Varia Medica 2018
tom 2, nr 6, strony 560–564
Copyright © 2018 Via Medica
ISSN 2544-4212

Witamina K — kontrowersje

Controversies on vitamin K

Beata Dubiel-Braszczok[1, 2], Aneta Kruszec-Żytniewska[3], Przemysław Kotyla[1]

[1]Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
[2]Odział Onkologii, Szpital Kliniczny nr 7, Śląski Uniwersytet Medycznego w Katowicach
[3]Oddział Chorób Wewnętrznych, Szpital Miejski nr 5 w Sosnowcu

Streszczenie

Osteoporoza jest poważną chorobą powodującą wystąpienie znacznej niepełnosprawności w populacji osób starszych. W prewencji i leczeniu tej choroby, oprócz modyfikacji stylu życia i leczenia antyresorpcyjnego, podstawowe znaczenia ma utrzymanie prawidłowej gospodarki mineralnej. W ciągu ostatnich 20 lat pojawiły się doniesienia wskazujące na rolę witaminy K w tym procesie. Celem niniejszego opracowania był krytyczny przegląd tych doniesień, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia witaminy K w prewencji osteoporozy.

Słowa kluczowe: witamina K, osteokalcyna, osteoporoza

Przedrukowano za zgodą z: Forum Reumatologiczne 2018; 4 (3): 152–157. DOI: 10.5603/FR.2018.0002

Wstęp

Osteoporoza, a zwłaszcza jej powikłania stanowią poważny problem społeczny i ekonomiczny. Niskoenergetyczne urazy prowadzące do poważnych złamań kostnych, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, doprowadzają do wystąpienia poważnych niepełnosprawności, a w wielu przypadkach odpowiadają za przedwczesną umieralność w tej grupie chorych. Od dawna wiadomo, że utrzymanie prawidłowej gospodarki mineralnej, obok modyfikacji stylu życia (właściwe odżywianie, adekwatna aktywność fizyczna, rezygnacja z używek) jest podstawowym elementem prewencji i leczenia osteoporozy. Utrzymanie dodatniego bilansu wapniowego, suplementacja witaminy D uznane są za podstawowe standardy postępowania. Mniej wiadomo natomiast o roli innych witamin, w tym witaminy K w tych procesach [1]. W ostatnich latach zauważa się aktywną promocję preparatów zawierających mieszanki witamin, różnego rodzaju preparatów wapniowych, jako środków wspomagających utrzymanie prawidłowego statusu mineralnego kości. Niektóre z tych preparatów utrzymały status leków, inne są suplementami diety. Cechą wspólną jest to, że sprzedawane są głównie jako leki bez recepty, chociaż producent (sprytnie) zrzuca z siebie odpowiedzialność, nakazując „ konsultacje z lekarzem bądź farmaceutą". Co więc należy odpowiadać PT Pacjentom, gdy pytają o preparaty witaminy K?

Celem mniejszej pracy był krytyczny przegląd danych dotyczących korzyści ze stosowania witaminy K jako postępowania wspomagającego w prewencji/leczeniu osteoporozy ze szczególnym uwzględnieniem wyników badań zaprojektowanych na podstawie założeń medycyny opartej na faktach. W zamyśle autorów ma to pomóc w odpowiedzi na pytanie, czy stosować witaminę K, jeśli tak, to u kogo i czego można oczekiwać po takiej suplementacji?

Witamina K

Witamina K występuje w organizmach w dwóch postaciach, jako filochinon (K1) i menachinon (K2). Obie

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Przemysław Kotyla, Katedra i Klinika Chorób Wewnę trznych i Reumatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ziołowa 45/47, 40–635 Katowice, e-mail: pkotyla@sum.edu.pl

witaminy są podobnie zbudowane, oparte na pierścieniu 2-metylo-1,4-naphthochinonu. Podstawowe różnice dotyczą łańcucha bocznego przyłączonego do podstawowego pierścienia. W pozycji 3. pierścienia przyłączone są alifatyczne łańcuchy boczne różniące się długością i stopniem ich saturacji. Menachinon (witamina K2) występuje w kilkunastu podtypach różniących się długością łańcucha bocznego. Klasyfikacja podtypów witaminy opiera się na liczbie jednostek izoprenowych tworzących łańcuch boczny [2]. Akronim n, przy nazwie witaminy wskazuje na liczbę podstawników izoprenowych tworzących łańcuch boczny. Dla przykładu witamina K2 MK-7 ma takich reszt 7.

Podstawowym źródłem witamina K1 są produkty spożywcze, zwłaszcza rośliny liściaste. Witamina ta odgrywa podstawową rolę w procesach krzepnięcia krwi, odpowiadając za karboksylację czynników krzepnięcia.

Witamina K2 z kolei deponuje się w tkankach, w tym tkance kostnej. Witamina K2 syntetyzowana jest przez bakterie w przewodzie pokarmowym, ale jej dodatkowym źródłem mogą być kiszone produkty spożywcze oraz sery, twarogi czy zsiadłe mleko [3]. Witamina K1 może ulegać w organizmie przekształceniu do witaminy K2 MK-4 i ulegać gromadzeniu w tkankach pozawątrobowych.

Witamina K jest kofaktorem karboksylacji reszt glutaminowych w pozycji gamma (γ-karbosylacji). Dzięki temu procesowi syntetyzowane *de novo* białka uzyskują pełnię aktywności biologicznej. Gamma-karboksylacja niezbędna jest dla takich procesów życiowych, jak synteza aktywnych czynników krzepnięcia, aktywacja białek macierzy Gla (MGP, *matrix Gla protein*), białka bogatego w Gla (Gla Rich Protein), białka-S, specyficznego białka hamującego wzrost 6 (*growth arrest specific-6 protein*) czy karboksylacja osteokalcyny [4, 5]. Wymienione białka biorą udział w tworzeniu macierzy kostnej i w procesach jej mineralizacji. Omówienie ich dokładnej roli fizjologicznej przekracza ramy niniejszego artykułu.

W kontekście zachowania prawidłowej struktury kostnej, zwłaszcza udział osteokalcyny wydaje się być istotnym elementem zachowania jej prawidłowej struktury. Osteokalcyna syntetyzowana jest w osteoblastach jako nieaktywne niezkarboksylowane białko. Regulacja transkrypcji genu dla osteokalcyny wymaga obecności witaminy D, stąd stany niedoboru witaminy D mogą wpływać na stężenie osteokalcyny. Osteokalcyna jest głównym niekolagenowym białkiem macierzy kostnej. Niewielkie ilości osteokalcyny spotyka się ponadto w mózgu, nerkach, komórkach mięśni gładkich naczyń, progenitorowych komórkach śródbłonka. Znaczenie osteokalcyny w procesie utrzymanie prawidłowej struktury kości polega na zdolności tego białka do regulowania modelingu kostnego poprzez wpływ na czynność osteoblastów i ich różnicowanie do osteocytów. Z uwagi na swój ujemy ładunek elektryczny osteokalcyna preferencyjnie gromadzi się w mineralizowanych tkankach, gdzie bierze udział w procesie organizacji pozakomórkowej macierzy, regulując między innymi tworzenie kryształów hydroxyapatytu i ich pozycjonowanie w macierzy pozkomórkowej [6].

Kolejną rolą osteokalcyny jest jej bezpośredni udział w procesach mineralizacji tkanki kostnej przy równoczesnym hamowaniu kalcyfikacji w tkankach pozakostnych.

Uzyskanie pełnej aktywności osteokalcyny wymaga karboksylacji jej cząsteczki przez gammaglutamylo karboksytransferazę zależną od witaminy K. Karboksylacji ulegają reszty glutamylowe w pozycjach 17, 21 i 24. Tylko w pełni karboksylowana cząsteczka wykazuje wszystkie właściwości biologiczne. Przy niedoborach kofaktora karboksytransferazy dochodzi do niepełnej karbosylacji cząsteczki, czego wynikiem jest powstawanie cząsteczki „nie w pełni zkarbosylowanej osteokalcyny" lub przy zupełnym braku karboksylacji „całkowicie zdekarboksylowanej osteokalcyny".

Wydaje się więc, że witamina K może odgrywać szczególną rolę w procesach mineralizacji kostnej, a przypadki jej niedoborów skutkować obniżeniem jakości kości i zwiększeniem skłonności do złamań. Można byłoby przypuszczać, że suplementacja witaminy K jest racjonalnym podejściem profilaktycznym i leczniczym mogącym skutkować poprawą jakości kości. Pozostają tylko pytania: komu, w jakich okolicznościach i czy w ogóle warto suplementować witaminę K i czy przynosi to zauważalny efekt leczniczy uzasadniający taką terapię?

W praktyce odpowiedzi nie są jednoznaczne.

1) Brakuje metod analitycznych i standaryzacji oceniających ustrojowe zasoby witaminy K.
2) W praktyce klinicznej czyste niedobory witaminy K stwierdzane są bardzo rzadko (wyjątkiem jest leczenie przeciwkrzepliwe bazujące na antagonistach witaminy K, np. warfaryna, acenokumarol).
3) Witamina K1 obecna jest w większości produktów spożywczych (zielonych), a witamina K2 syntetyzowana jest przez mikrobiota przewodu pokarmowego (może więc jej stężenie być teoretycznie zmniejszone w przypadkach przewlekłej antybiotykoterapii, kolonizacji jelita przez szczepy patogenne, zapalnych chorobach jelit czy po usunięciu fragmentu jelita).
4) Dla oceny systemowego działania witaminy K powszechnie w badaniach naukowych stosuje się określenie stężenia form karboksylowanej osteokalcyny. Na razie nie jest to rutynowa praktyka, bowiem brak jest jednolitej standaryzacji metody, a różne testy analityczne wykrywają różne fragmenty cząsteczki osteokalcyny.

Biorąc pod uwagę trudności w analitycznej ocenie zasobów witaminy K najważniejszą metodą mogącą ocenić rolę witaminy w procesach mineralizacji kostnej są badania kliniczne oceniające jakość kości, ryzyko złamań i wpływ na gęstość mineralną w trakcie suplementacji tą witaminą.

Systematyczna analiza bazy PubMed oceniająca polsko- i angielskojęzyczne publikacje opublikowane w okresie 2000–2017 przyniosła zaledwie kilka badań mogących spełniać kryteria medycyny opartej na dowodach naukowych. Większość z tych badań przeprowadzona została

w Krajach Dalekiego Wschodu, co biorąc pod uwagę inne nawyki żywieniowe, odmienność rasową, a także odmienny styl życia, czyni odniesienia do populacji europejskiej niezwykle trudnymi [7].

W początkach lat 80. ubiegłego wieku zwrócono uwagę, że u pacjentów ze złamaniami szyjki kości udowej osoczowe stężenie witaminy K1 jest bardzo małe i wysunęli hipotezę, że obniżone stężenie witaminy K może odpowiadać za zwiększone ryzyko wstąpienia złamania osteoporotycznego w tej grupie chorych [8]. W ślad za tym Hogdes i wsp. wykazali, że niskie stężenia witamin K1 i K2 (MK-4 i MK-7) wiążą się ze zwiększonym ryzykiem złamania bliższego końca kości udowej, co interpretowano jako bezpośrednie działanie witaminy na kość [9, 10].

Rozwinięciem tych obserwacji są wyniki badań dotyczących związku pomiędzy witaminą K a gęstością mineralną kości (jako surogatu osteoporozy). Dwa badania przeprowadzone w 2000 i 2006 roku wykazały, że pokarmowe niedobory witaminy K pozostają bez wpływu na gęstość mineralną kości [11]. W pierwszym badaniu wykazano natomiast, że obniżone stężenia witaminy K zwiększają ryzyko złamania osteoporotycznego [12]. W sprzeczności z tymi obserwacjami pozostają inne badania wskazujące, że znaczące niedobory pokarmowe witaminy K wiążą się jednak z obniżeniem gęstości mineralnej kości. Krytycznie interpretując te dane, należy zauważyć, że krańcowo niskie spożycie witaminy K idzie zazwyczaj w parze z niedoborami pokarmowymi w zakresie innych składników pokarmowych, odpowiadających za tworzenie prawidłowej struktury kostnej (niedobory białkowe, innych witamin w tym D, fitoestrogenów, antyoksydantów, niski status socjoekonomiczny, nałogi).

Znacznie ważniejsze pytania pojawiają się w kontekście suplementacji witamina K i oceny jej wpływu na gęstość mineralną kości, wskaźniki tworzenia i obrotu kostnego, a co najważniejsze na końcowe ryzyko wystąpienia złamania osteoporotycznego. W 2012 roku Fang i wsp. przeprowadził metaanalizę dostępnych 17 randomizowanych badań klinicznych. Badania te obejmowały ocenę działania witaminy K2 MK-4 (8 badań), dwa oceniały MK-7, a pozostałe witaminę K1. Na postawie tej metaanalizy wykazano, że suplementacja witaminą K2 nie wpływa na gęstość mineralną szyjki kości udowej, chociaż nieznacznie poprawia (o 1,38%) gęstość mineralną kości w obrębie lędźwiowego odcinka kręgosłupa [13]. Stosunkowo obszerne badanie ukończono w 2013 roku w Danii ze względu na podobną lokalizację geograficzną, badanie to nadaje się do bezpośredniego odniesienia do populacji polskiej. W grupie 244 pomenopauzalnych, zdrowych kobiet, w okresie 3-letniej obserwacji wykazano, że suplementacja witaminą K zwiększa gęstość mineralną kości w odcinku bliższym kości udowej. W odniesieniu zarówno do całości kości udowej, jak i kręgosłupa lędźwiowego poprawy względem grupy placebo nie zaobserwowano [14]. W 2015 roku ukazała się metaanaliza Huang i wsp. oceniająca efekt działania witaminy K na gęstość mineralną kości u pomenopauzalnych kobiet. To duże opracowanie biorące pod uwagę wyniki 19 randomizowanych badań klinicznych, w którym wzięło udział łącznie 6759 pacjentek wykazało, że zastosowanie witaminy K powoduje statystycznie istotne zwiększenie gęstości mineralnej kości. Efekt ten widoczny był wyłącznie w grupie chorych na osteoporozę. Nie wykazano natomiast, aby suplementacja witaminą K miała wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamania kości u kobiet bez osteoporozy [15]. Analiza innych badań wykazała poprawę w zakresie ryzyka wystąpienia złamania osteoporotycznego wyłącznie w obrębie kręgosłupa lędźwiowego. Na podkreślenie zasługuje tylko, że grupy obserwacyjne były nieliczne, co zapewne wpłynęło na błąd statystyczny badania [16]. W podobnie zaprojektowanym badaniu japońskim obejmującym aż 4378 pacjentek (będącego częścią badania *osteoporotic fracture study*) już tak obiecującego efektu nie uzyskano (brak wpływu suplementacji K na zmianę częstości wystąpienia złamania kręgu w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, za wyjątkiem osób z bardzo zaawansowaną osteoporozą i ponad pięcioma złamaniami kręgów w wywiadzie) [17].

Nieco bardziej obiecujące są wyniki badań oceniających wpływ podaży witaminy K na wskaźniki obrotu kostnego, w tym stężenia zdekarboksylowanej osteokalcyny. Takie działanie witaminy K nie powinno raczej budzić zdziwienia, pamiętając o kluczowej roli witamin K w procesach postranslacyjnej karboksylacji białek [18].

Sytuacje szczególne

Leczenie doustnymi antykoagulantami — antagonistami witaminy K

Wapnica tkanek pozakostnych

Pamiętając o znaczeniu witaminy K w procesach karboksylacji białek, warto zastanowić się nad sytuacjami, w których świadomie stosuje się antagonistów witaminy. Z teoretycznego punktu widzenia powoduje to utratę zdolności karboksylacji białek odpowiedzialnych za mineralizację kości (np. osteokalcynę), z drugiej strony, niekorzystnie wpływa na nasilenie procesów autonomicznej kalcyfikacji pozakostnej. To ostatnie zjawisko może mieć znaczenie u chorych z wapnią tkanek miękkich, na przykład w przebiegu układowych chorób tkanki łącznej (twardzina układowa, zapalenie skórno-mięśniowe, kalcyfilaksja). Paradoksalnie stosowanie doustnych antykoagulantów zwiększa ryzyko wystąpienia zwapniania w ścianie tętnic u chorych z miażdżycą, mogąc przyczyniać się do wzrostu częstości wystąpienia ostrych incydentów sercowo-naczyniowych [19].

Ryzyko osteoporozy w czasie leczenia antagonistami witaminy K

Rzeczywiście zastosowanie doustnych antykoagulantów — antagonistów witaminy K — powoduje zmniejszenie stężenia aktywnej w pełni karboksylowanej osteokalcyny [20].

Według obserwacji Namaba i wsp. może przyczyniać się to do zwiększenia ryzyka wystąpienia osteoporozy i zwapnień naczyniowych [21]. Analiza jednak dużych grup chorych otrzymujących doustne antykoagulanty nie wykazała, aby takie leczenie powodowało zwiększenie ryzyka złamania osteoporotycznego [22].

Interakcja w leczeniu przeciwkrzepliwym

Należy pamiętać, ze stosowanie KMK-7 powoduje zmniejszenie skuteczności leczenia anytykoagulacyjnego antagonistami witaminy K (warfaryna, acenokumarol). Efekt ten jest widoczny przy suplementacji dawkami powyżej 50 µg/dziennie. W tych przypadkach zaleca się ścisłe monitowania międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*). Z drugiej strony dowiedziono, że stała suplementacja witaminy K powoduje stabilizację INR i po uzyskaniu docelowego INR zmniejsza częstość konieczności modyfikacji dawki warfaryny [23]. Zjawisko to tłumaczone jest uzyskaniem stabilnych ustrojowych zasobów witaminy K i wyłączeniem wahań INR powodowanych okresowymi zmianami dostępności witaminy dla procesów krzepnięcia, chociaż nie wszystkie opracowania wskazują na taką konieczność.

Podsumowanie

Liczne badanie laboratoryjne i doświadczalne pokazują potencjalną rolę witaminy K w procesie mineralizacji kostnej. Na chwilę obecną trudno jednak te wyniki przełożyć na rutynowe postępowanie medyczne. Dotychczasowe wyniki badań, zwłaszcza tych dobrze zaprojektowanych i z precyzyjnym ustalenie punktów końcowych, są nieliczne, a uzyskane wyniki rozbieżne. Należy również pokreślić, że znakomitą większość badań przeprowadzono w odmiennych obszarach geograficznych, co może utrudniać interpretację wyników [24]. Bezsprzeczny wpływem witaminy K na stężenie karboksylowanej osteokalcyny nie przekłada się na jednoznacznie potwierdzenie zmniejszenia ryzyka złamań osteoporotycznych (a uzyskane wyniki pozostają sprzeczne, co częściowo spowodowane jest metodologią poszczególnych badań, zastosowaną w badaniu dawką witaminy, stosowaniem innych komparatów, czy analizą *post hoc* podgrup wyłonionych z większych badań nad osteoporozą) [9].

Wydaje się więc, że w świetle przytoczonych faktów witamina K może wykazywać pewne działanie ochronne, jako że w części badań pacjenci ją przyjmujący wykazują korzystny trend do zwiększana gęstości mineralnej kości, niestety tylko w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i tylko u kobiet z osteoporozą.

Biorąc pod uwagę ciekawy mechanizm działania witamin K, należy przeprowadzić duże randomizowane badania mogące określić rolę tej witaminy w prewencji i leczeniu osteoporozy. W chwili obecnej wydaje się, że brak jest dowodów uzasadniających profilaktyczne przyjmowanie witaminy K u zdrowych osób bez osteoporozy.

Abstract

Osteoporosis is a severe disease leading to the severe disability in elderly population. Besides modification on the style of live and antiresorptive treatments prevention and treatment of disease comprise also maintenance of the proper mineral balance. In last twenty years a substantial battery of evidence suggests that vitamin K may play a role in this process. The aim of this article is critical review of relevant studies with the special emphasis on role of vitamin K in osteoporosis prevention.

Key words: vitamin K, osteocalcin, osteoporosis

Piśmiennictwo

5. Palermo A, Tuccinardi D, D'Onofrio L, et al. Vitamin K and osteoporosis: Myth or reality? Metabolism. 2017; 70: 57–71, doi: 10.1016/j.metabol.2017.01.032, indexed in Pubmed: 28403946.
6. Vermeer C. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation - an overview. Food Nutr Res. 2012; 56, doi: 10.3402/fnr.v56i0.5329, indexed in Pubmed: 22489224.
7. Elder SJ, Haytowitz DB, Howe J, et al. Vitamin k contents of meat, dairy, and fast food in the u.s. Diet. J Agric Food Chem. 2006; 54(2): 463–467, doi: 10.1021/jf052400h, indexed in Pubmed: 16417305.
8. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. Adv Nutr. 2012; 3(2): 182–195, doi: 10.3945/an.111.001800, indexed in Pubmed: 22516726.
9. Maillard C, Berruyer M, Serre CM, et al. Protein-S, a vitamin K-dependent protein, is a bone matrix component synthesized and secreted by osteoblasts. Endocrinology. 1992; 130(3): 1599–1604, doi: 10.1210/endo.130.3.1531628, indexed in Pubmed: 1531628.
10. Lombardi G, Perego S, Luzi L, et al. A four-season molecule: osteocalcin. Updates in its physiological roles. Endocrine. 2015; 48(2): 394–404, doi: 10.1007/s12020-014-0401-0, indexed in Pubmed: 25158976.
11. Kobayashi S, Shiraki M, Takaoka K. [Concurrent treatment of osteoporosis including vitamin K]. Clin Calcium. 2007; 17(11): 1731–1737, doi: CliCa071117311737, indexed in Pubmed: 17982194.
12. Hamidi MS, Gajic-Veljanoski O, Cheung AM. Vitamin K and bone health. J Clin Densitom. 2013; 16(4): 409–413, doi: 10.1016/j.jocd.2013.08.017, indexed in Pubmed: 24090644.

13. Hamidi MS, Cheung AM. Vitamin K and musculoskeletal health in postmenopausal women. Mol Nutr Food Res. 2014; 58(8): 1647–1657.
14. Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P, et al. Circulating levels of vitamins K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. J Bone Miner Res. 1993; 8(10): 1241–1245, doi: 10.1002/jbmr.5650081012, indexed in Pubmed: 8256661.
15. Ikeda Y, Iki M, Morita A, 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(5): 1323–1328, doi: 10.1093/jn/136.5.1323, indexed in Pubmed: 16614424.
16. Booth SL, Broe KE, Peterson JW, et al. Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(10): 4904–4909, doi: 10.1210/jc.2003-031673, indexed in Pubmed: 15472183.
17. Fang Y, Hu C, Tao X, et al. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Miner Metab. 2012; 30(1): 60–68, doi: 10.1007/s00774-011-0287-3, indexed in Pubmed: 21674202.
18. Rejnmark L, Vestergaard P, Charles P, et al. No effect of vitamin K1 intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women. Osteoporos Int. 2006; 17(8): 1122–1132, doi: 10.1007/s00198-005-0044-3, indexed in Pubmed: 16683180.
19. Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, et al. 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(3): 1175–1186, doi: 10.1007/s00198-014-2989-6, indexed in Pubmed: 25516361.
20. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2006; 166(12): 1256–1261, doi: 10.1001/archinte.166.12.1256, indexed in Pubmed: 16801507.
21. Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, et al. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. J Bone Miner Metab. 2009; 27(1): 66–75, doi: 10.1007/s00774-008-0008-8, indexed in Pubmed: 19082528.
22. Levinger I, Brennan-Speranza TC, Zulli A, et al. Multifaceted interaction of bone, muscle, lifestyle interventions and metabolic and cardiovascular disease: role of osteocalcin. Osteoporos Int. 2017; 28(8): 2265–2273, doi: 10.1007/s00198-017-3994-3, indexed in Pubmed: 28289780.
23. Shea MK, Holden RM. Vitamin K status and vascular calcification: evidence from observational and clinical studies. Adv Nutr. 2012; 3(2): 158–165, doi: 10.3945/an.111.001644, indexed in Pubmed: 22516723.
24. Holmes MV, Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. Blood Rev. 2012; 26(1): 1–14, doi: 10.1016/j.blre.2011.07.002, indexed in Pubmed: 21914559.
25. Namba S, Yamaoka-Tojo M, Hashikata T, et al. Long-term warfarin therapy and biomarkers for osteoporosis and atherosclerosis. BBA Clin. 2015; 4: 76–80, doi: 10.1016/j.bbacli.2015.08.002, indexed in Pubmed: 26674156.
26. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, et al. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med. 1998; 128(10): 829–832, indexed in Pubmed: 9599195.
27. Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, et al. Vitamin K for improved anticoagulation control in patients receiving warfarin. Cochrane Database Syst Rev. 2014(5): CD009917, doi: 10.1002/14651858.CD009917.pub2, indexed in Pubmed: 24832594.
28. Iwamoto J. Vitamin K(2) therapy for postmenopausal osteoporosis. Nutrients. 2014; 6(5): 1971–1980.