บทบาทของวิตามินเค-2 ต่อความแข็งแรงของกระดูก

Vitamin K2 and bone strength

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1006-1-000-005-09-2568
จำนวนหน่วยกิต 2.50
วันที่รับรอง 19 กันยายน 2568
วันที่หมดอายุ 18 กันยายน 2569

บุษบา เผ่าทองจีน
สาขาวิชาชีวการแพทย์และสารสนเทศศาสตร์ทางสุขภาพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
*ติดต่อผู้นิพนธ์: บุษบา เผ่าทองจีน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
6 ถ.ราชมรรคาใน ต.พระปฐมเจดีย์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000
E-mail: powthongchin_b@su.ac.th

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ทราบแหล่งที่มาและโครงสร้างของวิตามินเคชนิดต่าง ๆ
2. เพื่อให้ทราบบทบาทของวิตามินเค-2 ในการทำให้กระดูกแข็งแรง

บทคัดย่อ

วิตามินเค นอกจากจะมีส่วนสำคัญเป็นอย่างมากในกระบวนการแข็งตัวของเลือดแล้ว ยังมีบทบาทสำคัญในการสร้างกระดูกอีกด้วย โดยเฉพาะวิตามินเค-2 ที่ทำหน้าที่เป็นโคแฟกเตอร์ของเอนไซม์ gamma (γ)-glutamyl carboxylase ในกระบวนการ γ-carboxylation ของโปรตีนในแมทริกซ์ของกระดูกซึ่งตัวที่สำคัญที่สุด คือ osteocalcin (OC) โดยกรดอะมิโน glutamic acid (Glu) ใน OC จะถูกเปลี่ยนไปเป็น γ-carboxyglutamic acid (Gla) ทำให้ carboxylated OC (cOC) ที่เกิดขึ้นสามารถจับกับแคลเซียม เกิดการสะสมแร่ธาตุในกระดูกทำให้กระดูกแข็งแรงขึ้น นอกจากนั้นวิตามินเค-2 ยังมีผลกระตุ้นการสร้าง osteoblasts และยับยั้งการสร้าง osteoclasts ผลโดยรวมทำให้มีการสร้างกระดูกเพิ่มขึ้นและลดการสลายกระดูก การวัดระดับของ cOC ในเลือดสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ของการสร้างกระดูก ส่วนระดับของ undercarboxylated OC (ucOC) ซึ่งเกิดจากการ carboxylation ที่ตำแหน่ง Glu ไม่ครบทั้ง 3 ตำแหน่งบนโมเลกุลของ OC นั้นมีความสัมพันธ์กับระดับวิตามินเค-2 ที่ไม่เพียงพอ จึงมีการใช้ระดับของ ucOC ในเลือดเป็นตัวบ่งชี้ของระดับวิตามินเค-2 ในร่างกาย จากผลของวิตามินเค-2 ที่ช่วยในการสร้างกระดูกให้แข็งแรง จึงควรบริโภควิตามินเค-2 ให้เพียงพอในแต่ละวัน

คำสำคัญ: กระดูกพรุน, ความแข็งแรงของกระดูก, วิตามินเค, วิตามินเค-2, MK-7, osteocalcin

Abstract

Aside from its well-known role in blood clotting, vitamin K also exerts a crucial influence on bone formation. Specifically, vitamin K2 serves as a cofactor for the enzyme gamma (γ)-glutamyl carboxylase, facilitating the carboxylation of bone matrix proteins, notably osteocalcin (OC). This enzymatic action converts glutamic acid residues (Glu) within OC to γ-carboxyglutamic acid (Gla), enabling carboxylated OC (cOC) to bind calcium, thereby promoting bone mineralization and enhancing bone strength. Moreover, vitamin K2 exhibits stimulatory effects on osteoblastogenesis while concurrently inhibiting osteoclastogenesis, thereby fostering increased bone formation and reduced bone resorption. The level of cOC in the blood serve as a biomarker for bone formation. Conversely, undercarboxylated OC (ucOC), which results from incomplete carboxylation of OC molecules, indicates insufficient vitamin K2 levels. Thus, monitoring ucOC levels in the blood provides insight into the body's vitamin K2 status. Given the pivotal role of vitamin K2 in maintaining bone health, ensuring an adequate daily intake of this nutrient is imperative.

Keywords: Bone strength, MK-7, osteocalcin, osteoporosis, vitamin K, vitamin K2

บทนำ

ปัญหาทางสุขภาพที่พบมากอย่างหนึ่งในผู้สูงอายุทั้งเพศชายและหญิง โดยเฉพาะผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน คือ โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) ซึ่งเกิดจากการเสียสมดุลระหว่างกระบวนการสร้างกระดูก (bone formation) และกระบวนการสลายกระดูก (bone resorption) ผลรวมจึงทำให้เกิดการสูญเสียมวลกระดูก (bone mass) และความแข็งแรงของกระดูก (bone strength) มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก (bone fracture) ได้ง่ายขึ้น ซึ่งอาจทำให้คุณภาพชีวิตลดลงและในบางรายอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้[1,2] แม้ว่าจะมียาหลากหลายชนิดที่ใช้ในการรักษาโรคกระดูกพรุน แต่ก็ไม่สามารถทำให้กระดูกกลับมาหนาตัวและแข็งแรงดังเดิมได้ การป้องกันไม่ให้เกิดโรคกระดูกพรุนจึงเป็นสิ่งที่สำคัญเป็นอย่างมาก โดยทั่วไปมีการแนะนำให้รับประทานอาหารที่มีแคลเซียม (calcium) มากขึ้น การเพิ่มวิตามินดี (vitamin D) ในร่างกายทั้งจากการได้รับแสงแดดเพื่อกระตุ้นการสร้างวิตามินดีที่ผิวหนังหรือการรับประทานวิตามินดีเสริม เพื่อเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมจากอาหารเข้าสู่เซลล์เยื่อบุผิวลำไส้เล็ก[3,4] ทั้งสองวิธีการนี้จะช่วยเพิ่มระดับวิตามินดีในเลือดแต่อาจมีผลเพิ่มการสะสมแคลเซียมในกระดูกได้ไม่มากนักหากขาดวิตามินเค (vitamin K) เนื่องจากการนำแคลเซียมไปสะสมที่กระดูกต้องอาศัยวิตามินเค ได้มีการค้นพบว่าวิตามินเค-2 ช่วยส่งเสริมการสมานตัวของกระดูก (promote fracture healing) เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1960[5] และมีงานวิจัยหลายการศึกษาที่แสดงว่าวิตามินเค-2 มีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มการสร้างกระดูกและลดการสลายกระดูก[6,7] และยังพบว่าระดับการบริโภคอาหารที่มีวิตามินเค-2 ต่ำมีความเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักเพิ่มขึ้น[8,9] ในประเทศญี่ปุ่น

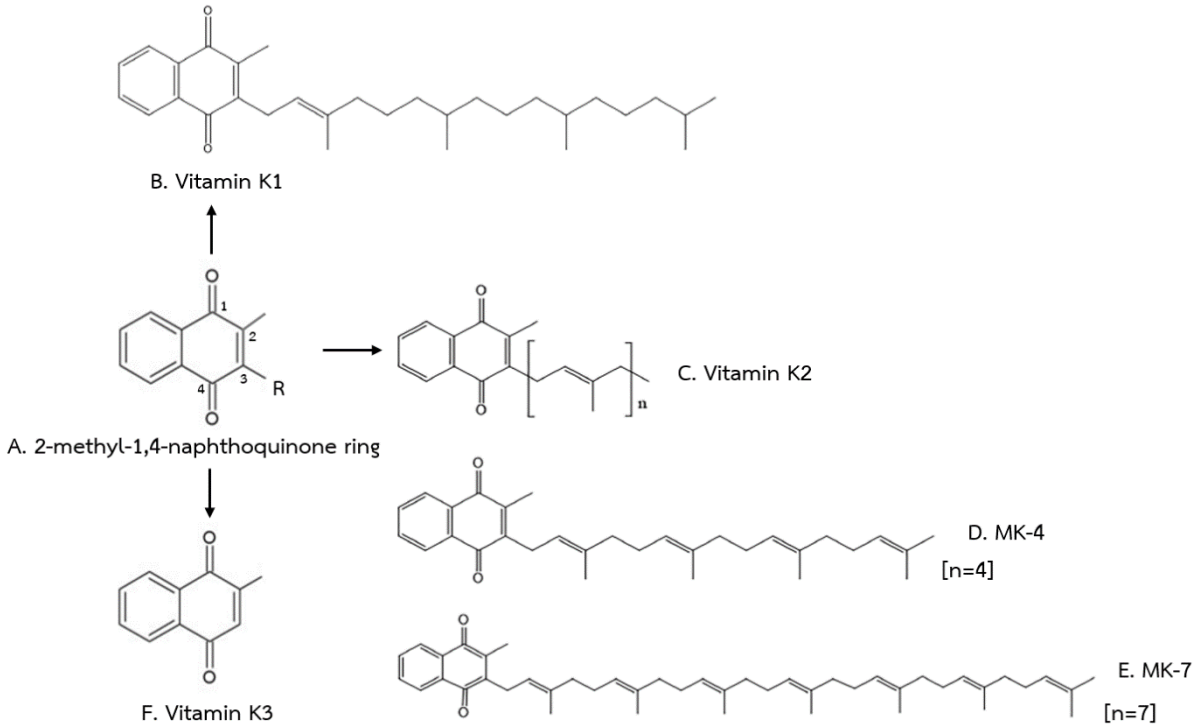
ได้มีการอนุมัติให้ใช้วิตามินเคเป็นอาหารเสริมเพื่อใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุน[9] บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมความรู้เกี่ยวกับบทบาทของวิตามินเคโดยเฉพาะวิตามินเค-2 ที่มีผลต่อการสร้างกระดูกและทำให้กระดูกแข็งแรง

1. วิตามินเค

วิตามินเคเป็นวิตามินที่ละลายในไขมัน แบ่งเป็นชนิดย่อยได้ 3 ชนิด คือ วิตามินเค 1 (vitamin K1 หรือ phylloquinone) วิตามินเค-2 (vitamin K2 หรือ menaquinone, MK) และวิตามินเค-3 (vitamin K3 หรือ menadione) โดยวิตามินเค-1 และวิตามินเค-2 นั้นถูกสร้างขึ้นโดยธรรมชาติ[10,11] แต่วิตามินเค-3 นั้นได้จากการสังเคราะห์ สามารถละลายน้ำได้ แต่ต้องถูกเปลี่ยนไปเป็นวิตามินเค-2, MK-4 ในตับก่อนจึงจะออกฤทธิ์ได้ มักพบใช้ในการเลี้ยงสัตว์ ไม่ค่อยใช้ในการรักษาภาวะขาดวิตามินเคเนื่องจากอาจเกิดพิษได้[11-13]

โครงสร้างของวิตามินเค (ภาพที่ 1)

วิตามินเคทั้งสามชนิดมีโครงสร้างหลักเป็นแกนร่วมกัน คือ ส่วนของ 2-methyl-1,4-naphthoquinone scaffold หรือ menadione) และมี aliphatic side chain ที่แตกต่างกันที่ตำแหน่ง 3 โดยวิตามินเค-1 มี phytyl side chain ที่ประกอบด้วย 4 isoprenoid units แต่ 3 units ด้านท้ายเป็น saturated isoprene side chain



ภาพที่ 1 โครงสร้างของวิตามินเค[6] A = 2-methyl-1,4-naphthoquinone ring, B = วิตามินเค-1 หรือ Phylloquinone, C = วิตามินเค-2 หรือ Menaquinone-n (MK-n), D = MK-4, E = MK-7, F = วิตามินเค-3 หรือ Menadione

ส่วนวิตามินเค-2 นั้น ยังแบ่งเป็นชนิดย่อยได้อีกหลายชนิดจากความแตกต่างกันของความยาวของ unsaturated isoprene side chain โดยเรียกรวมกันว่า menaquinone-n (MK-n, n = จำนวน isoprenoid units ใน aliphatic side chain)[6,7,11] โดยคุณสมบัติความชอบไขมัน (lipophilicity) จะเพิ่มขึ้นตามความยาวของ aliphatic side chain (ภาพที่ 1)

วิตามินเค-1 เป็นรูปแบบหลักที่พบมากที่สุดในอาหาร โดยพบในผักใบเขียวและสาหร่ายซึ่งสร้างจากการสังเคราะห์แสง และได้จากน้ำมันพืช เช่น น้ำมันถั่วเหลือง (soybean oil) และน้ำมันคาโนลา (canola oil) ซึ่งทั้งสองแหล่งนี้จัดว่าเป็นแหล่งหลักของวิตามินเคที่มาจากอาหาร[7,11] วิตามินเค-2 ที่มี aliphatic side chain สั้น เช่น MK-4 เป็นตัวเดียวที่สร้างขึ้นในร่างกายได้ โดยเปลี่ยนแปลงมาจากวิตามินเค-1 หรือวิตามินเค-3 โดยไม่เกี่ยวข้องกับจุลินทรีย์[7] และยังพบ MK-4 ในอาหารที่มาจากสัตว์ด้วย[6] ส่วนวิตามินเค-2 ที่มี aliphatic side chain ยาว เช่น MK-7 ถึง MK-13 ได้จากการสังเคราะห์โดยจุลินทรีย์เป็นหลัก เช่น จุลินทรีย์ในสกุล *Bacteroides*, *Lactococcus* และ *E. coli*[14-16] เป็นต้น พบมากในอาหารหมักดองและในนัตโตะที่ชาวญี่ปุ่นชอบรับประทาน ซึ่งเป็นถั่วเหลืองที่หมักด้วย *Bacillus subtilis* subspecies natto BEST195[17] นอกจากนั้นยังพบว่าจุลินทรีย์ในลำไส้ใหญ่ของมนุษย์สามารถสร้างวิตามินเค-2 ที่มี aliphatic side chain ยาวได้ในปริมาณมากแต่จะถูกดูดซึมได้น้อยมาก จึงมีความเข้มข้นไม่ถึงระดับที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาในร่างกายได้ ควรให้รับประทานอาหารที่มีวิตามินเค-2 มากหรือรับประทานในรูปของอาหารเสริม[2]

วิตามินเค-2 ที่มีการศึกษามากที่สุด คือ MK-4, MK-7 และ MK-9 แต่พบว่านิยมใช้ MK-7 มากที่สุด เนื่องจากมีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) สูงกว่าและมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) นานกว่า เพราะมีความไม่มีขั้ว (hydrophobic) สูงกว่า[11,12] โดย MK-7 นั้นพบในปริมาณสูงมากในนัตโตะ ซึ่งมีปริมาณถึง 800–900 ไมโครกรัม (มคก.) ต่อการรับประทานนัตโตะ 100 กรัม พบในปริมาณปานกลางในเนื้อไก่ เนื้อวัว กระหล่ำปลีดอง (sauerkraut) และชีส (cheese) ชนิดต่าง ๆ พบน้อยในเนื้อหมูและปลาแซลมอน[18,19] อย่างไรก็ตามได้พบว่าส่วนใหญ่แล้วการได้รับ MK-7 จากอาหารจะค่อนข้างต่ำยกเว้นบางพื้นที่ เช่น ประเทศญี่ปุ่นที่มีการรับประทานนัตโตะ หรือประเทศในยุโรปที่นิยมทานชีส จึงมีการผลิต MK-7 ในระดับอุตสาหกรรมจากการหมักเพื่อนำมาใช้เป็นอาหารเสริมทดแทนการขาด MK-7[6,17,19]

วิตามินเคนั้นทำหน้าที่หลากหลายในร่างกายมนุษย์ และเป็นที่ทราบกันดีว่าวิตามินเค-1 มีบทบาทหลักเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด (blood clotting) ส่วนวิตามินเค-2 นั้นนอกจากจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการการแข็งตัวของเลือดแล้ว ยังพบว่ามีบทบาทสำคัญต่อเมแทบอลิซึม (metabolism) และความแข็งแรงของกระดูกอีกด้วย ซึ่งจะกล่าวถึงในรายละเอียดต่อไป

โปรตีนที่ต้องอาศัยวิตามินเคในการทำงาน (vitamin K-dependent proteins, VKDPs)

วิตามินเคมีบทบาทในการเป็นโคแฟกเตอร์ (cofactor) ในการสร้าง gamma (γ)-carboxyglutamic acid (Gla) ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่ได้จากการเติมหมู่คาร์บอกซิล (-COOH) ให้แก่กรดอะมิโน glutamic acid (Glu) บนโปรตีนเป้าหมายซึ่งเกิดขึ้นหลังจากการแปลรหัส (post-translational modification)[20,21] โปรตีนที่ต้องอาศัยวิตามินเคในการกระตุ้นเพื่อให้ทำงานได้นี้ เรียกว่า vitamin K-dependent proteins (VKDPs)

ในร่างกายมนุษย์มีโปรตีนในกลุ่ม VKDPs หลายชนิด โดยพบว่าวิตามินเค-1 จะกระตุ้น VKDPs ในตับ (hepatic VKDPs) ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ factors II, VII, IX, และ X รวมทั้งสารต้านการแข็งตัวของเลือด (โปรตีน C และ protein S) เป็นหลัก ขณะที่วิตามินเค-2 นั้นกระตุ้น VKDPs ที่มีแหล่งกำเนิดจากอวัยวะอื่นนอกตับ (extra-hepatic VKDPs) เป็นหลัก โดยเฉพาะกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมเมแทบอลิซึมและเพิ่มความแข็งแรงของกระดูก VKDPs ที่พบมากในกระดูกเช่น osteocalcin (OC) และแมทริกซ์-Gla protein (MGP) เป็นต้น โดย OC ส่วนใหญ่สร้างจาก osteoblasts และ odontoblasts[11,21]

2. กระดูก (bone)

กระดูกเป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่มีสารที่อยู่ระหว่างเซลล์ (extracellular matrix) หรือแมทริกซ์เป็นของแข็งประกอบด้วย ส่วนที่เป็นสารอินทรีย์ คือ โปรตีนประมาณร้อยละ 30 และส่วนที่เป็นสารอนินทรีย์ประมาณร้อยละ 70 โปรตีนที่พบมากในกระดูกคือ คอลลาเจน (collagen) และโปรตีนที่ไม่ใช่คอลลาเจนแต่ต้องอาศัยวิตามินเคในการทำงาน (non-collagenous VKDPs) โดย VKDPs ชนิดหลักที่พบในกระดูกและมีความสำคัญที่สุด คือ OC ส่วนของสารอนินทรีย์ในแมทริกซ์ของกระดูกเป็นสาร hydroxyapatite [$Ca_5(PO_4)_3(OH)$] ที่เกิดจากการจับกันของแคลเซียมและฟอสเฟต (phosphate) ซึ่งแทรกจับอยู่ในโครงร่างของคอลลาเจนทำให้กระดูกแข็ง[7]

เซลล์กระดูกที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมสมดุลของกระดูก (bone homeostasis) ได้แก่ osteoblasts ทำหน้าที่สร้างแมทริกซ์หรือเนื้อกระดูกใหม่, osteoclasts ทำหน้าที่สลายกระดูก (resorption) นอกจากนั้นยังมีเซลล์ osteocytes ซึ่งเปลี่ยนแปลงมาจาก osteoblasts ที่หยุดการสร้างแมทริกซ์แล้ว แต่มีหน้าที่ควบคุมการทำงานของ osteoblasts และ osteoclasts ในกระบวนการ bone remodeling[7]

ส่วนแคลเซียมที่จะไปสะสมในกระดูกนั้นได้รับจากจากอาหารที่รับประทานเข้าไป ซึ่งเมื่อผ่านเข้าสู่กระเพาะอาหารจะถูกกรดละลายให้เป็นแคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) และเมื่อผ่านเข้าสู่ลำไส้เล็ก Ca^{2+} จะถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์เยื่อบุผิวลำไส้เล็กแล้วถูกนำเข้าสู่กระแสเลือดต่อไป โดยกระบวนการดูดซึม Ca^{2+} ถูกควบคุมโดยวิตามินดีในภาพที่พร้อมทำงาน (active vitamin D3 หรือ 1,25-dihydroxyvitamin D3) หลังจากนั้น Ca^{2+} ในเลือดจะถูกนำเข้าสู่กระดูกแล้วไปจับกับฟอสเฟตเกิดเป็น hydroxyapatite สะสมอยู่ในกระดูก[4,7]

โดยปกติในร่างกายจะเกิดการสลายกระดูกและสร้างกระดูกใหม่ตลอดเวลา กระบวนการนี้เรียกว่า bone remodeling โดย osteoclasts จะทำการสลายกระดูกเก่า แล้ว osteoblasts จึงมาจับบริเวณที่กระดูกถูกสลายไปและสร้างคอลลาเจนใหม่ จากนั้นแคลเซียมจะมาจับกับ VKDPs แล้วจึงเกิดการสะสมแคลเซียมอยู่ในแมทริกซ์ของกระดูก เรียกกระบวนการนี้ว่าเกิด bone mineralization ทั้งนี้การเกิด bone remodeling จะมีการเปลี่ยนแปลงไปตามอายุ เมื่ออายุมากขึ้นอาจเสียสมดุลระหว่างการสร้างและสลายกระดูก หากเกิดการสลายกระดูกมากกว่าการสร้างจะทำให้กระดูกบางลงหรืออาจเกิดกระดูกพรุนได้ จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดกระดูกหักได้ง่าย[7]

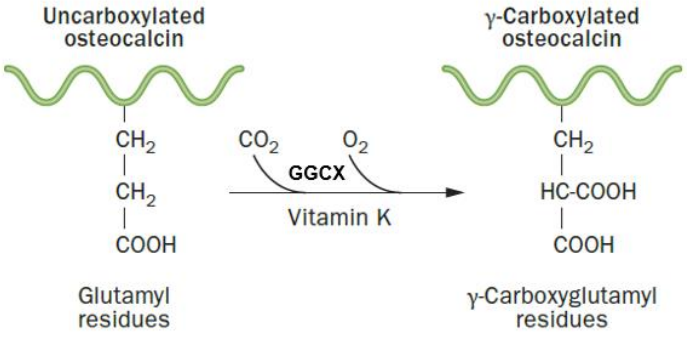
3. กลไกทางสรีรวิทยาของวิตามินเค-2 ในกระดูก

วิตามินเค-2 มีบทบาทต่อการสร้างกระดูกและการทำให้เกิดความแข็งแรงของกระดูกหลายอย่าง โดย 1) ควบคุมการสะสมแร่ธาตุในแมทริกซ์ของกระดูกผ่านกระบวนการ osteocalcin carboxylation 2) การควบคุมการทำงานของ osteoblasts และ 3) การควบคุมการทำงานของ osteoclasts[22,23]

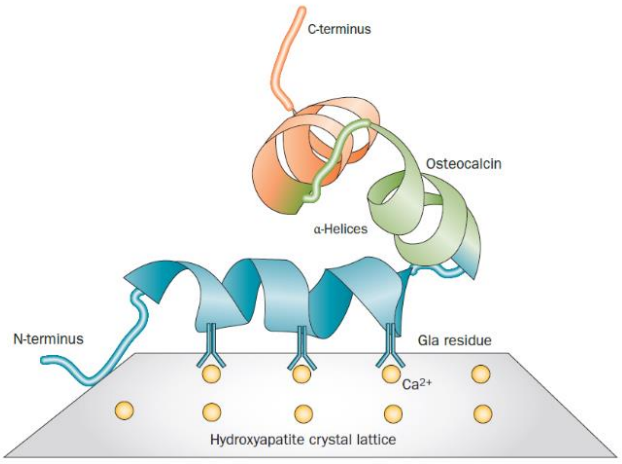
การควบคุมการเกิด osteocalcin carboxylation

โปรตีน OC ของมนุษย์มีโครงสร้างประกอบด้วย ด้านปลาย N ต่อด้วยโครงสร้างที่เป็นเกลียว (helix) จำนวน 3 เกลียว เชื่อมกับด้านปลาย C ที่มีกรดอะมิโนที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic core) และมีกรดอะมิโน Glu จำนวน 3 residues อยู่บนเกลียว 1 (helix 1) ที่ตำแหน่ง 17, 21, และ 24[21] (ภาพที่ 3) โดยการเกิด osteocalcin carboxylation ในกระดูกนั้นต้องการวิตามินเค-2 ซึ่งทำหน้าที่เป็นโคแฟกเตอร์สำหรับเอนไซม์ γ-glutamyl carboxylase (GGCX) ที่กระตุ้นการเติมหมู่คาร์บอกซิล (-COOH) (เกิด carboxylation) ให้แก่กรดอะมิโน Glu เกิดเป็น γ-carboxyglutamic acid (Gla) (ภาพที่ 2) โดย OC ที่ถูก carboxylated สมบูรณ์ครบทั้งสามตำแหน่ง (มี Gla 3 โมเลกุล) เรียกว่า carboxylated OC (cOC) หรืออาจเรียกอีกอย่างหนึ่งว่าเป็น bone-γ-carboxyglutamate (Gla) protein หรือ bone Gla protein (BGLP)[21]

Gla residues ของ cOC จะจับกับแคลเซียมอิสระในกระดูกแล้วทำให้ cOC เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง (conformational changes) เกิดการเรียงตัวในรูปแบบที่สามารถจับกับแคลเซียมบนแกนคาร์บอน (C-axis) ของร่างแห hydroxyapatite ดังแสดงในภาพที่ 3 ทำให้เกิดการสะสมแคลเซียมในเนื้อกระดูกหรือเกิด bone mineralization ซึ่งเป็นขั้นตอนสุดท้ายของกระบวนการสร้างกระดูก[21,23-25]



ภาพที่ 2 การเกิด osteocalcin carboxylation[21], GGCX = เอนไซม์ gamma-glutamylcarboxylase[21]



ภาพที่ 3 โครงสร้างของ carboxylated osteocalcin (cOC) และการจับของ cOC กับแคลเซียมบน hydroxyapatite[21]

โดยทั่วไปพบว่าการเกิด carboxylation บน OC อาจเกิดไม่ครบทั้ง 3 ตำแหน่ง จึงจัด OC กลุ่มนี้เป็น undercarboxylated OC (ucOC) ซึ่งมีความสามารถในการจับกับแคลเซียม (calcium-binding affinities) ลดลง และอาจเคลื่อนที่เข้าสู่กระแสเลือดแล้วไปมีผลต่ออวัยวะอื่นได้ เช่น จับกับผนังหลอดเลือด หรือไปมีผลต่อเมแทบอลิซึมของกลูโคส เป็นต้น[7,21] หลังจากเกิด bone mineralization แล้ว cOC ส่วนใหญ่จะถูกจับสะสมอยู่ในแมทริกซ์ของกระดูกแต่มีส่วนหนึ่งประมาณร้อยละ 20 ของ cOC เคลื่อนที่เข้าสู่กระแสเลือด[7] เมื่อเกิดการสลายกระดูกจะทำให้เกิดกรด ซึ่งจะทำให้เกิดการ decarboxylation ของ cOC ที่อยู่ในแมทริกซ์ของกระดูก ได้เป็น ucOC ซึ่งมีความสามาถในการจับกับแคลเซียมใน hydroxyapatite ได้น้อยลง จึงทำให้ ucOC ถูกปล่อยออกมาสู่กระแสเลือดมากขึ้น[26]

ระดับของ cOC และ ucOC ในเลือด และอัตราส่วนของ cOC/ucOC ถูกใช้เป็นตัวบ่งชี้สำคัญที่บอกถึงสภาวะของกระดูกได้ทั้งในคนที่สุขภาพแข็งแรงและในคนที่เป็นโรคกระดูกพรุน[7,21,27,28] โดยระดับ cOC ในเลือดนั้นใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงการสร้างกระดูก (osteogenic marker)[29] ส่วนระดับของ ucOC ในเลือดมักถูกใช้เป็นตัวบ่งชี้ของระดับวิตามินเคในร่างกาย เนื่องจากหากระดับของวิตามินเคในเลือดไม่เพียงพอจะทำให้เกิดการ carboxylation แก่ OC ไม่สมบูรณ์ จึงทำให้ระดับของ ucOC ในเลือดสูงขึ้น พบว่าในคนทั่วไปอาจพบ ucOC/cOC ในเลือดสูงถึงร้อยละ 50 ทั้งนี้สะท้อนถึงระดับการบริโภควิตามินเคที่ไม่เพียงพอ[21,30] โดยประเทศญี่ปุ่นได้มีการใช้ค่า ucOC ในเลือดเป็นตัวบ่งชี้ในการวินิจฉัย (diagnostic marker) สำหรับประเมินการขาดวิตามินเค-2 ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2007[31]

ดังนั้นจะเห็นว่าวิตามินเค-2 มีความสำคัญอย่างยิ่งในการทำให้เกิด osteocalcin carboxylation ซึ่งเป็นกลไกหลักที่สำคัญที่ทำให้เกิดการสะสมของแคลเซียมในกระดูก หากขาดวิตามินเค-2 จะทำให้กระบวนการดังกล่าวเกิดขึ้นไม่สมบูรณ์ จึงมีผลต่อความแข็งแรงของกระดูกและอาจทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนได้[8]

การควบคุมการทำงานของ osteoblasts

วิตามินเค-2 ยังมีผลควบคุมการทำงานของ osteoblasts โดยกระตุ้นการเพิ่มจำนวน (proliferation) และการเจริญพัฒนา (differentiation) ของ osteoblasts (osteoblastogenesis) ยับยั้งการเกิด apoptosis ของ osteoblasts และกระตุ้นการทำงานของ osteoblasts ให้มีการสร้าง OC และโปรตีนอื่น ๆ เพิ่มขึ้น[12,32] รวมทั้งมีการสร้างสารที่เป็นตัวบ่งชี้ถึงการสร้างกระดูกมากขึ้น เช่น เอนไซม์ alkaline phosphatase ซึ่งใช้ในการสลายฟอสเฟต เพื่อใช้ในกระบวนการสะสมแร่ธาตุของกระดูกทำให้เกิดการสะสมแร่ธาตุมากขึ้นด้วย[12] นอกจากนั้นยังพบว่าวิตามินเค-2 มีผลเพิ่มการแสดงออกของยีนในกลุ่ม bone marker genes[12] และควบคุมในขั้นตอนการถอดรหัส (transcriptional regulatory function) ผ่านการกระตุ้น steroid และ xenobiotic receptor (SXR) ซึ่งเป็น nuclear receptor ของ osteoblasts มีผลเพิ่มการสร้างคอลลาเจนเพิ่มขึ้นอีกด้วย[33]

การควบคุมการทำงานของ osteoclasts

วิตามินเค-2 นอกจากจะมีผลกระตุ้นการสร้างกระดูกแล้ว ยังมีผลป้องกันการสลายกระดูกผ่านกลไกหลายอย่าง ได้แก่ การยับยั้งการสร้าง osteoclast โดยลดการสร้าง RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B (NF-κB) Ligand) จาก osteoblasts เมื่อไม่มี RANKL ไปจับกับตัวรับ RANK บน osteoclast precursor จึงไม่มีการกระตุ้น NF-κB (ซึ่ง NF-κB เป็น transcription factor ที่จำเป็นต่อการเพิ่มจำนวนและการเจริญของ osteoclast หรือ osteoclastogenesis) วิตามินเค-2 ยังกระตุ้นการสร้างและหลั่ง osteoprotegerin (OPG) จาก osteoblasts ด้วย โดย OPG นั้นเป็น decoy receptor ที่จะมาจับกับ RANKL จึงป้องกันไม่ให้ RANKL มาจับกับ RANK บน osteoclast precursors ทั้งสองกลไกนี้ทำให้จำนวนของ osteoclasts ลดลงและไม่สามารถเจริญเติบโตได้เต็มที่ ซึ่งส่งผลให้การสลายกระดูกลดลง[7,12] นอกจากนั้นวิตามินเค-2 ยังมีผลลดฤทธิ์ของ bone-resorbing factors เช่น prostaglandin E_2, interleukin (IL) 1α และ 1,25-$(OH)_2D_3$ จึงลดการสลายกระดูกได้อีกทางหนึ่งด้วย[11]

กล่าวโดยสรุปวิตามินเค-2 ช่วยทำให้กระดูกแข็งแรงขึ้นโดยการเพิ่มการสะสมของแคลเซียมในกระดูก ลดการสูญเสียแคลเซียมออกจากกระดูก เพิ่มการสร้างเนื้อกระดูกและลดการสลายกระดูก จึงมีผลลดความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก

4. ผลของวิตามินเค-2 ต่อสุขภาพของกระดูก (bone health)

มีงานวิจัยทางคลินิกแบบ randomized control trial จำนวนมากที่ศึกษาผลของการใช้วิตามินเค-2, MK-7 เป็นอาหารเสริมในการป้องกันการสูญเสียมวลกระดูกและป้องกันกระดูกหัก ทั้งในผู้ที่มีสุขภาพดีและผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน[2] ในงานวิจัยที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน จำนวน 219 ราย โดยให้ MK-7 ปริมาณ 100 มคก.ต่อวัน เป็นเวลา 1 ปี พบว่าค่ามวลกระดูก (bone mass density, BMD) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ[34] ส่วนการศึกษาในอาสาสมัครผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีสุขภาพดี จำนวน 244 คน โดยให้วิตามินเค-2 ปริมาณ 180 มคก.ต่อวัน เป็นเวลา 3 ปี พบว่ามีการสูญเสียมวลกระดูกลดลงและความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักลดลง[35] นอกจากนั้นยังมีการศึกษาแบบ meta-analysis จาก

การวิจัยทางคลินิกจำนวน 19 แห่ง มีผู้เข้าร่วมในการศึกษาถึง 6,759 คน พบว่าการให้วิตามินเค-2 เสริม ช่วยเพิ่มมวลกระดูกและลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน[36] และในการทำ meta-analysis อีกการศึกษาหนึ่ง จากการวิจัยทางคลินิกจำนวน 16 แห่ง มีผู้เข้าร่วมในการศึกษาถึง 6,425 คน ผลโดยรวมจากการศึกษา 10 แห่ง พบว่าหลังจากใช้วิตามินเค-2 มีค่ามวลกระดูกของกระดูกสันหลังส่วนเอว (lumbar spine BMD) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.006$) แต่มี 6 การศึกษาที่ไม่พบผลแตกต่างของการเกิดกระดูกหัก ($RR = 0.96$, $p = 0.65$) แต่หลังจากที่ตัด heterogenous study ออกไป 1 การศึกษา พบว่าผลโดยรวมมีอัตราการเกิดกระดูกหักลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($RR = 0.43$, $p = 0.01$) นอกจากนั้นยังพบว่าค่า ucOC และอัตราส่วนของ ucOC/cOC ในเลือดลดลง ส่วนผลข้างเคียงโดยรวมไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ให้วิตามินเค-2 และกลุ่มควบคุม[37] และยังมีการศึกษาโดย Mott, 2019 พบว่าในการรักษาผู้ป่วยหญิงวัยหมดประจำเดือนที่เป็นโรคกระดูกพรุน โดยใช้วิตามินเค-2 ช่วยลดระดับของ ucOC ลงอย่างมีนัยสำคัญ และยังช่วยเพิ่มระดับของ cOC อีกด้วย[38] และการศึกษาในอาสาสมัครผู้ใหญ่สุขภาพดีจำนวน 55 คน ได้รับ MK-7 ปริมาณ 45 มคก. ทุกวัน พบว่าค่า ucOC ในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และมีค่า cOC ในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และมีผลเพิ่มประสิทธิภาพของกระบวนการสะสมแร่ธาตุในกระดูก[39]

ความต้องการวิตามินเคในแต่ละวันของร่างกาย

เนื่องจากวิตามินเคมีความสำคัญต่อกระบวนการหลายอย่างภายในร่างกายมนุษย์ จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่ควรได้รับวิตามินเคในปริมาณที่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ดังนั้นจึงได้มีการกำหนดปริมาณวิตามินเคที่ควรได้รับประจำวัน (recommended daily intake, RDI) หรือ adequate intake (AI) เพื่อใช้เป็นแนวทางในการบริโภควิตามินเค โดยในปัจจุบันค่า RDI หรือ AI นั้นคิดจากค่าเฉลี่ยของการรับประทานวิตามินเค-1 ซึ่งเชื่อมโยงกับการรักษาระดับปกติของการเกิดการแข็งตัวของเลือดในร่างกาย (normal blood coagulation) เป็นหลัก อย่างไรก็ตามการกำหนดค่าเหล่านี้มีความแตกต่างกันไปในแต่ละหน่วยงานหรือแต่ละประเทศ เช่น National Academy of Medicine ของประเทศสหรัฐอเมริกากำหนดค่า AI ของวิตามินเค-1 ไว้ที่ 120 มคก.ต่อวันสำหรับผู้ชาย และ 90 มคก.ต่อวันสำหรับผู้หญิง ในส่วนของ World Health Organization (WHO) และ Food and Agriculture Organization (FAO) ได้กำหนดค่า RDI ของวิตามินเค-1 ไว้ที่ 65 มคก.ต่อวันสำหรับผู้ชาย และ 55 มคก.ต่อวันสำหรับผู้หญิง (คิดจากขนาด 1 มคก.ต่อวันต่อน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม (กก.)) และสำหรับ European Commission กำหนดค่า recommended daily allowance (RDA) สำหรับวิตามินเค ไว้ที่ 75 มคก.ต่อวัน[11,40] ส่วนของประเทศญี่ปุ่นในปี 2015 ได้กำหนดค่า AI ของวิตามินเค ไว้ที่ 150 มคก.ต่อวัน สำหรับทั้งผู้ชายและผู้หญิง (ค่ามากกว่า 1 มคก.ต่อวันต่อน้ำหนักตัวเป็น กก.)[40] สำหรับในประเทศไทยนั้นเนื่องจากข้อมูลจากการศึกษาวิจัยเรื่องความต้องการวิตามินเคในประเทศไทยมีน้อยมาก การกำหนดปริมาณวิตามินเคที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย จึงใช้ข้อมูลปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันของประเทศสหรัฐอเมริกา (US Dietary Reference Intake, US DRI) พ.ศ. 2544 (ค.ศ. 2001) โดยผู้ใหญ่อายุ 19 ปีขึ้นไปและผู้สูงอายุทั้งชาย-หญิงควรได้รับวิตามินเค (ไม่ได้ระบุชนิด) 120 และ 90 มคก.ต่อวันตามลำดับ[41] และจนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่มีคำแนะนำสำหรับ RDI ของวิตามินเค-2 แต่เนื่องจากฤทธิ์ของวิตามิน

เค-1 และวิตามินเค-2 มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่แตกต่างกันอย่างชัดเจน ในอนาคตควรมีคำแนะนำสำหรับ RDI เฉพาะของวิตามินเค-1 หรือวิตามินเค-2 แยกออกจากกัน[40]

พบว่าการใช้ MK-7 ในขนาดใกล้เคียงกับค่า RDI (90–180 มคก./วัน) ช่วยเพิ่มการเกิด osteocalcin carboxylation[31] แต่จากการศึกษาในประเทศญี่ปุ่นพบว่าค่า AI ของวิตามินเคสำหรับผู้หญิงญี่ปุ่นที่ตั้งไว้ในปี ค.ศ. 2010 ไว้ที่ 65 มคก./วัน นั้นไม่เพียงพอต่อการเกิด carboxylation ของ OC และพบว่าเมื่อให้ MK-7 เป็นอาหารเสริมเพิ่มขึ้นในขนาด 100-200 มคก./วัน เป็นเวลา 4-12 อาทิตย์ พบว่าอัตราส่วนระหว่าง cOC/ucOC เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และค่าที่เพิ่มขึ้นเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดที่ได้รับ[42] จากผลการศึกษาแสดงว่าค่า RDI ของวิตามินเคที่กำหนดไว้ไม่เพียงพอต่อการเกิด carboxylation ของ OC จึงเป็นที่น่าสังเกตว่าในผลิตภัณฑ์ที่ให้สารอาหารผ่านทางสายยาง (enteral feeding products) ที่โรงพยาบาลจัดเตรียมให้ผู้ป่วยโดยอ้างอิงจาก RDIs อาจมีวิตามินเคไม่เพียงพอต่อเมแทบอลิซึมของกระดูก และมีผลต่อสุขภาพของกระดูกทำให้เพิ่มโอกาสเกิดกระดูกหักได้ง่ายขึ้น[42] ในปี ค.ศ. 2015 ประเทศญี่ปุ่นได้ประกาศเพิ่มค่า AI ของวิตามินเคเป็น 150 มคก./วัน ทั้งในผู้หญิงและผู้ชาย[40]

ในการใช้วิตามินเค-2 เป็นอาหารเสริมตราบจนปัจจุบันยังไม่พบรายงานการเกิดพิษต่อร่างกาย โดย WHO/FAO ได้สรุปว่าการรับประทานวิตามินเคที่ได้จากธรรมชาตินั้นไม่มีผลข้างเคียงที่ร้ายแรง โดยการสรุปดังกล่าวนี้มาจากการให้วิตามินเคในทางคลินิกขนาด 10-20 มิลลิกรัมต่อวันหรือมากกว่า นอกจากนั้นทางด้าน European Food Safety Authority (EFSA) ได้มีการประเมินความปลอดภัยของวิตามินเค-2 โดยเฉพาะ MK-7 พบว่า MK-7 ไม่มีผลข้างเคียงต่อการแข็งตัวของเลือดเมื่อใช้ขนาดสูงถึง 6 มคก./กก./วัน ในผู้ใหญ่ และ 1.5 มคก./กก./วัน ในเด็ก[11]

บทสรุป

วิตามินเค-2 เป็นสารอาหารที่จำเป็นต่อสุขภาพของกระดูก โดยเป็นโคแฟกเตอร์ที่สำคัญในการเกิด osteocalcin carboxylation ซึ่งเป็นกลไกที่สำคัญที่สุดที่ทำให้แคลเซียมไปสะสมอยู่ในกระดูกและทำให้กระดูกแข็งแรง จึงลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักลงได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุน โดยในกลุ่มของวิตามินเค-2 นั้น พบว่า MK-7 มี bioavailability สูงที่สุด คนทั่วไปจึงควรได้รับวิตามินเค-2 โดยเฉพาะ MK-7 ในปริมาณที่เพียงพอต่อวันเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดโรคกระดูกพรุน

เอกสารอ้างอิง

1. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. Lancet. 2011; 377:1276–87.
2. Mandatori D, Pelusi L, Schiavone V, Pipino C, Pietro ND, Pandolfi A. The dual role of vitamin K2 in “Bone-Vascular Crosstalk”: Opposite effects on bone loss and vascular calcification. Nutrients. 2021;13:1222.
3. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004;80(Suppl):1689S-96S.
4. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, Cook NR, Khurana B, Kim E. Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. N Eng J Med. 2022;387(4):299-309.
5. Bouckaert JH, Said AH. Fracture healing by vitamin K. Nature. 1960;185(4716):849.
6. Jadhav N, Ajgaonkar S, Saha P, Gurav P, Pandey A, Basudkar V, et al. Molecular pathways and roles for vitamin K2-7 as a health-beneficial nutraceutical: Challenges and opportunities. Front Pharmacol. 2022;13:896920.
7. Yan Q, Zhang T, O'Connor C, Barlow JW, Walsh J, Scalabrino G, et al. The biological responses of vitamin K2: A comprehensive review. Food Sci Nutr. 2023;11:1634–56.
8. Maresz K. Proper calcium use: Vitamin K2 as a promoter of bone and cardiovascular health. J Integr Med. 2015;14(1):34–9.
9. Ishida Y. Vitamin K2. Clin Calcium. 2008;18:1476–82.
10. Willems BA, Vermeer C. The realm of vitamin K dependent proteins: Shifting from coagulation toward calcification. Mol Nutr Food Res. 2014;58:1620–35.
11. Marles RJ, Roe AM, Oketch-Rabah HA. US Pharmacopeial Convention safety evaluation of menaquinone-7, a form of vitamin K. Nutr Rev. 2017;75(7):553–78.
12. Akbari S, Rasouli-Ghahroudi AA. Vitamin K and bone metabolism: A review of the latest evidence in preclinical studies. BioMed Res Int. 2018; 2018:4629383.
13. Ren L, Peng C, Hu X, Han Y, Huang H. Microbial production of vitamin K2: Current status and future prospects. Biotechnol Adv. 2020;39:107453.
14. Conly JM, Stein K. Quantitative and qualitative measurements of K vitamins in human intestinal contents. Am J Gastroenterol. 1992;87:311–6.

15. Morishita T, Tamura N. Production of menaquinones by lactic acid bacteria. J Dairy Sci. 1999;82:1897–1903.
16. Shea MK, Booth SL. Concepts and controversies in evaluating vitamin K status in population-based studies. Nutrients. 2016;8(1):8.
17. Kaneki M, Hodges SJ, Hedges SJ, Hosoi T, Fujiwara S, Lyons A, et al. Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: Possible implications for hip-fracture risk. Nutrition. 2001;17:315–21.
18. Halder M, Petsophonsakul P, Akbulut AC, Pavlic A, Bohan F, Anderson E, et al. Vitamin K: double bonds beyond coagulation insights into differences between vitamin K1 and K2 in health and disease. Int J Mol Sci. 2019;20:896.
19. Tarvainen M, Fabritius M, Yang BR. Determination of vitamin K composition of fermented food. Food Chem. 2019;275:515-22.
20. Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. Proc Natl Acad Sci. USA. 1974;71:2730–3.
21. Booth S, Centi A, Smith S, Gunberg C. The role of osteocalcin in human glucose metabolism: marker or mediator?. Nat Rev Endocrinol. 2013;9:43–55.
22. Palermoa A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, Watanabe M, Maggia D, Maurizi AR, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? Metab: Clin Exp. 2017;70:57-71.
23. Iwamoto J. Vitamin K2 therapy for postmenopausal osteoporosis. Nutrients. 2014;6:1971-80.
24. Hamidi MS, Cheung AM. Vitamin K and musculoskeletal health in postmenopausal women. Mol Nutr Food Res. 2014;58:1647–57.
25. Zoch ML, Clemens TL. New insights into the biology of osteocalcin. Bone. 2016;82:42–9.
26. Mizokami A, Kawakubo-Yasukochi T, Hirata M. Osteocalcin and its endocrine functions. Biochem Pharmacol. 2017;15(132):1-8.
27. Kalaiselvi VS, Prabhu K. The association of serum osteocalcin with the bone mineral density in post-menopausal women. J Clin Diagn Res. 2013;7:814–6.

28. Eastell R, Pigott T. Diagnosis of endocrine disease: Bone turnover markers: Are they clinically useful? Eur J Endocrinol. 2018;178:R19–R31.
29. Myneni VD, Mezey E. Regulation of bone remodeling by vitamin K2. Oral Dis. 2017;23(8): 1021–8.
30. Shiraki M, Yamazaki Y, Shiraki Y, Hosoi T, Tsugawa N, Okano T. High level of serum undercarboxylated osteocalcin in patients with incident fractures during bisphosphonate treatment. J Bone Mineral Metab. 2010;28(5):578–84.
31. Yamaguchi M, Weitzmann MN. Vitamin K2 stimulates osteoblastogenesis and suppresses osteoclastogenesis by suppressing NF-**κ**B activation. Int J Mol Med. 2011;27:3–14.
32. Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, Ishibashi H, Yamamoto S. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. J Endocrinol. 2003;176:339–48.
33. Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, Blumberg B, Inoue S. Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K2-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. J Biol Chem. 2006;281(25): 16927–34.
34. Kanellakis S, Moschonis G. Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phylloquinone (vitamin K(1)) or menaquinone-7 (vitamin K (2)): The Postmenopausal Health Study II. Calcif Tissue Int. 2012;90:251–62.
35. Knapen MH, Drummen NE. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013;24:2499–507.
36. Huang ZB, Wan SL. 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. 2015;26:1175–86.
37. Ma M-l, MaZ-j, He Y-l, Sun H, Yang B, Ruan B-j, et al. Efficacy of vitamin K2 in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Public Health. 2022;10:979649.

38. Mott A, Bradley T. Effect of vitamin K on bone mineral density and fractures in adults: An updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Osteoporos Int. 2019;30:1543–59.
39. van Summeren MJ, Braam LA. The effect of menaquinone-7 (vitamin K2) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children. Br J Nutr. 2009;102:1171–8.
40. Sato T, Inaba N, Yamashita T. MK-7 and its effects on bone quality and strength. Nutrients. 2020;12:965.
41. คณะกรรมการและคณะทำงานปรับปรุงข้อกำหนดสารอาหารที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย. ปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย พ.ศ. 2563. สำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. 2563.
42. Inaba N, Sato T, Yamashita T. Low-dose daily intake of vitamin K2（Menaquinone-7）improves osteocalcin carboxylation: A double-blind, randomized controlled trial. J Nutr Sci Vitaminol. 2015;61:471–80.