

# Menakinonun İntervertebral Disk Dejenerasyonu ile İlişkili Osteoporozdaki Yeri

## Role of Menaquinone in Osteoporosis Associated with Intervertebral Disc Degeneration

### Öz

Menakinon olarak da bilinen K2 vitamininin intervertebral disk dejenerasyonunda spinal füzyona katkısı tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak K2 vitamininin spinal füzyonuna katkıda bulunabileceğine dair bazı potansiyel mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlar; osteokalsin gibi kemik metabolizmasında yer alan proteinleri aktive etmek, kalsiyumun kemiklere yönlendirilmesini indüklemek ve yumuşak dokularda birikmesini engellemek, enflamasyonu suprese ederek, dokuların iyileşmesini desteklemek ve kolajen üretimini arttırmak sureti ile spinal füzyon sırasında yeni oluşan kemiğin yapısal bütünlüğüne katkıda bulunabileceğidir. Bu derleme, menakinonun, anılan potansiyel mekanizmalar üzerinden progenitor osteositleri ve osteoblastları desteklemek için osteoindüktif etki göstererek, spinal füzyona katkı sağlayıp sağlamayacağı sorusuna yanıt aranması amacı ile gerçekleştirildi.

**Anahtar Sözcükler:** Menakinon, Osteoblast, Osteoklast, Osteosit, Spinal füzyon

### ABSTRACT

The contribution of vitamin K2, also known as menaquinone, to spinal fusion in intervertebral disc degeneration is not fully understood. However, some potential mechanisms by which vitamin K2 may contribute to spinal fusion have been suggested. These; it may contribute to the structural integrity of the newly formed bone during spinal fusion by activating proteins involved in bone metabolism such as osteocalcin, inducing the redirection of calcium to bones and preventing its accumulation in soft tissues, suppressing inflammation, supporting the healing of tissues and increasing collagen production. This review was carried out with the aim of finding an answer to the question of whether menaquinone will contribute to spinal fusion by showing an osteoinductive effect to support progenitor osteocytes and osteoblasts through the mentioned potential mechanisms.

**Keywords:** Menaquinone, Osteoblast, Osteoclast, Osteocyte, Spinal fusion

### GİRİŞ

Bel ağrısının, yetişkinlerde en önemli sağlık sorunlarından biri olduğu ve insanların %80'inden fazlasının yaşamları boyunca en az bir kez bel ağrısı çektiği bildirilmektedir (1). Dünya çapında ciddi tıbbi ve sosyal sorunlara ayrıca ağır sosyoekonomik yüklerle ve hastaların yaşam kalitesinde olumsuz etkilere yol açtığı bildirilmiştir (6).

İntervertebral disk dejenerasyonu (İVDD), disk herniasyonu, nöral doku kompresyonu gibi çeşitli klinik semptomlarla seyreden kronik, ilerleyici bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır (9,24).

Bu klinik semptomlar zamanında tedavi edilmediği durumlarda nörolojik defisite kadar ilerleyebilir. Cerrahi tedavi sonrası bile İVDD'nin tekrarlaması sonrası revizyon cerrahilere neden

olmakta bu da ciddi fonksiyonel kayıplara ve komplikasyonlara neden olabilmektedir. Tedavisindeki mevcut yaklaşımlar da bel ve bacak ağrısını azaltmak için medikal/konservatif ve/veya cerrahi tedavi seçenekleri kullanılırken çoğu tedavi seçeneği patolojik durumun oluşumundan sonrasına odaklanmaktadır. İVD'nin doku kaybını korumaya veya doğal disk yapısını geri kazanmaya yönelik tedavi seçenekleri üzerinde pek durulmamış ve araştırılmamıştır.

Bu derleme de K2 vitamini olarak da bilinen menakinonun, İVD dejenerasyonunda spinal füzyona etkisinin anlatılabilmesi amaçlandı.

### Menakinon (K2 Vitamini)

K vitamini yağda çözünen bir vitamindir. 1929 yılında Danimarkalı bilim adamı Henrik Dam tarafından keşfedilmiştir.

Üç K vitamini izoformu bilinmektedir: K1 vitamini (filokinon), K2 vitamini ya da diğer bir ismi ile menakinon ve K3 vitamini (menadion). K1 vitamini bitkiler tarafından sentezlenir ve insan diyetinde K vitamininin baskın şeklidir. K2 vitamini bakteriyel bir yan üründür ve çoğunlukla, fermente ürünlerde veya hayvansal kökenli gıdalarda bulunur.

Filokinon olarak adlandırılan ve kimyasal formülü, 2-metil-3-fetil-1,4-naftokinon olan K1 vitamini ile menakinon olarak adlandırılan K2 vitamininin kimyasal yapısı ise birbirinden farklılık gösterir ve kimyasal olarak 2-metil-3-difarnesil (prenil)-1,4-naftokinon şeklinde formülize edilir. K2 vitamini, "MK-n" olarak kısaltılan farklı kimyasal varyantlara (vitaminler) sahiptir; burada 'n', yan zincirdeki izoprenil birimlerinin sayısını belirtir. İnsanlarda en yaygın MK, öncelikle K1'in MK-4'e sistemik dönüşümü yoluyla endojen olarak üretilen kısa zincirli MK-4'tür. MK'lerin uzun zincirli formları, MK-7'den MK-10'a kadar, tüm memelilerde bağırsak bakterileri tarafından sentezlenir (2,4).

### **Menakinonun fonksiyonu**

K vitamini, glutamik asidin (Glu)  $\gamma$ -karboksilglutamik asit (Gla)'e karboksilasyonunu katalize eden  $\gamma$  glutamylkarboksilaz enzimi için bir kofaktör görevi görür. Bu  $\gamma$ -karboksilasyon yalnızca K vitaminine bağımlı proteinlerdeki spesifik glutamik asit kalıntılarında meydana gelir. Kanda, kemikte, dentinde, böbrek taşlarında, aterosklerotik plaklarda, semende, akciğer sürfaktanında, sinir dokusunda ve idrarda 14 farklı K vitaminine bağımlı protein bulunur. Esas olarak karaciğerde sentezlenen K vitaminine bağımlı proteinler pıhtılaşma faktörleridir (VII, IX, X, protrombin, protein-C, protein-S ve protein-Z).

Kemikte K vitaminine bağımlı üç protein vardır. Bunlar; Osteokalsin, ekstra selüler matriks Gla proteini, protein S'dir (8). Kalsiyum homeostazına yardımcı olarak, kan damarlarının duvarlarında kalsifikasyona engel olurlar. Ayrıca kemik mineralizasyonunu kolaylaştırarak, hücre ve dokuların rejenerasyonunda rol alırlar. K vitamininin karaciğer dışı dokularda en bol bulunan formu olan menakinon, kemikle ilişkili K vitaminine bağımlı proteinlerin karboksilasyonuna katılır.

### **Menakinonun kemik hücreleri üzerine etkisi**

Menakinon kemik iliği kök hücre proliferasyonunu indükler, osteoblast diferansiyasyonunu stimüle eder ve adipositlerin farklılaşmasını inhibe eder. Menakinonda görülen bu etkiler K1 vitamini ile görülmemiştir. Menakinon osteoblastları apoptozdan korur. Proliferasyona giden osteoblastların daha fazla osteosit oluşumuna, bu hücreler tarafından daha fazla laküner yoğunluğuna ve kortikal porozitenin azalmasına neden olur.

Öte yandan, menakinon reseptör aktivatörü, nükleer faktör ligand ekspresyonunu inhibe ederek osteoklast apoptozisi indüklenir. K2 vitamini ayrıca insan stromal hücrelerinde reseptör aktivatörü, nükleer faktör ligand ekspresyonunu azaltıp, osteoklast inhibitör faktörü olan osteoprotegerin ekspresyonunu artırır ve indirekt yollardan osteoklast oluşumunu engeller (14). Bu in-vitro çalışmalar, K2 vitamininin, osteoklast, osteoblast ve osteositleri doğrudan ya da dolaylı olarak düzenlediğini göstermektedir. Genel olarak, kemik üzerinde anabolik bir etkisi vardır.

Memeli denekler üzerinde gerçekleştirilen araştırmalarda elde edilen bulgular, K2 vitamininin kemik sağlığındaki rolünü

desteklemektedir. K2 vitamini, ovariektomi, orşidektomi (16), sıçanlarda kalsiyum veya magnezyum eksikliği olan diyetler (19), siyatik sinirin çıkarılması (15) gibi nedenlerle indüklenen osteoporoz için bir tedavi olarak test edilmiştir.

Bu çalışmaların sonuçları, K2 vitamininin, osteoklast kaynaklı kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek ve/veya osteoblast aktivitesini artırarak, kemik rezorpsiyonunu veya transformasyonunu suprese etme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Literatürde; K2 vitamini femoral kemik mineral yoğunluğundaki azalmaları, trabeküler ve kortikal kemik kütlesi kaybını ve lomber vertebranın kemik mineral içeriğindeki azalmaları önlediği bildirilmiştir (20). K2 vitamininin tek başına ya da D3 vitamini (10) veya bifosfonatlarla (22) kombine uygulanmasının, osteoporoz üzerinde ek bir koruyucu etki göstermediği raporlanmıştır. Bazı klinik çalışmalarda MK-4'ün, hem sağlıklı hem de osteoporotik postmenopozal kadınlarda kemik kaybı ve fraktür riski üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda önerilen günlük K vitamini alımından (250-300  $\mu$ g) yaklaşık 150-180 kat daha fazla olan 45 mg/gün dozu kullanılmıştır (21). Japonya'da MK-4'ün doz bulma çalışmasında bu dozaj optimal doz olarak belirlenmiş ve hastalara günlük 15, 45, 90 ve 135 mg dozları uygulanmıştır. Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda mikro-dansitometri ve/veya tek foton absorpsiyometri ile değerlendirilen kemik kütlesi parametrelerini iyileştirmek için 45 mg minimum etkili doz olarak bildirilmiştir. MK-4'ün (45 mg/gün) hiçbir toksik etkisi bildirilmemiştir (13).

2006 yılında, 45 mg/gün pozolojide uygulanan MK-4 ile ilgili 13 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, MK-4'ün kemik mineral yoğunluğu üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve kalça, vertebral ve vertebra dışı fraktürlerin riskini azalttığı ileri sürülmüştür (5). Sağlıklı postmenopozal 325 kadın gönüllü ile yapılan üç yıllık plasebo kontrollü girişimsel bir çalışmada ise MK-4 takviyelerinin, plaseboya kıyasla kemik gücünü artırdığı raporlanmıştır (18). Buna karşılık, üç yıl boyunca yalnızca kalsiyum veya MK-4 kombine kalsiyum uygulanan 4000 postmenopozal Japon kadın üzerinde yapılan plasebo kontrollü olmayan bir çalışmada, vertebral fraktür insidansı açısından gruplar arasında anlamlı herhangi bir fark görmedikleri vurgulanmıştır (12).

Amerika Birleşik Devletleri'nde K vitamini yetersizliği olan 365 sağlıklı postmenopozal kadınla yapılan bir yıllık, rando-mize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada; K1 veya MK-4 vitamini (45 mg/gün) uygulamasının, kemik mineral yoğunluğu veya serum osteokalsin, serum total alkalen fosfat, kemik spesifik alkalen fosfat, prokolajen tip 1 C-terminal propeptit ve prokolajen tip 1 N-terminal propeptit gibi serum kemik döngüsü belirteçleri üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bildirilmiştir (3).

Kemik sağlığını iyileştirmede MK-4'ün tartışmalı sonuçları bulunmakla birlikte, küçük örneklem büyüklüğünde rando-mize kontrollü çalışmalarda, MK-4'ün faydalı etkisinin olduğu iddia edilmektedir (11).

Bununla birlikte en uzun MK-4 çalışmasında, ilerlemiş osteoporozu olan kadınlar dışında vertebra fraktürü üzerinde herhangi bir yararlı etki bulunamamıştır (11). Bunun aksine, MK-4 ve D vitamininin birleştirildiği çalışmalar her zaman kemik sağlığı üzerinde olumlu bir etki göstermiştir.

Kombine uygulama yapılan çalışmalarda primer osteoporozlu ve menopoz sonrası osteoporozlu kadınlarda lomber

omurganın kemik mineral yoğunluğunun arttığı düşünülmektedir (23,25). Osteoporozlu kadınlarda yapılan çalışmalar, kombine uygulamanın tek başına K2 vitamini tedavisine kıyasla kemik mineral yoğunluğunu belirgin şekilde artırdığını ileri sürmüşlerdir. MK-4'e kıyasla daha efektif ve yarı ömrü daha uzun olan MK-7 ile yapılan son klinik deneylerin sayısı artış göstermiştir. Randomize, çift kör, plasebo bir çalışmada menopoz sonrası 334 sağlıklı Norveçli kadınlara bir yıl boyunca, günde 360 µg uygulanan, bir Japon fermente soya fasulyesi gıdası Natto ekstrakt® (MK-7 açısından zengin K2 vitamini)'nin, kemik rezorpsiyonu üzerinde hiçbir etkisi görülmemiştir (7). Buna karşılık, üç yıl boyunca günde 180 µg K2/MK-7 ile desteklenen 244 sağlıklı Hollandalı postmenopozal kadın üzerinde yapılan başka bir plasebo kontrollü çalışmada, femur boynu ve lomber omurga kemik mineral yoğunluğu ve kemik mineral içeriği kaybında, küçük ama anlamlı bir azalma gösterdiği bildirilmiştir (17). Yakın zamanda 6759 katılımcıyı kapsayan randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analiz çalışmasında; K2 vitamininin osteoporoz tanılı postmenopozal kadınlarda, kemik fraktürlerin önlenmesi ve vertebral kemik mineral yoğunluğunun korunmasında ve iyileştirilmesinde rol oynadığı sonucuna varılmıştır (11).

Zhao ve ark'ı 2023 yılında İVDD'nin gelişimindeki en önemli genleri analiz etmek için yaptıkları çalışmada menakinon'un İVDD sürecini tersine çevirebileceğini bildirmişlerdir (28). Aynı ekip aynı yıl yayımladıkları benzer bir çalışmada; İVDD gelişimindeki temel genleri ve ayrıca menakinon'un, tirozin-protein kinaz sinyal yolağı geni janus kinaz-3 proteinini inhibe ederek İVD'yi iyileştirmedeki rollerini bildirmişlerdir (27).

Myneni ve Mezey, K2 vitamininin kemik yenilenmesi üzerine yayımladıkları derlemede; K2 vitamininin tek başına sonuçlarının yetersiz olduğu ancak; D3 vitaminiyle kombine uygulamasının umut vadeci sonuçlar doğurduğunu bildirmişlerdir (20). Yine aynı şekilde Zhang ve ark. 2022'de yayımladıkları çalışmada, lomber interbody füzyon yapılan hastalarda ilk gruba K2 vitaminine kombine D3 vitamini uygularken, ikinci gruba kalsiyum kombine D3 vitamini uygulamışlardır (26). Postoperatif altıncı ayda ilk grupta yer alan olgularda anlamlı düzeyde daha fazla füzyon gözleendiği ve K2 vitamini ile kombine D3 vitamini uygulanan olgularda spinal füzyonun arttığı bildirmişlerdir (26).

Kemik mineral yoğunluğu ve osteoporozlu postmenopozal kadınlarda fraktürlerin önlenmesinde etkin iken, K2 vitamininin, osteoporozu olmayan postmenopozal kadınlarda herhangi bir etki göstermediği raporlanmıştır (11).

Sonuç olarak, menakinon ile ilgili yapılan araştırmalardan elde edilen veriler umut vaat etmektedir, ancak sadece menakinon tedavisiyle yapılan klinik çalışmalara ait veriler kanıt düzeyi yüksek olmamakla birlikte, yetersizdir. Öte yandan, D3 vitamini ile kombine uygulanan menakinon'un umut verici sonuçları gözlenmekle beraber, çok merkezli farklı ırkların yer alacağı daha fazla prelinik ve klinik araştırmalardan elde edilecek sonuçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C: Non-specific low back pain. *Lancet* 379:482-491, 2012
- Beulens JWW, Booth SL, Van Den Heuvel, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C: The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *Br J Nutr* 110:1357-1368, 2013
- Binkley N, Harke J, Krueger D, Engelke J, Vallarta-Ast N, Gemar D, Checovich M, Chappell R, Suttie J: 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* 24: 983-991, 2009
- Booth SL: Vitamin K: Food composition and dietary intakes. *Food Nutr Res* 56:1-5, 2012
- 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* 166:1256-1261, 2006
- Colombier P, Camus A, Lescaudron L, Clouet J, Guicheux J: Intervertebral disc regeneration: A great challenge for tissue engineers. *Trends Biotechnol* 32:433-435, 2014
- Emaus N, Gjesdal CG, Almås B, Christensen M, Grimsgaard AS, Berntsen GKR, Salomonsen L, Fønnebo V: Vitamin K2 supplementation does not influence bone loss in early menopausal women: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 21:1731-1740, 2010
- Ferland G: The vitamin K-dependent proteins: An update. *Nutr Rev* 56:223-230, 1998
- Francisco V, Pino J, González-Gay MÁ, Lago F, Karpinen J, Tervonen O, Mobasher A, Gualillo O: A new immunometabolic perspective of intervertebral disc degeneration. *Nat Rev Rheumatol* 18:47-60, 2022
- Gigante A, Torcianti M, Boldrini E, Manzotti S, Falcone G, Greco F, Mattioli-Belmonte M: Vitamin K and D association stimulates in vitro osteoblast differentiation of fracture site derived human mesenchymal stem cells. *J Biol Regul Homeost Agents* 22:35-44, 2008
- Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, Ning L, Liu C, Fan SW: 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* 26:1175-1186, 2015
- Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, Makino T, Nakamura T, Nakamura T, Sato T, Yamazaki K: 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* 27:66-75, 2009
- Iwamoto J: Vitamin K2 therapy for postmenopausal osteoporosis. *Nutrients* 6:1971-1980, 2014
- Iwamoto J, Matsumoto H, Takeda T, Sato Y, Liu X, Yeh JK: Effects of vitamin K2 and risedronate on bone formation and resorption, osteocyte lacunar system, and porosity in the cortical bone of glucocorticoid-treated rats. *Calcif Tissue Int* 83:121-128, 2008
- Iwamoto J, Matsumoto H, Takeda T, Sato Y, Yeh JK: Effects of vitamin K2 on cortical and cancellous bone mass, cortical osteocyte and lacunar system, and porosity in sciatic neurectomized rats. *Calcif Tissue Int* 87:254-262, 2010
- Iwamoto J, Yeh JK, Takeda T: Effect of vitamin K2 on cortical and cancellous bones in orchidectomized and/or sciatic neurectomized rats. *J Bone Miner Res* 18:776-783, 2003

17. Knapen MHJ, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuwsen E: Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 24:2499-2507, 2013
18. Knapen MHJ, Schurgers LJ, Vermeer C: Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 18:963-972, 2007
19. Kobayashi M, Hara K, Akiyama Y: Effect of menatetrenone (V.K2) on bone mineral density and bone strength in Ca/Mg deficient rats. *Folia Pharmacol Jpn* 120:195-204, 2002
20. Myneni V, Mezey E: Regulation of bone remodeling by vitamin K2. *Oral Dis* 23:1021-1028, 2017
21. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, Iki M, Uenishi K, Endo N, Ohta H, Shiraki M, Sugimoto T, Suzuki T, Soen S, Nishizawa Y, Hagino H, Fukunaga M, Fujiwara S: Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis-executive summary. *Arch Osteoporos* 7:3-20, 2012
22. Sasaki H, Miyakoshi N, Kasukawa Y, Maekawa S, Noguchi H, Kamo K, Shimada Y: Effects of combination treatment with alendronate and vitamin K2 on bone mineral density and strength in ovariectomized mice. *J Bone Miner Metab* 28:403-409, 2010
23. Tanaka I, Oshima H: Vitamin K2 as a potential therapeutic agent for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Calcium* 17:1738-1744, 2007
24. Yang S, Zhang F, Ma J, Ding W: Intervertebral disc ageing and degeneration: The antiapoptotic effect of oestrogen. *Ageing Res Rev* 57:100978, 2020
25. Yonemura K, Kimura M, Miyaji T, Hishida A: Short-term effect of vitamin K administration on prednisolone-induced loss of bone mineral density in patients with chronic glomerulonephritis. *Calcif Tissue Int* 66:123-128, 2000
26. Zhang W, Li L, Zhou X, Li K, Liu C, Lin X, Lubisi N, Chen J, Si H: Concurrent treatment with vitamin K2 and D3 on spine fusion in patients with osteoporosis-associated lumbar degenerative disorders. *Spine* 47:352-360, 2022
27. Zhao Y, Mu Y, Zou Y, He Z, Lu T, Wang X, Li W, Gao B: Conjoint research of WGCNA, single-cell transcriptome and structural biology reveals the potential targets of IDD development and treatment and JAK3 involvement. *Aging* 15: 14764-14790, 2023
28. Zhao Y, Mu Y, Zou Y, Lei X, Ji R, Wei B, Wei T, Lu T, He Z, Wang X, Li W, Gao B: Integrated analysis of single-cell transcriptome and structural biology approach reveals the dynamics changes of NP subtypes and roles of Menaquinone in attenuating intervertebral disc degeneration. *J Biomol Struct Dyn* 30:1-24, 2023