

Série de Publicações ILSI Brasil

FUNÇÕES PLENAMENTE
RECONHECIDAS DE NUTRIENTES

VITAMINA K

Silvia Maria Custódio das Dôres
*Departamento de Nutrição e Dietética da
Faculdade de Nutrição da Universidade Federal Fluminense*

ILSI



International
Life Sciences
INSTITUTE®

FORÇA-TAREFA ALIMENTOS FORTIFICADOS E SUPLEMENTOS
COMITÊ DE NUTRIÇÃO
ILSI BRASIL
JUNHO 2010

© 2010 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil



ILSI BRASIL

INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL

Rua Hungria, 664 - conj.113

01455-904 - São Paulo - SP - Brasil

Tel./Fax: 55 (11) 3035 5585 e-mail: ilsibr@ilsil.org.br

© 2010 ILSI Brasil International Life Sciences Institute do Brasil

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Dôres, Silvia Maria Custódio das
Vitamina K / Silvia Maria Custódio das Dôres. --
São Paulo : ILSI Brasil-International Life
Sciences Institute do Brasil, 2010. -- (Série
de publicações ILSI Brasil : funções plenamente
reconhecidas de nutrientes ; v. 14)

1. Ingestão de nutrientes 2. Nutrição
3. Nutrição - Necessidades 4. Saúde - Promoção
5. Vitaminas na nutrição humana I. Título. II. Série.

10-06424

CDD-613.2

Índices para catálogo sistemático:

1. Alimentos : Nutrientes : Nutrição aplicada :
Promoção da saúde 613.2

ISBN: 978-85-86126-30-7

1. INTRODUÇÃO

A função clássica da vitamina K é a atuação como coenzima durante a síntese da forma biologicamente ativa de uma série de proteínas envolvidas na coagulação do sangue e no metabolismo ósseo. O avanço no conhecimento das funções potenciais da vitamina K na manutenção da saúde humana tem sido acompanhado por um número substancial de estudos dedicados a definir os papéis da vitamina K na prevenção de doenças crônicas, incluindo a osteoporose e doença cardiovascular. Contudo, as evidências atuais são ambíguas à medida que emergem os resultados dos ensaios clínicos controlados, utilizando diferentes formas da vitamina (Booth, 2009). O desenvolvimento de melhores métodos para análise de vitamina K tem aumentado consideravelmente a percepção sobre a importância relativa das suas diferentes formas na dieta e da sua contribuição para o tecido hepático versus o não hepático. Novos testes que medem a extensão da carboxilação em proteínas dependentes de vitamina K revelaram que, enquanto a atual dose diária recomendada é suficiente para a manutenção funcional da hemostasia, a ineficiente carboxilação de pelo menos uma proteína não relacionada à coagulação é frequentemente observada na população em geral. Os requerimentos de vitamina K para a carboxilação de proteínas extra-hepáticas parecem ser maiores do que para os fatores de coagulação no fígado.

2. ESTRUTURA

Em 1939, Dam na Dinamarca e Doisy em St. Louis isolaram a vitamina K_1 da alfafa e determinaram sua exata estrutura química: 2-metil-3-phytyl-1,4 naftoquinona. As formas naturais de vitamina K são a filoquinona e as menaquinonas. A vitamina K_1 , hoje chamada de filoquinona, é o único análogo da vitamina presente em plantas. É encontrada em hortaliças e óleos vegetais, os quais representam a fonte predominante da vitamina. As menaquinonas (vitamina K_2) são endogenamente sintetizadas e foram subsequentemente caracterizadas (Dowd *e cols.*, 1995). A família das menaquinonas constitui-se numa série de vitaminas designadas MK-n, em que o n representa o número de resíduos isoprenóides na cadeia lateral. As principais menaquinonas, menaquinona-4 (MK-4) à menaquinona-10 (MK-10), contêm 4-10 unidades isoprenóides na cadeia lateral respectivamente. Menadiona (vitamina K_3), representada pelo anel 2-metil-1,4-naftoquinona, comum a todas as formas de vitamina K, pode funcionar como um cofator enzimático na prevenção de deficiência subclínica da vitamina (Chawla *e cols.*, 2007) e tem sido identificado como um metabólito da vitamina K formado durante a absorção. A MK-4 é produto da conversão tecidual obtida diretamente da filoquinona da dieta (Okano *e cols.*, 2008). As menaquinonas de 4 a 9 encontram-se em baixas concentrações em alimentos tais como carne de frango e certos tipos de queijos (Elder *e cols.*, 2006; Schurgers *e cols.*, 2000). A menaquinona-7 é encontrada em grandes quantidades em leguminosas, especificamente na soja fermentada (conhecida como natto), que é um alimento tradicional no Japão (Kamao *e cols.*, 2007).

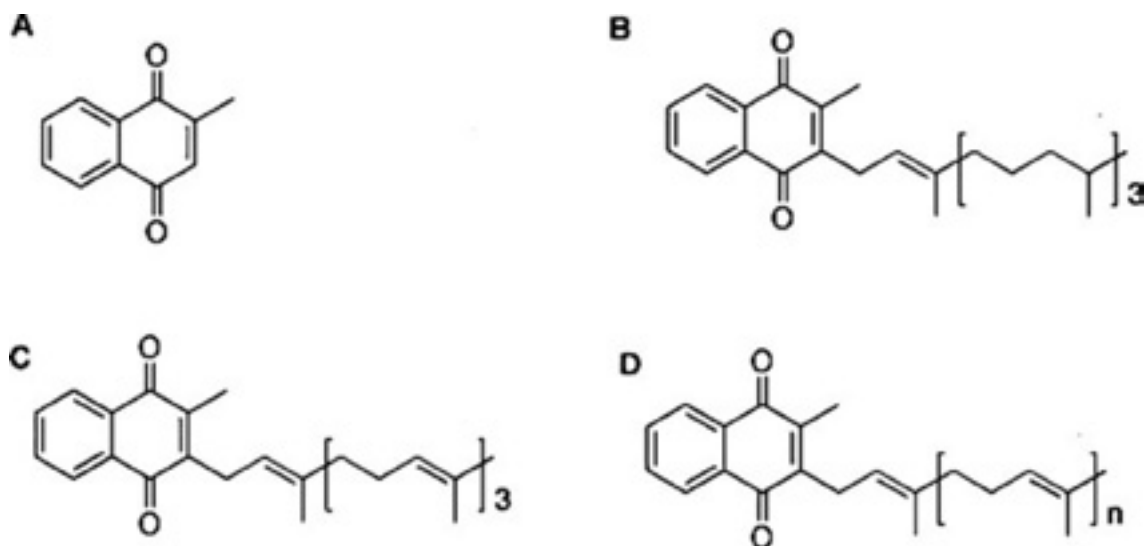


Figura 1 - Estrutura química das formas de vitamina K. (A) Menadiona (anteriormente designado por vitamina K_3). (B) Filoquinona (anteriormente referidas como vitamina K_1). (C) Menaquinone 4 (MK - 4). (D) Menaquinone n + 1 (MKn + 1) (anteriormente referidos coletivamente como a vitamina K_2).

3. ABSORÇÃO, TRANSPORTE E METABOLISMO

A filoquinona, principal forma de vitamina K na dieta, é absorvida no jejuno e íleo em um processo que depende do fluxo normal de bile e suco pancreático e é potencializada pela gordura da dieta (Shearer e cols., 1974). A filoquinona absorvida é secretada em vasos linfáticos como um componente de quilomícrons e entra na circulação sob esta forma. A filoquinona circulante está presente nas frações das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) ricos em triacilgliceróis e quilomícrons (Kohlmeier e cols., 1996; Lamon-Fava e cols., 1998). A dependência das concentrações plasmáticas de filoquinona (Kohlmeier e cols., 1995) sobre a distribuição das isoformas de lipoproteínas ApoE sugere que a vitamina entra no fígado por meio da endocitose de quilomícrons remanescentes. O fígado acumula rapidamente a filoquinona ingerida e contém a maior concentração do organismo. O músculo esquelético contém pouca filoquinona, mas concentrações significativas são encontradas no coração e em alguns outros tecidos (Davidson e cols., 1998; Thijssen e Driitij-Reijnders, 1994). A vitamina é rapidamente catabolizada no fígado e excretada principalmente na bile. Uma quantidade menor aparece na urina (Shearer e cols., 1974). A excreção dos produtos de degradação não tem sido caracterizada, mas sabe-se que ocorre via degradação oxidativa da cadeia lateral *phytyl* da filoquinona, seguida de conjugação com glucuronídeo. O *turnover* no fígado é rápido e as reservas hepáticas esgotam-se rapidamente quando a ingestão de vitamina K é limitada (Usui e cols., 1990).

A eficiência na absorção foi mensurada em 40%-80%, dependendo do veículo no qual a vitamina é administrada e da circulação enterohepática. Quando a filoquinona é administrada em seres humanos, oralmente, em doses variando do nível fisiológico ao farmacológico, a vitamina aparece no plasma dentro de 20 minutos, com pico em 2 horas; a seguir, declina exponencialmente a baixos valores, durante 48-72 horas, alcançando níveis de jejum de 1 a 2 nM (0,5–1,0 ng/mL) (Olson, 1999). Lamon-Fava e cols. (1998) também observaram que as lipoproteínas ricas em triacilgliceróis são as principais carreadoras de filoquinona, transportando 83,0% da filoquinona plasmática. A filoquinona plasmática está fortemente correlacionada com os triacilgliceróis do plasma (Tsuagawa e cols., 2006). Os valores de filoquinona sérica são mais altos naqueles indivíduos com hipertrigliceridemia. Ambos, triglicérides e filoquinona plasmática de jejum são mais elevados em indivíduos idosos em relação aos adultos jovens (Booth e cols., 2002). Quando a filoquinona plasmática é ajustada pelos triacilgliceróis, observa-se que os valores se tornam menores para os mais idosos, sugerindo menores reservas nesse grupo em particular.

O intestino humano contém uma grande quantidade de bactérias produzindo menaquinonas, mas a sua contribuição para a manutenção do estado nutricional da vitamina K tem sido difícil de avaliar (Suttie, 1995). Embora o conteúdo seja extremamente variável, o fígado humano contém cerca de 10 vezes mais vitamina K como uma mistura de menaquinonas do que como filoquinona (Thijssen e Driitij-Reijnders, 1996; Usui e cols., 1990). Evidências sobre a deficiência de vitamina K em seres humanos normais por restrição dietética da vitamina também sugerem que as menaquinonas não são utilizadas em quantidades suficientes para manter a máxima gamacarboxilação das proteínas dependentes de vitamina K. Uma menaquinona específica, a MK-4, parece ter um papel único ainda não identificado. A MK-4 pode ser formada a partir de menadiona (2-metil-1,4-naftoquinona), mas também é formada em tecidos animais a partir da filoquinona (Davidson e cols., 1998; Thijssen e Driitij-Reijnders, 1994). Ela está presente em concentrações muito mais elevadas do que a filoquinona nos tecidos, como pâncreas, glândulas salivares, cérebro e esterno, e sua concentração nesses tecidos é, em certa medida, dependente da ingestão de filoquinona. Enquanto todas as formas de vitamina K inicialmente parecem estar associadas aos triglicérides, as menaquinonas de cadeias longas, MK7 e MK9, estão também associadas a LDL. Tem sido relatado que a MK-4 é encontrada nos triglicérides, LDL e HDL. Esses dados sugerem que as menaquinonas têm diferentes vias de transporte e distribuição o que implica o transporte extra-hepático para tecidos como o osso (Booth e Rajabi, 2008).

Alguns fatores podem interferir no estado nutricional relacionado à vitamina K, como doenças que afetam a absorção gastrointestinal, incluindo atresia biliar, fibrose cística, doença celíaca e síndrome do intestino curto (Savage, Lindenbaum, 1983), a ingestão insuficiente das fontes dessa vitamina, o uso de anticoagulantes cumarínicos, a nutrição parenteral total (NPT) e a ingestão de megadoses de vitaminas A e E.

Gijsbers e cols. (1996) observaram que a biodisponibilidade da vitamina K é menor do que se imagina e depende da forma pela qual a vitamina é consumida. Em seu estudo, observaram que a filoquinona é prontamente absorvida a partir de um concentrado farmacêutico de vitamina K (Kanakion), atingindo o pico sanguíneo em 4 horas. Para a filoquinona do alimento, o pico é atingido mais lentamente, indicando que a absorção da vitamina nos vegetais é um processo mais

demorado, influenciado por fatores digestivos. Ocorre, ainda, variação interindividual com respeito às quantidades de vitamina K que podem ser extraídas dos vários alimentos, podendo a secreção de bile ter um papel importante nessas diferenças. O autor observou, no mesmo estudo, que a biodisponibilidade de 1mg de filoquinona, no espinafre, em seres humanos, foi de apenas 4%, quando comparado à filoquinona pura (Kanakion). Com adição de gordura (manteiga) ao espinafre, houve aumento de absorção para 13%. O efeito da gordura dá-se provavelmente pela estimulação da secreção de bile, que se sabe ser importante para absorção de compostos hidrofóbicos (Shearer e cols., 1974). A filoquinona está fortemente ligada às membranas de cloroplastos de plantas e, portanto, é menos biodisponível do que aquela proveniente de óleos vegetais ou de suplementos dietéticos (Booth e Suttie, 1998).

3.1 Ciclo da vitamina K

Para que ocorra a gamacarboxilação do ácido glutâmico (Glu), possibilitando a atividade biológica das proteínas dependentes de vitamina K, esta é reduzida à hidroquinona e é oxidada pela ação da enzima carboxilase, dando origem à forma 2,3-epoxi (Kohlmeier e cols., 1996). Esse metabólito é convertido novamente à sua forma ativa pela ação da vitamina K epóxido redutase, completando o ciclo da vitamina K. A ação da epóxiredutase é inibida por cumarínicos como a varfarina, diminuindo a quantidade de hidroquinona disponível, limitando o processo de carboxilação (Suttie, 1992) (Figura 2).

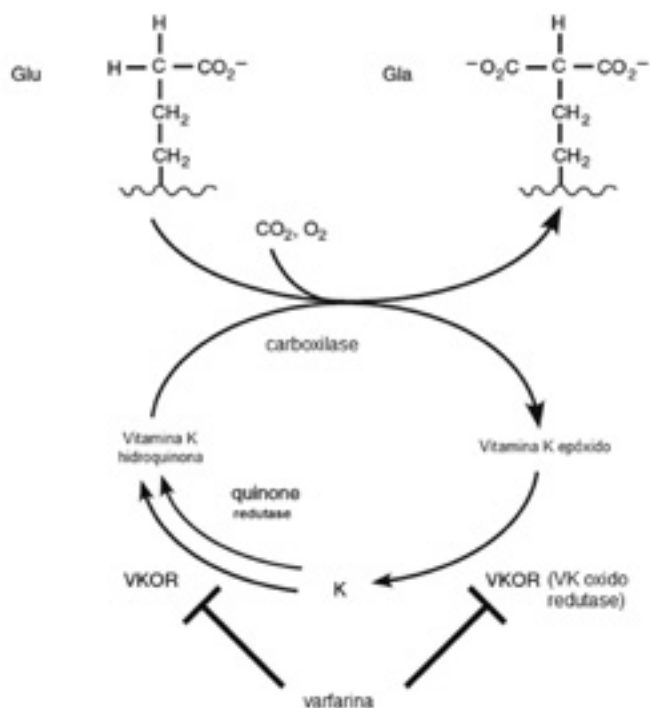


Figura 2 - representação esquemática do ciclo de vitamina K e local de atuação da varfarina. Modificado de Berkner & Runge, 2004

Em essência, o ciclo de vitamina K pode ser considerado uma via de recuperação da vitamina, presente em quantidades nanomolares no fígado e em outros tecidos (Olson, 1999). Aproximadamente 40mmol de Gla são excretados diariamente (Ferland e cols., 1993) e quantidades equimolares de vitamina K são oxidados. Os requerimentos diários, em contraste, não são maiores do que 0,2µmol; é razoável assumir, portanto, que, em média, uma molécula de vitamina K é reciclada várias centenas de vezes (Kohlmeier e cols., 1996). O resultado líquido do ciclo é a conversão da epóxido de vitamina K em hidroquinona, que se torna disponível para novos processos de carboxilação (Olson, 1999).

3.2 Determinantes genéticos

Sabe-se que há forte influência do polimorfismo genético da apolipoproteína E (ApoE) nas concentrações plasmáticas de jejum da filoquinona (Kohlmeier e cols., 1995; Shearer, 1995). A influência é maior naqueles indivíduos com a variante ApoE2, intermediária no caso da ApoE3, e menor com a variante ApoE4. Este fato está associado ao ritmo de clareamento hepático dos quilomícrons remanescentes da circulação, que é menor para ApoE2, mais rápido no caso da ApoE3 e mais intenso, ainda, para ApoE4 (Shearer, 1995); o ritmo de clareamento variado deve-se ao fato de que as diferentes apolipoproteínas apresentam diferentes afinidades pelos receptores (Vermeer e cols., 1996). Desta maneira, pacientes com genótipo ApoE2 apresentam um clareamento hepático reduzido de quilomícrons e, portanto, nível mais alto de filoquinona. Evidências diretas de que a ApoE ligante tem um papel importante na captação de vitamina K em osteoblastos foram mostradas por Newman e colaboradores (2002). Pilkey e cols., 2007 num estudo com pacientes em hemodiálise (HD) em que mostraram a relação entre determinantes genéticos de ApoE e vitamina K. Pacientes em HD, que apresentavam o genótipo ApoE4, tiveram significativamente maiores concentrações de osteocalcina pouco carboxilada (ucOC). Isso pode ocorrer devido ao curto tempo em que a filoquinona permanece em circulação nestes indivíduos. Ainda há controvérsia em torno do papel da genética ApoE no fornecimento periférico da vitamina K, necessitando assim de estudos adicionais.

4. FUNÇÕES

A vitamina K é um cofator para a enzima, gama glutamil carboxilase (GGCX), responsável pela formação de resíduos do ácido gama carboxiglutâmico (Gla) a partir de resíduos de ácido glutâmico (Glu) (Figura 3). Esses resíduos específicos de ácido glutâmico tricarboxílico servem como pontos de união aos íons cálcio necessários para transformar os fatores dependentes de vitamina K, uma classe de proteínas referidas como as dependentes de vitamina K (PDVK) em seus estados enzimaticamente ativos. Além dos fatores de coagulação, as PDVK ocorrem em numerosos tecidos extra-hepáticos, incluindo a osteocalcina que corresponde a 15%-20% da proteína não colagenosa do osso.

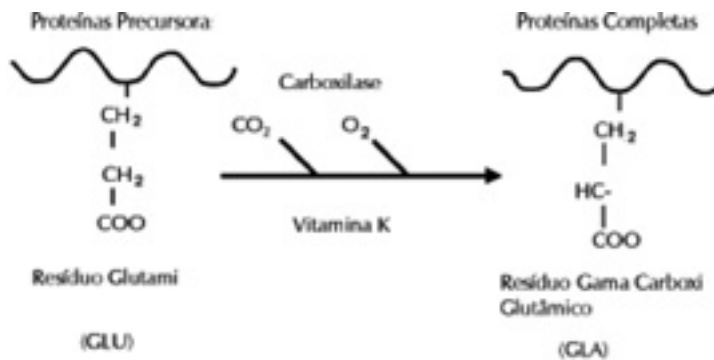


Figura 3 - Reação de carboxilação dependente de vitamina K

Fonte: Modificado de Shearer (1995).

4.1 Coagulação

A iniciação do processo de coagulação depende da exposição do sangue a componentes que, normalmente, não estão presentes no interior dos vasos, em decorrência de lesões estruturais (injúria vascular) ou alterações bioquímicas (liberação de citocinas). Qualquer que seja o evento desencadeante, a iniciação da coagulação do sangue faz-se mediante expressão do seu componente crítico, o fator tecidual (FT), e sua exposição ao espaço intravascular. O FT é uma glicoproteína de membrana que funciona como receptor para o fator VII da coagulação. A formação do coágulo de fibrina envolve complexas interações entre proteases plasmáticas e seus cofatores, que culminam na gênese da enzima trombina, que, por proteólise, converte o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel.

A reação de carboxilação, realizada por meio da vitamina K, capacita as proteínas de coagulação a ligarem-se ao cálcio, permitindo assim a interação com os fosfolipídios das membranas de plaquetas e células endoteliais, o que, por sua vez, possibilita o processo de coagulação sanguínea normal. Existem sete proteínas (fatores II, VII, IX, e X e proteínas C, S e Z) envolvidas no processo de coagulação do sangue que requerem ativação pela vitamina K. No início dos anos 90, foi isolada e caracterizada a enzima hepática, carboxilase, envolvida na ativação dessas proteínas (Suttie, 1996). O mecanismo de ação foi mais claramente delineado para a protrombina. Os resíduos do ácido gama carboxiglutâmico (Gla) permitem que a protrombina ligue cálcio e o complexo protrombina-cálcio liga-se a fosfolipídios de superfície carregados negativamente das plaquetas e das células endoteliais no local da lesão, em que a conversão proteolítica de protrombina em trombina ocorre. Atualmente aceitam-se que mecanismos hemostáticos, fisiologicamente relevantes, estejam associados a três complexos enzimáticos pró-coagulantes, os quais envolvem serinoproteases dependentes de vitamina K (fatores II, VII, IX e X) associadas a cofatores (V e VIII), todos localizados em uma superfície de membrana contendo fosfolipídeos (Jenny & Mann, 1998).

4.2 Osso

Há mais de uma década, alguns estudos descreviam o papel biológico da vitamina K na prevenção das fraturas osteoporóticas. A vitamina K atua como cofactor da enzima para diversas proteínas presentes no osso, especialmente a osteocalcina (OC) (Vermeer e cols., 1995). Estes autores concluíram que a suplementação com vitamina K pode reduzir a taxa de perda óssea em mulheres pós-menopausa. Nos dias atuais, essa questão permanece em debate em revisões recentes (Shea, Booth, 2008; Iwamoto e cols., 2006; Cashman, O'Connor, 2008). Conclusões divergentes surgem a respeito da eficácia da suplementação de vitamina K na redução da perda óssea relativa à idade. A OC é uma PDVK produzida pelos osteoblastos durante a formação óssea e é a principal proteína no osso não colágena. Embora o exato papel da OC não seja claro, é provável que funcione como um regulador da maturação óssea mineral (Boskey e cols., 1998; Ducy e cols., 1996). Processos de transcrição e tradução da OC são regulados pela 1,25-dihidroxitetrahidroxi-vitamina D₂ (Arbour e cols., 1995) e a sua capacidade de vincular o cálcio é dependente da gamacarboxilação de resíduos de ácido glutâmico (Glu) (Cairns & Price, 1994; Nakao e cols., 1994). A gamacarboxilação da OC é o principal mecanismo no qual a vitamina K correlaciona-se com a proteção ao osso.

Foram sugeridos outros mecanismos alternativos pelos quais a vitamina K reduziria a perda óssea. Os estudos *in vitro* indicam que a MK-4 pode aumentar a mineralização óssea e diminuir a reabsorção óssea mais eficazmente do que filloquinona (Hara e cols., K, 1995; Kameda e cols., 1996; Koshihara e cols., 1996). A MK-4 difere estruturalmente da filloquinona na configuração da sua cadeia lateral, mas apresentam o mesmo anel naftoquinona que é o sítio ativo para a reação de gamacarboxilação. Isso sugere que a MK-4 pode influenciar a renovação óssea por meio de um mecanismo diferente da reação de gama-carboxilação (Hara e cols., 1995). A vitamina K pode modular algumas citocinas envolvidas na remodelação óssea, tais como osteoprotegerina e a interleucina-6 (Shea e cols., 2008; Katsuyama e cols., 2005; Reddi e cols., 1995) que pode ser um mecanismo adicional pelo qual vitamina K influencia o *turnover* ósseo. Ocorrem especulações ainda sobre um receptor específico para MK-4 (Shearer, 2008). Um estado nutricional inadequado de vitamina K foi associado a altas concentrações de citocinas envolvidas na remodelação óssea, entretanto a suplementação com vitamina K não conferia diminuição das concentrações dessas citocinas (Shea, e cols., 2008).

Ainda com relação às menaquinonas, no estudo japonês de osteoporose, de base populacional, de que participaram 944 mulheres (de 20-79 anos) no período pós-menopausa, foi observado que estas tinham ingestão significativamente maior de natto, portanto maior ingestão de MK-7 do que mulheres pré-menopausa (Ikeda e cols., 2006). Entre as mulheres pós-menopausa com maior ingestão de natto, houve menor perda de densidade mineral óssea no fêmur.

A primeira metanálise para avaliar se a suplementação oral de vitamina K pode reduzir a perda óssea e prevenir fraturas foi recentemente publicada (Cockayne e cols., 2006). Com base em uma análise de 13 ensaios randomizados controlados com dados sobre a perda óssea, os autores concluíram que a suplementação com MK-4 e filloquinona pode reduzir a perda óssea porque todos, exceto um estudo, relataram benefícios na densidade mineral óssea em resposta à suplementação com vitamina K. A melhor dose e a melhor forma de vitamina K para este efeito protetor contra o risco de fratura são ainda desconhecidas. Todos os estudos foram limitados ao Japão, o que pode

representar uma única dieta, fatores genéticos ou ambientais que favoreçam os efeitos positivos da suplementação com MK-4. Com estas limitações, os autores apropriadamente concluíram que, embora a dieta rica em vitamina K deva ser incentivada para as pessoas em risco de fraturas, que são principalmente os idosos, as evidências para justificar a suplementação com vitamina K nessa faixa etária precisam ser estabelecidas por novos ensaios clínicos.

Em um estudo americano, a suplementação dietética com vitamina K₁, vitamina D₃ e cálcio ou a sua combinação foi analisada em mulheres idosas saudáveis durante dois anos, num ensaio duplo cego, controlado e randomizado. A suplementação combinada foi associada a um aumento modesto, mas significativo na densidade mineral óssea radiodistal, mas não em outros ossos (Bolton-Smith, 2007).

Embora ainda se debata sobre o mecanismo real subjacente ao suposto papel da vitamina K na prevenção da perda óssea, a ingestão de filoquinona está associada a um menor risco de fraturas de quadril na maioria dos estudos. No entanto, as associações entre a ingestão de filoquinona e densidade mineral óssea são menos consistentes. As associações entre as medidas bioquímicas relacionadas ao estado nutricional de vitamina K e a saúde óssea são equívocas. Em estudos transversais e prospectivos, concentrações elevadas de ucOC, que ocorrem quando há inadequado estado nutricional relacionado à vitamina K, mostra-se um marcador de risco aumentado para fraturas de quadril em idosos. Contudo, quando vários índices para avaliação do estado nutricional relacionado à vitamina K são utilizados, muitas vezes surgem resultados conflitantes. Por exemplo, as concentrações plasmáticas de filoquinona foram inversamente associadas com incidência de fratura vertebral em mulheres japonesas (de 30 a 88 anos), enquanto a porcentagem de ucOC, concentrações de MK-4, e MK-7 não foram (Tsugawa e cols., 2008). Por isso, parece prematuro usar uma única medida de avaliação do estado nutricional relacionada à vitamina K como um marcador bioquímico para diagnóstico da osteoporose como proposto por alguns (Heiss e cols., 2008).

4.3 Vitamina K na patogênese da aterosclerose e calcificação vascular

O papel da vitamina K na aterosclerose foi levantado quando proteínas que contêm resíduos de Gla foram isoladas a partir de placas ateroscleróticas endurecidas (Gijbers e cols., 1990). Estas foram posteriormente identificadas como as proteínas osteocalcina e matriz Gla (Ferland, 1998). Em um estudo envolvendo 113 mulheres pós-menopáusicas, consumos mais baixos de vitamina K e níveis elevados de ucOC foram associados à presença de calcificação aterosclerótica na aorta abdominal (Jie e cols., 1995). Evidências atuais apontam para a implicação da vitamina K na patogênese da calcificação vascular que é comumente observada no envelhecimento e em pacientes com diabetes e doença renal crônica (DRC) (Krueger e cols., 2009; Giachelly CM e cols., 2005) e que pode levar a eventos trombóticos letais (Taylor e cols., 2000).

A vitamina K e as PDVK desempenham papel crucial na fisiologia da mineralização e na prevenção da calcificação ectópica. Duas dessas proteínas são: a osteocalcina (OC- que regula a mineralização óssea) e a Gla da matriz (MGP, inibidor local de calcificação na parede do vaso). A deficiência de vitamina K prejudica a função fisiológica da OC e da MGP e, portanto,

contribui para a desmineralização óssea e calcificação vascular. Diversas pesquisas têm mostrado que os mecanismos celulares e moleculares que levam à calcificação arterial são semelhantes aos mecanismos subjacentes da formação óssea (Wallin e cols., 2004). Em estudos que realizam a supressão do gene para MGP (Luo e cols., 1997) e a menor utilização da vitamina K para funcionar como um cofator na produção de proteínas contendo Gla na parede do vaso (Wallin e Hutson, 2004) observa-se enorme calcificação do sistema arterial em roedores e levaram a trombose e morte, sugerindo assim, pela primeira vez, que a vitamina K é um importante fator na prevenção da calcificação arterial (Wallin e cols., 2008). O conhecimento sobre o papel da MGP na prevenção da calcificação ectópica tem sido consolidado e ampliado. A transformação das células musculares lisas na parede do vaso em células *osteoblasto-like* (capazes de expressar proteínas que regulam a mineralização) é conhecida por preceder a calcificação arterial. A MGP foi identificada como um inibidor deste processo por meio da ligação com o BMP-2, um conhecido fator de crescimento que aciona essa transformação (Booth, 2009). A forma subcarboxilada da MGP (ucMGP) pode ser usada como um biomarcador para identificação daqueles em risco de desenvolver calcificação vascular (Cranenburg e cols., 2008).

Diferentes grupos de investigação confirmam que a forma nutricional essencial de vitamina K, a vitamina K₁, derivada de plantas é, em diferentes graus, convertida para MK4 em vários tecidos extra-hepáticos (Thijssen e Driitij-Reijnders, 1994; Davidson e cols., 1998; Spronk e cols., 2003). No cérebro, a conversão é quase 100% (Carrie e cols., 2004). Spronk e cols. (2003) demonstraram uma significativa conversão na parede aórtica. E estudos dos mesmos autores mostraram que a MK4, e não a vitamina K₁ poderia evitar a calcificação arterial em ratos quando administrada em combinação com a varfarina.

5. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL RELACIONADA À VITAMINA K

5.1 Medidas bioquímicas

5.1.1 Filoquinona sérica

As concentrações plasmáticas de filoquinona refletem a ingestão dietética recente da vitamina K (24 horas) e apresenta grande variabilidade inter e intra- individual em relação a outras vitaminas lipossolúveis (Booth e cols., 1997). Os níveis de filoquinona variam entre 0,4 e 2,4 nmol/L (Sadowski, 1989). Pilkey e cols. (2007) relataram estado nutricional inadequado, relacionado à vitamina K, indicando valores subótimos de filoquinona (< 0.4 nmol/L.) em 29% dos pacientes em hemodiálise. Dore (2001) em pacientes anticoagulados com doença vascular encontrou valores das concentrações plasmáticas de filoquinona em 2,21 nmol/L, (tendo variado de 0nmol/L a 17,89 nmol/L).

5.1.2 Tempos de coagulação

O tempo de protrombina (PT), também expresso pela Razão Normalizada Internacional (RNI), e o tempo de tromboplastina ativada são testes de coagulação rotineiros que podem refletir deficiência de vitamina K embora não sejam sensíveis, pois podem também estar alterados quando há doença hepática ou doenças hematológicas ou outras condições crônicas. O TP torna-se maior apenas quando as concentrações de PT já caíram 50% do normal, demonstrando a baixa sensibilidade para detectar deficiência de vitamina K (Suttie, 1992).

5.1.3 Proteínas pouco carboxiladas dependentes de vitamina K

A mensuração dessas proteínas é considerada um indicador mais sensível da deficiência de vitamina K. A protrombina descarboxilada, também conhecida como PIVKA-II (proteína induzida pela ausência ou antagonismo da vitamina K fator II), apresenta vantagens, pois detecta anormalidades na protrombina antes mesmo do prolongamento do tempo de protrombina. Crianças com deficiência de vitamina K apresentam elevadas concentrações de PIVKA-II, entretanto esta não é um preditor de hemorragia. A PIVKA-II também se eleva em resposta a baixas doses de varfarina (1mg) (Camilo e cols., 1998) e a restrição dietética de vitamina K. A capacidade de a OC em ligar-se com o cálcio depende da gamacarboxilação dos três resíduos de glutamato de sua estrutura, sendo que a inadequada carboxilação dessa proteína leva à menor capacidade de ligação do mineral ao osso. A proporção de osteocalcina sérica pouco carboxilada (expressa como %ucOC) é usada como marcador sensível do estado nutricional de vitamina K. Alta proporção de ucOC é indicativo de um inadequado estado nutricional relacionado à vitamina K. Estudos recentes sugerem que os determinantes da concentração da %ucOC diferem daquela da filoquinona sérica (Shea e cols., 2007), sugerindo que o uso de apenas um indicador para determinação do estado nutricional relacionado a vitamina K pode ser limitado. Pilkey e cols. (2007) relataram concentrações elevadas de ucOC% em 93% dos pacientes sob hemodiálise. É necessária a padronização da metodologia para mensuração da ucOC, pois os valores medidos são muito distintos nos imunoenaios.

5.1.4 Excreção urinária de Gla

O Gla é normalmente excretado na urina, por adultos, em taxa de 40 μ mol por dia. Essa substância é liberada durante o catabolismo das proteínas dependentes de vitamina K e aparece na urina sem alterações (Olson, 1999). Na vigência de deficiência vitamínica, as proteínas dependentes de vitamina K são sintetizadas com um número reduzido de resíduos de Gla, o que condiciona menor excreção urinária de Gla nesse período. A excreção de Gla, portanto, pode ser medida como um índice do catabolismo dessas proteínas. Em estudos metabólicos, a excreção de Gla diminui ou aumenta conforme a restrição ou suplementação da vitamina K (Booth e cols., 1999). Novos metabólitos da filoquinona e menaquinonas estão sendo dosados e parecem refletir a ingestão dietética; poderão ser considerados novos marcadores do estado nutricional relacionado à vitamina K (Harrington e cols., 2007).

5.2 Ingestão de vitamina K

O tipo de inquérito dietético utilizado para avaliação da dieta e a fonte de dados da composição química dos alimentos (tabela de composição) pode resultar em erros na quantificação da ingestão da vitamina K que contribuem para a grande variação inter e intraindividual na ingestão da vitamina (Booth, 2007). Embora no passado a ingestão dietética tenha sido considerada a maior determinante do estado nutricional da vitamina K (Booth e Suttie, 1998), hoje os fatores bioquímicos são preferidos em função de que retratam melhor os determinantes dietéticos e não dietéticos que possam influenciar o estado nutricional da vitamina K.

6. RECOMENDAÇÕES

Os requerimentos de vitamina K para a carboxilação de proteínas extra-hepáticas parecem ser maiores do que para os fatores de coagulação no fígado. A partir de dados representativos sobre o consumo dietético de indivíduos saudáveis (NHANES III - National Health and Nutrition Examination Survey /1988–1994), foram estimados valores de ingestão adequada (AI) em 120 e 90 µg/dia para homens e mulheres, respectivamente, na idade adulta. Não há evidências de efeitos adversos consequentes ao consumo de altas doses de vitamina K, seja a partir de alimentos, seja a partir de suplementos, motivo pelo qual não há valor de nível de ingestão máximo tolerável (UL) definido (National Academy of Sciences, 2001). Especula-se que a AI pode não ser suficiente para a realização completa da carboxilação de todas as PDVKs (Booth e cols., 2003; Binkley e cols., 2008). No entanto, a compreensão ainda limitada das implicações das mudanças fisiológicas dos biomarcadores da vitamina K impede a determinação mais precisa de recomendações alimentares neste momento. Até que efeitos benéficos sobre a massa óssea sejam bem estabelecidos, a suplementação rotineira de filoquinona é injustificada.

Tabela 1- Ingestão recomendada de vitamina K.

Idade	Mulheres (µg vit. Kg/dia)	Homens (µg vit. Kg/dia)
0 - 6 meses	2,0	
7 -12 meses	2,5	
1 - 3 anos	30	
4 - 8 anos	55	
9 - 13 anos	60	60
14 - 18 anos	75	75
19 - 30 anos	90	120
31 - 50 anos	90	120
50 - 70 anos	90	120
> 70 anos	90	120
Gestação: ≤ 18 anos		---
19 - 30 anos	90	---
31 - 50 anos	90	---
Lactação: ≤ 18 anos	75	---
19 - 30 anos	90	---

7. FONTES

A filoquinona é amplamente distribuída em óleos vegetais e hortaliças. Vegetais de folhas verdes contêm o maior teor de filoquinona e contribuem com 40%-50% da ingestão total da vitamina (Fenton e cols., 1997). As menaquinonas existem, preferencialmente, em carnes (MK -4), ovos (MK-4), requeijão (MK-7), queijo (MK-7) e soja fermentada (MK-7). A forma predominante na dieta e no plasma de pessoas nos Estados Unidos, na Europa, e em outras partes do mundo é a filoquinona (K_1) (Booth & Suttie, 1998). No entanto, outra fonte de vitamina K importante da dieta para o japonês, especialmente aqueles que vivem na região leste do Japão, é a MK-7, que é essencialmente derivada de soja fermentada por *Bacillus natto* (referidos como natto). A distribuição de filoquinona nas plantas não é uniforme; maiores concentrações da vitamina são encontradas nas folhas externas quando comparadas às folhas mais internas. A casca das frutas e dos vegetais parece ter maiores concentrações da vitamina do que a polpa. Fatores como a estação do ano, o clima, local geográfico e a fertilização do solo afetam as concentrações de vitamina K_1 nos alimentos (Booth e cols., 1993). Entre os alimentos de origem animal, destaca-se o fígado com quantidades mais elevadas de vitamina K, provavelmente por ser o local de seu armazenamento. Raízes, bulbos, tubérculos, cereais são fontes pobres em filoquinona (Booth & Suttie, 1998). As frutas cítricas também contêm baixos teores, tendo como exceção o kiwi, abacate, a ameixa seca, o figo, a amora silvestre, os blueberries e as uvas, que contêm de 15,6 $\mu\text{g K}_1/100\text{ g}$ a 59,5 $\mu\text{gK}_1/100\text{ g}$. Custódio das Dores e cols., (2007) destacaram o feijão como um importante alimento na dieta brasileira, contribuindo significativamente para suprir as necessidades de vitamina K.

Outra fonte importante de filoquinona é representada pelos óleos e pelas gorduras. As manteigas contêm aproximadamente 10 μg por 100 gramas, enquanto há grande variação nos óleos vegetais, sendo que os mais ricos são os óleos de soja e oliva (Booth & Suttie, 1998). Ferland & Sadowski (1992) mostraram que a vitamina K_1 contida nos óleos vegetais é estável ao calor e ao processamento, mas é rapidamente destruída pela luz fluorescente e natural. O óleo de canola perde 87% da vitamina após dois dias de exposição à luz do dia. Esses autores sugerem que a estocagem desses óleos, em embalagens opacas, preserva a vitamina, enquanto embalagens transparentes permitem que a iluminação ambiente reduza seu conteúdo (Ferland & Sadowski, 1992). Langenberg e cols. (1986), usando o método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), observaram que nem o cozimento, nem irradiações gama afetam o conteúdo de filoquinona de vegetais. Verificaram também que o conteúdo de filoquinona dos alimentos comercialmente disponíveis na forma de preparações vegetais secas e congeladas não difere daqueles de vegetais frescos. Óleos vegetais hidrogenados, ricos em filoquinona, são amplamente utilizados na indústria por suas características físicas e estabilidade oxidativa. Durante a hidrogenação, há conversão da filoquinona a 2-3 dihidrofiloquinona (dK) (Davidson e cols., 1996). Alimentos preparados com alto conteúdo de gordura hidrogenada contêm 30-60 $\mu\text{g dK}/100\text{ g}$ (Booth e cols., 1996). A importância fisiológica da dK depende de sua atividade biológica, que ainda não é conhecida; portanto, a influência da ingestão de alimentos com elevadas concentrações de óleos hidrogenados, no estado nutricional relacionado à vitamina K, não é conhecida até que novos estudos sejam desenvolvidos (Booth & Suttie, 1998).

8. DEFICIÊNCIA E TOXICIDADE

Clinicamente, a deficiência primária de vitamina K é extremamente rara na população em geral, sendo observada nos casos de indivíduos com má-absorção ou naqueles tratados com drogas que afetam o metabolismo da vitamina K (National Academy of Sciences, 2001).

Deficiência subclínica: é geralmente aceito que a ingestão diária de 1 µg/Kg de peso corporal é necessária para garantir a carboxilação dos vários fatores de coagulação. Porém, a definição de deficiência de vitamina K depende fortemente do marcador a ser utilizado na avaliação. Vermeer & Hamulyák (1991) consideram o estado de deficiência como aquele em que pelo menos uma proteína-Gla se encontra descarboxilada, podendo ser revertida pela administração extra de vitamina K. A partir daí e considerando que a carboxilação completa das proteínas-Gla ósseas requer maiores quantidades de vitamina K, parte substancial da população pode ser considerada bioquimicamente deficiente em vitamina K.

Diversos fatores protegem os adultos da deficiência de vitamina K, como: a distribuição ampla de vitamina K nos alimentos, o ciclo endógeno da vitamina e a própria flora intestinal. As principais manifestações de deficiência são: hemorragia, osteoporose e doença hemorrágica do recém-nato. As possíveis causas de deficiência incluem: inadequação dietética; medicamentos; nutrição parenteral total (NPT); alterações da absorção intestinal e megadoses de vitaminas A e E.

9. CONSUMO NO BRASIL

Como já descrito anteriormente, as mais recentes recomendações preconizadas de vitamina K (AI's – Adequate intakes) correspondem a 120 µg/dia para homens e 90 µg/dia para mulheres. Dores (2001) observou valores da ingestão de vitamina K em grupo de pacientes com doenças vasculares no Brasil. A ingestão recente foi de 76 µg/dia, variando de 2,2µg/dia a 472µg/dia, e a ingestão habitual foi de 120,4µg/dia, variando de 7,4µg/dia a 829,9µg/dia. Comparando as recomendações preconizadas, verificou-se que a mediana dos valores de ingestão recente de vitamina K (76µg) encontrou-se abaixo do preconizado, o que não ocorreu na ingestão habitual (120µg). Individualmente foi observado que 76 pacientes (66%) apresentaram ingestão de 24 horas abaixo do preconizado, para homens e mulheres, caindo para 46 pacientes (40%), quando analisada a ingestão habitual.

10. INTERAÇÃO DA VITAMINA K COM ANTICOAGULANTES ORAIS

Os anticoagulantes orais ou antagonistas da vitamina K (AVK) foram descobertos quase ao mesmo tempo que a vitamina K, na década de 30. A eficácia clínica dos anticoagulantes orais foi

estabelecida em uma variedade de condições médicas. São drogas eficazes na prevenção primária e secundária de fenômenos tromboembólicos vasculares, na prevenção de embolia sistêmica em pacientes com próteses valvulares cardíacas ou fibrilação atrial e do infarto agudo do miocárdio (Hirsh e cols., 2001). A varfarina sódica é a 13.^a droga mais prescrita nos Estados Unidos e tem sido utilizada com sucesso, como medicamento, no controle da doença tromboembólica por quase seis décadas (Owen Jr. & Bowie, 1996). Em razão do acelerado envelhecimento populacional global, o uso da varfarina tende a aumentar ainda mais (Booth & Centurelli, 1999), uma vez que o risco de doença tromboembólica venosa, arterial e cardíaca aumenta com a idade (Lowe & Stott, 1996). A resposta à administração de drogas antivitaminas K é variável entre indivíduos e, por esse motivo, torna-se necessária a monitorização laboratorial do efeito anticoagulante da droga, assim como o ajuste de sua dosagem (Lourenço e cols., 1997). A monitoração do tratamento anticoagulante é realizada pela medida do tempo de protrombina (TP) expresso pela Razão Normatizada Internacional (RNI - escala universal de controle da anticoagulação), demonstrando a eficácia do tratamento anticoagulante. O manejo da ação da varfarina, baseado na RNI, é de difícil controle devido às frequentes variações nos níveis de anticoagulação, causadas por fatores intrínsecos como a carga genética relacionada ao metabolismo da droga, idade e capacidade de absorção da vitamina K e de fatores extrínsecos como a dieta, interação medicamentosa, estilo de vida e presença de comorbidades (Triplett, 1998; Tondato, 2004). Embora oscilações da RNI sejam algumas vezes atribuídas a variações da ingestão dietética de vitamina K, as evidências práticas são inconclusivas. Existem poucos estudos disponíveis sobre a influência da dieta no sentido de provocar instabilidade na anticoagulação; além disso, a quantidade habitualmente ingerida de vitamina K que pode induzir resistência à varfarina não é conhecida (Booth & Centurelli, 1999). No Brasil poucos estudos dedicam-se a esse tópico. Dores (2001) constatou que a vitamina K afetou a resposta anticoagulante oral em cerca de 9,5% a 26% dos pacientes, quando analisada a ingestão recente da vitamina e em 18% dos pacientes, quando avaliada a ingestão habitual, num grupo de 115 pacientes sob anticoagulação oral. Nesse estudo observou-se tanto elevada ingestão de vitamina K associada à insuficiente anticoagulação, quanto baixa ingestão associada à excessiva anticoagulação. Quanto à concentração plasmática de filoquinona e aos resultados relacionados à resposta anticoagulante oral, não foi verificada tal associação, entretanto após a correção das concentrações de filoquinona plasmática pelos triglicérides do soro, observou-se associação com dados relacionados à anticoagulação oral.

11. EVIDÊNCIAS RECENTES

Dieta e estilo de vida desempenham um importante papel no progresso da resistência à insulina, uma desordem metabólica caracterizada pela diminuição da sensibilidade hepática e periférica dos tecidos à insulina (Reaven, 2005). No que diz respeito aos micronutrientes, um potencial papel protetor da vitamina K contra a resistência à insulina tem sido proposto (Sakamoto e cols., 1999a; Sakamoto e cols., 1999b; Sakamoto e cols., 2000; Yoshida e cols., 2008a; Yoshida e cols., 2008b). Ratos alimentados com uma dieta baixa em filoquinona tiveram glicose mais

elevada e uma resposta insulínica atrasada em após a infusão de glicose, comparados com ratos alimentados com dieta elevada em filoquinona (Sakamoto e cols., 1999b). Achados semelhantes foram relatados em um pequeno estudo metabólico em homens jovens (Sakamoto e cols., 1999a). Mais recentemente, foi relatado que a maior ingestão filoquinona teve um efeito benéfico sobre resistência à insulina (Yoshida e cols., 2008a). Como as grandes fontes de filoquinona na dieta são vegetais verdes folhosos, maior ingestão de filoquinona é geralmente associada a estilo de vida saudável e bons hábitos alimentares (Erkkila e cols., 2008), o que pode contribuir para a redução da resistência à insulina. No entanto, a suplementação com 500 µg/dia de filoquinona durante três anos resultaram em menor progressão da resistência insulínica entre os homens mais velhos, como indicado pelo método HOMA-IR em comparação com um grupo-controle (Yoshida e cols., 2008b). Nas mulheres não houve esse efeito benéfico da suplementação com filoquinona. Os mecanismos subjacentes a esse possível papel da vitamina K na resistência à insulina podem dizer respeito à carboxilação de OC e/ou inflamação. Duas formas da vitamina K, a filoquinona e MK-4, são encontradas em pâncreas e fígado de humanos (Thijssen & Drittij-Reijnders, 1996) e ambas as formas agem como um cofator para a carboxilação da PDVK. Destas, a protrombina e a proteína S estão presentes no fígado e pâncreas e estão envolvidas na coagulação (Stenberg e cols., 2001). Mais recentemente, tem sido sugerido que a OC pode funcionar como um hormônio na regulação do metabolismo energético. Em uma série de estudos *in vitro* e com animais, foi observada a influência da OC na função de células- β , na sensibilidade insulínica, na produção de adiponectina, no gasto energético e na adiposidade (Lee e cols., 2007; Ferron e cols., 2008). A OC regula a sensibilidade insulínica por meio de um efeito sobre a adiponectina, e não por efeito direto sobre a insulina (Lee e cols., 2007). Na circulação, a OC é detectável em ambas as formas carboxilada e descarboxilada, contudo foi proposto que a forma descarboxilada (ucOC) pode atuar sozinha na regulação da homeostase da glicose e no metabolismo energético (Lee e cols., 2007; Ferron e cols., 2008), diferentemente do papel da OC no osso, em que a forma carboxilada de OC é que confere funcionalidade para a proteína. Destaca-se a necessidade de maiores investigações nesse campo.

Alternativamente, a vitamina K pode influenciar a homeostase da glicose por meio de mecanismos diferentes do seu papel clássico como um cofator enzimático. A inflamação tem sido implicada no desenvolvimento de resistência à insulina (Tilg e cols., 2008), e associações entre OC e inflamação também foram relatadas (Schett e cols., 2006). Os estudos *in vitro* demonstraram que a vitamina K reduz citocinas pró-inflamatórias (Koshihara e cols., 1993; Ohsaki e cols., 2006; Reddi e cols., 1995). A suplementação de vitamina K em fibroblastos humanos inibe a produção de interleucina-6 independentemente do processo de gama-carboxilação (Reddi e cols., 1995). Um recente estudo observacional demonstrou que o inadequado estado nutricional relacionado à vitamina K, avaliado por marcadores bioquímicos e dietéticos, foi inversamente associado a medidas de inflamação (Shea e cols., 2008). O mecanismo subjacente ao potencial da vitamina K na produção de citocina não é clara. Novos estudos para a compreensão da influência potencial de diferentes doses e formas de vitamina K na produção de citocinas inflamatórias são essenciais.

12. BIBLIOGRAFIA

- 1- Arbour NC, Darwish HM, DeLuca HF. Transcriptional control of the osteocalcin gene by 1,25-dihydroxyvitamin D-2 and its 24-epimer in rat osteosarcoma cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1995; 1263:147–53.
- 2- Berkner KL, Runge KW. The physiology of vitamin K nutriture and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 2118–32.
- 3- Binkley N, Harke J, Krueger D, Engelke J, Vallarta-Ast N, Gemard D, 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.* 2008; 24 Issue 6:983–991.
- 4- Bolton-Smith C, McMurdo ME, Paterson CR, Mole PA, Marley JM, Fenton ST, et al. Two-Year Randomized Controlled Trial of Vitamin K1 (Phylloquinone) and Vitamin D3 Plus Calcium on the Bone Health of Older Women. *J Bone Miner Res* 2007; 22:509–519.
- 5- Booth SL. Roles for Vitamin K Beyond Coagulation. *Annu. Rev. Nutr.* 2009; 29: 5.1–5.22.
- 6- Booth, SL, Lichtenstein AH, Dallal GE. Phylloquinone Absorption from Phylloquinone-Fortified Oil Is Greater than from a Vegetable in Younger and Older Men and Women. *J Nutr.* 2002; 132: 2609–2612.
- 7- Booth SL, Broe K, Gagnon D, Tucker K, Hannan M, et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:512–16.
- 8- Booth SL, Rajabi AA. Determinants of vitamin K status in humans. *Vitam. Horm.* 2008; 78:1–22.
- 9- Booth SL, Broe KE, Cagnon DR, Tucker KL, Hannan MT, McLean RR, Peterson JW, et al. Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89:4904–9.
- 10- Booth, SL, Centurelli, MA Vitamin K. A practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev* 1999; v.57, p.288-96.
- 11- Booth SL, Dallal G, Shea MK, Gundberg C, Peterson JW, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin K supplementation on bone loss in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1217–23.

- 12- Booth SL, Martini L, Peterson JW, Saltzman E, Dallal GE, Wood RJ. Dietary phylloquinone depletion and repletion in older women. *J Nutr* 2003; 133:2565–69.
- 13- Booth SL, O'Brien-Morse ME, Dallal GE, Davidson KW, Gundberg CM. Response of vitamin K status to different intakes and sources of phylloquinone-rich foods: comparison of younger and older adults. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:368–77.
- 14- Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998; 128:785-8.
- 15- Booth, SL, Sadowsky, JA, Weihrauch JL, Ferland, G. Vitamin K1 (phylloquinone) content of foods: a provisional table. *Journal of Food Composition and Analysis*, Blacksburg, 1993; v.6, p.109-120.
- 16- 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.
- 17- Booth SL, Tucker KL, McKeown NM, Davidson KW, Dallal GE, Sadowski JA. Relationships between dietary intakes and fasting plasma concentrations of fat-soluble vitamins in humans. *J Nutr* 1997; 127:587–92.
- 18- Booth SL. Vitamin K status in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10:20–23.
- 19- Booth SL, Pennington, JA, Sadowski JA. Dihydro-vitamin K1: primary food sources and estimated dietary intakes in the American diet. *Lipids*, Champaign, 1996, v.31, n.7, p.715-720.
- 20- Boskey AL, Gadaleta S, Gundberg C, Doty SB, Ducy P, Karsenty G. Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of osteocalcin. *Bone* 1998; 23:187–96.
- 21- Bugel S, Sorensen A, Hels O, Kristensen M, Vermeer C, Jakobsen J, et al. Effect of phylloquinone supplementation on biochemical markers of vitamin K status and bone turnover in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2007; 97, 373–380.
- 22- Cairns JR, Price PA. Direct demonstration that the vitamin K-dependent bone Gla protein is incompletely gamma-carboxylated in humans. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1989–97.
- 23- Camilo ME, Jatoi A, O'Brien M, Davidson K, Sokoll L, Sadowski JA, et al. Bioavailability of phylloquinone from an intravenous lipid emulsion. *Am J Clin Nutr* 1998;67:716–21.
- 24- Carrie I, Portoukalian J, Vicaretti R, Rochford J, Potvin S, Ferland G. Menaquinone-4 Concentration is Correlated with Sphingolipid Concentrations in Rat Brain. *J Nutr* 2004; 134:167–172.

- 25- Cashman KD, O'Connor E. Does high vitamin K1 intake protect against bone loss in later life? *Nutr. Rev.* 2008; 66:532–38.
- 26- Chawla D, Deorari AK, Saxena R, Paul VK, Agarwal R, Biswas A, et al. Vitamin K1 versus vitamin K3 for prevention of subclinical vitamin deficiency: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2007; 44:817–22.
- 27- 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; 166:1256–1261.
- 28- Cranenburg ECM, Vermeer C, Koos R, Boumans ML, Hackeng TM, Bouwman FG, et al. The Circulating Inactive Form of Matrix Gla Protein (ucMGP) as a Biomarker for Cardiovascular Calcification. *J. Vasc. Res.* 2008; 45:427–436.
- 29- Dores SMC, Booth SL, Martini LA, De Carvalho Gouvea VH, Padovani CR, De Abreu Maffei FH, et al. Relationship between diet and anticoagulant response to warfarin. A factor analysis. *European Journal of Nutrition* 2007; 46(3):147-154.
- 30- Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1504–10.
- 31- Davidson, KW, Booth, SL, Dolinkowski, GG, Sadowski, JA. Conversion of vitamin K1 to 2',3'-dihydrovitamin K1 during the hydrogenation of vegetable oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Washington DC, 1996; v.44, p.980-983.
- 32- Davidson RT, Foley AI, Engelke JA, Suttie JW. Conversion of dietary phylloquinone to tissue menaquinone-4 in rats is not dependent upon bacteria. *J Nutr* 1998; 128:220–223.
- 33- Dominic J. Harrington, Sarah L. Booth, David J. Card, and Martin J. Shearer. Excretion of the Urinary 5C- and 7C-Aglycone Metabolites of Vitamin K by Young Adults Responds to Changes in Dietary Phylloquinone and Dihydrophylloquinone Intakes. *J Nutr* 2007;137: 1763–1768.
- 34- Dores SMC. Estado nutricional relacionado à vitamina K de pacientes portadores de doença vascular em tratamento anticoagulante oral ambulatorial com varfarina sódica. Botucatu. Tese (doutoramento) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2001.
- 35- Dores, SMC; Campana, AO.; Paiva, SAR. Vitamina K: metabolismo e nutrição. *Revista de Nutrição Campinas*, 2001; 14 (3): 207-218.
- 36- Dowd, P., Hershline, R., Ham, S.W., Naganathan, S. The mechanism of action of vitamin K. *Annual Review of Nutrition*, Palo Alto, 1995; v.15, p.419-440.

- 37- Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, et al. Increased bone formation in osteocalcin deficient mice. *Nature* 1996; 382:448–52.
- 38- Elder SJ, Haytowitz DB, Howe J, Peterson JW, Booth SL. Vitamin K contents of meat, dairy, and fast food in the U.S. diet. *J. Agric. Food Chem* 2006; 54:463–67.
- 39- Erkkila AT, Booth SL. Vitamin K intake and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol* 2008; 19:39–42.
- 40- Ferland G, Sadowski JA. The vitamin K1 (phylloquinone) content of edible oils: effects of heating and light exposure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry, Washington DC* 1992; v.40, p.1869-1873.
- 41- Ferland G, Sadowski JA, O'Brien ME. Dietary induced subclinical vitamin K deficiency in normal human subjects. *Journal of Clinical Investigation, New York* 1993, v.91, n.4, p.1761-1768.
- 42- Ferland G. The Vitamin K-dependent Proteins: An Update. *Nutrition Reviews* 1998, 56, 8: 223-230.
- 43- Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105:5266–70.
- 44- Franco RF. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. *Medicina, Ribeirão Preto* 2001; 34:229-237.
- 45- Giachelly CM, Speer MY, Li X, Rajachar RM, Yang H. Regulation of Vascular Calcification. *Circ Res* 2005; 96:717–722.
- 46- Gijssbers, BL, Jie, KS, Vermeer, C. Effect of food composition on vitamin K absorption in human volunteers. *British Journal of Nutrition, London* 1996, v.76, n.2, p.223-229.
- 47- Hara K, Akiyama Y, Nakamura T, Murota S, Morita I. The inhibitory effect of vitamin K2 (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. *Bone* 1995; 16:179–84.
- 48- Harrington DJ, Booth SL, Card DJ, Shearer MJ. Excretion of the urinary 5C- and 7C-aglycone metabolites of vitamin K by young adults responds to changes in dietary phylloquinone and dihydrophylloquinone intakes. *J Nutr* 2007; 137:1763–68.
- 49- Heiss C, Hoesel LM, Wehr U, Wenisch S, Drosse I, Alt V, et al. Diagnosis of osteoporosis with vitamin K as a new biochemical marker. *Vitam. Horm.* 2008; 78:417–34.

- 50- Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; v.119, p.119S-21S.
- 51- Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas PD. Circulating levels of vitamins K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1241–5.
- 52- Ikeda Y, Iki M, Morita A, Kajita E, Kagamimori S, Kagawa 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; 136:1323– 1328.
- 53- Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Role of vitamin K2 in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Drug Saf* 2006; 1:87–97.
- 54- Jenny NS & Mann KG. Coagulation cascade: an overview. In: LOSCALZO J & SCHAFER AI, eds. *Thrombosis and hemorrhage*, 1998; 2nd. ed, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 3-27.
- 55- Jie KS, Bots ML, Vermeer C, Witteman JC, Grobbee DE. Vitamin K intake and osteocalcin levels in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Atherosclerosis* 1995, 116:117–23.
- 56- Kamao M, Suhara Y, Tsugawa N, Uwano M, Yamaguchi N, Uenishi K, et al. Vitamin K content of foods and dietary vitamin K intake in Japanese young women. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* 2007; 53:464–70.
- 57- Kameda T, Miyazawa K, Mori Y, Yuasa T, Shiokawa M, Nakamaru Y, et al. Vitamin K2 inhibits osteoclastic bone resorption by inducing osteoclast apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1996; 220:515–19.
- 58- 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; 15:231–36.
- 59- Kohlmeier, M., Salomon, A., Saupe, J., Shearer, M.J. Transport of vitamin K to bone in humans. *Journal of Nutrition*, Bethesda, v.126, n.4, p.1192S- 196S, 1996. Supplement.
- 60- Kohlmeier, M., Saupe, J., Drossel, H.J., Shearer, M.J. Variation of phylloquinone (vitamin K1) concentrations in hemodialysis patients. *Thrombosis Haemostasis*, Stuttgart, 1995;v.74, n.5, p.1252-1254.
- 61- Koshihara Y, Hoshi K, Ishibashi H, Shiraki M. Vitamin K2 promotes 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D3-induced mineralization in human periosteal osteoblasts. *Calcif. Tissue Int* 1996; 59:466–73.

- 62- Koshihara Y, Hoshi K, Shiraki M. Vitamin K2 (menatetrenone) inhibits prostaglandin synthesis in cultured human osteoblast-like periosteal cells by inhibiting prostaglandin H synthase activity. *Biochem Pharmacol*, 1993; 46:1355–62.
- 63- Krueger T, Westenfeld R, Schurgers L, Brandenburg V. Coagulation meets calcification: the vitamin K system. *Int J Artif Organs* 2009; Feb;32(2):67-74.
- 64- Lamon-fava, S., Sadowski, JA., Davidson, KW., O'brien, ME., Mcnamara, Jr., Schaefer, EJ. Plasma lipoproteins as carriers of phylloquinone (vitamin K1) in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda 1998; v.67, n.6, p.1226-1231.
- 65- Langenberg, JP, Tjaden, UR, De VOGEL, EM, Langerak, DI. Determination of vitamin K1 in raw and processed vegetables using reversed phase HPLC with electrofluorometric detection. *Acta Alimentaria*, 1986; v.15, n.3, p.187-198.
- 66- Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confraveux C, et al. 2007. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 130:456–69.
- 67- Lowe, GDO, Stott, DJ. Oral anticoagulation in the elderly In: POLLER, L., HIRSH, J. (Ed.) *Oral anticoagulants*. New York: Arnold, 1996. p. 240-5.
- 68- Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Behringer RR, Karsenty G. *Nature* 1997;386:78–81.
- 69- Nakao M, Nishiuchi Y, Nakata M, Kimura T, Sakakibara S. Synthesis of human osteocalcins: gamma-carboxyglutamic acid at position 17 is essential for a calcium-dependent conformational transition. *Pept. Res.* 1994; 7:171–74.
- 70- Naoko Tsugawa, Masataka Shiraki, Yoshitomo Suhara, Maya Kamao, Kiyoshi Tanaka, and Toshio Okano. Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for carboxylation of osteocalcin1–3 *Am J Clin Nutr* 2006; 83:380–6.
- 71- National Academy of Sciences, Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Vitamin K In: *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc*. Washington: National Academic Press, 2001. p. 127-54. Disponível em: www.nationalacademies.org.
- 72- Neil C Binkley, Diane C Krueger, Tisha N Kawahara, Jean A Engelke, Richard J Chappell, John W Suttie. A high phylloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin-carboxylation1–3. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:1055–60.
- 73- Newman P, Bonello F, Wierzbicki AS, Lumb P, Savidge GF, Shearer MJ, et al: The uptake of lipoprotein-borne phylloquinone (vitamin K1) by osteoblasts and osteoblast-like cells: Role of heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E. *J Bone Miner Res* 2002; 17:426-433.

- 74- Ohsaki Y, Shirakawa H, Hiwatashi K, Furukawa Y, Mizutani T, Komai M. Vitamin K suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat. *Biosci. Biotechnol. Biochem* 2006; 70:926–32.
- 75- Okano T, Shimomura Y, Yamane M, Suhara Y, Kamao M, Sugiura M, et al. Conversion of phylloquinone (vitamin K1) into menaquinone-4 (vitamin K2) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. *J. Biol. Chem* 2008; 283:11270–79.
- 76- Owen Jr, CA, Bowie, EJW. The history of development of oral anticoagulant drugs. In: POLLER, L., HIRSH, J. *Oral anticoagulants*. New York: Arnold, 1996. p. 1-8.
- 77- Pilkey RM, Morton AR, Boffa MB, Noordhof C, Day AG, Yinghua S, et al. Subclinical Vitamin K Deficiency in Hemodialysis Patients *Am J Kidney Dis* 2007; 49:432-439.
- 78- Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr* 2005; 25:391–406.
- 79- Reddi K, Henderson B, Meghji S, Wilson M, Poole S, Hopper C, et al. Interleukin 6 production by lipopolysaccharide-stimulated human fibroblasts is potently inhibited by naphthoquinone (vitamin K) compounds. *Cytokine* 1995; 7:287–90.
- 80- Reidar Wallin, Leon Schurgers, and Nadeem Wajih. Effects of the Blood Coagulation Vitamin K as an Inhibitor of Arterial Calcification *Thromb Res.* 2008; 122(3): 411–417.
- 81- Sadowski JA, Hood SJ, Dallal GE, Garry PJ: Phylloquinone in plasma from elderly and young adults: Factors influencing its concentration. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:100-108.
- 82- Sakamoto N, Nishiike T, Iguchi H, Sakamoto K. Relationship between acute insulin response and vitamin K intake in healthy young male volunteers. *Diabetes Nutr Metab* 1999;12:37–41.
- 83- Sakamoto N, Nishiike T, Iguchi H, Sakamoto K. Possible effects of one week vitamin K (menaquinone-4) tablets intake on glucose tolerance in healthy young male volunteers with different descarboxy prothrombin levels. *Clin Nutr* 2000;19:259–63.
- 84- Sakamoto N, Wakabayashi I, Sakamoto K. Low vitamin K intake effects on glucose tolerance in rats. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1999; 69:27–31.
- 85- Savage D, Lindenbaum, J. Clinical and experimental human vitamin K deficiency. In “Nutrition in Hematology”, 1983; pp 271-320. Churchill Livingstone, New York, NY.
- 86- Schett G, Kiechl S, Weger S, Pederiva A, Mayr A, Petrangeli E, et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med* 2006; 166:2495–501.

- 87- Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of Food Matrix on Circulating Vitamin K Concentrations. *Haemostasis* 2000; 30:298–307.
- 88- Shea MK, Booth SL. Update on the role of vitamin K in skeletal health. *Nutr Rev* 2008; 66:549–57.
- 89- Shea MK, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, O'Donnell CJ, Gundberg CM, et al. Vitamin K, circulating cytokines, and bone mineral density in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:356–63.
- 90- Shea MK, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, O'Donnell CJ, Gundberg CM, et al. Vitamin K, circulating cytokines, and bone mineral density in older men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88:356–63.
- 91- Shearer, M.J. Vitamin K. *Lancet*, London 1995, v.345, n.8944, p.229-234.
- 92- Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB, et al. Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr* 2007; doi:10.1038/sj.ejcn.1602959.
- 93- Shearer, M.J., McBurney, A., Barkhan, P. Studies on the absorption and metabolism of phylloquinone (vitamin K1) in man. *Vitamins and Hormones*, New York, v.32, p.513-542, 1974.
- 94- Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb. Haemost.* 2008; 100:530–47.
- 95- Spronk HMH, Soute BAM, Schurgers LJ, Thijssen HHW, De Mey JGR, Vermeer C. Tissue-Specific Utilization of Menaquinone-4 Results in the Prevention of Arterial Calcification in Warfarin-Treated Rats. *J Vasc Res* 2003; 40:531–537.
- 96- Stenberg LM, Nilsson E, Ljungberg O, Stenflo J, Brown MA. Synthesis of gamma-carboxylated polypeptides by alpha-cells of the pancreatic islets. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2001; 283:454–59.
- 97- Suttie, J.W. The importance of menaquinones in human nutrition. *Annual Review of Nutrition*, Palo Alto 1995, v.15, p.399-417.
- 98- Suttie, J.W. Vitamin K and human nutrition. *Journal of the American Dietetic Association* 1992, Chicago, v.92, n.5, p.585-590.
- 99- Taylor AJ, Burke AP, O'Malley PG, Farb A, Malcom GT, Smialek J, Virmani R. A Comparison of the Framingham Risk Index, Coronary Artery Calcification, and Culpit Plaque Morphology in Sudden Cardiac Death. *Circulation* 2000; 101:1234–1248.

- 100- Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K status in human tissues: tissue-specific accumulation of phylloquinone and menaquinone-4. *Br. J. Nutr.* 1996; 75:121–27.
- 101- Thijssen HHW, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K distribution in rat tissues: tissue specific accumulation of phylloquinone and menaquinone-4. *Br J Nutr* 1994; 72:415–425.
- 102- Krueger T, Westenfeld K, Ketteler M, Schurgers LJ, Floege J. Vitamin K deficiency in CKD patients: a modifiable risk factor for vascular calcification? *Kidney International*, advance online publication 22 April 2009.
- 103- Tilg H, Moschen AR. Insulin resistance, inflammation, and non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:371–79.
- 104- Tondato F. Interação de fármacos e alimentos com warfarina. *Rev Soc Cardiol* 2004; 5: 770-8.
- 105- Triplett DA. Current recommendation for warfarin therapy – use and monitoring. *Med Clin of North Am* 2004; 82: 601-11.
- 106- Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, Kamao M, Ozaki R, Tanaka K et al. Low plasma phylloquinone concentration is associated with high incidence of vertebral fracture in Japanese women. *J Bone Mine Metab* 2008; 26:79–85.
- 107- Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, Kamao M, Tanaka K, Okano T. Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr*, 2006; 83, 380-386.
- 108- Usui Y, Tanimura H, Nishimura N, Kobayashi N, Okanoue T, Ozawa K. Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients. *Am J Clin Nutr*, Bethesda, 1990; v.51, n.5, p.846-852.
- 109- Vermeer C, Jie KS, Knapen, MH. Role of vitamin K in bone metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 1995; 15:1–22 (129).
- 110- Vermeer C, Gijsbers BLMG, Cracium AM, Groenen-Van Dooren MMCL, Knapen MHJ. Effects of vitamin K on bone mass and bone metabolism. *Journal of Nutrition*, Bethesda 1996, v.126, n.4, p.1187S-1191S, Supplement.
- 111- Vermeer C, Hamulyak K. Pathophysiology of vitamin K-deficiency and oral anticoagulants. *Thrombosis Haemostasis*, Stuttgart, 1991; v.66, n.1, p.153- 159.
- 112- Wallin R, Hutson SM. Warfarin and the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system. *Trends Mol Med* 2004; 10:299–302.

113- Wallin R, Schurgers L, Wajih N. Effects of the Blood Coagulation Vitamin K as an Inhibitor of Arterial Calcification. *Thromb Res* 2008; 122(3): 411–417.

114- Yoshida M, Booth SL, Meigs JB, Saltzman E, Jacques PF. Phylloquinone intake, insulin sensitivity, and glycemic status in men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88:210–15.

115- Yoshida M, Jacques PF, Meigs JB, Saltzman E, Shea MK, Gundberg C, et al. Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. *Diabetes Care* 2008; 31:2092–96.



ILSI BRASIL

INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL

Rua Hungria, 664 - conj. 113 - 01455-904 - São Paulo - SP - Brasil

Tel./Fax: 55 (11) 3035-5585 - e-mail: ilsibr@ilsil.org.br

ISBN: 978-85-86326-30-7

