



Hueso y Vitamina K

Florencia Lustig Witis

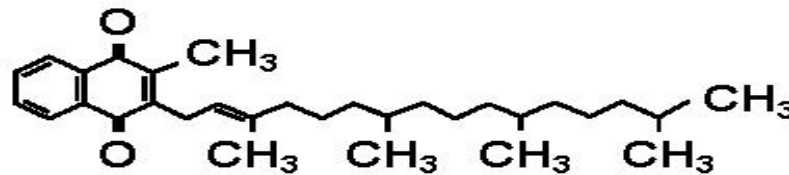
13 mayo 2015

Vitamina K

- Vitamina soluble grasa
- 2 formas: filoquinona (K1), menaquinona (K2)
- Menaquinona-4 = Menatetrenone = K2

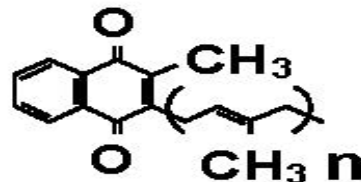
2-methyl-1,4-naphthoquinone ring

Vitamin K1
(phylloquinone)



■ **green vegetables**
Ac. oliva, canola y
soja, brócoli,
espinaca, coles

Vitamin K2
(menaquinone)



MK-n

n = 1-14

■ **intestinal bacteria**
■ **natto, curds**

Osteocalcina (Oc)

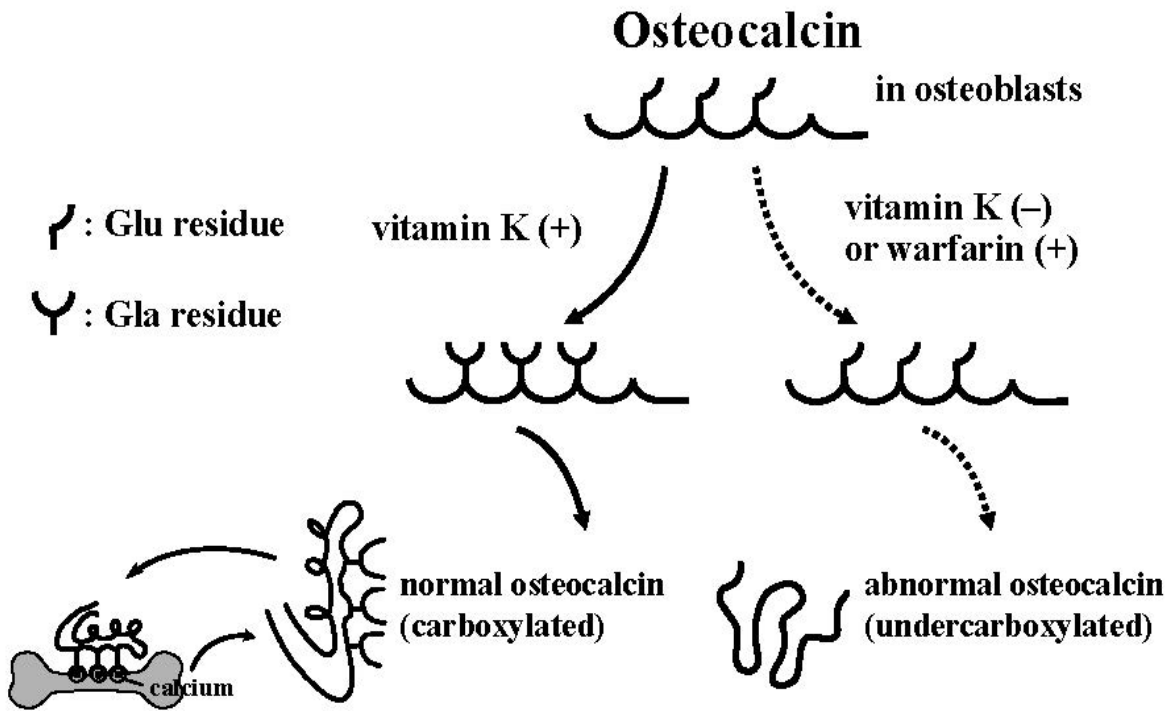
- Secretada por los osteoblastos
- Miembro de la flia. de las proteínas vit-K dependientes-gamma-carboxiladas
- Marcador de la formación ósea altamente específico

Oc

Acciones:

- Promueve la secreción Ins. por acción directa sobre cel. B páncreas e indirecta GLP1 (intestino) y promueve utilización periférica de glucosa
- Promueve fertilidad masculina por + cel. Leydig
- Estimula síntesis de neurotransmisores monoaminados cerebrales promoviendo aprendizaje y memoria

Carboxilación de Oc por vit-K



Vit-K es un cofactor de la γ -carboxilasa. Convierte 3 residuos de ác.glutámico (Glu) a ác. γ -carboxiglutámico (Gla) en la Oc a través de la gamma carboxilación

Oc atraviesa 2 modificaciones postranslacionales:

1. Dentro del osteoblasto (Glu-GLa por gamma carboxilación)
2. Durante la fase de resorción durante remodelado óseo:decarboxilacion Oc

Oc y vitamina K

- Sin las modificaciones mencionadas, la Oc se decarboxila y pierde la integridad estructural así como la habilidad de unirse a la hidroxiapatita

Menatetrenone

- Menaquinona-4
- Acciones
 - Disminuye las concentraciones de Oc decarboxilada
 - No modifico la DMO en CL ni radio distal (7/8 estudios en Japón, Indonesia, China, no mostraron eficacia contra fx sobre todo vertebrales. Poseen todos n muy pequeño)
 - Mujeres postmenopáusicas con OA el estudio post-hoc Osteoporotic Fracture Study mostró una disminución incidencia de fx vertebrales (historia de minimo 5 fx verterales)



- Se vió poco efecto antifracturario con MK4 ya que las ptes evaluadas tenían OA moderada y bajo riesgo para desarrollar fx (criterio radiológico de atrofia ósea sin otros factores de riesgo considerados)

DMO

Efectos de la menatetrenona sobre el esqueleto fueron analizados según datos de ensayos controlados y randomizados

Groups (number of subjects)	Study design	Outcome of menatetrenone
Menatetrenone (120), non-treatment (121)	Open-label RCT in Japan (45 mg, 2 years)	Lumbar spine BMD loss mitigated Menatetrenone: -0.5%, non-treatment: -3.3%
Menatetrenone (22), alfacalcidol (29), combination (21), calcium (22)	Open-label RCT in Japan (45 mg, 2 years)	Lumbar spine BMD maintained Menatetrenone: +0.9%, calcium: -0.79%
Menatetrenone (23), etidronate (25), calcium (24)	Open-label RCT in Japan (45 mg, 2 years)	Ultra distal radius BMD maintained Menatetrenone: -0.1%, calcium: -1.7%
Menatetrenone (43), alfacalcidol (43), combination (43), non-treatment (43) (Subjects: Postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis)	Open-label RCT in Japan (45 mg, 2 years)	Lumbar spine BMD increased Menatetrenone: +1.37%, non-treatment: -4.05%
Menatetrenone (66), estradiol (66), etidronate (66), eel calcitonin (66) alfacalcidol (66), non-treatment (66)	Open-label RCT in Japan (45 mg, 2 years)	Distal radius BMD loss mitigated Menatetrenone: -1.9%, non-treatment: -3.3%
Menatetrenone (33), placebo (30)	Double-blind RCT in Indonesia (45 mg, 1 year)	Lumbar spine BMD increased Menatetrenone: +1.74%, placebo: -0.18%
Menatetrenone (118), alfacalcidol (118)	Double-blind RCT in China (45 mg, 1 year)	Lumbar spine BMD increased Menatetrenone: 1.2%, alfacalcidol: 2.2%

Riesgo de Fracturas

Groups (number of subjects)	Study design	Outcome of menatetrenone
Menatetrenone (120), non-treatment (121)	Open-label RCT in Japan (45 mg, 2 years)	Clinical fracture (mainly vertebral fracture) incidence decreased Menatetrenone: 10.9%, non-treatment: 30.3%
Menatetrenone (23), etidronate (25), calcium (24)	Open-label RCT in Japan (45 mg, 2 years)	Vertebral fracture incidence decreased Menatetrenone: 8.7%, calcium: 25%
Menatetrenone (66), estradiol (66), etidronate (66), eel calcitonin (66), alfacalcidol (66), non-treatment (66)	Open-label RCT in Japan (45 mg, 2 years)	Vertebral fracture incidence decreased Menatetrenone: 14%, non-treatment: 26%
Menatetrenone (2193), non-treatment (2185)	Open-label RCT in Japan (45 mg, 3 years) (Osteoporotic Fracture study)	No significant effect on vertebral fracture incidence Menatetrenone: 5.87/100 patient-years Non-treatment: 5.74/100 patient-years

* Study subjects included were postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis.

BMD: Bone mineral density; RCT: randomized controlled trial.

MK4

- Dosis: 45mg/día (dosis mínima para lograr mejorar parámetros de masa ósea)- es 150 veces mayor que la ingesta diaria recomendada de 250-300µg
- EA: diarrea, dolor abdominal (vit. soluble grasa)
- CI: Uso de Warfarina (vit-K altera su efecto anticoagulante)

Vit-K

- El aporte nutricional inadecuado de vit-K o el uso de Warfarinas genera altas concentraciones de Oc decarboxilada que resulta en aumento del riesgo de fracturas

Menatetrenone + Alendronato

- Hirao et Al demostraron en un estudio controlado randomizado que el tto combinado con ambas drogas ,aumenta la DMO del CF y disminuye las concentraciones séricas de la Oc decarboxilada comparada con Alendronato solo
- Aun no se demostró la supremacía de ambas sobre los BFN

Conclusiones

- Menatetrenone promueve gamma carboxilación de Oc e induce la producción y secreción de Oc por los osteoblastos
- Su acción anti fracturas es aún desconocido
- Menatetrenone como monodroga tiene efecto positivo sobre DMO e incidencia de fx óseas (vertebrales) en mujeres postmenopáusicas con OA
- Menatetrenone demostró menor incidencia clínica de fracturas óseas (con ínfimas mejorías en la DMO o nulas)

Cont.

- En Japón es una opción de 2° línea en el tto OA (clase B)
- Dosis de 45 mg/día lograron mejorar la geometría de la cadera, los índices de fuerza y el contenido mineral ósea en mujeres post menopáusicas sanas
- Combinado con Alendronato mostró efectos benéficos sobre la decarboxilación de la Oc y la DMO de cuello femoral en mujeres post menopáusicas con OA

Bibliografía

1. Jun Iwamoto. Vitamin K2 Therapy for Postmenopausal Osteoporosis. *Nutrients* 2014, 6, 1971-1980
2. Douglas S. Rehder and colab. Gamma-Carboxylation and Fragmentation of Osteocalcin in Human Serum Defined by Mass Spectrometry: molecular heterogeneity of circulating osteocalcin. *The American Society for Biochemistry and Molecular Biology*. 2015
3. Mathieu Ferron and colab. GGCX and VKORC1 inhibit osteocalcin endocrine . vol 208,number 6 2015

A decorative graphic on the left side of the slide, consisting of a complex, light blue circuit board pattern that forms a corner shape.

Gracias por su atención