 es producida a través de la conversión endógena de las filoquinonas endógenas y de las MK-7, 8, y 9<sup>3</sup>. La MK-4 puede también encontrarse en pescados, huevos, hígado, riñones, leche, mantequilla, quesos fermentados y algunos vegetales. La cantidad y tipos de menaquinonas en los productos fermentados depende del tipo de bacteria presente en esos productos. Natto, un condimento japonés de soja fermentada, es la fuente dietética más rica en menaquinonas (especialmente en MK-7) que se conoce en la actualidad. Las menaquinonas de más larga cadena (MK-10 a MK-13) son producidas por las bacterias anaeróbicas del colon, pero tienen muy baja biodisponibilidad y poca actividad como vitamina K<sup>1,2</sup>. La MK-7 es la que tiene mayor biodisponibilidad y una mayor vida media comparada con la filoquinonas y MK-4<sup>3</sup>.

La vitamina K de la dieta se absorbe en el intestino delgado a través de un proceso que requiere la presencia de sales biliares. Después de la absorción intestinal, las vitaminas K1 y K2 son transportadas en lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones) por la circulación linfática hacia el hígado y otros tejidos. La vitamina K1 es primariamente captada por el hígado para ser metabolizada y excretada<sup>1</sup>. Una pequeña proporción de vitamina K1, que vuelve a la circulación sistémica en partículas de lipoproteínas de muy baja densidad segregadas por el hígado, es transportada a los tejidos

extra-hepáticos<sup>1</sup>. Las menaquinonas son transportadas a través de lipoproteínas de baja densidad desde el hígado hacia los tejidos extrahepáticos, tales como el hueso. La excepción es la MK-4, la cual es transportada por las lipoproteínas tanto de baja densidad como de alta densidad. La vitamina K1 y las menaquinonas de larga cadena son almacenadas fundamentalmente en el hígado, mientras que la MK-4 se almacena predominantemente en el cerebro, los órganos reproductores, el páncreas y las glándulas<sup>1</sup>.

### Recomendaciones dietéticas

Solo una pequeña cantidad de vitamina K es acumulada en el organismo<sup>2</sup>. Aunque algunos estudios han reportado funciones de la vitamina K mas allá de su acción en la coagulación, tales como su papel en el metabolismo óseo, el Instituto de Medicina establece que la Referencia Dietética Diaria (DRI) de una ingesta adecuada (AI) para hombres y mujeres se base en la ausencia de hemorragias anormales<sup>4</sup>. La AI de vitamina K1 es 120 µg/día para hombres y 90 µg/día para mujeres<sup>4</sup>. Debido a la ausencia de toxicidad conocida, no se ha establecido un límite superior tolerable para la vitamina K1<sup>4</sup>. Estudios recientes han sugerido que la vitamina K2 puede ser más activa biológicamente que la vitamina K1<sup>2</sup>, pero, debido a la falta de datos suficientes hasta el momento, el Instituto de Medicina no ha facilitado los valores de DRI para la vitamina K2.

### Deficiencia de vitamina K

La deficiencia de vitamina K puede ocurrir como resultado de enfermedades hepáticas, enfermedades pancreáticas o biliares, fibrosis quística, enfermedades con malabsorción de grasas, colitis ulcerosa, enteritis regional o enfermedad de Crohn, el síndrome del intestino corto y resecciones intestinales (especialmente del íleon terminal, donde son absorbidas las sales biliares), malnutrición crónica, alcoholismo, y toma de medicamentos como anticoagulantes antagonistas de la vitamina K<sup>5</sup>. La deficiencia de vitamina K aumenta el riesgo de sangrado y puede tener efectos perjudiciales para la salud ósea.

### Suplementos de vitamina K

La vitamina K1, MK-4, y MK-7 están disponibles en formas farmacológicas. La vitamina K1 es la forma más común de vitamina K comercialmente disponible, referida como fitonadiona. Los suplementos de vitamina K1 se utilizan para tratar y prevenir la deficiencia de vitamina K, prevenir las hemorragias o problemas de coagulación causados por ciertos medicamentos o enfermedades, y contrarrestar los efectos de la sobredosis de medicamentos anticoagulantes. Los suplementos dietéticos de MK-4 y MK-7 han sido aprobados en Japón para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis<sup>6</sup>. Menadiona o "vitamina K3" es una forma hidrosoluble sintética de vitamina K que puede ser convertida en vitamina K2 en el organismo. La *U.S. Food and Drug Administration* no

ha autorizado que la menadiona sea vendida como suplemento dietético para humanos debido a sus potenciales efectos perjudiciales<sup>5</sup>.

### Vitamina K y metabolismo óseo

La vitamina K es el cofactor esencial de la gamma-carboxilación de la proteínas con residuos gamma-carboxiglutámico (Gla), facilitando la conversión postranslacional de ácido glutámico (Glu) a residuos Gla en las proteínas dependientes de la vitamina K y activándolas. Está involucrada en la regulación del manejo del calcio en el organismo. Aunque la vitamina K previene las calcificaciones vasculares y de los tejidos blandos, también promueve la integración del calcio en el hueso.

Hay 3 proteínas vitamina K-dependientes en el hueso: la osteocalcina (también llamada *bone Gla protein*), la proteína Gla de la matriz y la proteína S. El efecto de la vitamina K en la osteocalcina es quizás el mejor entendido entre ellas.

La osteocalcina es sintetizada por los osteoblastos durante la fase de mineralización de la formación ósea y es esencial para la formación de cristales de hidroxiapatita. Tiene tres residuos Glu, y su capacidad para unirse al mineral depende de la gamma-carboxilación dependiente de la vitamina K. Aunque los factores de la coagulación vitamina K-dependientes están 100% gamma-carboxilados, tal y como se encuentran en las recomendaciones dietéticas al uso, la osteocalcina sérica puede estar no carboxilada por encima del 40%. Se ha demostrado que los suplementos ya con MK-4 o MK-7 producen una carboxilación similar de la osteocalcina<sup>2</sup>. Sin embargo, la suplementación con MK-7 parece ser más efectiva en carboxilar la osteocalcina que la suplementación con filoquinonas<sup>2</sup>.

Además de la gamma-carboxilación de la osteocalcina, la vitamina K puede afectar la transcripción genética requerida para la expresión de los marcadores osteoblásticos y así afectar a la síntesis de colágeno<sup>7</sup>. Además, la vitamina K puede también suprimir la reabsorción ósea y la osteoclastogénesis<sup>8,9</sup>. *In vitro* y en estudios con animales, se ha sugerido que MK-4 puede estar relacionada con la regulación de la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis<sup>10</sup>, los cuales pueden disminuir la reabsorción ósea. En un estudio realizado en osteoblastos, se observó que MK-7 suprime la diferenciación del osteoblasto e induce mRNA de osteocalcina, osteoprotegerina y RANKL<sup>11</sup>.

Además, la vitamina K2 puede actuar en el hueso a través de una función reguladora de la transcripción, induciendo la expresión del gen del receptor xenobiótico esteroideo (*Steroid and xenobiotic receptor*, SXR), que se expresa principalmente en el hígado y en el intestino regulando la expresión de enzimas citocromo P-450 (CYP3A4 y CYP2C8) y de la familia de transportadores de ATP, como MDR1 y MRP2. La vitamina K modula la expresión de marcadores óseos osteoblásticos a través del SXR, favoreciendo la formación ósea, por lo que el SXR está probablemente involucrado también en el mantenimiento de la homeostasis ósea<sup>12</sup>.

### Asociación entre vitamina K y DMO y fracturas: estudios observacionales

En la mayoría de estudios observacionales, bajos niveles séricos de vitamina K1, baja ingesta de vitamina K1, baja ingesta de vitamina K2 (MK-7), y altos niveles séricos de osteocalcina no carboxilada, se han asociado con un aumento del riesgo de fracturas de cadera<sup>13-15</sup>. Por ejemplo, en el *Nurses' Health Study*, realizado en mujeres entre 30 y 88 años ( $n=72.327$ ), con una ingesta de filoquinonas inferior a 109  $\mu\text{g}/\text{día}$ , tenían un aumento del riesgo de fractura a 10 años mayor comparadas con las que tomaban un ingesta superior de filoquinona<sup>16</sup>. De manera similar en el *Framingham Heart Study*, en un grupo de 888 hombres y mujeres con una edad media de 75 años y una media de ingesta de filoquinona de 56  $\mu\text{g}/\text{día}$ , se observó que tenían un mayor del riesgo de fractura de cadera en los siguientes 7 años, comparados con los que ingerían una media de 254  $\mu\text{g}/\text{día}$ . En este estudio no existió asociación entre la ingesta de vitamina K y la DMO<sup>17</sup>.

Aunque pocos estudios han mostrado, de manera global, asociación entre la baja ingesta de vitamina K y disminución de la DMO en mujeres, hay menos evidencia entre la asociación de altos niveles de ingesta de vitamina K1 y aumento de la DMO en los estudios observacionales<sup>14</sup>. Estos estudios sugieren: que una adecuada ingesta de vitamina K puede ser necesaria para reducir la reabsorción ósea; que las necesidades para mantener una adecuada salud ósea deben ser mayores que los valores de ingesta adecuada propuestos; y que, una vez que las necesidades de vitamina K para la salud ósea se alcanzan, no es necesario una ingesta adicional. Además, una limitación mayor de estos estudios es que ingestas elevadas de vitamina K1 puede ser indicador de ingesta de alimentos que contienen otros nutrientes protectores del hueso, como el calcio, magnesio, potasio y compuestos fitoquímicos. Por ello, en base a los hallazgos de los estudios observacionales, no podemos concluir que la vitamina K, tenga un efecto protector independiente de la salud ósea.

### Efectos de la suplementación de vitamina K en la DMO y en las fracturas: ensayos clínicos y metaanálisis

Varios ensayos clínicos en diferentes poblaciones han examinado el efecto de la vitamina K en la DMO. Dos revisiones sistemáticas y metaanálisis han realizado un resumen de estos ensayos clínicos<sup>18,19</sup>. En la revisión más reciente, publicada en 2012, Fang *et al.*<sup>19</sup> recopilan los datos de 17 ensayos con vitamina K en la población sana y en pacientes con osteoporosis primaria y secundaria mayores de 18 años. Incluyen 10 ensayos con vitamina K2 (8 con MK-4 a dosis de 15-45  $\text{mg}/\text{día}$  y 2 con MK-7 a dosis de 0,2-3,6  $\text{mg}/\text{día}$ ) y 7 ensayos con vitamina K1 (0,2-10  $\text{mg}/\text{día}$ ). En el análisis general, los autores mezclaron los resultados de todos los ensayos con vitamina K y examinaron los cambios en la DMO. Observaron que la suplementación con vitamina K no tenía efecto en la DMO en el cuello femoral, pero aumentaba la DMO en la columna lumbar un 1,3% (intervalo de confian-

za del 95% [95% CI]: 0,5-2,1) después de 6-36 meses de suplementación<sup>19</sup>. En un análisis de subgrupos según la vitamina K, la vitamina K2 aumentó la DMO en la columna lumbar una media de 1,8% (95% CI: 0,9-2,8), mientras que la vitamina K1 no tiene efectos. El efecto terapéutico en la DMO en columna lumbar fue mucho mayor en las poblaciones asiáticas que en las occidentales. Sin embargo, cuando los autores excluyeron los estudios con alto riesgo de errores metodológicos por la existencia de otros factores, no encontraron efectos significativos de la vitamina K a nivel lumbar. Fang *et al.*<sup>19</sup> advirtieron sobre los errores estimados del efecto del tratamiento en este metaanálisis, debidos a las grandes diferencias de los grupos estudiados, a las diferencias en la calidad metodológica de los ensayos seleccionados y a los errores de las publicaciones. El efecto de los suplementos de la vitamina K2 sobre las fracturas se basa en 8 ensayos clínicos realizados en pacientes japoneses con osteoporosis primaria y secundaria.

Un estudio clínico aleatorizado entre 325 mujeres postmenopáusicas que recibían placebo o 45  $\text{mg}/\text{día}$  de vitamina K2 (MK-4 o menatetrenona) durante tres años<sup>20</sup>, valoró el contenido mineral óseo (CMO) y la geometría de la cadera por DXA. Los índices de fortaleza ósea fueron calculados por DXA (DMO), anchura del cuello de fémur (FNW) y longitud del eje del fémur (HAL). Se observó que la vitamina K2 no afectaba a la DMO, pero el CMO y la FNW se incrementaron en relación al placebo. En el grupo tratado con vitamina K2 la fortaleza ósea de la cadera no varió, mientras que descendió significativamente en el grupo tratado.

Una revisión sistemática realizada en 2006 con metaanálisis de 7 ensayos clínicos mostró que la suplementación con MK-4, 15-45  $\text{mg}/\text{día}$  durante 12-24 meses, reducía significativamente las fracturas de cadera (*odds ratio* [OR]: 0,23, 95% CI: 0,12-0,47), las vertebrales (OR: 0,40, 95% CI: 0,25-0,65) y las fracturas no vertebrales (OR: 0,19, 95% CI: 0,11-0,35)<sup>18</sup>. Sin embargo, otro ensayo mayor, publicado en 2009, aporta una conclusión diferente<sup>21</sup>. Se trata de un amplio ensayo abierto en fase IV realizado con 4.378 mujeres japonesas osteoporóticas con o sin fracturas vertebrales prevalentes que recibieron durante 3 años suplementos de MK-4 y calcio, y un año de seguimiento durante el cual no se impuso ninguna restricción al uso de medicaciones para la osteoporosis. El tratamiento combinado con MK-4, 45  $\text{mg}/\text{día}$  (dividido en tres dosis de 15  $\text{mg}$  cada una) y calcio, o el tratamiento con calcio solo, no se asoció con cambios en la incidencia de las fracturas vertebrales a los 3 años (5,9% *vs.* 5,7%) ni en la incidencia de todas las fracturas clínicas a los 4 años (2,5% *vs.* 2,1%). Sin embargo, en uno de los 11 grupos no ajustados, en un análisis *post-hoc*, los investigadores encontraron una reducción estadísticamente significativa en la aparición de nuevas fracturas vertebrales, en un subgrupo de mujeres con más de 5 fracturas vertebrales prevalentes (20,3% *vs.* 33,2%,  $p=0,03$ ).

Más recientemente, un ensayo aleatorizado, a doble ciego, realizado en 2013 con MK-7 compa-



rado con placebo durante 3 años en 244 mujeres holandesas postmenopáusicas sin osteoporosis, encontró una mujer con nueva fractura vertebral en el grupo MK-7 group (n=120) y 6 en el grupo placebo (n=124)<sup>22</sup>, pero eran demasiado pocas fracturas para que la diferencia fuera estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Examinando toda la literatura publicada hasta la fecha, la suplementación con vitamina K2 puede proteger contra las fracturas pero los datos son poco consistentes.

La evidencia del efecto de la suplementación con vitamina K1 en las fracturas es más limitada, y basada principalmente en un estudio único<sup>6</sup>, ya que el resto de los ensayos con vitamina K1 no están diseñados para analizar fracturas. Este estudio es un ensayo clínico controlado, aleatorizado, a doble ciego, realizado en 440 mujeres postmenopáusicas canadienses con osteopenia. Muestra un efecto estadísticamente significativo con la administración de vitamina K1, 5 mg/día, en la reducción de todas las fracturas después de 2-4 años de suplementación (9 mujeres con 11 fracturas en el grupo tratado con vitamina K1 *vs.* 20 mujeres con 21 fracturas en el grupo placebo; (*bazard ratio* 0,48, 95% CI: 0,20-0,98), aunque la fractura fue un resultado secundario del ensayo.

### Efectos de los suplementos de vitamina K asociados a otros agentes para el tratamiento de la osteoporosis

Son pocos los estudios realizados para comparar los posibles efectos aditivos de la vitamina K sobre el hueso en pacientes tratados para la osteoporosis. Un grupo japonés ha estudiado<sup>23</sup> los efectos del risedronato, solo o asociado con vitamina K2, sobre los niveles de osteocalcina (OC) carboxilada o no carboxilada. Observaron que no había diferencia en los niveles de OC entre los grupos, pero los pacientes con fracturas vertebrales tenían niveles de OC no carboxilada más altos que los pacientes sin fracturas en el grupo tratado solo con risedronato.

Otro grupo de autores japoneses<sup>24</sup> ha estudiado el efecto del alendronato asociado o no con vitamina K2 en mujeres postmenopáusicas con artritis reumatoide. En un estudio de 62 pacientes con osteopenia u osteoporosis, aquéllas con niveles bajos de CO no carboxilada fueron tratadas con alendronato más vitamina K2, y solo con alendronato las que tenían niveles normales. Al año de tratamiento, los niveles de marcadores óseos (fosfatasa alcalina y telopéptido N terminal del colágeno I) descendieron por igual en ambos grupos. No hubo diferencia en los cambios de la masa ósea en columna lumbar entre los dos grupos, pero sí se observó un incremento significativo de la DMO en cuello femoral en el grupo suplementado con vitamina K.

### Limitaciones metodológicas de la evidencia actual

Las diferencias de los hallazgos en los diversos estudios sobre el efecto de la vitamina K en la DMO y las fracturas pueden ser explicadas por las diferentes formas de vitamina K utilizadas, por la inges-

ta basal de vitamina K de cada uno de los grupos, por el nivel de la ingesta de calcio y vitamina D en cada uno de los grupos, o por diferencias en las poblaciones estudiadas. Por ejemplo, los estudios japoneses usan como vitamina K2 la MK-4 y los estudios europeos utilizan MK-7, mientras que los estudios en Norteamérica usan principalmente vitamina K1. Los ensayos clínicos japoneses con MK-4 tenían varios problemas en su metodología, como falta de estudios ciegos, alta tasa de abandono y falta de aleatorización. Los participantes de estos estudios eran de más edad, con osteoporosis primaria o secundaria, posiblemente con bajo niveles de vitamina D e ingesta pobre en calcio, y con un riesgo basal de fractura elevado. Por estas razones, no es posible generalizar estos resultados con los obtenidos en los ensayos con MK-4 realizados en mujeres postmenopáusicas sanas con niveles de vitamina D normales e ingesta de calcio aceptables. Además, no se han realizado estudios con suplementación con vitamina K1 en los que la fractura fuera el principal resultado a considerar. Por ello, no podemos concluir de una manera contundente sobre el efecto global de los suplementos de vitamina K en la prevención de las fracturas.

### Seguridad y efectos adversos de los suplementos de vitamina K

Los suplementos de vitamina K son bien tolerados y seguros en la mayoría de los casos. Algunos estudios han reportado efectos raros de la suplementación con MK4 (menatetrenona), tales como la incidencia de lesiones cutáneas y efectos gastrointestinales menores<sup>5</sup>. Unos pocos estudios han mostrado que los suplementos de vitamina K1 pueden afectar al perfil lipídico, a la sensibilidad a la insulina y a los niveles de glucemia<sup>3</sup>.

La vitamina K puede disminuir el efecto de los anticoagulantes como la warfarina. Las personas que toman warfarina deben ser advertidas para que eviten consumir suplementos y alimentos que contengan vitamina K. También se han descrito interacciones con antilipémicos o antidiabéticos<sup>5</sup>.

### Problemas en el conocimiento y la investigación futura

Se ha propuesto que la no carboxilación de la osteocalcina afecta adversamente a la capacidad de la osteocalcina para unirse al mineral del hueso. Sin embargo, los estudios realizados en los que logran un nivel de osteocalcina carboxilada adecuado o máximo, no se corresponden con mejoría de la DMO. Es posible que los efectos de la vitamina K en la DMO sean más prominentes en las poblaciones que tienen osteoporosis o aquéllas con déficit de vitamina D, ya que hay interacción entre la vitamina K y la vitamina D.

Tampoco se observa efecto de la vitamina K en la DMO en los sujetos con niveles de vitamina K adecuados. Probablemente los efectos de la vitamina K en la DMO sean más positivos en aquellos sujetos con déficit de vitamina K, como los malnutridos o los afectados de enfermedades que interfieren en su síntesis o absorción.

A pesar de los mínimos efectos en la DMO, la vitamina K puede tener un efecto protector de las fracturas. Es posible que la vitamina K ejerza su efecto a través de la carboxilación de la proteína GLA de la matriz, efecto que puede no ser detectado a través de la medición de la DMO. Además del papel de la vitamina K en la gamma-carboxilación, existen otros mecanismos en el hueso que son dependientes de la vitamina K y que pueden afectar el riesgo de fractura. Por ejemplo, el efecto de la vitamina K en las fracturas puede ser mediado a través de los efectos en la calidad ósea, geometría o resistencia<sup>6,20</sup>. Serían necesarios estudios futuros para aclarar estos puntos.

En conclusión, la vitamina K es importante para la salud el hueso. Una ingesta baja de vitamina K, niveles circulantes bajos de la misma o altos niveles de osteocalcina no carboxilada se asocian con un incremento de las fracturas de cadera en los estudios observacionales<sup>13</sup>. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos no son concluyentes, lo que conlleva la duda de si la suplementación generalizada con vitamina K1 o K2 reduce el riesgo de fracturas vertebrales o no vertebrales. Probablemente la realización de nuevos estudios en poblaciones con bajo nivel sérico de vitamina K o ingesta baja de la misma podrán aclarar el papel de la vitamina K en la prevención de las fracturas<sup>25</sup>.

### Bibliografía

- Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998;128:785-8.
- Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoeklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *Br J Nutr* 2013;110:1357-8.
- Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr J* 2012;11:93.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington DC: The National Academies Press; 2001.
- Natural Standard. Vitamin K-Professional Monograph. Available at: <http://www.naturalstandard.com/databases/vitamink>. Accessed May 31, 2013.
- 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:e196.
- Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Inoue S. Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K2-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. *J Biol Chem* 2006;281:16927-34.
- Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. *Annu Rev Nutr* 2009;29:89-110.
- 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;29:221-8.
- Suttie JW, Booth SL. Vitamin K. *Adv Nutr* 2011;2:440-1.
- Katsuyama H, Otsuki T, Tomita M, Fukunaga M, Fukunaga T, Suzuki N, et al. Menaquinone-7 regulates the expressions of osteocalcin, OPG, RANKL and RANK in osteoblastic MC3T3E1 cells. *Int J Mol Med* 2005;15:231-6.
- Tabb MM, Sun A, Zhou G, Grün F, Errandi J, Romero K, et al. Vitamin K2 regulation of bone homeostasis is mediated by the steroid and xenobiotic receptor SXR. *J Biol Chem* 2003;278:43919-27.
- Shea MK, Booth SL. Update on the role of vitamin K in skeletal health. *Nutr Rev* 2008;66:549-57.
- Vermeer C. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation—an overview. *Food Nutr Res* 2012;56:5329.
- Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas PD. Circulating levels of vitamin K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res* 1993;8:1241-5.
- 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.
- 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.
- Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1256-61.
- Fang Y, Hu C, Tao X, Wan Y, Tao F. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Metab* 2012;30:60-8.
- Knappen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007;18:963-72.
- Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, Makino T, Nakamura T, Nakamura 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;27:66-75.
- Knappen MH, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuvsen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:2499-507.
- Kasukawa Y, Miyakoshi N, Ebina T, Aizawa T, Hongo M, Ishikawa Y, et al. Effects of risedronate alone or combined with vitamin K2 on serum undercarboxylated osteocalcin and osteocalcin levels in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2014;32:290-7.
- Suzuki K, Tsuji S, Fukushima Y, Nakase T, Hamada M, Tomita T, et al. Clinical results of alendronate monotherapy and combined therapy with menatetrenone (VitK<sub>2</sub>) in postmenopausal RA patients. *Mod Rheumatol* 2013;23:450-3.
- Iwamoto J. Vitamin K2 therapy for postmenopausal osteoporosis. *Nutrients* 2014;6:1971-80.