



**Витамин К2 – непознатият участник
в калциевата хомеостаза
Д-р Татяна Недкова Симеонова**

**ВИТАМИН К2 – НЕПОЗНАТИЯТ УЧАСТНИК В КАЛЦИЕВАТА
ХОМЕОСТАЗА**

монография

© д-р **Татяна Недкова Симеонова, д.б.**

Първо издание, 2026

Рецензенти:

Проф. д-р Рени Калфин, д.м.

Доц. Петя Маркова, д.б.

© Издател: ИЦ “МУ - Плевен, ул. “св. Климент Охридски” №1

ISBN 978-954-756-371-1

Всички авторски права са запазени! Не се разрешава копиране, възпроизвеждане, както и разпространение на книгата или части от нея по какъвто и да е друг начин, без разрешение на автора

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Рени Емил Калфин, Институт по невробиология – БАН

НА МОНОГРАФИЧЕН ТРУД НА ТЕМА: „ВИТАМИН К2 - НЕПОЗНАТИЯТ УЧАСТНИК В
КАЛЦИЕВАТА ХОМЕОСТАЗА“

с автор гл. ас. д-р Татяна Симеонова

Научният труд представлява задълбочен анализ на биологичното значение, физиологичните функции и причините за недостиг на витамин К2 в организма. Авторът прави преглед на ключовите изследвания относно участието на витамин К2 в калциевата хомеостаза, ефектите и значението за развитието на костите, мозъка, зъбите, сърдечносъдовото здраве. Всеки раздел е логически свързан с предходния, което улеснява читателя. Монографията е онагледена с 20 фигури. Научната обосновааност се доказва с цитиране на множество авторитетни източници от последното десетилетие, включително Veulens et al. (2013), Grober et al. (2015), Simes et al. (2020), Hariri et al. (2021). Това показва задълбочено познаване на научната литература и използване на актуални данни.

Ефектите на витамин К2 зависимите протеини върху костната и съдова калцификация са безспорни. Затова проучвания търсят отговор на въпросите дали повишеният прием на витамин К2 може да повлияе положително на остеопорозата, фрактурите и сърдечно-съдовите заболявания. В научния си труд д-р Татяна Симеонова включва собствени изследвания върху витамин К2 статуса на 48 жени в менопауза, които не се приемали добавки с калций, витамин Д и К2. Изследвани от автора са също плазмените нива на Human dephosphorylated uncarboxylated Matrix Gla Protein (dp-ucMGP) в 71 възрастни пациенти от бялата раса с хронично бъбречно заболяване в преддиализен стадий.

В обобщение могат да се подчертаят следните положителни страни на научния труд:

- > Комбиниране на теоретичен с емпиричен анализ – освен добре аргументиран анализ на научната литература са представени собствени изследвания;
- > Висока научна обосновааност – цитиране на реномирани

източници, актуални към 2020-2025 г.

Научният труд, предоставен ми за рецензия, е с ясно изразен научно-теоретичен и практически характер. Той е предназначен за широка аудитория – студенти, магистри, докторанти, също за здравни специалисти, проявяващи интерес към разглежданата проблематика. В заключение, трудът *„Витамин К2 – непознатият участник в калциевата хомеостаза“* отговаря на всички изисквания за монографичен труд.

03.01.2026 г.

Проф. д-р Рени Калфин

Рецензия

На монографичен труд със заглавие:

„Витамин К2 – непознатият участник в калциевата хомеостаза“

С автор: **д-р Татяна Симеонова, д. б.**

От доцент Петя Маркова д.б.,

Катедра по физиология и патофизиология“,

Медицински факултет, Медицински университет – София

Монографията на д-р Татяна Симеонова е посветена на ролята на „мистериозния“ витамин К2 в регулацията на множество физиологични процеси в организма. В представения труд са систематизирани установените ефекти на витамин К2, от откриването му през 1929 година от Карл Петер Хенрик Дам до наши дни. Интересно и увлекателно е описано идентифицирането на структурните и функционални различия между витамин К1 и К2 и молекулните механизми на действие на витамин К-зависимите протеини. Разгледани са ефектите на витамин К2 върху развитието на скелета, върху сърдечно-съдовата система, ролята му в разпределението на калция в организма и в регулацията на калциевия метаболизъм, невропротективните му ефекти върху мозъка и черния дроб. Представени са текущи изследвания, свързани ефектите на витамин К2 върху митохондриалната функция.

Значим принос на монографичния труд са резултатите, получени от собствени проучвания на автора върху статуса на витамин К2 при жени с постменопаузална остеопороза и пациенти с хронично бъбречно заболяване. Прилагането на специфични подходи в изследването на К2 статуса при тези пациенти недвусмислено показват дефицит на витамин К2. Установената положителна корелационна зависимост между възрастта и влошаването на витамин К2 статуса предоставя възможност за своевременното повлияване на дефицита му. Разгледаното синергичното взаимодействие между витамините Д и К2 има важно значение за клиничната практика. Използването на добавки с витамин Д и калций при наличен дефицит на витамин К2 повишава допълнително сърдечно-съдовия риск. Дефицитът на витамин К2 може да превърне полезния калций в

заплаха, насочвайки го към артериите вместо към костите. Заключение, направено от автора, на базата на собствени резултати и на наличните литературни данни, че е възможно сърдечно съдовият риск да бъде намален, чрез оптимален прием на витамин К2, може да има съществен принос за предотвратяването на съдовата калцификация. Интерес за клиничната практика представляват: направения в монографията анализ на влиянието на различни медикаменти върху статуса на витамин К2; представените групи заболявания, свързани с дефицит на витамин К2 и възможните причини за настъпването на дефицит на витамин К2.

Д-р Т. Симеонова, д.б. **„разкрива“ непознатия участник в калциевата хомеостаза** – витамин К2 по увлекателен, ясен и достъпен начин. Авторът е постигнал завиден баланс между строго-научния и популярния стил на представяне на темата, което прави монографията полезна за широк кръг читатели. Прецизно изготвените фигури, схеми, таблици онагледяват получените резултати и правят разбираеми сложните механизми на взаимодействия. Библиографската справка включва 150 източника, които отразяват широка гама от проучвания по дискутираната тема.

Представената монография поставя основа за бъдещи детайлни и комплексни проучвания на ефектите на витамин К2 и значението им за развитието на различни заболявания. Първите обобщени национални данни за статуса на витамин К2, в монографията на д-р Т. Симеонова, д.б., могат да послужат за основа при разработване на национални препоръки за прилагането витамин К2 и проследяването на статуса му в клиничната практика.

Монографията разглежда актуална тема, свързана с участието витамин К2 в калциевата хомеостаза и би представлявала интерес за изследователи, медицински специалисти от различни области, студенти и докторанти.

12.03.2026 г.

Доц. Петя Маркова, д.б.

Съдържание

Предговор	10
Кратка история	12
Биологични функции	16
Химична структура	16
Абсорбция и транспорт	17
Разпределение и натрупване в тъканите	19
Витамин К цикъл	21
Витамин К зависими протеини	25
Защо витамин К2 не е витамин К1?	26
Физиологични ефекти на витамин К2	27
Ефекти на витамин К2 върху развитието на скелета	29
Остеокалцин	34
Матриксен Gla-протеин	37
Ефекти на витамин К2 върху сърдечносъдовото здраве	40
Други ефекти на витамин К2	42
Ефекти върху зъбите	42
Ефекти върху мозъка	43
Ефекти върху митохондриите	47
Ефекти върху черния дроб	48
Източници на витамин К	50
Източници на витамин К1	50
Източници на витамин К2	52
Препоръки за прием на витамин К	55
Измерване на витамин К2 статуса. Биомаркери	57
Директно измерване на витамин К2	57
Индиректни маркери за витамин К2 статус	58
Некарбоксилиран остеокалцин (ucOC)	58
Съотношение ucOC/OC	58
Дефосфорилиран недокарбоксилиран MGP (dp-ucMGP)	59
Дефицит на витамин К2	60
Причини недостиг на витамин К2	63
Недостатъчен прием на храни, богати на витамин К2	63
Съвременните производствени процеси	64
Лекарства	65
Заболявания	67

Възраст	67
Какви са данните за витамин К2 статуса в България?	68
Жени в менопауза и с постменопаузална остеопороза	68
Пациенти с хронично бъбречно заболяване	76
От скелета до сърдечносъдовото здраве. Калциев парадокс	82
Синергичен ефект на витамините Д и К2	83
Профилактичен и терапевтичен потенциал на витамин К2	86
Остеопороза	89
Сърдечносъдови заболявания	91
Злокачествени заболявания	94
Други заболявания	97
Ползи от едновременния прием на витамин Д и К2	98
Книгопис	104

Съкращения

АФ – алкална фосфатаза

ДХА – двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия

КМП – костна минерална плътност

МК – менахинон

ОП – остеопороза

ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

ВМР – костен морфогенен протеин

сОС – карбоксилиран остеокалцин

dp-ucMGP – дефосфорилиран некоарбоксилиран матриксен Gla-протеин

FGF – фибробластен растежен фактор

Gas6 – специфичен спиращ растежа протеин 6

GGCX – γ -глутамил карбоксилаза

Gla – γ -карбоксиглутаминова киселина

Glu – глутаминова киселина

HDL – липопротеини с висока плътност

IGF – инсулиноподобен растежен фактор

IL-1 – интерлевкин 1

IOF – Международна фондация по остеопороза

LDL – липопротеини с ниска плътност

M-CSF – макрофаг-колония стимулиращ фактор

MGP – матриксен Gla-протеин

ОС – остеокалцин

PGF – тромбоцитен растежен фактор

PRGP – богат на пролин Gla-протеин

p-ucMGP – фосфорилиран некоарбоксилиран матриксен Gla-протеин

RANK – рецептор активатор на нуклеарен фактор κ В

RANKL – лиганд активатор на рецептора на нуклеарен фактор κ В

TGF- β – трансформиращ растежен фактор- β

TGP – трансмембранен Gla-протеин

TNF- α – тумор некротизиращ фактор α

ucMGP – некоарбоксилиран матриксен Gla-протеин

ucOC – некоарбоксилиран остеокалцин

VDBP – витамин Д-свързващ протеин

VDR – ядрен хормонален рецептор за витамин Д

VKDPs – витамин К-зависими протеини

VLDL – липопротеини с много ниска плътност

Предговор

„Мистериозният“ витамин К2

Някога чудили ли сте се защо имената на мастноразтворимите витамини започват с А, Д и Е и после направо и необичайно продължават с К? Името К идва от немскоезичния термин за кръвосъсирване – коagulation. Историята зад него е много интересна и в нея участват...пилета. През 1929 г. датският диетолог и биохимик Карл Петер Хенрик Дам се опитва да докаже, че холестеролът е есенциален за живота нутриент. Той поставя пилета на специална диета без мазнини и холестерол и установява, че получават синини и спонтанни неконтролируеми кръвоизливи. Когато включва обратно холестерол в диетата, а състоянието им не се подобрява, Дам прави извода, че заедно с холестерола се премахва и някакъв неизвестен до момента антихеморагичен фактор. Дори успява успешно да лекува кръвоизливите с етерен екстракт, получен от люцерна.

През 1936 г. изследователска група, работеща с Американския биохимик Едуард Аделберт Дойзи, успява да изолира антихеморагичния витамин К и да изясни химичната му структура. В допълнение учените изследват и установяват разликата между витамин К1, който извличат от люцерна и витамин К2, който извличат от рибно брашно. Откритията им са толкова важни, че през 1943 г., Нобеловата награда за физиология и медицина е разделена поравно между Карл Петер Хенрик Дам за “неговото откритие на витамин К” и Едуард Аделберт Дойзи „за неговото откритие на химичната природа на витамин К“.

Витамин К1 веднага печели славата на важен компонент в кръвосъсирването, а витамин К2 остава неразгадан и скоро бива забравен. Липсата на демонстративни клинични прояви при дефицита му го вадят задълго от фокуса на изследователите.

В началото на 21 век става ясно, че витамин К2 има важно значение за два ключови физиологични процеса:

- пренос и отлагане на калций в костите
- предпазване от ектопична калцификация в артериите, чрез премахване на излишните минерали от меките тъкани.

Днес витамин К2 се изучава усилено, защото натрупаните експериментални и клинични данни показват, че има много по-

критично важно значение за здравето, отколкото се е предполагало в миналото, а и защото населението на модерните индустриализирани нации страда от тежък витамин К2 дефицит с неблагоприятни последици за костното и сърдечносъдовото здраве.

Този преглед няма претенциите да е първият фокусиран вниманието върху витамин К2, нито ще е най-подробният и изчерпателен, но ще се опита достъпно, забавно и без много сложна терминология да запознае любопитните с това, което днес е известно за витамин К2.

Кратка история

През 1943 г. датският биохимик Карл Петер Хенрик Дам получава Нобелова награда за медицина и физиология за откриването на витамин К, фактор на кръвосъсирването. Престижната награда той разделя с американския си колега Едуард Аделберт Дойзи, който работи независимо от него за изясняването на химичната структура на витамина. Витамин К носи името си от немскоезичния термин за коагулация – “coagulation”. Историята на откриването му може да се проследи до 1928 година, когато Карл Петер Хенрик Дам работи върху метаболизма на холестерола в Биохимичния институт на Университета в Копенхаген. В периода от 1928 до 1930 г. той провежда експерименти с пилета, които развиват тежки кръвоизливи след като били поставени на няколко седмична диета без холестерол и мазнини. Новопоявилото се в резултат това хранене нарушение в кръвосъсирването било обяснено с пониженото съдържание на протромбин (коагулационен фактор II) в кръвта. По това време нито един от известните витамини А, С и Д не бил в състояние да го предотврати. Затова Дам предполага наличието на друг неизвестен, мастноразтворим витамин, който регулира коагулацията. Последният очевидно присъства в зелените зеленчуци и черния дроб, тъй като допълнителното хранене с тези хранителни вещества води до нормално кръвосъсирване. Нещо повече, Дам успешно лекува кръвоизливите на пилетата с получен от люцерна етерен екстракт (1).

През 30-те години на миналия век няколко работни групи работят по изолирането и идентифицирането на витамин К. Американска изследователска група, работеща с биохимика Едуард Аделберт Дойзи в Университета Сейнт Луис, Мисури успява да изолира антихеморагичния витамин К и да изясни структурата на неговия химичен нафтохинонов пръстен (2). Откритието на витамин К е от изключителна важност, защото дава тласък на изучаването и разбирането на процесите на коагулацията и създаването на медикаменти за лечение на животозастрашаващи кръвоизливи. Нобеловата награда преплита необратимо съдбите на витамините К1 и К2 за следващите години. Те имат сходна химична структура, което заблуждава изследователите, на които не им хрумва да третират К1 и К2 като отделни витамини с различни ползи и уникални свойства.

Всички варианти на витамин К са били известни само с ролята си в коагулацията. Нещо повече, тогава се предполага, че всички дефицити са редки и биха били очевидни поради настъпването на нарушения в кръвосъсирването. Тези заключения са толкова окончателни, че през следващите тридесет години почти не са правени усилия за разширяване на знанията за витамин К. Голяма загуба за витамин К2, чиято далеч по-голяма роля в организма остава неразкрита за дълго време.

По същото време, когато Дам и Дойзи провеждат своите изследвания, скромният д-р Уестън Прайс, канадец с малка стоматологична практика в Охайо, все по-често се пита защо толкова много от пациентите му имат ужасни зъби. Стоматологът прави предположение, че някаква съставка в модерната диета е причина за влошаване на здравето на зъбите. В опит да проучи връзката между кариесите и храненето, д-р Прайс търси отговора при преиндустриалните популации, разпръснати по целия свят. В поредица от опасни експедиции заедно със съпругата си достигат до отдалечени села в планините на Швейцария, селища по скалистите брегове на Хебридите и архипелазите на Южния Пасифик. Пътува с масаите от Танзания и нуерите от Южен Судан, новозеландските маори, инуитите от Аляска и племената на перуанската Амазонка и Андите. Въоръжен с фотоапарат, той прави снимки на зъбите на братя и сестри в семейства, в които по-голямото дете е хранено с традиционна местна храна, а по-младите с вносни храни. Той отбелязва, че популациите, които поддържат традиционната си диета, имат перфектни зъбни дъги, малко кариеси, висок имунитет срещу туберкулоза и отлично здраве. Когато тези хора започват да се хранят с „модерни“ храни, като бяло брашно, бяла захар, рафинирани растителни масла и консерви, признаците на дегенерация бързо стават очевидни, поради бързото разпространение на кариеси, деформирани челюстни структури, криви зъби, артрит, нисък имунитет и бавно заздравяващи костни фрактури. Работи на терен през 20-те и 30-те години на миналия век и прави хиляди снимки, след което описва своите етнографски и хранителни изследвания в книга, наречена „Хранене и физическа дегенерация“. Д-р Прайс предполага, че влошеното дентално здраве не е резултат от някакъв токсин в американската диета, а от „липса на някои основни фактори в храната“.

Тества и анализира хиляди проби от традиционни храни за тяхното хранително съдържание и ги сравнява с обичайните храни от онова време. Намира, че много от традиционните, като рибен хайвер и масло от крави, хранени с трева, са богати на мастноразтворими хранителни вещества и прави заключението, че има някакъв активатор или катализатор в богатата на мазнини диета, който позволява на тялото да използва други нутриенти и минерали. Понеже не може да го идентифицира и изолира химически, го нарича Активатор Х.

Години наред лекари и диетолози спорят кой може да е „мистериозният“ Активатор Х. Шестдесет години след първото му споменаване изследователите смятат, че това е витамин К2. Днес знаем, че витамин К не е просто един витамин, а семейство от мастноразтворими витамини със сходна молекулярна структура. Нарастващите клинични доказателства през последните две десетилетия показват, че ролята му за човешкото здраве далеч надхвърля участието му в процесите на кръвосъсирване. Той играе съществена роля за здравето на сърдечносъдовата система и костите. Нови изследвания показват обещаващи връзки с други ползи за здравето, като растеж при юношите, поддържане на кръвната захар, бременност, бъбречно здраве и дори стареене на кожата. И днес, въпреки всички тези постижения в изследванията, витамин К2 все още е едно от най-неразбраните хранителни вещества в медицината.

През 1970-та на терен излиза група учени от Института за сърдечносъдови изследвания на университета в Маастрихт, Нидерландия. Под ръководството на д-р Кейс Вермеер те изследват населението в няколко южни провинции в Япония, привлечени от факта, че местните не страдат от остеопороза и имат много малък брой случаи на сърдечносъдови заболявания. Учените установяват, че този феномен се дължи на традиционната японска храна „натто“, изключително богата на К2, която местните консумират редовно от хиляди години. Най-ранната писмена документация за натто може да бъде намерена в японската книга „Шин Саругаки“ от Фудживара но Акихира, живял между 989–1066 г. пр.н.е. Тази японска храна се приготвя чрез ферментация на соеви зърна и е изключително богата на полезни хранителни вещества и пробиотици. Нидерландският екип обаче я намира за неприятна на вид и със странен вкус, което според

тях е попречило на по-широкото ѝ разпространение в Европа и други части на света.

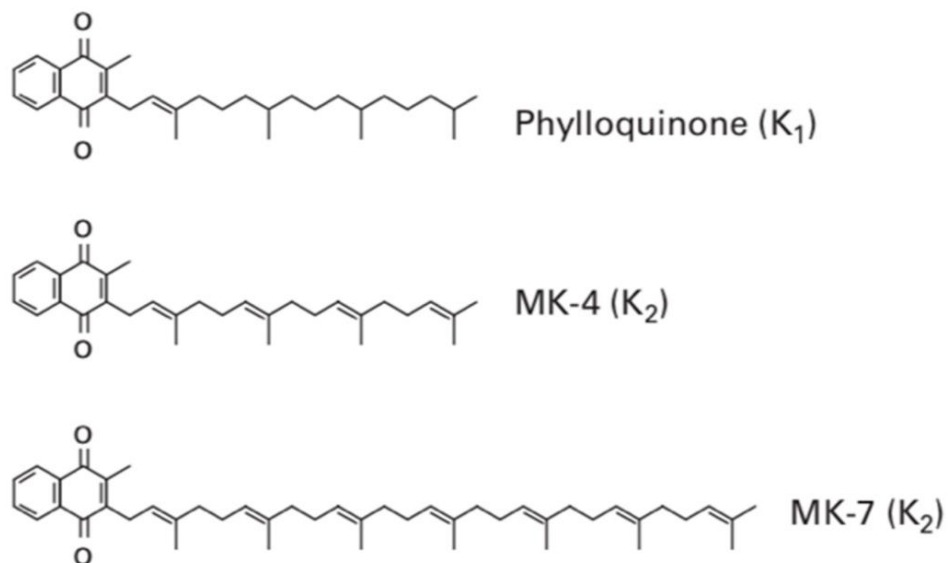
Установяването на биологичното значение на витамин К2 дължим на дългогодишната работа на нидерландските учени. От 1975 г. и до момента проф. Вермеер е признат за един от глобалните ключови лидери на общественото мнение в областта на витамин К. Той посвещава повече от 40 години от активната си кариера на изследване на физиологичните ефекти на витамин К2 и витамин К-зависимите протеини.

През 70-те години на миналия век започва големият напредък в разбирането ни за витамин К2. Учените откриват витамин К-зависимите протеини (vitamin K dependent proteins, VKDPs), които не участват в кръвосъсирването, а също и γ -карбоксиглутаминовата киселина (γ -carboxyglutamic acid, Gla), нова аминокиселина, обща за всички VKDPs. Прави се и важен пробив в разбирането ни за цикъла на витамин К. В ход са и проучвания, свързани с ролята на витамина в синтеза на сфинголипиди, които проправят пътя за по-късни открития. В следващите десетилетия са установени още VKDPs, с многообразни функции и широко разпределение в тъканите. Започват и завършват множество епидемиологични и интервенционални проучвания, фокусирани върху посттранслационните ефекти на витамин К2, особено по отношение на здравето на костите и сърдечносъдовата система.

Биологични функции

Химична структура

Витамин К е мастноразтворим витамин, характеризиращ се с наличието на 2-метил-1,4-нафтохинонов пръстен. Отделните вещества от групата на витамин К са известни още като К-витамери и се различават един от друг главно по отношение на дължината и наситеността на изопреноидната странична верига (Фигура 1).



Фигура 1. Химична структура на различните форми на витамин К (3).

Има два естествено срещащи се К-витамера: витамин К1 (филохинон) и витамин К2 (менахинон).

Филохинонът съдържа фитилова странична верига на С3 позиция.

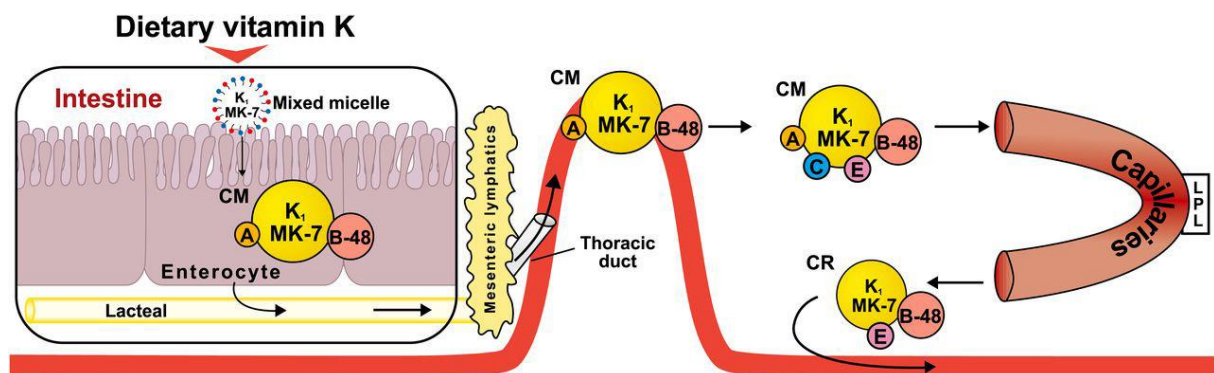
Менахиноните (МК) са серия от съединения, които съдържат полипренилова странична верига на С3 позиция и се различават по дължината на тази странична верига. Накратко се обозначават като МК-п, където п е броят на ненаситените β-изопреноидни единици във веригата. Според дължината на страничните им вериги менахиноните се класифицират от МК-4 до МК-13. На фигурата са представени двата най-разпространени витамера, МК-4 /с 4 изопреноидни остатъка/ и МК-7 /със 7 изопрениодни остатъка/.

Съществуват и няколко синтетични форми. Витамин К3 (менадион) няма заместител на С3 позиция, действа като провитамин и при човека се използва за лечение на кръвоизливи. Витамин К4

(менадионов естери) има противоракови свойства, а витамин К5 (4-амино-2-метил-1-нафтол) проявява и антимикробна и противоракова активност (4).

Абсорбция и транспорт

Липофилността на различните К-витамери зависи от дължината на страничната верига. В биохимията промяната в един атом променя както активността, така и биологичната функция. Менадионът няма странична верига и е водно-разтворим. Филохинонът и МК-4 са слабо липофилни. С удължаването на страничната верига разтворимостта в липиди нараства. Чревната абсорбция на всички диетични форми на витамин К се осъществява по пътя, общ за повечето липиди. Жлъчните киселини и панкреатичните ензими улесняват разтварянето, емулгирането и включването на витамините в смесени мицели, които се поемат от ентероцитите. Там витамин К се включва в състава на хиломикроните и с тях навлиза в лимфната циркулация (Фиг. 2), (5).



Фигура 2. Чревна абсорбция на диетичен филохинон (K1) и МК-7. В чревния лумен, K1 и МК-7 се включват в смесени мицели, съдържащи жлъчни соли, продукти от панкреатичната липолиза и други хранителни липиди. Смесените мицели се поемат от ентероцитите на тънките черва и се включват в състава на хиломикроните (CM), които имат apoA и apoB-48 на повърхността си. Хиломикроните се секретират от вътрешността на чревните въси в лимфните капиляри (lacteal), които се свързват с по-големи лимфни съдове и попадат в кръвообращението през гръдния поток (thoracic duct). В кръвообращението хиломикроните придобиват apoC и apoE от HDL. След като навлязат в капилярите на тъканите с помощта на липопротеин липазата (LPL), се освобождават от триглицеридите, apoA и apoC. Получените остатъци са по-малки и имат централно липидно ядро с повърхностен apoB-48 и apoE и отново навлизат в кръвообращението (5).

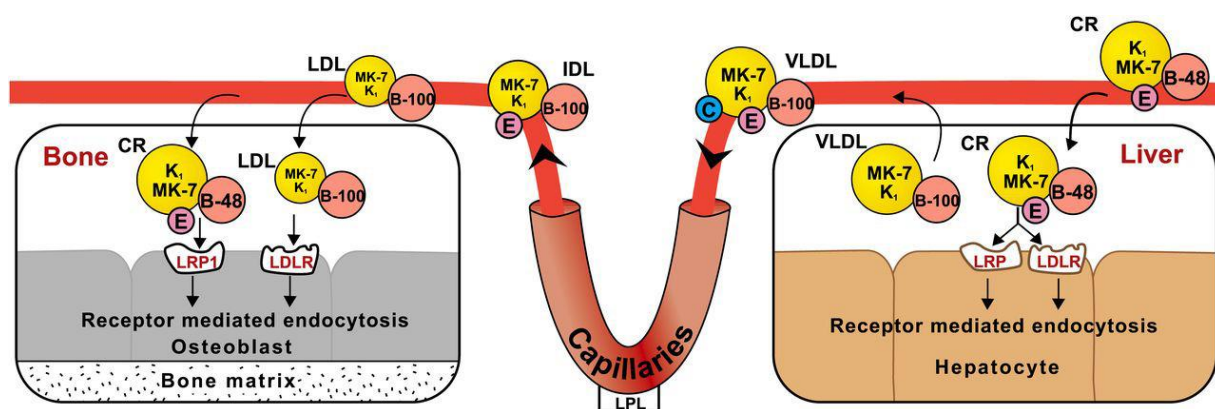
В повечето диети зеленолистните зеленчуци са основният източник на филохинон, последван от някои богати на филохинони растителни масла или мазнини, които са широко разпространени в много хранителни продукти. Един общ, но ограничен метод за оценка на бионаличността, е измерването на плазмените концентрации по време на фазата на абсорбция. Според ограничени по брой проучвания, бионаличността на филохинона зависи от вида на храната и наличието на липиди (6). Той е свързан с хлоропластите в зеленолистните зеленчуци, от които се отделя трудно в храносмилателния тракт. Усвояването например от варен спанак и броколи е само 5 – 10%, които могат да се удвоят при съпътстващ прием на мазнини. До натрупването на повече данни, бионаличността на филохинон от растителни източници не трябва да се счита за повече от 20% (7).

Менахиноните се съдържат главно в мазнините на млечните продукти и се абсорбират почти напълно. И въпреки че 90% от приемът на витамин К е основно филохинон, менахиноните допринасят повече или поне еквивалентно за хранителния статус на витамин К. Пречистените форми на витамин К в хранителните добавки и обогатените храни се усвояват лесно, особено с прием на храна (8).

Механизмът на чревната абсорбция на витамин К₂ е изследван предимно чрез *in vitro* модели в плъхове и към момента няма данни за молекулярния му механизъм. Предполага се, че менахиноните се абсорбират чрез пасивна дифузия в илеума и дебелото черво и че процесът се модифицира от концентрацията на жлъчни соли, наличието на ненаситени мастни киселини и рН на чревното съдържимо (3). Малко проучвания са се занимавали с този проблем и данните относно относителната ефективност на абсорбция, последващия транспорт, разпределение в различните тъкани и клетъчно поглъщане на различните изопренолози на МК са недостатъчни (5). Разликите в абсорбцията и транспорта на формите на витамин К са демонстрирани в проучване, сравняващо плазмените концентрации на филохинон, МК-4 и МК-9 след консумация на еквивалентни дози от всяка съответна форма. Плазмените концентрации на филохинон достигат пик при повече от два пъти относителната концентрация на МК-4 или МК-9, което предполага намалена абсорбция на МК в сравнение с филохинон, по-бързо усвояване на МК в тъканите или и двете (9).

Разпределение и натрупване в тъканите

Натрупването на витамин К1 и К2 в различни целеви тъкани се определя съответно от различни транспортни системи. В черния дроб по-голяма част от К1 се натрупва и се използва при синтеза на коагулационните протеини. Малки количества навлизат отново в циркулацията с липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и достигат други тъкани. Витамин К2 се транспортира с липопротеините с ниска плътност (LDL) от черния дроб до екстрахепаталните тъкани, като кости и кръвоносни съдове. Не са установени специфични рецептори за витамин К в клетъчните мембрани, поради което се приема, че свързаните с LDL менахинони се поемат от клетките чрез LDL-рецепторите (9). МК-4 се транспортира с LDL и липопротеини с висока плътност (HDL) (Фиг. 3).



Фигура 3. Усвояване на филохинон (К1) и МК-7 от черния дроб и костите. Основната фракция от К1 и МК-7 се доставя до черния дроб и костите с хиломикроните (CR). К1 и МК-7 взаимодействат с рецептори за липопротеини на клетъчната повърхност (напр. LDLR и LRP) и се усвояват от целевите клетки чрез рецептор-медицирана ендоцитоза (5).

Менахиноните показват доста широко разпространение и натрупването им в тъканите варира в зависимост от конкретната форма МК-4 или МК-7. Изследванията подчертават няколко ключови тъкани, където витамин К2 се натрупва преференциално или се намира в по-високи концентрации, предимно като МК-4 (10).

- мозък
- бъбреци
- стени на кръвоносни съдове
- кости

- панкреас, слюнчени жлези
- репродуктивни органи
- черен дроб

По-дългата странична верига на МК-7 осигурява по-дълъг полуживот и той се задържа предимно в кръвообращението, без да се натрупва в една единствена тъкан. Установено е, че след достигането си до периферните тъкани служи като прекурсор на МК-4. Изследвания върху животински модели показват, че след перорално приложение на МК-7, концентрациите на МК-4 се увеличават в различни тъкани като далак, бъбреци, бели дробове, тестиси, мозък, мастна тъкан, сърце и мускули (10).

Витамин К цикъл

К-витамерите дължат своята биологична активност на наличието на нафтохиноновия пръстен. Този пръстен служи като кофактор на ензима γ -глутамил карбоксилаза (GGCX), който катализира карбоксилирането на глутаминовата киселина (Glu) до γ -карбоксиглутаминова киселина (Gla) във VKDPs. Точно това γ -карбоксилиране е процесът, който активира тези протеини, за да изпълнят физиологичната си роля в коагулационната и калциевата хомеостаза. GGCX е мембранен ензим с двойна функция, разположен в гранулирания ендоплазматичен ретикулум (11).

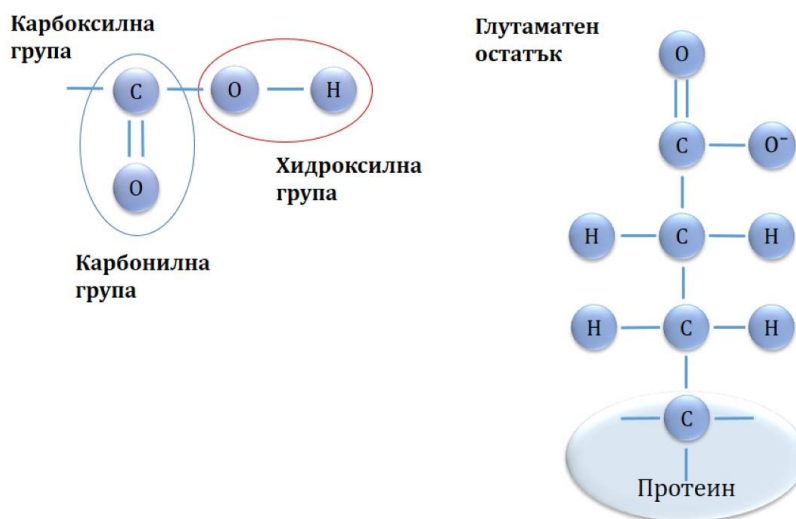
Преди да продължим може би е добре да припомним няколко факта:

- каква е **функцията на витамините** на фундаментално ниво,
- да изясним какво е **γ -карбоксилиране на протеините**,
- защо карбоксилирането е толкова **важно за активирането им**.

В телата ни постоянно се осъществяват трилиони метаболитни химически реакции. Скоростта, с която се извършват те, зависи от различни фактори като температура, налягане, разтворимост и концентрация на молекулите. За да поддържаме необходимата скорост на метаболитните процеси на помощ идват ензимите – протеини, които катализират и регулират почти всички метаболитни реакции. Като катализатори те намаляват енергията, необходима за започване на химическата реакция и увеличават нейната скорост. Без ензимите, реакции, които обикновено отнемат милисекунди, могат да отнемат часове или дни. Някои ензими изискват небелтъчни помощници, наречени кофактори, за да осъществят реакцията. Без кофактор, свързан с ензима, той може да остане неактивен и неспособен да катализира никакви реакции. Витамините служат като кофактори на ензимите и когато един витамин липсва, протеините, които зависят от него, остават неактивни.

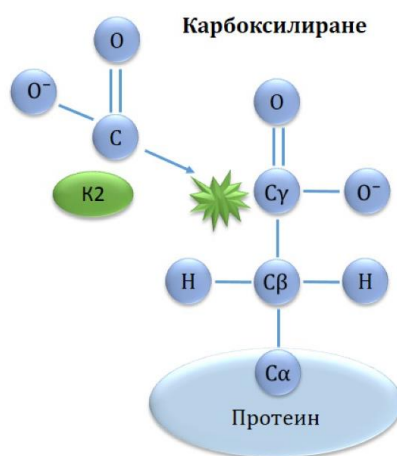
В хода на метаболитните реакции живите организми образуват въглероден двуокис – CO_2 който трябва да бъде транспортиран до белите дробове и изведен чрез издишване. В телесните течности CO_2 е разтворен, което го прави йон с отрицателен заряд. Тази форма наричаме карбоксилна група (COO^-).

Протеините представляват вериги от аминокиселини. Глутаминовата киселина е една такава аминокиселина, съставена от три въглеродни атоми и една карбоксилна група. Когато глутаминовата киселина е част от протеин, тя е известна също като глутамат или Glu остатък (Фиг. 4).



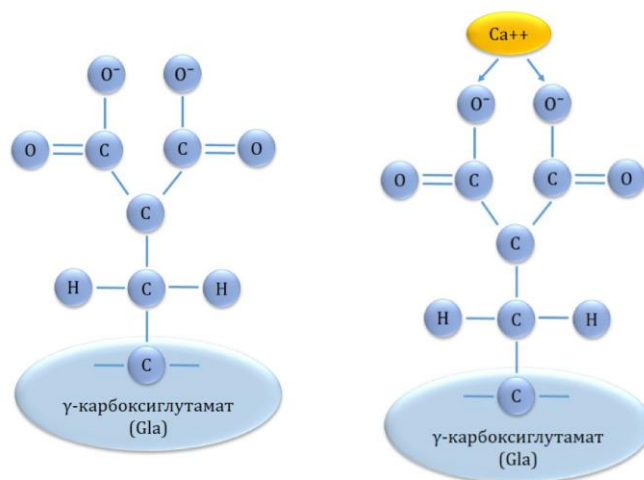
Фигура 4. Химична структура на карбоксилна група и протеин с глутаматен остатък

Карбоксилиране е процесът на прикрепяне на карбоксилната група към друга молекула. Гама се отнася до това към кой въглероден атом в глутаматния остатък се свързва карбоксилната група – в случая гама се отнася до третия въглероден атом в страничната верига (Фиг. 5).



Фигура 5. Гама-карбоксилиране – прикрепяне на карбоксилна група към C3 на страничната верига на протеина.

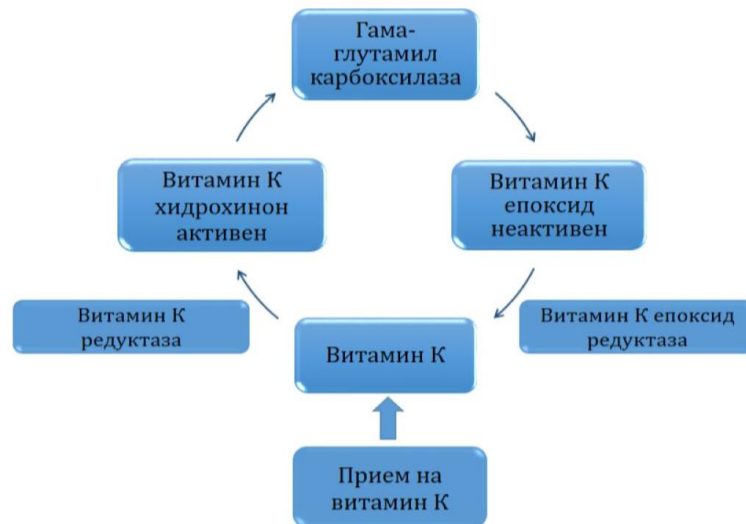
И накрая нека сгложим процеса на γ -глутамил карбоксилирането. Витамин К прикрепя карбоксилна група към третия въглероден атом на глутаматния остатък. Така модифицираната структура се нарича γ -карбоксиглутамат или Gla-остатък. Веднъж образуван/активиран, този Gla-остатък има две карбоксилни групи, прикрепени към γ -въглеродния атом. Това дава на остатъка две отрицателни места, идеални за привличане/свързване с калциевите йони, които са с положителен заряд. Точно това манипулиране на калция, както ще видим по-късно, е ключът към биологичната активност на протеините. Наличието на Gla в протеините повишава афинитета им към калциевите йони, което от своя страна определя тяхната биологична активност (Фиг. 6). Колкото повече на брой са Gla-остатъците в белтъка, толкова повече капацитетът му за свързване с калциевите йони е по-голям. И когато говорим за витамин К зависимите протеини, употребяваме термини като γ -карбоксилиран или некарбоксилиран, а също и недокарбоксилиран, които показват дали протеинът/ензим е активиран или не.



Фигура 6. Гама-карбоксиглутамат.

Клетките притежават механизъм за ефективно рециклиране на витамин К, използван по време на процесите на γ -карбоксилиране, който може да се разглежда като локален път за спасяване при ограничени запаси от витамин К. В серия от трансформации, наречени витамин К цикъл, една молекула витамин К се използва многократно. Активната форма на витамин К е хидрохинон. Той се образува от хинон под въздействието на цитоплазмената хинон редуктаза, ензим,

разположен в мембраната на ендоплазматичния ретикулум (12). Хидрохинонът е кофактор за γ -глутамилкарбоксилазата и в реакцията на карбоксилиране тази витамин К се окислява до витамин К-епоксид. Следва възстановяване на молекулата до хинон (Фиг. 7).



Фигура 7. Витамин К цикъл. Витамин К се редуцира до биологично активния витамин К хидрохинон от ензима хинон редуцтаза. При процеса на карбоксилиране на витамин К-зависимите протеини, катализиран от ензима γ -глутамил карбоксилазата, витамин К хидрохинонът се окислява до витамин К епоксид. Впоследствие, в двуетапна редукция, катализирана от ензимите витамин К епоксид редуцтаза и витамин К редуцтаза, витамин К епоксидът се превръща обратно във витамин К хидрохинон.

Витамин К зависими протеини

В телата ни VKDP се намират в различни тъкани, като кости, бъбреци, плацента, панкреас, далак, бял дроб и стените на кръвоносните съдове. При хора учените вече са идентифицирали 17 различни VKDP, които преминават през еднакъв процес на карбоксилиране, но изпълняват различни функции. Има три групи VKDP (Табл. 1). Едната група се състои от протеини, произведени в черния дроб, които участват в коагулацията на кръвта. Те включват коагулационните фактори II (протромбин), VII, IX и X. Втората група включва антикоагуланти, също произведени в черния дроб: C, S и Z протеини (4). Последната група включва протеини като остеокалцин (osteocalcin, OC), матриксен Gla-протеин (matrix gla-protein, MGP) и специфичен спиращ растежа протеин 6 (Growth arrest – specific 6; Gas6), които се произвеждат екстрахепатално и не са свързани с кръвосъсирването (13,14). Периостинът и периостиноподобният фактор са Gla-протеини, които се експресират под въздействието на нараняване и участват в тъканното ремоделиране (15). Съществуват и трансмембранни (TGP) и богати на пролин (PRGP) Gla-протеини с все още неизвестни функции.

Таблица 1. Витамин К-зависими протеини

Витамин К-зависими протеини			
Чернодробни		Извънчернодробни	
Коагулационни	Антикоагуланти и регулаторни	Костни и съдови	Други
Prothrombin Factor VII Factor IX Factor X	Protein C Protein S Protein Z	Osteocalcin Matrix Gla Protein Gla-Rich Protein GAS 6 Periostin Periostin-Like Factor	PRGP1 PRGP2 TMG3 TMG4

Защо витамин К2 не е витамин К1?

Споделената Нобелова награда за откриването на „коагулационния“ витамин и голямото признание затвърждават едно недоразумение, което забавя с години проучванията върху К2. Дам и Дойзи по това време са идентифицирали и характеризирали двата витамина и дори днес, когато гледаме химичните им формули една до друга можем да разберем заблудата на двамата доктори по биохимия, на които изобщо не хрумва да ги третират като отделни съединения с различни и уникални функции (Фиг. 1). Всички К-витамери споделят нафтохинонов пръстен и странична различно наситена изопреноидна верига. Точно тези структурни вариации първоначално заблудили учените, се оказват в основата на уникалните функционални различия (Табл. 2). При менахиноните дължината на страничната верига влияе върху биологичната активност, времето на полуживот и начина, по който витамин К2 се абсорбира и използва в тялото. Затова тук почти ще изоставим витамин К1 и ще се фокусираме върху К2.

Таблица 2. Основни различия между витамините К1 и К2

Характеристика	Витамин К1 (филохинон)	Витамин К2 (менахинон)
Източници	Листни зелени зеленчуци	Ферментирали храни, животински продукти, синтез от чревни бактерии
Абсорбция	По-малка абсорбция поради по-късата му странична верига; Изисква хранителни мазнини за оптимално усвояване	Има по-дълга странична верига, позволяваща по-добро усвояване и по-продължителна циркулация в кръвта
Тъкано разпределение	Основно се транспортира до и се използва от черния дроб за синтез на фактори на кръвосъсирването	Разпределя се в екстрахепаталните тъкани – кости и артерии, където регулира калциевия метаболизъм
Физиологични ефекти	Основно подпомага коагулацията на кръвта чрез активиране на коагулационните фактори	Играе роля в сърдечносъдовото здраве, костната минерализация и предотвратяването на артериална калцификация
Полуживот	По-кратък полуживот, остава в обращение само за няколко часа	По-дълъг полуживот, някои форми (напр. МК-7) остават активни с дни

Физиологични ефекти на витамин К2

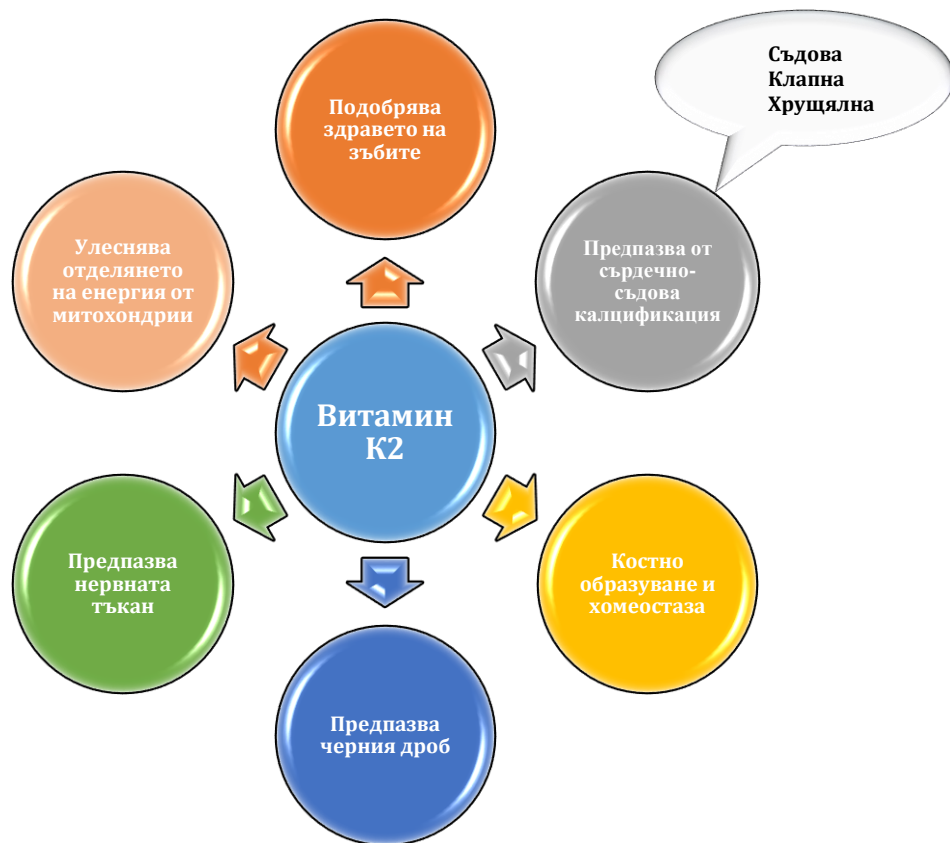
В средата на 70-те години за първи път в научната литература се появяват съобщения за тежки случаи на костни малформации при новородени на жени, които са получавали антикоагулантна терапия с антагониста на витамин К варфарин по време на първия триместър от бременността си. Lietman и съавт. описват три новородени с недоразвити носни кости, ексцесивна минерализация на епифизите на дългите кости и деформации на костите на ръката, а едно от новородените впоследствие се оказва и с умствена изостаналост. Състоянието получава наименованието *фетален варфаринов синдром*, а тези случаи са първите индикации, че витамин К е свързан не само с коагулацията, а и с биологията и развитието на скелета. Синдромът е бил възпроизведен с високи доза варфарин в експериментални животински модели (16). По-късно става ясно, че тези ектопични калцификации и последващите скелетни малформации са следствие предимно от неадекватно производство на два зависими от витамин К протеина: остеокалцин, наричан още костен Gla-протеин (OC) и матриксен Gla-протеин (MGP). Остеокалцинът и MGP се синтезират и експресират в скелетните тъкани. Остеокалцинът се експресира специфично от остеобластите, докато MGP проявява малко по-широк модел на експресия в хондроцитите, в клетките на гладката мускулатура на кръвоносните съдове и епителните клетки (17). Биологичното значение на тези два протеина е разкрито чрез изследване на "knock-out" мишки. "Knock-out" мишка е генетично модифицирана мишка (*Mus musculus*), в която изследователите са деактивирали или „нокаутирали“ съществуващ ген, като са го заменили или разрушили с изкуствена част от ДНК. Това са важни животински модели за изучаване на ролята на гени, които са секвенирани, но чиито функции не са определени. Чрез дезактивиране на специфичен ген в мишката се наблюдават разлики от нормалното поведение или физиология, което помага за установяване на вероятната му функция. Липсата на OC води до неконтролно ектопично образуване на кост, а липсата на MGP – до бърза артериална калцификация и смърт. По този начин OC е идентифициран като отрицателен регулатор на образуването на кост, а MGP като инхибитор на тъканната калцификация (16). Образно казано, ако в тъканите липсва К2, калцият

„избира“ метаболитния път на най-малкото съпротивление. Вместо да се „бута“ в твърдото костно вещество, „комфортно“ се отлага в кръвоносните съдове и меките тъкани. Биологичните свойства на ОС и MGP се проявяват след витамин K2-зависима посттранслационна модификация, при която остатъците от глутаминова киселина (Glu) се превръщат в γ -карбоксиглутаминова киселина (Gla). Случаите на фетален варфаринов синдром са причинени от прием на варфарин. Като антагонист на витамин K, медикаментът инхибира γ -карбоксилирането на Glu остатъците на тези протеини и по този начин уврежда тяхната физиологична функция (18).

За да се изследват физиологичните ефекти на витамин K2 на множество нива, са проведени обширни *in vitro/in vivo* проучвания и стотици клинични наблюдения. Такива изследвания включват морфологични, биохимични, имунохистохимични, биометрични, биомеханични и молекулярно-биологични подходи. Днес съществуват постоянно натрупващи се данни, че витамин K2 действа върху почти всяка система в човешкото тяло и има различни роли чрез пряко или непряко участие в регулацията на стотици физиологични и патологични процеси (19). Има много доказателства, че това широко участие на витамин K2 е пряко свързано с калциевата хомеостаза, а основната му роля е да поддържа стабилни нива на калций в множество биологични пътища и физиологични процеси (20).

Калциевите йони са много реактивоспособни. В кръвообращението те могат да реагират с фосфатите и да образуват калциеви соли. При достатъчно количество и размер, солите могат да се натрупат в различни меки тъкани, например в бъбреците, образувайки бъбречни камъни. Калциеви соли могат да се натрупват и в кръвоносните съдове (васкуларна калцификация). Калцият може да се отложи и да втвърди еластичните гладкомускулни клетки на артериите, причинявайки артериална скованост. Изследванията показват, че тези мускулни клетки се трансформират в клетки, подобни на хондроцитите. Наред с това по вътрешния (интимален) слой отлаганията на калциеви соли заедно с холестерола образуват атеросклеротични плаки, което влошава кръвотока. Калцификацията на коронарните артерии е независим предиктор за сърдечносъдови заболявания. Калцификацията не засяга само бъбреците и кръвоносните съдове. Тъй като калцият се намира във всяка клетка, могат да бъдат засегнати всички тъкани и органи.

Биологичните и клиничните данни за възможните ефекти на витамин К2 върху различните аспекти на човешкото здраве от наскоро публикувани *in vitro* и *in vivo* проучвания са все още непълни и противоречиви и са необходими повече и по-задълбочени изследвания (Фиг. 8), (21).



Фигура 8. Физиологични ефекти на витамин К2.

Ефекти на витамин К2 върху развитието на скелета

Преди да поговорим за влиянието на витамин К2 върху костното здраве нека кажем няколко кратки (или не толкова кратки) думи за костите, което ще подпомогне разбирането на физиологичните ефекти на витамина. Основните компоненти на костта са неорганични минерали (около 70%) и органичен матрикс (около 30%) от костната маса. Първоначално костта увеличава размерите и формата си чрез нарастване и сложен процес известен като скелетно моделиране, при който костите се оформят и адаптират към натоварване. В късна детска и зряла възраст се извършва непрекъснато обновяване на скелета чрез процес, наречен ремоделиране, който включва частична резорбция на костта и образуване на нова кост на същото място. Моделирането и

ремоделирането изискват два отделни процеса, а именно костна резорбция и костно изграждане, които трябва да протичат едновременно, за да бъдат ефективни (22).

Неорганичната част на костния матрикс е съставена главно от кристални соли на калциев фосфат под формата на хидроксиапатит. Това позволява костта да служи като резервоар на калций и фосфор, които могат да се съхраняват или мобилизират по контролиран начин. Тя съдържа и значителни количества натрий, калий, магнезий, цинк, барий, стронций, бикарбонати, цитрати, карбонати и флуориди (23).

Органичната компонента е представена от костни клетки (остеобласти, остецити и остеокласти) и костен матрикс – остеоид. Костните клетки са сравнително малко на брой и са закрепени в матрицата от колагенови влакна, които осигуряват повърхност за прилепване на кристалите неорганични соли. Тези кристали се образуват, когато калциевият фосфат и калциевият карбонат се комбинират, за да създадат хидроксиапатит, който включва и други неорганични соли като магнезиев хидроксид, флуорид и сулфат. Кристалите на хидроксиапатит придават на костите твърдост и здравина, докато колагеновите влакна им придават гъвкавост, така че да не са чупливи (24).

Остеобластите синтезират органичната костна матрица, която представлява плътни слоеве колаген, които се редуват успоредно и перпендикулярно на оста на наточване. В тази матрица се отлагат изключително плътните хидроксиапатитни кристали чрез активен и пасивен транспорт и контрол на киселинността. Докато матрицата узрява, хидроксиапатитните микрокристали се организират в сложен композит в колагеновия слой (25). Органичната костна матрица се образува от тип I колагенови фибрили, които съставят 90% от общия белтък в костите и неколагенови белтъци, които са 10%. Заедно двете фракции образуват скелета за отлагане на хидроксиапатит и създават типичната здравина и устойчивост на костната тъкан. Колагенът е важен за регенерацията на костната тъкан, но малко се знае за физиологичната роля на неколагеновите белтъци, въпреки че те са идентифицирани преди няколко десетилетия (26).

Повечето неколагенови белтъци се синтезират от остеобластите. Една четвърт от тях са плазмени протеини абсорбирани от костния матрикс. Главният неколагенов белтък е ОС, който играе роля в

свързването на калция и стабилизирането на хидроксиапатита в матрикса и участва в костното образуване (27). Друг важен протеин, присъстващ в костите е алкалната фосфатаза (АФ) – ензим, който е разположен върху външния слой на клетъчната мембрана и катализира хидролизата на органичните фосфатни естери, присъстващи в извънклетъчното пространство. Костният матрикс в началото е неминерализиран остеоид, секретирани от остеобластите. Съзряването му е свързано с експресията на АФ и неколагенни белтъци, като остеокалцин, остеопонтин и костен сиалопротеин, които свързват калций и фосфати и участват в подреденото отлагане на минералите чрез регулиране на количеството и размера на образуваните кристали хидроксиапатит (28).

Въпреки че костните клетки заемат малка част от костния обем, те са от основно значение за функцията на костите. В костната тъкан се намират четири типа клетки: остеопрогениторни клетки, остеобласти, остеоцити и остеокласти.

Остеобластите произхождат от незрели мезенхимни стволови клетки, които могат да се диференцират в хондроцити, мускулни, мастни клетки и фибробласти (29). Мезенхимните стволови клетки се наричат още остеопрогениторни. Те преминават през няколко етапа на диференциация, за да образуват зрели остеобласти. Остеобластите произвеждат колаген тип I и мукополизахариди, които имат влакнеста структура и изграждат остеоида. Освен това произвеждат и секретират простагландини и редица растежни фактори: инсулиноподобен растежен фактор (IGF), тромбоцитен растежен фактор (PGF), фибробластен растежен фактор (FGF), трансформиращ растежен фактор- β (TGF- β), костен морфогенен протеин (BMP) и Wnt сигнални протеини. Остеобластите секретират и цитокини, които са основен стимул за остеокластната диференциация и АФ, която участва в минерализацията на костите и е ранен маркер за диференциация на остеобластите при процесите на костно образуване (30). Остеобластната активност се регулира от растежните фактори и от някои хормони – щитовидни хормони, паратхормон, растежен хормон, инсулин, пролактин, естрогени, андрогени, витамин D и ретиноиди. След като остеобластите завършат костообразуващата си функция, те се затварят в костната матрица и се превръщат в остеоцити или

остават на повърхността като костни покриващи клетки с бариерна функция (31).

Остеоцитите произлизат от остеобластите. По време на остеогенезата остеобластите отлагат остеоид, който образува малки кухини, наречени лакуни. В края на процеса остеобластите се превръщат в неактивни остеоцити и се включват в лакуните на костната матрица (32). Това са най-многобройните и най-дългоживеещи костни клетки. В миналото са били разглеждани като „неактивни клетки“ в минерализираната кост, но през последните десетилетия е доказано, че изпълняват множество важни функции (33). Те са главните регулатори на костното ремоделиране. Упражняват директни ефекти върху костната калциева минерализация чрез секреция на важни регулаторни фактори. Наред с това индиректно регулират активността на остеобластите и остеокластите чрез синтез и секреция на различни протеини и сигнални молекули. Остеоцитите са ендокринни клетки, които участват в регулацията на метаболизма на калция и фосфатите, имат основна роля в преноса на сигнали за механично натоварване и са основни механосензори в костите. Механорецепторната функция е в основата на костната адаптация към механични стимули, модулирането на костната резорбция и образуването на кост при физиологични механични натоварвания (34).

Остеокластите са специализирани клетки, от хемопоетичната линия на моноцитите/макрофагите, които се развиват и прилепват към костния матрикс под въздействието на няколко фактора. Сред тях са макрофаг-колония стимулиращ фактор (M-CSF), секретирани от остеопрогениторните клетки и остеобластите и лиганд активатор на рецептора на нуклеарен фактор κ B (RANKL), секретирани от остеобластите и остеоцитите (35). Основният фактор за диференциация на остеокластите е RANKL, главно чрез контрол на генната експресия след активиране на рецептор активатора на нуклеарен фактор κ B (RANK), (36). Остеокластите са подвижни и постоянно се променят по форма и размери. Придвижвайки се по дължината на костта, те изпълняват основната си функция – резорбция на костта. След като остеокластите са резорбирали определено количество кост, те умират и бързо се отстраняват от фагоцитите (37).

Костите не са инертни структури и се променят непрекъснато през целия живот чрез процес на костно ремоделиране. При възрастните това осигурява бързо или хронично доставяне на калций в извънклетъчното пространство и поддържа еластичността и здравината на скелета, като защитава едновременно структурната цялост на костната система и метаболитно допринася за баланса на калций и фосфор в организма (38). Ремоделирането се изразява в два процеса – костна резорбция и костно образуване, които зависят от активността и броя на костните клетки и непрекъснато подновяват костта, за да възстановят микроструктурните увреждания и да поддържат нейната здравина. Около 5 – 10% от скелета на възрастните се подменя чрез ремоделиране всяка година (39). В процеса на резорбция се освобождава складиран в костите калций и плазмената му концентрация се повишава. При последващото костно образуване, циркулиращият калций се фиксира активно в минералната му форма и концентрацията му в плазмата намалява (40).

Костното ремоделиране се извършва координирано от три основни типа клетки. Остеоцитите усещат външните стимули на натоварване, остеокластите резорбират костта, а остеобластите образуват нова кост.

Резултати от изследвания върху клетъчни култури, животински модели и хора показват, че витамин K2 играе ключова роля в поддържането на здравината на костите и е доказано, че има положително въздействие върху костния метаболизъм. Витамин K2 упражнява своя анаболен ефект върху костния обмен по различни начини, като насърчаване на диференциацията на остеобластите, регулиране на транскрипцията на специфични гени в остеобластите и активиране на VKDPs, които играят критична роля в минерализацията на извънклетъчния костен матрикс. Има и достоверни доказателства в подкрепа на ефектите на витамин K2 върху диференциацията на други мезенхимни стволови клетки в остеобласти (17). Това увеличава здравината, плътността и минералното съдържание на костите, инхибира костната резорбция, намалява риска от фрактури, намалява загубата на калций в урината, понижава серумните нива на алкална фосфатаза, намалява мобилизацията на калций и увеличава отлагането на калций в костите, укрепвайки костната конструкция. В същото време се ограничава появата на калцификация в други органи

поради намалена загуба на калций от костите. Тези ефекти са доказани *in vitro* и в животински модели, но са необходими допълнителни изследвания, за да бъдат доказани и при хора (21).

Зависимите от витамин К2 ефекти върху развитието на скелета, не са медиирани само от VDKPs. Ефектите на витамин К2 върху скелетната биология могат да бъдат подразделени на VKDP-независими и VDKP-медиирани (Фиг. 9).



Фигура 9. Ефекти на витамин К2 върху костната биология.

В извънчернодробните тъкани витамин К2 регулира активността на ОС и MGP, като засега най-добре проучени са ефектите му в костната тъкан (41) и ролята му на инхибитор на съдовата калцификация (42). Калцификацията е процес физиологично необходим в костите, но е патологичен в артериите. Затова много изследвания са посветени на намирането на възможна връзка между витамин К2, костните метаболитни и сърдечносъдовите заболявания.

Остеокалцин

Остеокалцинът съдържа 49 аминокиселини. До момента е най-добре проученият VDKP в костите. Този хидроксиапатит-свързващ протеин се счита за най-разпространеният неколагенов белтък в костите. Съдържа γ -карбоксиглутаминова киселина и нейните три остатъка във веригата на протеина трябва да са карбоксилирани, защото само карбоксилираният ОС (сОС) има висок афинитет към калциевите йони, докато некарбоксилирания ОС (исОС) няма афинитет към калция. Остеокалцинът се синтезира от зрелите остеообласти, одонтообласти и хипертрофичните хондроцити (43). Той играе ключова роля в костния метаболизъм, но механизмът му на действие не е изяснен напълно. Образуването на костите и костния метаболизъм са

зависими от хранителния внос на калций. Йонизираният под действието на стомашната солна киселина калций се резорбира в кръвта чрез калциеви транспортни протеини, за чиято синтеза е необходим витамин Д. Калциевите йони навлизат в костите, регулирани от калцитонина и под формата на хидроксиапатитни кристали се отлагат в костта. Гама карбоксилирането на ОС стимулирано от витамин К2 повишава афинитета на глутаматните остатъци към калциевите йони чрез електростатични взаимодействия, а това благоприятства образуването на хидроксиапатитната решетка, предшестваща минерализацията на костта в процеса на физиологична остеогенеза (21). Резултати от съвременни проучвания показват, че ОС регулира подреждането на хидроксиапатитните кристали успоредно на колагеновите фибрили и е необходим за качеството и здравината на костите (44). Заедно с друг протеин, наречен остеопонтин, свързват екстрафибриларните органично-минерални агрегати и подсилват мрежата от минерализирани фибрили. Това допринася за разсейването на енергията от натоварване, което прави костта устойчива на счупване (45). Когато костта е подложена на силно огъване, в костната матрица се появяват малки кухини с размери до 100 nm, наречени дилатационни ленти. Когато фибрилите са еластични, те могат се разтягат и приплъзват една спрямо друга, за да запълнят кухините, като разсейват енергията и така предотвратяват по-големи щети. Когато напрежението върху костите намалее, дилатационните ленти се затварят и наноразмерните дефекти могат да бъдат поправени.

Остеокалцинът играе важна роля в метаболитната регулация, костната минерализация и хомеостазата на калциевите йони и се счита за специфичен маркер за остеобластната функция. Доказано е, че неговите нива корелират със скоростта на образуване на кост (46). Молекулите ОС се освобождават директно в кръвообращението по време на костообразуването, но могат да навлязат в циркулацията и от разграждането на костния матрикс по време на костната резорбция. Серумното ниво на ОС е чувствителен маркер за производство на кост, свързано е с висока скорост на костен търновър и намалена костна минерална плътност (КМП) и добре корелира с хистоморфометричните показатели за образуване на кост (47).

През последните години беше открито, че костта е ендокринен орган, а ОС всъщност е хормон, който участва в глюкозната хомеостаза,

функцията на скелетните мускули, развитието на мозъка, мъжкия фертилитет, чернодробната стеатоза, артериалната калцификация и когнитивните функции. Тези факти са доказани в животински модели, но има силни индикации, че това може е валидно и при хора, което би имало огромно клинично значение (45). Ролята на ОС в сърдечносъдовото здраве се проявява чрез модулиране на съдовата калцификация чрез активиране на адипонектина – протеин, за който е доказано, че инхибира остеобластната диференциация на съдовите гладкомускулни клетки (48). Освен това е доказано, че ОС намалява артериалната ригидност в експериментални модели на плъхове с диабет (49). Съвременните знания за функциите на ОС, които трябва да бъдат по-подробно проучени. Някои са доказани в животински модели, но изискват и доказателства и при хора:

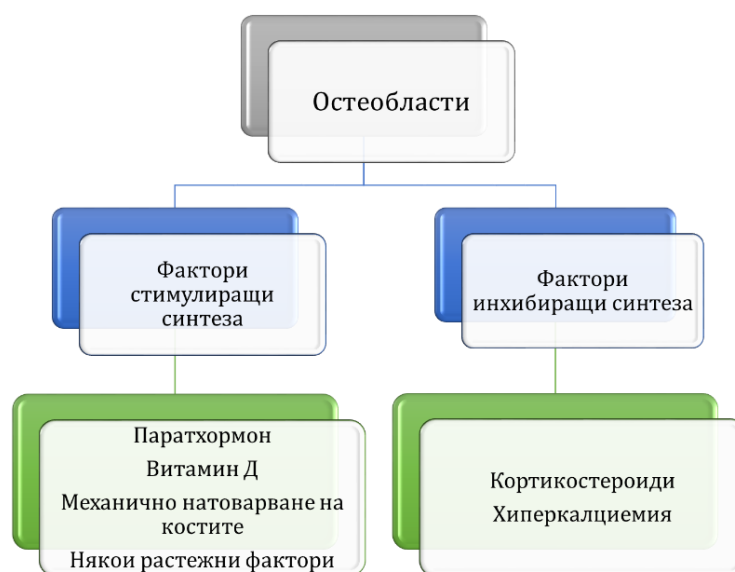
- *маркер за костно образуване и качество на костта;*
- *регулация на костната минерализация;*
- *модулация на съдовата калцификация и артериалната ригидност;*
- *регулация на кръвната захар и енергийния метаболизъм.*

Енергийният метаболизъм и регулацията на кръвната захар са най-новите и интересни области на изследване. Остеокалцинът има хормонални функции, които влияят върху метаболизма на глюкозата и енергията. Витамин К2 помага за активиране и натрупване на запаси от сОС в костите. Когато е необходимо, например при физически натоварвания, ОС се декарбоксилира и като исОС се освобождава в кръвта, чрез която достига до различни тъкани, където:

- *Повишава секрецията на инсулин.* Влияе върху бета-клетките на панкреаса, стимулирайки освобождаването на инсулин.
- *Повишава чувствителността към инсулин.* Подобрява отговора на клетките към инсулин.
- *Увеличава енергийния разход.* Въздейства върху метаболизма на мазнините и повишава обмяната на веществата.

- *Въздейства върху мозъчната функция:* някои изследвания показват връзка между ОС и мозъчната функция, включително паметта и когнитивните способности.
- *Въздейства върху мускулната маса и сила:* може да повлияе на мускулната функция и сила.
- *Регулира тестикуларната функция:* може да повлияе на производството на тестостерон от тестисите.

Фигура 10 представя схематично факторите, участващи в регулацията на синтеза и секрецията на ОС от остеобластите.



Фигура 10. Фактори, участващи в регулацията на синтеза и секрецията на ОС от остеобластите.

Матриксен Gla-протеин

Това е другият добре проучен VDKP. Той се експресира главно в хрущяла, а също и във фибробластите и съдовите гладкомускулни клетки. Човешкият MGP се състои от 84 аминокиселини и съдържа 5 Gla-остатъка (50). Тази структура осигурява на протеина висок афинитет към калциевите йони и хидроксиапатита. Матриксният Gla-протеин претърпява две критични пост-транслационни модификации, за да придобие пълната си активност. Тези модификации се осъществяват последователно и са критично важни за неговата роля в предотвратяването на калцификация на съдовете и меките тъкани:

1. Витамин К2-зависимо ензимно γ -карбоксилиране на 5-те глутаматни остатъка до γ -карбоксиглутаминови, което позволява свързването на калций чрез Gla-домена, а това е от решаващо значение за инхибиране на отлагането на калциевите кристали в артериите.

2. Добавяне на фосфатни групи към три серинови остатъка, което подобрява структурната стабилност на MGP и способността за инхибиране на калцификацията. Фосфорилирането регулира секрецията и взаимодействието с извънклетъчните везикули или калциевите кристали.

Тези модификации гарантират, че MGP насочва калция към минерализация на костите, като същевременно предотвратява ектопичното му отлагане в артериите, което подчертава неговата двойна роля в съдовото и скелетното здраве. Напълно активната форма трябва да бъде както карбоксилирана, така и фосфорилирана. Ниските нива на витамин К2 водят до образуването на различни неактивни форми на MGP в зависимост от неговото състояние на карбоксилиране и/или фосфорилиране: некарбоксилиран MGP (ucMGP); карбоксилиран, но нефосфорилиран MGP (dp-cMGP); фосфорилиран, но некарбоксилиран (p-ucMGP); напълно неактивен дефосфорилиран некарбоксилиран MGP (dp-ucMGP) (51).

Вече се смята за доказано, че MGP предотвратява калцификация на различни места, включително хрущяли, съдови стени, кожни еластични влакна и трабекуларната мрежа на човешкото око (52).

Съдовата калцификация се определя като ектопично отлагане на минерали в съдовата стена. Среща се при стареене и хронични заболявания като хипертония, захарен диабет и хронично бъбречно заболяване, които са важен рисков фактор за сърдечносъдова заболеваемост и смъртност. В миналото тази калцификация е смятана за пасивен, дегенеративен и неконтролиран процес, причинен само от патологично утаяване на калциевите кристали. Днес има все повече доказателства, че това е активен и регулиран процес, който споделя сходни характеристики с образуването на костите. По-специално, откриването в калцираните кръвоносни съдове на протеини, свързани с костите, както и на трансформирани в остеобластоподобни съдови гладкомускулни клетки, подчертава активната и клетъчно-медирана природа на този съдов процес.

Матриксният Gla-протеин е обстойно изследван за ролята му на протектор на съдова и тъканна калцификация. В експериментални условия “knock-out” мишки с дефицит на MGP умират на възраст от приблизително 2 месеца поради тежки съдови калцификации, водещи в крайна сметка до разкъсване на съдове и масивни кръвоизливи (52). Интересно е, че ектопичните калцификации, наблюдавани при мишките, наподобяват наблюдаваните при фетален варфаринов синдром (16).

В съдовата система γ -карбоксилираният MGP (сMGP) инхибира ектопичната минерализация чрез свързване с калциевите кристали, като по този начин потиска растежа им. Освен това се свързва с и инхибира костния морфогенен протеин-2 (BMP-2), виден индуктор на подобни на остеогенезата процеси, водещи до калцификация (53). Това подкрепя идеята, че връзката между ектопичните калцификации и ниските серумни нива на витамин K2 може да бъде свързана с MGP. Интересно е, че докато свръхекспресията на MGP забавя минерализацията на костите на пилета, прекомерното повишаване на серумните нива на MGP чрез свръхекспресия не може да намали съдовата калцификация при мишки, което показва, че при физиологични условия нивата на MGP вече са оптимални за контролиране на съдова калцификация (54). Тези експериментални модели демонстрират предполагаемата роля на MGP в ектопичната минерализация и особеното значение на витамин K2-зависимото γ -карбоксилиране на този протеин както в меките тъкани, така и в скелетната хомеостаза. Съвременните ни знания за функциите на MGP могат да бъдат резюмирани както следва:

- *Инхибиране на калцификацията:* предотвратява отлагането на калциеви кристали в меките тъкани като артерии и хрущяли, чрез свързване с калций и блокиране на образуването на кристали.
- *Регулация на костния метаболизъм:* вероятно чрез взаимодействие с други протеини и фактори в костния матрикс.
- *Защита на съдовата система:* чрез инхибиране на калцификацията предпазва от развитието на атеросклероза и други сърдечносъдови заболявания.

- *Участие в развитието на скелета:* MGP играе роля в развитието на костите и хрущялите.

След всичко изложено дотук няма как да не отбележим влиянието на витамин К2 в растежа и развитието на скелета по време на детството и юношеството. Това са периоди на интензивен скелетен растеж. Развитието на костите започва на шестата седмица от ембрионалното развитие и продължава през целия живот. По време на растежа костите се удължават, хрущялът на растежните плочи на костите произвежда нов хрущял, който калцифицира и се превръща в кост.

Витамин К2 е важен за правилното включване на калция в бързо развиващата се костна структура, чрез ОС, както и чрез MGP. Хондроцитите в хрущялната част на епифизата произвеждат MGP, за да се защитят от ранна калцификация. Епифизарният хрущял е от съществено значение за нарастването на костите на дължина. Епифизата е разделена на няколко региона. Близо до главата на костта клетките на хрущяла се размножават. Следва зона, където те узряват и нарастват по размер. Към дъното на епифизата клетките на хрущяла абсорбират калций и образуват твърдата костна структура. Когато няма достатъчно карбоксилиран MGP в циркулацията, твърде много клетките на хрущяла могат да осифицират преждевременно, спирайки растежа на костите твърде рано.

Ефекти на витамин К2 върху сърдечносъдовото здраве

Витамин К2 играе важна роля за здравето на сърдечносъдовата система, главно чрез ефектите си върху метаболизма на калция, които се медиират чрез активиране на антикалцифичния MGP. На фигура 11 са показани възможните механизми, чрез които витамин К2 може да намали риска от сърдечносъдови заболявания.



Фигура 11. Потенциално възможни механизми, чрез които витамин К2 намалява риска от сърдечносъдови заболявания.

Вече бе изяснено как чрез карбоксилирането на MGP витамин К2 предпазва от калцификация и подобрява еластичността на кръвоносните съдове. Обаче е важно да се отбележи, че има и други VKDPs, замесени в сърдечносъдовото здраве. Остеокалцинът също регулира съдовата калцификация и артериалната ригидност, като по-високите му нива имат предпазващ ефект. Освен е доказано, че Gas6, експресиран силно в белите дробове, сърцето и бъбреците, регулира калцификацията на съдовите гладкомускулни клетки (55). Доказано е също, че сигнализирането на андрогенния рецептор инхибира съдовата калцификация чрез засилена транскрипция на Gas6. От друга страна е известно, че Gas6 предпазва от ендотелна дисфункция и апоптоза на съдовите гладкомускулни клетки, а това са механизми, които медиат съдовата калцификация. Освен това, *in vitro* данни разкриват, че индуцираната от фосфатите калцификация на съдовите гладкомускулни клетки е свързана с понижаване на експресията на Gas6 (56).

Съвременни проучвания показват, че МК-7 може да инхибира експресията и производството на провъзпалителни цитокини като TNF- α , IL-1 α и IL-1 β в макрофагите и да модулира тяхната активност.

Противовъзпалителните му свойства допринасят за намаляване на възпалението в ендотелните клетки, фактор при развитието на атеросклероза (57). Някои изследвания предполагат, че чрез ОС витамин К2 може да помогне за подобряване на инсулиновата чувствителност, което е важно за предотвратяване на метаболитни синдроми, свързани със сърдечносъдови заболявания (58).

Други ефекти на витамин К2

Днес вече е изяснено, че основна функция на витамин К2 е активирането VKDPs – ОС, MGP, Gas6 и Protein S. Чрез тях се постига контрол над различни физиологични функции на тялото посредством регулиране на разпределението на калциевите йони.

Ефекти върху зъбите

Сигурно не сте забравили д-р Уестън Прайс, неговия активатор Х и наблюденията му върху зъбното здраве на популации хора от различни географски ширини. Зъбите са изградени от три уникални твърди тъкани – емайл, дентин и цимент. Емайлът и циментът покриват съответно повърхността на зъбната корона и корена, а дентинът съставлява основната част на зъба. Зъбната пулпа е единствената неминерализирана съединителна зъбна тъкан. Тя е заобиколена от дентин и е богата на кръвоносни съдове и нервни влакна. Одонтобластите са клетки, които се намират в периферията на зъбната пулпа и основната им роля е образуването на дентин, но има все повече доказателства, че те също действат като ноцицептори и защитни клетки в зъбната пулпа (59). Витамин К2 има значително въздействие върху здравето на зъбите и околозъбните тъкани, главно чрез карбоксилирането на ОС и MGP. Одонтобластите произвеждат ОС, който регулира отлагането на калций и образуването на здрав емайл и дентин. Правилното включване на калция осигурява устойчивост на зъбния емайл. Чрез образуването на нов дентин могат да се възстановят увреди по зъбите. Растежът на дентина също забавя разграждането на зъбите с течение на времето, запазвайки зъбното здраве с напредване на възрастта.

Витамин К2 подобрява и здравето на венците, като намалява възпалението и подпомага притока на кръв в оралните тъкани, а заболявания на венците могат да доведат до загубата на зъби. Като

насочва калция към зъбите и костите, витамин К2 намалява натрупването на калций в меките тъкани, включително отлаганията на плака върху зъбите. Това помага за поддържането на по-чисти зъби и намалява образуването на зъбен камък. Силният емайл и дентин, образувани под въздействието на витамин К2, правят зъбите по-малко уязвими към бактериални киселини. Установено е, че слюнката е много богата на витамин К2, който има антимикробно действие и намалява броя на бактериите, причиняващи кариес. Можем да резюмираме, че К2:

- *Изгражда здрав зъбен емайл;*
- *Насърчава растежа на дентина;*
- *Предотвратява развитието на кариес;*
- *Поддържа здравето на венците;*
- *Предотвратява образуването на плака и зъбен камък.*

Ефекти върху мозъка

Витамин К2 демонстрира значителни невропротективни качества чрез своите антиоксидантни, противовъзпалителни, антиапоптотични и чревно-модулиращи ефекти. Тези механизми колективно допринасят за подобряване на преживяемостта на мозъчните клетки, намалена невродегенерация, подобрена когнитивна функция и потенциална превенция на болестта на Алцхаймер. Чрез активиране на Gas6, К2 упражнява антиапоптотични и миелинизиращи свойства, а чрез активиране на протеин S поддържа целостта на кръвно-мозъчната бариера. Регулира и сфинголипидния метаболизъм, критичен за оцеляването и комуникацията на невроните. Наличните до момента доказателства могат да се синтезират както следва:

- *Защита срещу оксидативен стрес и невровъзпаление*

Витамин К2 действа като мощен антиоксидант, неутрализира свободните радикали и предпазва мозъчните клетки от оксидативно увреждане. Този механизъм е от решаващо значение за намаляване на невровъзпалението и предотвратяване на невронната апоптоза (60). При проучвания върху животни добавките с витамин К2 потискат някои възпалителни маркери като NLRP3, IL-1 β , TNF α и експресията на каспаза-3 в мозъка, възстановявайки оксидативния баланс и

подобрявайки хистопатологичните структури в хипокампуса и мозъчната кора (61).

- *Предотвратяване на невродегенерация*

Витамин К2 инхибира образуването на плаките от амилоид- β (A β), отличителен белег на болестта на Алцхаймер, чрез модулиране на специфични сигнални пътища (PI3K/Akt/Bad) и намаляване на медираната от каспаза-3 апоптоза (60).

Проучванията показват, че витамин К2 регулира надолу гените, свързани с невродегенерацията (PSEN1 и BACE1), като същевременно повишава защитните гени (ADAM10 и ADAM17), които предотвратяват амилоидогенезата (61).

- *Подобряване на когнитивната функция*

Когнитивното увреждане, белязано от намаляване на основни умствени аспекти – внимание, памет и решаване на проблеми е свързано с напредването на възрастта. Това състояние е предизвикателство за възрастните хора, защото влошава качеството на живот, намалява независимостта им и налага значителна тежест върху системите на здравеопазване. По-високите концентрации на витамин К2 са свързани с подобрена когнитивна ефективност и намален риск от деменция или леко когнитивно увреждане. Експерименти с възрастни плъхове демонстрират ползата от добавки с витамин К2 върху свързаните с възрастта когнитивни дефицити чрез подобряване на възпалителни маркери, цереброваскуларна калцификация и сфинголипиден метаболизъм, който регулира невронната пролиферация и диференциация. Обсервационни проучвания показват, че по-високият хранителен прием на витамин К корелира с намален когнитивен спад при възрастни хора. Повишените циркулиращи нива на витамин К2 (МК-4) са свързани с по-ниски шансове за деменция и болест на Алцхаймер (62).

- *Модуляция на чревно-мозъчната ос*

Въпреки че концепцията за връзката между храносмилателната и нервната система е позната от много време, именно в края на ХХ век учените започват систематично да описват сложната комуникационна мрежа между двете системи и въвеждат термина "gut-brain axis". През

последните десетилетия с напредъка в областта на микробиологията, невронауката и имунологията, тази концепция става все по-централна в разбирането за взаимодействието между психическото и физическото здраве (63). "Gut-brain axis" има съществена роля в осъществяване на функции на тялото като метаболизъм, прием на храна, регулиране на глюкозата и инсулинова чувствителност. Играе и жизненоважна роля в поддържането на хомеостазата на ЦНС и промените в настроението, както и в модулиране на когнитивното поведение.

Gut-brain axis е двупосочна комуникационна мрежа, свързваща стомашно-чревния тракт и централната нервна система. Тя интегрира невронни, ендокринни, имунни и метаболитни пътища за поддържане на хомеостазата и влияние както на физическото, така и на психическото здраве.

1. Нервни пътища

- Вагус – основният нерв пренасящ сигнали между червата и мозъка, който регулира храносмилането, възпалението и емоционалните реакции.
- Ентерална нервна система – „вторият мозък“ с над 100 милиона неврони, изграждащи автономната нервна система на стомашно-чревния тракт.

2. Чревни бактерии

- Трилиони микроорганизми, които произвеждат невротрансмитери (напр. серотонин, GABA) и метаболити (напр. късоверижни мастни киселини), влияещи на мозъчните функции.

3. Сигнални механизми

- Хормони – кортизол и чревни пептиди (напр. грелин) предават сигнали за стрес и глад.
- Имуни – цитокините и липополизахаридите от чревните бактерии могат да предизвикат невровъзпаление, предизвикващо състояния като депресия и Алцхаймер.
- Метаболитни – микробните метаболити (напр. бутират) укрепват кръвно-мозъчната бариера и модулират апетита и познавателните способности.

4. Двупосочно въздействие

Черва – мозък

- Чревните микроорганизми произвеждат серотонин (90% от произвежданото количество) и гама-аминомаслена киселина, оказвайки влияние върху настроението и тревожността.
- Дисбактериозата повишава чревната пропускливост, а това позволява токсини да навлязат в кръвообращението и да предизвикат невровъзпаление. Състоянието се свързва с нарушения в настроението, невродегенеративни заболявания и стомашно-чревни заболявания.

Мозък – черва

- Стресът активира оста хипоталамус – хипофиза – надбъбречна кора, което повлиява мотилитета на червата и микробния състав с намаляване на полезните бактерии (*Lactobacillus* и *Bifidobacterium*), както и до увеличаване на потенциално вредните микроорганизми.
- Психологични състояния, като тревожност, депресия и аутизъм влошават някои гастроинтестинални заболявания – напр. синдром на раздразнения колон.

Човешките черва имат съществена роля в поддържането на здравето. Те съдържат няколко различни полезни, а също и вредни бактерии, като доминиращите ентеротипове са *Prevotella*, *Ruminococcus* и *Bacteroides*. Тънките черва съдържат и грам-положителни бактерии, като *Lactobacillus* и *Enterococcus* са преобладаващи. Дисбактериоза

може да възникне поради външни фактори като диета, прием на антибиотици, промяна в модела на съня и излагане на патогени. Дългосрочната и честа експозиция на антибиотици е една от най-честите причини за чревна дисбактериоза, при което се променя състава на чревната бактериална популация с колонизация от опортюнистични патогени. Днес чревната дисбактериоза се свързва с възпалителни заболявания на червата, диабет тип 1, синдром на раздразнените черва, затлъстяване, метаболитен синдром, рак, неалкохолно мастно чернодробно заболяване и неалкохолен стеатохепатит. Доказано е, че витамин К2 възстановява състава на чревния микробиом, нарушен от антибиотиците (напр. нивата на *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*). Това възстановяване подобрява когнитивните резултати чрез намаляване на възпалението и оксидативния стрес в мозъка (64).

Ефекти върху митохондриите

Изследванията в тази област все още са в начален етап, но има данни, че витамин К2 може да има защитен и регулаторен ефект върху митохондриалната функция чрез антиоксидантна активност, стимулиране на митохондриалната биогенеза и подобряване на енергийния метаболизъм. Необходими са обаче по-обстойни изследвания, за да се потвърдят тези ефекти и да се разберат по-добре механизмите, чрез които витамин К2 действа на митохондриите при хора. По-долу е даден синтез на неговите ефекти въз основа на скорошни изследвания:

- *Антиоксидантен ефект*

Витамин К2 проявява антиоксидантни свойства, които помагат за намаляване на нивата на реактивни кислородни радикали в клетките. Това е важно за митохондриалната функция, тъй като излишъкът им може да увреди митохондриалната ДНК и мембраните, водейки до дисфункция (65).

- *Подобряване на енергийния метаболизъм*

Някои изследвания сочат, че витамин К2 може да подпомага митохондриалната функция и енергийния метаболизъм чрез

регулиране на активността на митохондриалните ензими и коензими, като например тези участващи в окислителното-фосфорилиране. Той пренася електрони в митохондриалните дихателни вериги и стимулира синтеза на АТФ. В скелетните мускули витамин К2 подобрява респираторния капацитет на митохондриите и биогенезата чрез SIRT1 сигнализиране, намалявайки инсулиновата резистентност, предизвикана от диета с високо съдържание на мазнини (66).

- *Регулация на митохондриалната биогенеза*

Има данни, че витамин К2 може да стимулира процесите на митохондриална биогенеза, т.е. образуването на нови митохондрии, което е важно за поддържане на клетъчната енергийните нужди на клетките и митохондриалното здраве (65).

- *Защита срещу митохондриална дисфункция при заболявания*

В някои модели на заболявания, свързани с митохондриална дисфункция (например невродегенеративни заболявания или сърдечносъдови нарушения), витамин К2 е показан като потенциален защитен агент, който може да намали митохондриалния стрес и увреждане. Тези ефекти подчертават неговия потенциал за справяне с невродегенеративни и метаболитни разстройства, въпреки че са необходими допълнителни клинични изпитвания, за да се преведат предклиничните открития в ефективни терапии при хора.

Ефекти върху черния дроб

Доказано е, че витамин К2 има няколко благоприятни ефекта върху здравето на черния дроб, включително регенерация на черния дроб, защита срещу неалкохолна мастна чернодробна болест. Ето обобщение на наличните към момента данни:

- *Регенерация на черния дроб*

Витамин К2 подобрява регенерацията на черния дроб чрез активиране на чернодробни прогениторни клетки и регулиране на матрилин-2, което е от решаващо значение за пролиферацията на тези клетки и възстановяването на черния дроб след частична

хепатектомия. Този ефект е особено важен при състояния като цироза, при които функцията на хепатоцитите е компрометирана (67).

- *Защита срещу неалкохолна мастна чернодробна болест*

Витамин K2 намалява възпалението на черния дроб и фиброзата, свързани с неалкохолната мастна чернодробна болест, като подобрява липидния метаболизъм и намалява натрупването на мазнини в черния дроб. Изследвания при мишки показват, че витамин K2 може да предотврати затлъстяването и натрупването на висцерални мазнини, които са рискови фактори за заболяването (68), а чрез активиране на Gas6 има благоприятен ефект върху нискостепенното възпаление, свързано с хиперлипидемия (69).

- *Метаболитни и противовъзпалителни ефекти*

Витамин K2 влияе върху метаболитните пътища чрез регулиране на липидния метаболизъм, намаляване на инсулиновата резистентност и подобряване на глюкозната хомеостаза, което е полезно за предотвратяване на метаболитно свързаната чернодробна стеатоза. Неговите противовъзпалителни свойства могат също да допринесат за намаляване на увреждането на черния дроб чрез намаляване на оксидативния стрес и липидната пероксидация (70).

Източници на витамин К

Тук няма как да разглеждаме отделно К1 и К2. Витамин К присъства в храната под формата на филохинон и менахинони. Източници на филохинон са фотосинтезиращите зеленолистни растения. Менахиноните са продукт на бактериално производство или преобразуване от диетичен филохинон. Диетичният прием на всички форми на витамин К варира значително между възрастовите групи и подгрупи на населението (71).

Източници на витамин К1:

Зеленолистни зеленчуци – спанак, броколи, кейл, различни видове зелена салата, брюкселско зеле, бяло зеле, краставици, аспержи, бамя, зелен боб.

Плодове – киви, авокадо, червено и зелено грозде, боровинки, малини, сушени смокини и сливи.

Ядки – кашу, шамфъстък, кедрови ядки.

Растителни масла – соево, рапично, памучно, маслиново, растителен маргарин (72,73). Зеленолистните зеленчуци съдържат най-високите познати концентрации на филохинон и допринасят за приблизително 60% от общия прием на филохинон (74). Растенията с по-тъмно зелен цвят на листата /напр. спанак/ имат съпътстващи високи концентрации на хлорофил, свързани с фотосинтетичния процес и значително по-високи концентрации на филохинон в сравнение с по-често консумираната салата айсберг, която е значително по-бледа и с по-ниски концентрации на хлорофил. Растителните масла и салатните сосове, получени от тях също са важни хранителни източници на филохинон (75).

С цел да се удължи срока на годност на хранителните продукти на маслена основа се прилагат производствени техники за хидрогениране на богатите на филохинон растителни масла. Това води до трансформация на филохинона в хидрогенираната му форма, 2',3'-дихидрофилохинон (76). Промислено произведените транс-мазнини са богати на дихидрофилохинон и много храни, продавани в ресторантите за бързо хранене, както и замразени продукти – пържени

картофи, понички и панирани рибни пръчици, съдържат високи концентрации (77).

Филохионът е най-добре характеризирания форма, както по отношение на хранителния състав, така и по отношение на диетичния прием. Съществуват множество бази данни за съдържанието на някои филохиони в храните, но най-обширният анализ на филохион в обичайните храни, използвайки установени протоколи за вземане на проби от храни, се намира в Министерството на САЩ (78). В таблица 3 са представени концентрациите на филохион и дихидрофилохион в някои храни (75,79,80).

Таблица 3. Съдържание на витамин К1 в някои групи хранителни продукти.

Храна	Основна форма на витамин К	Концентрация (µg/100g)
Зеленчуци		
Листно зеле	Филохион	440
Спанак	Филохион	380
Зелена салата	Филохион	315
Броколи	Филохион	180
Бяло зеле	Филохион	145
Маруля айсберг	Филохион	35
Краставица	Филохион	20
Моркови	Филохион	10
Мазнини и масла		
Соево масло	Филохион	193
Рапично олио	Филохион	127
Зехтин	Филохион	55
Протеини		
Соеви зърна	Филохион	47
Леща	Филохион	22
Риба тон в олио	Филохион	24
Черен дроб	Филохион	5
Смесени ястия		
Салатен сос	Филохион	100
Салата колсло	Филохион	80
Майонеза	Филохион	40
Пържени картофи за бързо хранене	Дихидрофилохион	59
Начос за бързо хранене	Дихидрофилохион	60
Замразени, панирани рибни пръчици	Дихидрофилохион	16
Маргарин с хидрогенирано масло	Дихидрофилохион	102

Източници на витамин К2

Млечни продукти – кисело мляко, извара, твърди и меки сирена.
Месо – пилешко, говеждо, дивеч, съомга, змиорка, скумрия, черен дроб и яйчен жълтък.

Ферментирани зеленчуци – кисело зеле, натто.

Бактериална продукция – облигатни и факултативни анаероби в червата (81).

Естествено срещащите се менахинони са основно МК-4 и МК-7, но те не се произвеждат от всички организми. Хората и другите бозайници синтезират само МК-4, който е преобладаващата форма в тялото. МК-7 се произвежда само от бактерии и затова се среща във ферментирани храни. В таблица 4 са представени концентрациите на различните форми на витамин К2 в някои храни (82).

Таблица 4. Съдържание на различните форми на витамин К2 в някои храни.

Храна	Основна форма на витамин К2	Концентрация (µg/100g)
Натто	Менахинон-7,8	~1034
Пастет от гъши дроб	Менахинон-4	369
Твърди сирена	Менахинон-8,9	~76
Меки сирена	Менахинон-9	39.5
Чедър	Менахинон-4,7,8,9	23.5
Яйчен жълтък	Менахинон-4	15.5 – 32.1
Краве масло	Менахинон-4	15
Пилешки дробчета	Менахинон-4	12.6
Кисело зеле	Менахинон-4,7,8,9	4.8

Менахинон-4 е уникален с това, че се образува от менадиона, присъстващ в хранителните фуражи или е продукт на специфична за тъканите конверсия директно от диетичния филохинон (83). Менадионът е антиоксидант и консервант за фуражите, който предотвратява окисляването на мазнините и удължава срока им на годност. В Съединените щати менадионът се използва във фуражите за хранене на домашни птици и МК-4 присъства в продуктите от тях.

Употребата на менадион в Европейския съюз е строго регулирана. След като Европейската агенция по безопасност на храните (EFSA) прави преглед на данните за безопасност, се взема решение за ограничаване или забрана на някои добавки, включително

и на менадион за употреба в храненето на животни поради опасения за потенциални рискове за човешкото здраве и околната среда. В Регламент № 231/2012 на Европейския парламент от 13 март 2012 г. за установяване на списъка на разрешените за употреба добавки е посочено, че в ЕС менадион не е разрешен за употреба като добавка към фуражите. Въпреки това, в някои страни извън ЕС или в определени ситуации все още може да се използва, в зависимост от националното законодателство и регулации.

Днес, ползите за здравето от менахиноните с по-дълга верига са във фокуса на значителен интерес. Тези менахинони са продукт на бактериална ферментация. Трябва да отбележим, че японската кухня е богата на ферментирани храни като различни зеленчуци (tsukemono), кисели сини сливи (umeboshi), супа мисо, темпе. Едно ястие се откроява като най-богатия хранителен източник на витамин K2 /МК-7/ – натто. Вече споменахме, че това е известно от стотици години традиционно ястие за закуска, приготвено от ферментирани соеви зърна. Менахинон-7 в него е продукт на ферментация, причинена от *Bacillus subtilis natto*. Натто може съдържа до 1100 µg/100g K2, но има остър мирис и вкус, лепкаво е и може да бъде малко слузесто. Острият вкус на натто е високо ценен в Япония, но не и в западните общества, което значително ограничава приема. Други бактерии, произвеждащи витамин K2, са бактерии от род *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Streptococcus* (основно МК-8 и МК-9) и бактерии от род *Propionibacterium* и *Veillonellaceae* (основно МК-10). Тези щамове се използват в производството на сирене и извара, които формират най-богатите източници на витамин K2 в Европа и Северна Америка. Съдържанието на дълговерижни менахинони в сирената зависят от практиките за производство на сирене (84).

Съществува голяма несигурност както в данните за състава на храните, така и в данните за консумация по отношение на филохиноните, отделни менахинони и общ витамин К. По данни на Европейската агенция за безопасност на храните (EFSA) средният прием при възрастни над 18 год. на общ витамин К за девет Европейски страни варира между 72 и 196 µg/ден (85).

Дневният прием на K1 и K2 е по-висок при младите в сравнение с по-възрастните хора и при двата пола. Това се отнася особено за витамин K2. Основният диетичен прием в САЩ, Европа и повечето

западни страни е филохинон, докато в Япония са основно менахинони (86). Например в Нидерландия и Германия приемът на менахинони е само между 10 – 25% от диетичния прием на витамин К (8,87).

Сирената са най-важният източник на менахинон в Европейските страни. Съдържанието на витамин К в сиренето варира в зависимост от редица производствени фактори, време на зреене и регионални различия. В интересно проучване на Vermeer et al., публикувано през 2018 г., е определено съдържанието на витамин К1 и К2 в широка гама популярни нидерландски сирена, вариращи по съдържание на мазнини и продължителност на зреене. Тези сирена са сравнени със сирена от различни европейски страни, включително Гърция, Швейцария, Обединеното кралство, Норвегия, Франция и Италия. Най-високо количество К1 е открито в Roquefort (6,56 µg/100 g), Pecorino (5,56 µg/100 g), Brie (4,92 µg/100 g), Boursin (4,55 µg/100 g), Norvegia (4,37 µg/100 g), Stilton (3,62 µg/100 g). Най-голямо съдържание на витамин К2 има в Münster (80.1 µg/100 g), Camembert (68.1 µg/100 g), Gamalost (54.2 µg/100 g), Stilton (49.4 µg/100 g), Emmental (43.3 µg/100 g), Norvegia (41.5 µg/100 g), Roquefort (38.1 µg/100 g) и Raclette (32.3 µg/100 g). В заключение се съобщава, че сиренето и изварата са най-важните източници на дълговерижни менахинони в Западната диета, но действителното съдържание на менахинони варира значително и зависи от вида на сиренето, времето на зреене, съдържанието на мазнини и географската област, където се произвежда. Нидерландските твърди сирена съдържат повече К2 в сравнение с помеките средиземноморски сирена (88). Въпреки че нито едно от тези сирена не може да се счита за индивидуален източник на витамин К2, консумацията може да допринесе за общите нива на витамин К (89).

Препоръки за прием на витамин К

На фигура 12 са представени разликите между препоръчителен дневен прием (ПДП) и адекватен прием (АП) да дадено хранително вещество.



Фигура 12. Разлики между препоръчителен дневен прием (ПДП) и адекватен прием (АП).

Препоръките за дневен прием на витамин К са противоречиви и варират в различните страни. Една от причините е, че здравните власти все още третираат витамин К1 и К2 като една съставка. Когато се разглеждат витамините К като един хранителен елемент, е трудно да се определи колко се консумира и резорбира в тялото, а също и колко витамин К е необходим в различните тъкани. Тези неясноти обясняват защо е трудно да се установи ПДП за витамин К, само задавайки нива на АП. В табл. 5 са представени препоръчителните адекватни дневни количества за прием на витамин К1, според няколко международни организации, но те са базирани единствено на нуждите за поддържане на коагулационната функция (71,90,91).

Таблица 5. Препоръчителен адекватен прием на витамин К1 в $\mu\text{g}/\text{дн}$.

Организация	Възрастни (М/Ж)	Бременни/кърмачки	Юноши	Деца	Бебета
EFSA	70	70	65	12 - 45	10
NIH	120/90	90	75	30 - 60	2 - 2.5
NN	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$	1 $\mu\text{g}/\text{kg}$

EFSA – European Food Safety Authority

NIH – National Institutes of Health, United States

NN – NORDIC NUTRITION

В България, Наредба на Министерството на здравеопазването от януари 2018 г. за физиологичните норми за хранене на населението определя само норма за прием на витамин К1 /филохинон/. Препоръчителният дневен прием за възрастни е 70 – 80 µg.

Проучването на хранителния прием на витамините от групата К се извършва на базата на съществуващ въпросник – Food frequency questionnaire на National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Въпросникът е ограничен контролен списък с храни и напитки със секция за честота на отговор, а субектите отбелязват колко често всеки артикул е бил консумиран за определен период от време (92). В България проучването на хранителния прием на витамин К2 е затруднено, защото все още липсва адаптиран и валидиран за употреба въпросник. Друго основно затруднение за провеждане на проучвания е липсата на данни за съдържанието на витамин К2 в регионалните млечни продукти и другите традиционно консумирани храни в страната ни.

Измерване на витамин K2 статуса. Биомаркери.

В съвременните епидемиологични проучвания на населението, както и в по-малки клинични проучвания за различни цели, често вместо проучване на диетичния прием чрез въпросници се използват хранителните биомаркери, които осигуряват по-голяма обективност и точност.

Биомаркерите на хранителния статус се измерват чрез различни методики в различни биологични материали и осигуряват добра алтернатива на въпросниците за диетичен прием. Попълването на въпросниците създава възможност за грешки и вариации, свързани с ограничения от непълните бази данни за състава на храните, както и от интервюирания, социалната му ангажираност и отклоненията в припомнянето. За разлика от диетичните въпросници, които само оценяват приема и като цяло не отчитат относителната бионаличност, биомаркерите отразяват приема, абсорбцията и метаболизма на хранителното вещество. Когато използваме биомаркери за изследване на хранителния статус трябва да отчитаме величината и въздействието както на биологичната (преданалитична), така и на лабораторната (аналитична) вариабилност. Необходимо е да се познава добре как са свързани с хранителния прием и конкретната времева рамка, която отразяват, защото представят хранителния статус в даден момент, което може да ограничи екстраполацията в дългосрочен аспект, освен ако не се правят повторни измервания. Трябва добре да знаем и как се влияят от вземането на пробите и лабораторните процедури. Биологичните източници на вариации, които произтичат от генетични и болестни състояния на индивида, засягат биомаркерите, но те също се влияят от небιологични източници на вариации, произтичащи от събиране и съхранение на проби, сезонност, време на деня, замърсяване, стабилност. Освен това анализите на биомаркери изискват стриктна лабораторна стандартизация и процедури за контрол на качеството, за да се намалят грешките при измерване и грешната класификация. Въпреки това биомаркерите могат да осигурят ценни оценки на хранителния статус в популационните проучвания, когато резултатите от изследванията се интерпретират в контекста на силните страни и ограниченията на измервания биомаркер.

Директно измерване на витамин K2

Серумните нива на МК-4 и МК-7 могат да бъдат измерени с помощта на хроматографски техники като течна хроматография-маспектрометрия. И днес точното измерване на статуса на витамин K2 при хора продължава да е предизвикателство. Витаминът е молекула с неполярни характеристики, а липидите и особено триглицеридите, пречат на измерването му. Подготовката на пробите за анализ остава

трудна и изисква високо специализирани лаборатории. Освен това циркулиращите нива на витамин К2 са значително по-ниски от тези на другите липофилни витамини (93). Затова директното измерване е неприложимо за научни и други цели.

Индиректни маркери за витамин К2 статус

Налични са още няколко биохимични маркера за статуса на витамин К2, използването на които все още е дискутабилно. Некарбоксилираните VKDPs, могат да бъдат алтернативни цели за количествено определяне, но тези анализи все още не са стандартизирани, а някои имат важни недостатъци или има други аспекти, които трябва да се вземат предвид.

Некарбоксилиран остеокалцин (ucOC)

Вече бе изяснено, че карбоксилираният ОС е отговорен за свързването на калциевите йони в костния матрикс и повишаването на костната минерална плътност. Само около 10 – 40% от синтезирания ОС достига до циркулацията, а останалата остава свързана с костния матрикс. Некарбоксилираната фракция е около 30% (94) и дори 40 – 60% (95) от общия ОС при възрастни. Има данни, че количествата витамин К2, необходими за оптималното γ -карбоксилиране, са значително по-високи от тези, които се осигуряват само чрез диета (96). Некарбоксилираният ОС не може да се отложи в костния матрикс и попада в кръвообращението. Повишените концентрации на ucOC са индиректен показател за витамин К2 дефицит. Концентрациите могат да се измерват чрез имуноанализи или маспектрометрия. Към момента няма дефинирани референтни граници за ucOC, определящи лош витамин К2 статус за различни популации лица.

Съотношение ucOC/ОС

Днес се приема за по-добър индикатор на витамин К2 статуса от ucOC и се използва по-широко в клиничните проучвания, поради добрата възможност за сравняване на получените данни. На базата на проведени проучвания върху хранителния прием на витамин К2, стойности на $ucOC/ОС \geq 20\%$ са индикатор за дефицит (74). В документ, публикуван през 2017 г. Европейската група по безопасност на храните

приема изисквания за диетичен прием и потвърждава тези стойности (97).

Дефосфорилиран недокарбоксилиран матриксен Gla-протеин (dp-ucMGP)

Dp-ucMGP се приема за клиничен биомаркер за статуса на витамин К и съдовото здраве, а повишените нива са косвен индикатор за витамин К2 дефицит. В научната литература се съобщават различни стойности в мерни единици, зависещи от методиката на изследване. Общият ucMGP (t-ucMGP) и дефосфорилираният-недокарбоксилиран MGP (dp-ucMGP) се измерват с помощта на ELISA техники. Днес за популационни проучвания на витамин К2 статуса има достъпен автоматизиран хемилуминесцентен сандвич имуноанализ за количествено определяне на неактивната дефосфорилирана-некарбоксилирана dp-ucMGP в човешка плазма – IDS-iSYS InaKtif. Това е първият напълно автоматизиран тест за постигане на бързи и високо възпроизводими резултати за диагностика и проследяване на пациенти. Проучване, използващо този анализ при здрави възрастни от бялата раса, е установило референтен интервал от 300 pmol/l до 532 pmol/l (98). В друго популационно датско проучване сред кохорта от 491 участници (229 мъже и 262 жени на възраст 19 – 71 години) се съобщават средни плазмени концентрации на dp-ucMGP от 430 до 570 pmol/l. Този референтен интервал е установен с помощта на статистически методи, препоръчани от Международната федерация по клинична химия и лабораторна медицина (IFCC) и са предназначени за употреба при здрави възрастни с нормална бъбречна функция (99).

Важно е да се отбележи, че до момента в клиничната практика няма универсално признат или специфичен биомаркер за директно измерване на дефицит на витамин К2. Обикновено се разчита на цялостна оценка, включваща диетичен прием, клинични симптоми и косвени биомаркери.

Дефицит на витамин К2

Дълго време след откриването на витамин К се е смятало, че дефицитите са редки и очевидни и засягат хора само от определени рискови групи. Днес сме въоръжени с по-добро разбиране на разликите между К1 и К2 знаем, че това е вярно, но само за витамин К1. Хората в съвременното общество страдат от широко разпространена „тиха“ недостатъчност на витамин К2.

Тук е мястото да споменем накратко за тихите дефицити (silent deficiencies) и интересната теория на триаж при стареене (triage theory of aging) – две съвременни концепции, свързани с хранителните дефицити и тяхното въздействие върху здравето, особено когато симптомите не се проявяват веднага или не са очевидни.

Тих дефицит се отнася до недостиг на хранителни вещества в организма, който първоначално не причинява очевидни или остри симптоми, но когато е продължителен може да наруши физиологичните функции и да допринесе за развитието на хронични заболявания. Понеже симптомите са едва доловими или липсват, „тихите“ дефицити често остават незабелязани. Без целенасочени и специфични изследвания и без лечение те водят до дългосрочни последици за здравето.

***Triage Theory of Aging** обяснява защо скритите дефицити могат да имат значителни последици за здравето десетилетия по-късно, въпреки че ранните признаци не са очевидни. Неин създател е професорът по молекулярна биология в университета на Калифорния, Бъркли, д-р Брус Еймс. Той изучава дегенеративните заболявания и биологията на микронутриентите и установява, че недостигът им може да доведе до увреждане на ДНК и клетъчно стареене.*

Д-р Еймс търси отговор на въпроса „защо природата позволява развитието на толкова много видове рак и други заболявания, свързани със стареенето?“ и предполага, че това е следствие от еволюционно затвърден процес на приоритизиране. Живите организми, вкл. хората по време на индивидуалното си развитие преминават през различни по продължителност периоди на недостиг на микронутриенти. Теорията постулира, че през тези периоди недостатъчните микронутриенти се разпределят приоритетно за спешно оцеляване и размножаване в краткосрочен план за сметка на поддържането на дългосрочното здраве, като например възстановяване на ДНК и защита от болести. Лекият или умерен дефицит на хранителни вещества може да не причини остри симптоми, но причинява „тихи“ увреждания, натрупващи се с течение на времето.

През декември 2010 г. в Лас Вегас на „Световния конгрес по антиейдж медицина и биомедицински технологии“ той представя при голям интерес теорията си в презентация, озаглавена „Диета за здраве и дълголетие: микронутриенти“. В зала с 300 места, присъстват около 350 лекари, правостоящи и насядали по пътеките.

Теорията има важни последици за общественото здраве и антиейдж медицината, тъй като умерените витаминни/минерални дефицити са доста често срещани. Тя предлага и нова, научно обоснована и последователна стратегия за установяване на оптимални стандарти за прием на витамини/минерали и предоставя изследователска стратегия за откриване на ранни биомаркери за диагностициране на хронично заболяване. Предлага и сравнително евтина интервенция за профилактика и забавяне на дегенеративните заболявания, съпътстващи стареенето, като рак, сърдечносъдови заболявания, когнитивен спад и автоимунни заболявания.

За разлика от драматичните и очевидни клинични прояви при дефицит на витамин К1 върху кръвосъсирването, недостигът на К2 обичайно няма никакви остри клинични признаци. Вече изяснихме, че ролята на К2 в нашата физиология е дългосрочна и системна. Хроничният недостиг на К2 отнема години, за да се прояви. Намаляващата костна плътност с развитие на ОП и спонтанни фрактури или натрупването на атеросклеротични плаки в артериите и сърдечносъдови заболявания става бавно и обичайно протича безсимптомно. Често минават години, преди състоянията да станат

симптоматични и да бъдат диагностицирани. Изследвания от края на миналия и началото на сегашния век свързват тези заболявания с дефицит на витамин К2.

Възрастта, полът и диетата се смятат за основни детерминанти на нивата на циркулиращия витамин К, но да момента има доста необяснени вариации във витамин К статуса между отделните индивиди. Важно е да отбележим, че понастоящем няма широко приет, стандартизиран праг за серумните нива на витамин К2 (менахион), който да определя дефицита в общата популация (100).

Обикновено учените изследват витамин К2 статуса индиректно, чрез нивата на некарбоксиланите фракции на ОС и МGP, а резултатите показват, че много от участниците в тях имат ниски нива на витамин К2. Това предполага, че дефицитът е широко разпространен дори при здрави възрастни. В едно голямо кохортно проучване на 4275 субекта (на възраст 53 ± 12 години, 46% мъже) нидерландски екип установява, че 31% от общото население има функционален недостиг на витамин К, като значително по-високи нива се наблюдават сред възрастните хора и субекти с хипертония, диабет тип 2, хронично бъбречно заболяване и сърдечносъдови заболявания (101).

Днес голяма тревога будят данните за субклиничен дефицит на витамин К2 още от детска възраст. Пак нидерландско проучване тества статуса на витамин К2 и фармацевтични добавки в група от 110 здрави участници, 42 деца и 68 възрастни. Анализирайки 896 проби от кръв за нива на ucОС и df-ucMGP, изследователите установяват, че децата и възрастните над 40 години показват най-голям недостиг на К2 (102).

Изследвания сочат, че по време на бременност витамин К2 е особено важен както за майката, така и за плода. Бременните жени могат имат недостиг на калций поради необходимостта от ремоделиране на скелета в подготовка за раждането, а също и поради повишените нужди за изграждане на скелета на плода. В редки случаи това може да доведе до свързана с бременността остеопороза, спонтанни фрактури на прешлените и силна болка. Дефицитът на витамин К2 е често срещан по време на късна бременност и може да повлияе неблагоприятно на костния метаболизъм както на майката, така и на новороденото. Това подчертава потенциалната полза на добавки с витамин К2 по време на бременност, въпреки че все още няма

рандомизирани проучвания, които да я потвърждават (103). Витамин K2 е необходим и за нормалното оформяне скелета на плода по време на бременността, а също и след раждането. В световен мащаб, новородените често имат ниски нива на витамин K, поради ниското му съдържание в плацентата и липсата му в майчиното мляко в достатъчни количества за поддържане на оптимални нива. Основният фокус на изследванията тук е върху дефицита на витамин K1, който може да доведе до кръвоизливи, ако не бъде компенсиран чрез профилактика. Данните за дефицит особено на витамин K2 при новородени и кърмачета се предполагат. Тъй като бактериалното производство на витамин K2 в червата е ограничено при новородени, те са по-уязвими към дефицит от тази форма на витамина, ако не получават адекватна доза чрез храната или добавки (104).

Днес, учените свързват няколко групи заболявания с продължителен дефицит на витамин K2 и нарушено карбоксилиране на VKDPs, Фигура 13.

Витамин K2 дефицит				
<p>Остеопороза с повишен риск от фрактури</p> <ul style="list-style-type: none"> • Намалено карбоксилиране на ОС • Нарушена минерализация с влошено качество на костите 	<p>Сърдечносъдови заболявания</p> <ul style="list-style-type: none"> • Намалено карбоксилиране на MGP • Съдова калцификация 	<p>Заболявания на зъбите и венците</p> <ul style="list-style-type: none"> • Намалено карбоксилиране на VKDPs • Нарушена минерализация на зъбните тъкани и костите 	<p>Затлъстяване и метаболитен синдром</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повлиява метаболизма на мазнините и глюкозата • Инсулинова резистентност • Нискостепенно възпаление 	<p>Възпалителни и аутоимунни заболявания</p> <ul style="list-style-type: none"> • Повишава възпалителните маркери продуцирани от моноцитите

Фигура 13. Заболявания, свързани с дефицит на витамин K2.

Причини недостиг на витамин K2

Широко разпространеният недостиг на витамин K2 може да бъде причинен от няколко фактора, свързани с начина на живот, диетата и околната среда.

Недостатъчен прием на храни, богати на витамин K2

За разлика от витамин K1, който лесно се намира в зеленолистните зеленчуци и растителните масла, витамин K2 е с микробиален произход и е много по-трудно да се намери в

съвременните диети. При експедициите си д-р Уестън Прайс, отбелязва, че много прединдустриални общества са имали традиционни храни, богати на мастноразтворими хранителни вещества – рибен хайвер, масло от крави, които пасат трева, колбаси, кефир, кисело зеле, органични меса и зрели сирена. Храни, за които сега разбираме, че са богати на витамин К2, но които вече не са много чести в съвременната диета. В крайна сметка, колко често ядем обилни порции от гъши черен дроб, бри, гауда или прошуто – ферментирани храни, които някога са били основни в здравословната европейска диета? Нашата диета е претърпяла огромни промени през последния век, в резултат на които в съвременното общество, включително и в България, консумираме много по-малко К2 отколкото нашите прародители.

Съвременните производствени процеси

Съвременните производствени процеси, намаляват значително съдържанието на витамин К, по-специално съдържанието на витамин К2 в храните.

Консервиране и съхранение на храните

Основна причина за значително намаление на консумацията на ферментирани, осолени или мариновани храни са ефективните начини за предотвратяване на развалянето им. Съвременните методи за съхранение на храните като охлаждане, консервиране и пастьоризация са променили нашата диета. Те позволяват достъпа до пресни храни целогодишно и добавят голямо разнообразие. За съжаление, докато нашите вкусове и предпочитания се променят, традиционните храни, богати на К2 и традиционните методи на съхранение като ферментация, губят популярност.

Индустриалните фермерски практики

Традиционно добрите животински източници на витамин К2, по-специално МК-4, са червени меса, масло и яйца, а днес те са бедни на К2 благодарение на индустриалните фермерски практики. Млечните крави, кокошките и другите животни произвеждат К2, като преобразуват К1, който консумират от свежи растителни източници и трева. Затова най-добрите източници на К2 от яйца, млечни продукти

и месо са от животни, които се хранят с трева, отглеждани на открито или на пасища. Във фермите животните главно се хранят със зърно, а без доставката на К1 те не произвеждат К2 в количествата, които очакваме.

Лекарства

Някои широко разпространени лекарства повлияват абсорбцията, метаболизма и използването на витамин К в тялото. Въпреки че не всички механизми са известни, има изследвания, които свързват приема им с по-ниски нива на К1 и К2.

Индиректни антикоагуланти

Кумариновите антикоагуланти като варфарина конкурентно инхибират ензима витамин К епоксид редуктаза от витамин К цикъла и нарушават способността на тялото да рециклира витамин К. Те предотвратяват карбоксилирането и активацията на витамин К1-зависимите коагулационни фактори. За съжаление е установено, че повлияват и витамин К2-зависимото γ -карбоксилиране на ОС и МGR. Това намалява тяхната активност и потенциално може да доведе до негативни ефекти върху костната плътност и сърдечно-съдовото здраве (105).

Антилипемични медикаменти

Куриозно е, че много медикаменти, използвани за лечение на сърдечни заболявания, застрашават витамин К2, необходим за добро сърдечно-съдово здраве. К-витамерите са мастноразтворими и се абсорбират и транспортират до меките тъкани и костите в цялото тяло заедно с липопротеините. Липопротеините се синтезират в черния дроб с помощта на холестерол. Недостатъчното количество холестерол води до недостатъчно движение на витамин К2 в тялото.

- *Медикаменти блокиращи резорбцията.* Лекарства като Orlistat инхибират ензима липаза в червата, който разгражда триглицеридите до мастни киселини и глицерол. Това предотвратява абсорбцията на около 30% от мазнините в храната, но намалява и резорбцията на витамин К в червата.
- *Статини* – Аторвастатин, Симвастатин, Росувастатин, Правастатин, Ловастатин, Флувастатин понижават нивата на

холестерол в кръвта, чрез конкурентно инхибиране на чернодробния ензим HMG-CoA редуктаза /3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктаза/. Намалването на холестерола в чернодробните клетки води до увеличена експресия на LDL рецептори на повърхността им, което увеличава улавянето и премахването на LDL-холестерол от кръвта. Намалването на нивата на LDL-холестерол, намалява и сърдечносъдовия риск. Към момента научната литература, дискутираща директното въздействие на статините върху нивата на витамин К2, е ограничена и противоречива. Основните източници, които разглеждат връзката между статините и витамин К2 са ревюта, които анализират метаболизма на мазнините, костната плътност и сърдечносъдовите рискове, но няма широко признати клинични проучвания, които да доказват категорично, че статините понижават нивата на витамин К2.

- *Жлъчнокиселинни смоли* – холестирамин, колестипол, колесевелам. Свързват се с жлъчните киселини, увеличават елиминирането им и стимулират черния дроб да използва холестерол за образуването им.

Антибиотици

Редица жизненоважни за човешкото здраве функции се регулират от чревния микробиом, който е разнообразна общност от бактерии, гъбички, вируси и протозои, живеещи в стомашно-чревния тракт. Иммунната система, енергията и чревната хомеостаза на гостоприемника, метаболитните дейности и защитата срещу патогени са повлияни от тази сложна екосистема. Антибиотиците, особено широкоспектърните, които се използват за лечение на животозастрашаващи бактериални инфекции, а също и тези за целево лечение на патогени, безразборно унищожават „добрите“ бактерии и намаляват микробното разнообразие – дисбактериоза. Дълговерижните менахинони са продукт на бактериална ферментация, а антибиотиците убиват или намаляват точно щамове на *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacillus*. След спиране на антибиотиците, чревната микрофлора обикновено се

възстановява, като постепенно се връщат и бактериите, които синтезират витамин К2. Риск от дефицит има при хора, които получават продължителна антибиотична терапия, особено на фона на нисък хранителен прием.

Заболявания

- *Гастроинтестинални* – заболявания като цьолиакия, болест на Крон, дисбактериоза, хирургически интервенции в червата могат да затруднят абсорбцията на витамин К2.
- *Чернодробни заболявания* – цироза и други чернодробни патологии могат да нарушат синтеза и метаболизма на витамина.

Възраст

По-възрастните хора може да имат по-ниски нива на витамин К2 поради по-нисък прием, по-лоша абсорбция и други метаболитни промени. Има данни, че нуждите от витамин К2 нарастват с напредването на възрастта, като механизмът не е точно установен. Вероятно е свързан с намалената ензимна активност на γ -глутамил карбоксилазата с напредването на възрастта. Това излага възрастните хора на по-голям риск от развитие на заболявания и определя разликата в препоръчителния дневен прием при възрастни и млади хора.

Какви са данните за витамин К2 статуса в България?

Вече беше изяснено как витамин К2 играе ключова роля в поддържането на здравето на костите, сърдечно-съдовата система и други важни функции в организма. Недостигът на витамин К2 е свързан с по-висок риск от остеопороза, артериална калцификация, сърдечносъдови заболявания и други здравословни проблеми. Затова изследването на витамин К2 статуса е важно и дори може да генерира превантивни стратегии чрез оптимизиране на диетата или прием на добавки. Интересът ми към витамин К2 и биологичната му роля в човешкия организъм датира от началото на 2020 г. Тогава в страната ни липсваха официално публикувани данни за витамин К2 статуса както при здрави, така и при лица с различни заболявания. В продължение на няколко години, в две проучвания финансирани от МУ – Плевен изследвахме две различни групи лица – жени с постменопаузална остеопороза и пациенти с хронично бъбречно заболяване.

Жени в менопауза и с постменопаузална остеопороза

Първото определение за ОП е формулирано от консенсусна конференция на Световната здравна организация (СЗО) през 1993 година като “системно скелетно заболяване, характеризиращо се с понижена костна маса и променена микроархитектура на костната тъкан, водещи до повишена чупливост на костта и риск от фрактури”. През 2001 година консенсусна конференция на Американския институт по здравеопазване допълва определението – “костно увреждане, характеризиращо се с нарушена здравина на костите, предразполагащо индивида към повишен риск от фрактури. Здравината на костите отразява съчетанието на две основни характеристики: костна плътност и качество на костната тъкан” (106).

Постменопаузална ОП се развива се при жените между 45 и 65 г. в резултат на постепенното отпадане на яйчниковата функция и намалената секреция на естрогени. Естрогените – естрон, 17 β -естрадиол и естриол са стероидни хормони. Естрадиолът е най-моцнен и участва в регулирането на разнообразие от жизненоважни физиологични функции, които варират от развитие и поддържане на репродуктивните органи до регулиране на сърдечносъдовата,

мускулно-скелетната, имунната и централната нервна система. Естрогените играят важна роля в растежа и съзряването на костите, както и в регулирането на костния обмен при възрастните. По време на растежа естрогените осигуряват нарастването на костите на дължина и ширина и са необходими за правилното затваряне на епифизарните растежни плочи както при жените, така и при мъжете (107). Постменопаузалната ОП се характеризира с прогресивна загуба на костно вещество с влошено качество на костите и последващи фрактури. Главният патогенетичен фактор е хормонално обусловеното нарастване на костната резорбция и ускорената загуба на костна маса през първите 5 – 10 години след настъпването на менопаузата.

При жените естрогените физиологично имат благоприятен ефект върху метаболизма на липидите, липопротеиновите профили и разпределението на мазнините. Жените в пременопауза обикновено имат по-нисък LDL холестерол и по-висок HDL холестерол в сравнение с мъжете на същата възраст, което се асоциира с по-нисък риск от сърдечносъдови заболявания. Естрогените играят ключова роля в регулирането на метаболизма на триглицеридите и предотвратяването на натрупването на мазнини в черния дроб. Те физиологично определят разпределението на телесните мазнини, които при жените се натрупват предимно подкожно, а това е метаболитно по-здравословно.

След менопаузата протективният ефект на естрогените отпада, LDL се повишават, а HDL намаляват. Настъпва преразпределение на телесните мазнини предимно висцерално, което изравнява риска от сърдечносъдови заболявания при двата пола.

В животински модели естрогените модулират витамин К2 статуса. Проучвания върху плъхове демонстрират, че женските са по-устойчиви на дефицит на витамин К, отколкото мъжките, а прилагането на естрогени при мъжките също намалява риска от дефицит на витамин К (108).

Остеопорозата в съвременното общество е “тиха епидемия” и е все по-нарастващ световен обществено-здравен проблем. Днес тя се дефинира като първично метаболитно разстройство на скелета с комплексна патогенеза и силна причинно-следствена връзка между ниската костна минерална плътност и повишения риск от фрактури. Заболяването често протича безсимптомно или с нехарактерни

клинични прояви, което е причина за подценяване на проблема от пациентите и медицинските специалисти и късно поставяне на диагнозата, често след настъпване на спонтанна фрактура.

Два основни фактора определят риска от развитие на ОП – пиковата костна маса и размерът на костна загуба:

Костната маса нараства в периодите на детство и юношество и достига пикови стойности към 20 годишна възраст. Тези стойности се задържат до 35 – 40 г. възраст. Пиковата костна маса е важен фактор, определящ състоянието на костите в по-късна възраст. Изграждането на костите се повлиява от множество фактори – генетични, хранене, физическа активност, хормонални и общото здравословно състояние.

Костната загуба се определя от степента и продължителността на костна резорбция, които зависят от възрастта на настъпване на менопаузата, продължителността на живота, а също и от голям брой генетични и външни рискови фактори.

Съвременната диагноза на ОП се поставя на базата на резултатите от измерването на костната минерална плътност, а „златен стандарт“ е двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия (ДХА). Костната минерална плътност е най-достъпният и най-лесен за интерпретация количествен критерий, отразяващ приноса на костните промени към общия фрактурен риск. През 1994 г. СЗО въвежда дефиниции за остеопороза и остеопения чрез Т-скор. Т-скорът представлява сравнение на КМП на пациента със средната стойност за нормална млада популация от същия пол и раса – брой на стандартните отклонения (SD) над или под средната КМП за нормалната млада популация възрастни. Използва се най-ниският измерен от Т-скор на прешленни тела, усреднено бедро или бедрена шийка, измерени чрез ДХА, а интерпретацията е както следва:

- нормална костна минерална плътност: Т-скор над -1.0 SD включително;
- остеопения: Т-скор между -1.0 SD и -2.5 SD;
- остеопороза: Т-скор ≤ -2.5 SD;
- тежка остеопороза: Т-скор ≤ -2.5 SD + фрактура.

Костната минерална плътност на възрастните е краен резултат от два процеса – придобиване на пикова костна маса през юношеството и поддържане на костната маса в следващите години. Увеличаването на костната маса по време на детството и юношеството е свързано главно с увеличаване на размера на костите и по-малко с промени в костната плътност. Литературата не предлага консенсус относно възрастта, на която се достига пикова костна маса. По-ранни проучвания предполагат, че костната маса достига пикове дълго след полова и скелетна зрялост, потенциално в третото десетилетие на индивида или след това. Други проучвания показват, че костната маса достига пикове по-рано, отколкото се смята в момента. Факторите, потенциално влияещи върху възрастта за достигане на пикова костна маса варират според скелетните места и пола. Жените достигат пикова КМП на шийката на бедрената кост, цялото бедро и лумбалния гръбнак по-рано 18 – 20 год. възраст, в сравнение с мъжете, които я достигат между 20 – 23 г., а расата и индексът на телесна маса не оказват влияние. По-ниската пикова КМП в младостта може да бъде единственият и най-важен фактор, водещ до развитието на ОП при възрастните хора. Расата, полът и генетичната предиспозиция са отговорни за натрупване на по-голяма част от пиковата костна маса. Обаче други фактори като физическа активност, прием на калций и витамин Д, телесно тегло, тютюнопушене и консумация на алкохол, социално-икономически статус, възраст на настъпването на менархе, както и вторични причини (заболявания и лекарства), играят важна роля в придобиването на пикова костна маса през детството и юношеството.

В опит да изследваме витамин К2 статуса през 2020 – 2021 г. проведохме проучване в малка група от 48 жени в менопауза, които не бяха приемали добавки с калций, витамин Д и К2. След измерване на КМП на прешлените в лумбалния отдел на гръбначния стълб чрез ДХА, разделихме участничките в две групи: с ОП и с нормална КМП (109).

Изследвахме показателите на калциево-фосфорната обмяна и витамин Д, ОС, ucОС, а витамин К2 статуса оценихме индиректно чрез съотношението ucОС/ОС.

Референтните стойности на **ОС** за жени в менопауза в съответствие с използвания от нас лабораторен анализ са между 15 – 46 ng/ml.

В световен мащаб за **ucОС** все още няма дефинирани референтни стойности, които определят лош витамин К2 статус за различни популации лица.

Според EFSA съотношение **ucОС/ОС** $\geq 20\%$ се приема са индикация за витамин К2 дефицит.

Референтните стойности на **витамин Д** според използвания лабораторен анализ са:

- норма – над 50 – 120 nmol/l;
- недостатъчност – 25 – 49,99 nmol/l;
- дефицит – под 25 nmol/l.

Резултатите от изследваните показатели са показани в Табл. 5.

Таблица 5. Концентрации на ОС, ucОС, ucОС/ОС, витамин Д, ИТМ и КМП изразена чрез T-score в работната и контролната групи.

	Остеопороза (n = 26)	Контроли (n = 22)	Ниво на значимост
Възраст (год)	65.62±9.2	63.55±8.7	p=0.670
ОС (ng/ml)	23.41±10.08	23.09±6.94	p=0.605
ucОС (ng/ml)	17.33±3.38	17.69±3.92	p=0.700
UcОС/ОС (%)	77.36±22.27	83.63±29.27	p=0.709
Витамин Д (nmol/l)	48.09±19.41	48.34±23.1	p=0.943
ИТМ (кг/м ²)	24.56±3.88	29.84±5.45	p<0.001***
КМП (T – score)	-2.98±0.52	-0.21±0.85	p<0.001***

Резултатите са представени като средна стойност ± SD. Статистически значима разлика, p<0.05.

Нивата на ОС в работната и контролната групи бяха в референтните граници на използвания търговски комплект, без статистически значима разлика. За да се улесни дискусията относно насоките за дефицит на витамин К, стойностите на ucОС, измерени чрез различни системи за анализ, ще трябва да бъдат стандартизирани, тъй като има значителни вариации (110). Има данни, че жени в менопауза със серумно ниво на ucОС ≥ 4.0 ng/ml показват по-ниски серумни концентрации на витамин К₂, по-високи маркери за костна резорбция и повишена честота на вертебрални фрактури. За японска популация пациентки с ОП се приема cut-off value под 4.5 ng/ml (111).

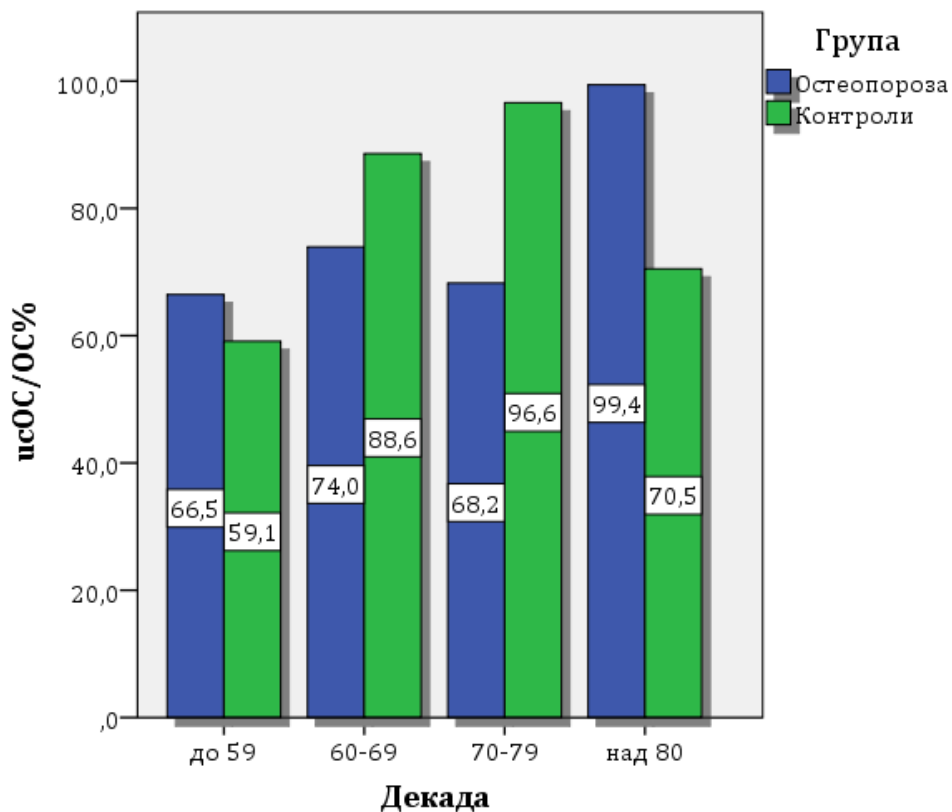
Резултати от различни проучвания показват концентрации на ОС и ucОС в широки граници, но това вероятно се дължи на използваните различни методики за определянето им (102,112). Сравнения между различни държави показват разлики в концентрациите на ucОС и в различните етнически групи (113,114). Това подчертава, че са нужни рандомизирани клинични проучвания с добре дефинирани групи от различни географски региони. Стандартизацията на тези показатели ще ги направи полезни и по-широко използвани в клиничната

практика. Нашите резултати показаха високи концентрации на $ucOC$ и в двете изследвани групи, което може да бъде асоциирано с нисък хранителен прием и лош статус на витамин К2, но в страната ни все още липсват дефинирани референтни граници за показателя за различни групи лица.

Витамин К2 статусът, измерен индиректно чрез съотношението $ucOC/OC$, е лош. Последното показва стойности над приетите за норма при всички изследвани жени. Най-ниската стойност в групата с ОП е 30.04%, а в контролната група – 36.31%.

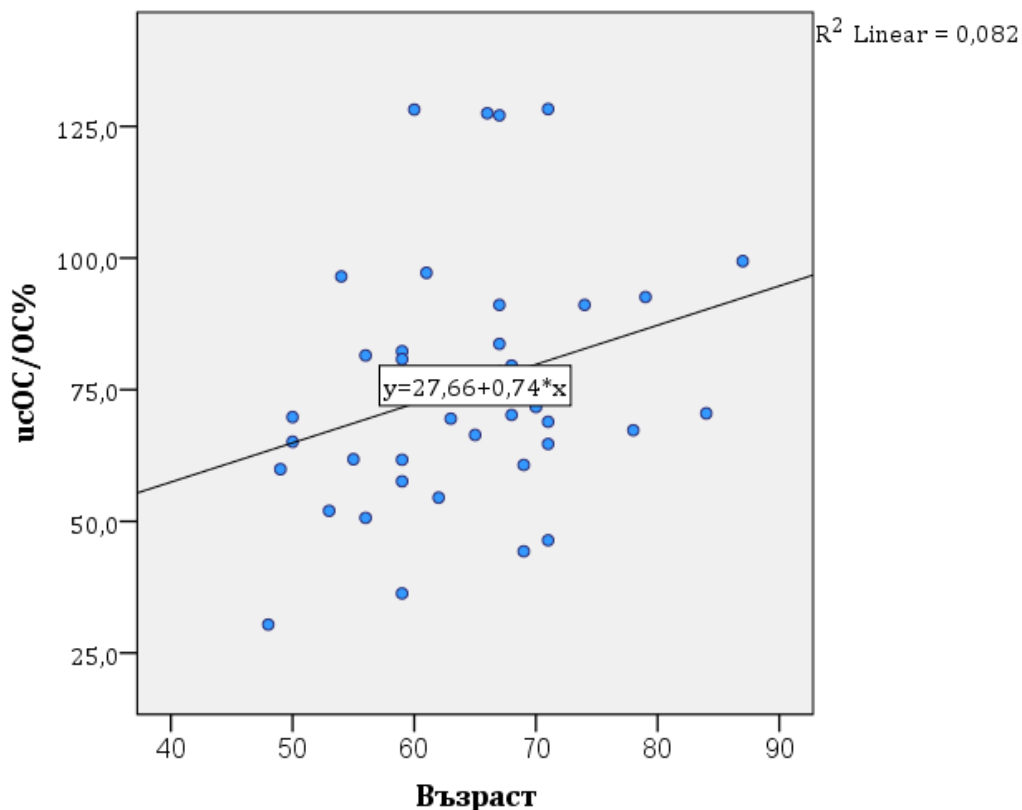
И в двете групи средните нива на витамин Д показват недостатъчност.

Фигура 14 показва нарастване на съотношението $ucOC/OC$ в различните декади и в двете изследвани групи, което се асоциира с влошаване на витамин К2 статуса.



Фигура 14. Средни стойности на процентното съотношение $ucOC/OC$ при жените от работната и контролната групи, разпределени по декади. Статистически значима разлика се наблюдава само в групата контроли ($p < 0.05$).

Фигура 15, показва положителна корелационна зависимост с нарастване на съотношението $ucOC/OC$ с нарастване на възрастта, общо в изследваната група жени в менопауза.



Фигура 15. Положителна корелационна зависимост между $ucOC/OC$ и възрастта при изследваната група жени в менопауза.

Резултатите ни потвърждават данните за лош витамин К2 статус, съобщавани от други изследователи. Theuwissen et al., които изследват витамин К2 статуса на 22 здрави белгийски жени на възраст 18 – 45 г., намират високо съотношение $ucOC/OC$ от 95%. След суплементация с МК-7 то намалява значително само в групата, получила 90 $\mu g/dn$, което се приема за висока доза (115). Публикувано от Shea et al. проучване на витамин К статуса в мултиетническа група от 438 възрастни (60 – 80 г., 59% жени) в САЩ, показва дефицит или недостатъчност при 97% от изследваните лица (116).

Нови публикации свързват съотношението $ucOC/OC$, респективно витамин К2 при хора с мускулната сила, физическата функция и риска от падания, но засега данните са ограничени. Некарбоксилираният OC функционира по паракринен и ендокринен начин, като участва в метаболизма на глюкозата и оказва влияние

върху мускулната маса и сила. Съотношението $ucOC/OC$ е доказано по-високо при по-възрастните хора в сравнение с младите, отчасти поради намаления прием на витамин К и установените от нас корелационни зависимости между $ucOC/OC$ и възрастта го доказват и при изследваните от нас български жени. Интересно ретроспективно проучване, публикувано през 2020 година, демонстрира взаимовръзка между повишените нива на съотношението $ucOC/OC$, намалената мускулна сила и повишения риск от падания и свързаните с тях хоспитализации. Авторите тестват хипотезата, че по-високото съотношение на $ucOC/OC$ е свързано с намалена мускулна функция и повишен дългосрочен риск от хоспитализации, свързани с падане в голяма група от 1261 австралийски жени от бялата раса на средна възраст 75.2 ± 2.7 г. Измерените от тях концентрации на OC от 25.05 ± 10.28 ng/ml са подобни, но концентрациите на $ucOC$ от 11.99 ± 5.34 ng/ml и съотношението $ucOC/OC$ от 49 ± 12 % са по-ниски от намерените от нас. Авторите съобщават, че жените с по-високо съотношение $ucOC/OC$ имат по-лоша физическа функция, намалена мобилност и по-голям страх от падане, а също и намален хранителен прием на витамин К (117).

Друго проучване от 2022 г. свързва високото съотношение $ucOC/OC$, респективно лошия витамин К2 статус, с прояви на крехкост /frailty/. Крехкостта е клинично разпознаваем синдром при възрастни хора, характеризиращ се с повишена уязвимост към стресови фактори поради свързано с възрастта намаляване на физиологичния резерв и функцията в множество органи и системи. Този намален резерв нарушава способността на организма да се справя с ежедневните или остри стресови фактори, което прави „крехките“ хора по-податливи на неблагоприятни последици за здравето, като падания, инвалидност, хоспитализация и смъртност. Azuma et al. изследват взаимовръзката между витамин К-дефицита, оценен чрез съотношението $ucOC/OC$ в серума и крехкостта при японска популация от 800 възрастни хора (средна възраст = 75,9 г., от които 710 жени). Те намират, че витамин К-дефицитът е свързан с бавна скорост на ходене и ниска физическа активност (118).

Какви са основните причини за лошия витамин К2 статус при изследваната от нас група жени можем да предполагаваме. В страната ни липсва валидиран за употреба въпросник за проучване на хранителния

прием. Качеството на употребяваните храни и неясния по им отношение на менахинони състав също затрудняват такъв вид проучвания. Можем да резюмираме, че вече описаните за общата популация причини като нисък прием на храни, принципно бедни на витамин К2, промените в чревния микробиом, някои лекарства и стомашно-чревни заболявания допринасят за лошия функционален статус на витамина.

Можем да отбележим и някои специфични за тази група рискови фактори. При жени в менопауза отпада протективния ефект на естрогените върху костната плътност, обмяната на липидите и артериалната калцификация. На фона на по-напредналата възраст това повишава нуждата от витамин К2. Жените с постменопаузална ОП имат още по-висока нужда от витамин К2 поради повишените костен обмен и костна загуба и необходимостта от оптимално карбоксилиране на ОС.

Пациенти с хронично бъбречно заболяване

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) е трайно увреждане на бъбречната структура и/или функция, което продължава повече от 3 месеца. Тази патология често започва незабелязано и е с бавен темп на развитие, постепенно води до влошаване на бъбречната функция и прогресия към по-тежки стадии на заболяването. В началните стадии на заболяването много пациенти остават недиагностицирани, защото симптомите са слабо изразени или изобщо липсват, което затруднява навременната диагностика.

Диагнозата ХБЗ се поставя чрез лабораторно изследване, най-често с определяне чрез различни формули на скоростта на гломерулна филтрация (GFR) на серумния креатинин или цистатин С, в комбинация или не с протеинурия. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) определя ХБЗ в 5 стадии в зависимост от нивото на бъбречна функция и скоростта на гломерулна филтрация (GFR) (119).

- **Стадий I:**

Бъбречно увреждане при нормална или повишена GFR (над 90 ml/min/1.73 m²).

- **Стадий II:**

Бъбречно увреждане с леко намаляване на GFR (60 – 89 ml/min/1.73 m²).

- **Стадий III:**

Умерено намаляване на GFR (30 – 59 ml/min/1.73 m²).

- **Стадий IV:**

Значително намаляване на GFR (15 – 29 ml/min/1.73 m²).

- **Стадий V:**

Краен стадий на бъбречна недостатъчност (GFR < 15 ml/min/1.73 m²) или нужда от диализа.

Артериалната калцификация с фиброза е значителен проблем при пациентите с ХБЗ. Тя е основа за развитие на артериална ригидност – процес на отлагане в съдовата стена на хидроксиапатит с висока степен на минерализация и може да настъпи както в субинтималния слой, където е свързана с формиране на атеросклеротични плаки, така и в медиалния слой (склероза на Mönckeberg). Медиалната калцификация е отличителен белег на ХБЗ, се развива предимно по дължината на еластичните влакна на артериалната стена. Води до ригидност на съдовете и благоприятства развитието на левокамерна хипертрофия, диастолна дисфункция и сърдечна недостатъчност. През последните години разбиранията за патогенетичните механизми, водещи до ускорена артериална калцификация при ХБЗ се промениха значително. Преди се считаше, че калцификацията на съдовете е напълно пасивен процес, свързан с повишеното ниво на калций и фосфор в екстрацелуларната течност. Днес се знае, че това е активно регулиран процес, който уврежда съдовите гладкомускулни клетки и ги преобразува в остеобласти (120). При пациенти с ХБЗ артериалната калцификация настъпва рано и по-ускорено и се очертава като независим рисков фактор за по-високата заболяемост и смъртност от сърдечносъдови заболявания още преди настъпването на хронична бъбречна недостатъчност (ХБН).

Широко разпространената при ХБЗ съдова калцификация е резултат от дисбаланс между известните индуктори и инхибитори на минерализацията. Индуктори са хиперфосфатемия, хиперкалциемия, продукти на оксидативен стрес, уремични токсини, крайни продукти на гликиране и не на последно място, персистиращото състояние на

нискостепенно системно възпаление. Инхибитори на процесите са магнезий, фетуин-А, пирофосфат и MGP.

Дефицитът на K2 е тясно свързан с артериалната калцификация поради недокарбоксилирането на MGP. Съвременни проучвания показват лош статус на витамин K2 при пациенти с ХБЗ, а препоръките им за хранене, като диети с ниско съдържание на калий и фосфати могат да влошат допълнително този дефицит.

Данни за витамин K2 статуса на пациенти с ХБЗ в страната ни липсват. Автоматизираният IDS-iSYS InaKtif хемилуминисцентен анализ да количествено определяне на dp-ucMGP е все още недостъпен за употреба.

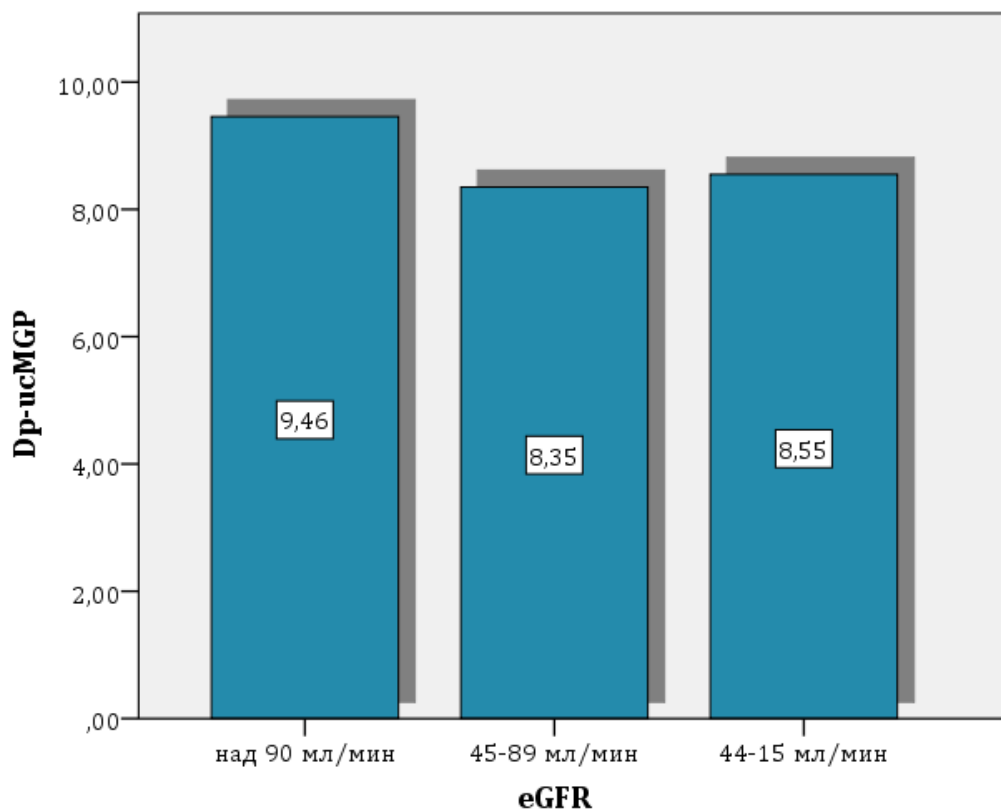
През 2023 г. изследвахме нивата на плазмения dp-ucMGP в група от 71 възрастни от бялата раса с ХБЗ в преддиализен стадий. Участниците в бяха разделени в три групи според плазмената концентрация на креатинина и GFR – Група I, с GFR ≥ 90 ml/min (I KDOQI), Група II, с GFR 89 – 45 ml/min (II и IIIa KDOQI), Група III, с GFR 44 – 15 ml/min (IIIb и IV KDOQI) (119). GFR беше изчислена с помощта на MDRD GFR калкулатор въз основа на възраст, раса, пол и концентрация на серумен креатинин (SCr). За измерване на плазмените концентрации използвахме Human dephosphorylated uncarboxylated Matrix Gla Protein (dp-ucMGP) ELISA Kit /MyBioSource/. Демографските характеристики и резултатите от изследваните параметри са показани в Табл. 6.

Таблица 6. Демографски характеристики, GFR, серумен креатинин (SCr), калций (Ca), фосфати (Pi) и dp-ucMGP.

Параметър	Група I (n=16)	Група II (n=33)	Група III (n=22)	Ниво на значимост
Мъж/Жена (брой)	5/11	23/10	11/11	
Възраст(год.)	48.81±16.97	67.03±9.69	68.09±11.48	p<0.001
GFR(ml/min)	102.31±11.75	60.94±11.61	25.82±9.71	p<0.001
SCr(μmol/l)	68.75±13.92	109.76±22.78	236.64±87.47	p<0.001
Ca (mmol/l)	2.42±0.11	2.39±0.09	2.32±0.15	p=0.029
Pi (mmol/l)	1.11±0.15	1.15±0.20	1.28±0.27	p=0.041
Dp-ucMGP (ng/ml)	9.46±3.08	8.35±1.72	8.55±2.39	p=0.455

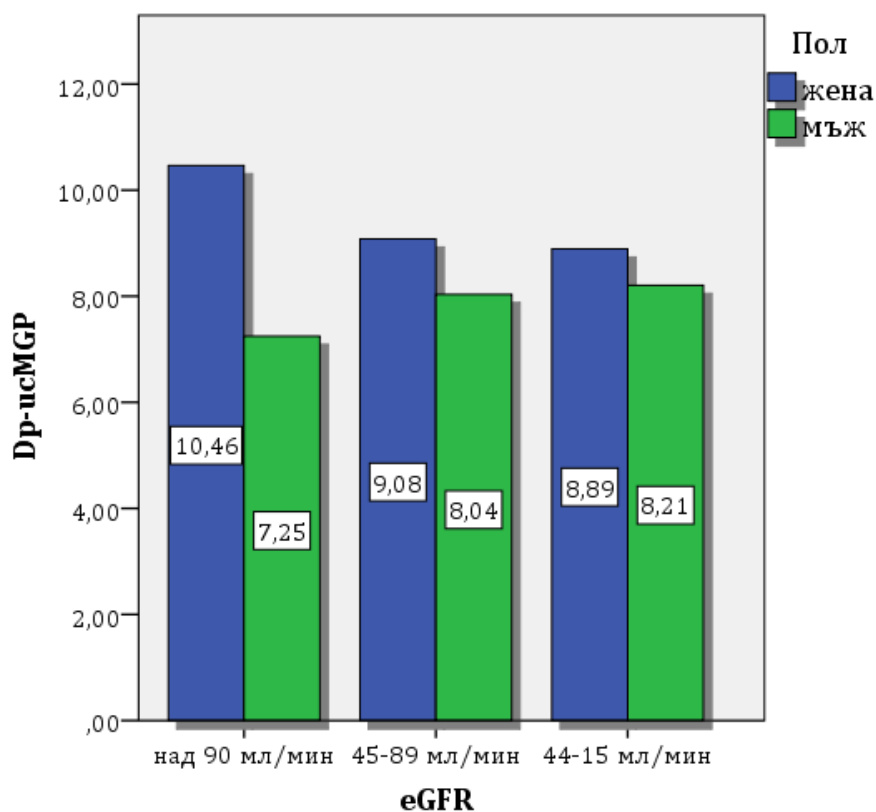
Резултатите са представени като средна стойност ± SD. Статистически значима разлика, p<0.05.

В съвременната литература няма широко установен референтен диапазон за плазмения dp-ucMGP в ng/ml. Повечето клинични проучвания и референтни интервали за dp-ucMGP са представени в pmol/l, а не в ng/ml. Установения референтен диапазон за здрави възрастни 300 – 532 pmol/l, при молекулно тегло на dp-ucMGP от 11 kDa (11 000 g/mol) се преобразува в приблизително 3,3 – 5,9 ng/ml, но тези стойности все още не са приети за референтни. Фигура 16 показва средните стойности на dp-ucMGP в трите групи.



Фигура 16. Средни концентрации на dp-ucMGP в ng/ml в трите изследвани групи.

Средните концентрации на dp-ucMGP при изследваните жени и мъже са показани на фигура 17. При жените и от трите групи концентрациите са по-високи в сравнение с мъжете. В групите с eGFR > 90 мл/мин. (p=0.005) и 45 – 89 мл/мин. (p=0.044) разликите са статистически значими.



Фигура 17. Средни концентрации на p-исMGP в ng/ml при жените и мъжете в трите изследвани групи. Разликата в група I е статистически значима $p=0.005$.

Ако приемем преизчислените стойности в ng/ml, можем да заключим, че изследваните лица са с функционален витамин K2 дефицит. Жените имат по-изразен такъв в сравнение с мъжете.

Дефицитът на витамин K2 понижава степента на карбоксилиране на MGP, с по-висок риск от съдова калцификация и свързани с нея неблагоприятни сърдечносъдови инциденти. При лица с ХБЗ може да бъде обяснен, освен с вече описаните причини в общата популация и с няколко взаимосвързани фактора, характерни за тази пациентска група:

Диетични ограничения: На пациентите с ХБЗ се препоръчва да ограничат храни с високо съдържание на калий (като зеленолистни зеленчуци) и фосфати (като млечни продукти). И двете групи храни, са важни източници на витамин K1 и K2.

Уремия: При по-напредналите стадии намалява популацията на бактерии, които синтезират витамин K2. Тази дисбактериоза е често срещана при ХБЗ и допълнително влошава бионаличността на витамина.

Намалена активност на ензимите от витамин К цикъла: Експериментални проучвания върху уремични модели на гризачи и човешки тъкани показват намалена активност на γ -глутамил карбоксилазата, което води до по-неефективно рециклиране и усвояване на витамин К2.

Лекарства: Антикоагулантът варфарин, фосфат-свързващи лекарства (севеламер), инхибитори на протонната помпа и някои антибиотици, могат да понижат нивата на витамин К2, като повлияват абсорбцията, метаболизма или състава на чревните бактерии.

Повишена нужда от инхибитори на калцификацията: Повишената съдова калцификация повишава нуждата на организма от VKDP, потенциално изчерпвайки по-бързо запасите от витамин К2.

Малабсорбция и променен транспорт: Уремията може да повлияе на абсорбцията и транспорта на мастноразтворими витамини, включително витамин К2 в червата и кръвния поток.

Наличните данни в научната литература предполагат, че могат да съществуват полово обусловени различия в циркулиращите концентрации на p-ucMGP , като в редица проучвания са отчетени статистически значимо по-високи нива при жени в сравнение с мъже както в здрави популации, така и в отделни клинични кохорти (121). Въпреки това тези резултати не са напълно консистентни между отделните изследвания и често произлизат от сравнително малки извадки или специфични по отношение на заболяването популации. Подлежащите механизми, които биха могли да обяснят наблюдаваните полови различия, остават неизяснени и вероятно включват полово специфични различия във витамин К-статуса, хормоналната регулация и метаболизма на MGP. Поради това, въпреки че полът се очертава като релевантен ковариат при интерпретацията на измерванията на p-ucMGP , са необходими допълнителни мащабни, популационно базирани проучвания за потвърждаване на тези наблюдения и за изясняване на тяхната биологична и клинична значимост.

Данните, получени от нас са тревожни и са в съответствие с такива от множество скорошни проучвания и обзори, които показват, че лошият витамин К2 статус е силно разпространен и клинично значим при пациенти в преддиализни стадии на ХБЗ. Подобряването на статуса на витамин К2 чрез добавки е обещаваща, но все още не напълно валидирана стратегия за превенция и лечение

От скелета до сърдечносъдовото здраве. Калциев парадокс.

През 1960 г. Цимерман и сътрудници опитват да причинят временен сърдечен арест с приложение на кардиоплегичен разтвор с нулево съдържание на калций. Парадоксално, реперфузията с разтвор с нормална калциева концентрация довежда до ново спиране на сърцето и масивно разрушаване кардиомиоцитите. През 1966г. те въвеждат понятието „калциев парадокс“. Механизмът на възникването му не е напълно изяснен, но вероятно включва повишена чувствителност на йонните калциеви канали, промени в структурата на гликокаликса, нарушено съединяване на интеркаларните дискове в сарколемата на миокардните влакна и др. Проявата му обаче се дължи основно на неправилно протичащия метаболизъм на калция.

Въпреки че калцият е жизненоважен минерал, необходим за много биологични функции (като мускулна контракция, предаване на нервни импулси и здравина на костите), прекомерният му прием или нарушенията в метаболизма и регулацията му могат да доведат до негативни здравословни последици. Повишените нива на калций в клетките могат да причинят сърдечни проблеми, въпреки че калцият е необходим за нормалната сърдечна функция.

Днес понятието "калциев парадокс" се използва и за описание на парадоксалната ситуация, при която наблюдаваме едновременно развитие на ОП и артериална калцификация, които се срещат често при жени в менопауза.

Адекватното хранене играе основна роля в профилактиката и лечението на ОП, а от хранителните вещества най-важни са калцият и витамин Д. Има достатъчно данни потвърждаващи, че витамин Д недостатъчност и дефицит са често срещани състояния в различни етнически групи и региони, а лошият витамин Д статус все още се приема за рисков фактор в развитието на ОП. В много страни суплементацията с калций самостоятелно или в комбинация с витамин Д се препоръчва в схемите за профилактика и лечение, поради предполагаемата им способност да поддържат здравето на костите и да повишават КМП.

През 2010 г. диетолози публикуват в British Medical Journal мета-анализ, който показва, че жените, които получават добавки с калций за предпазване от ОП, са изложени на по-висок риск от сърдечносъдови заболявания, атеросклероза, стенокардия, миокарден инфаркт и инсулт в сравнение с тези, които не приемат такива. Авторите изчисляват, че на всяка една предотвратена с добавки костна фрактура

се падат по два фатални сърдечносъдови или мозъчносъдови инцидента и правят заключението, че увеличеният риск за смърт от сърдечно заболяване, асоцииран с калциевите добавки обезсмисля всяка тяхна полза за костното здраве (122). Днес по-високият риск от сърдечносъдови заболявания при жените, получаващи добавки с калций самостоятелно или в комбинация с витамин Д, се свързва с широко разпространения в съвременното общество витамин К2 дефицит.

Нарастващ брой съобщения от скорошни проучвания разглеждат постменопаузалната ОП като рисков фактор за сърдечносъдови заболявания, точно както други традиционни рискови фактори като хипертония, дислипидемия и диабет. Това е промяна на парадигмата по отношение на перспективите за ОП. Връзката между ОП и сърдечносъдовите заболявания отчасти може да се обясни с това, че споделят общи рискови фактори като диабет, дислипидемия, тютюнопушене, прекомерна алкохолна консумация, хиподинамия. Процесите на вкалцяване в атероматозните плаки са подобни на тези, наблюдавани при костното ремоделиране. Двата процеса включват общи регулатори като остеопротегерин, а протеини като остеонектин, остеопонтин и колаген тип I се намират в костния матрикс и атероматозните плаки, което предполага, че един механизъм може да причинява двете заболявания. Има нови доказателства, че лицата с ОП са изложени на повишен риск от коронарна артериална болест и инсулт дори след контролиране на другите рискови фактори. Това налага промяна в схващането, че ОП е метаболитно заболяване. Остеопорозата трябва да се приема като сърдечно-метаболитно разстройство, като по този начин се подчертава необходимостта от засилени превантивни стратегии за болестта (123).

Синергичен ефект на витамините Д и К2

Ако досега сте чели внимателно сигурно сте забелязали, че вече на две места се споменава синергично взаимодействие между витамините К2 и Д. Днес се приема безспорно, че витамините Д и К2 имат синергичен ефект върху костите и сърдечносъдовата система. И двата витамина са мастноразтворими и играят централна роля в метаболизма на калция. Витамин Д стимулира синтеза на протеини,

които трябва да бъдат карбоксилirани от витамин К2, за да станат функционално активни, Фигура 18.



Фигура 18. Опростен преглед на потенциалната синергия между витамините Д и К2 за здравето на костите и сърдечносъдовата система.

Изследвания върху животни и хора предполагат, че оптималните концентрации както на витамин Д, така и на витамин К2 са полезни за здравето на костите и сърдечносъдовата система, което се потвърждава от генетични, молекулярни и клетъчни изследвания (124). Витамин Д осигурява нормални калциеви нива в кръвта. Повишава ефективността на чревната абсорбция на диетичния калций и фосфатите, намалява загубите на калций с урината и мобилизира калция, съхраняван в скелета.

При нормален или положителен калциев баланс стимулираната чревна абсорбция доставя достатъчно калций за адекватна минерализация на костния матрикс. При отрицателен калциев баланс, когато действието на витамин Д в червата е нарушено или диетичният прием на калций е нисък, чревната абсорбция намалява. Нормални серумни концентрации на калций се поддържат чрез повишени нива на витамин Д и паратхормон, увеличаване на броя и стимулиране на остеокластите. Осигуряването на хомеостазата на серумния калций чрез увеличаване на костната резорбция влошава костната минерализация. Това показва, че когато е необходимо ендокринните ефекти на витамин Д са насочени предимно към осигуряване на нормална серумна калциева хомеостаза, за сметка на костите (125).

В експериментални модели, изследването на взаимодействието между витамините Д и К2 върху здравето на костите продължава от десетилетия. Днес се знае, че витамин Д повишава концентрацията на ОС и МGP чрез остеобласт/хондроцит-специфична генна експресия. Последната се контролира на транскрипционно ниво от активния

витамин Д, чрез реагиращите елементи в промоторите на съответните гени. Адекватните концентрации на ОС и МGP и оптималното им карбоксилиране от витамин К2 осигуряват минерализация на костите и инхибират калцификацията на меките тъкани, което в крайна сметка води до по-нисък риск от фрактури и коронарна болест на сърцето.

Използването на добавки с витамин Д и калций при наличие на витамин К2 дефицит повишава допълнително сърдечносъдовия риск. Този риск може да бъде намален с оптимален прием на витамин К2, който може да се окаже изключително важен за поддържане на степента на съдова калцификация възможно най-ниска.

Профилактичен и терапевтичен потенциал на витамин К2

Ефектите на витамин К2 зависимите протеини върху костната и съдовата калцификация са очевидни и безспорни. Затова не е изненада, че има изследвания, търсещи отговор на въпросите дали повишеният прием и/или добавки с витамин К2 могат да повлияят положително на остеопорозата, фрактурите и сърдечносъдовите заболявания. Освен това учените предполагат и благоприятни ефекти върху някои видове рак и когнитивните функции.

Вече изяснихме защо съдържанието на витамин К2 в храните днес е намалено значително и при съвременния начин на хранене консумацията на витамин К2 намалява постепенно. Дори добре балансираната диета не може да осигури прием в количества, достатъчни за задоволяване нуждите на организма, което прави суплементацията с витамин К2 по-надежден начин за осигуряване на адекватен прием. Все още липсват официално приети препоръки относно количествата, препоръчителни за дневен прием на витамин К2, но на пазара съществуват многобройни хранителни добавки. В някои добавки с витамин К2, за да подобрят усвояването, стабилността и бионаличността му, производителите добавят органични масла като слънчогледово олио, зехтин, кокосово масло и масло, съдържащо средноверижни мастни киселини (medium-chain triglyceride, МСТ oil).

МСТ oil съдържа средноверижни триглицериди, които имат алифатни опашки от 6 до 12 въглеродни атома.

Извлича се главно от кокосово и палмово масло.

Средноверижните триглицериди се абсорбират бързо и се транспортират директно до черния дроб. Там се метаболизират по-бързо от дълговерижните, като не се съхраняват като мазнини.

МСТ oil се използва като бърз източник на енергия и за подобряване на усвояването на мастноразтворими витамини като витамин К2.

Витамин К2 може да бъде включен в мултивитаминен или комбиниран препарат (често с калций, магнезий, витамин Д или други подтипове витамин К). Количеството витамин К2 в дадена добавка зависи от препарата. Повечето добавки обикновено съдържат по-малко от 75% от дозата препоръчителна за дневен прием. Предлагат се под формата на таблетки, капсули или меки желатинови капсули за

перорално приложение. Всеки фармацевтичен продукт има препоръчителна доза отбелязана върху опаковката.

Съвременните добавки обикновено съдържат различни дозировки МК-4 и МК-7 поотделно или в комбинация. МК-4 и МК-7 са двете форми на витамин К2, но те се различават по биологична активност и полуживот.

Изследване от 2012 година, проведено в Япония, сравнява нивата на МК-4 и МК-7 в кръвта. Изследвани са здрави доброволци. Единична доза МК-4 (420 µg; 945 nmol) или МК-7 (420 µg; 647 nmol) е приложена сутрин заедно със стандартизирана закуска. Резултатите показали, че МК-7 се абсорбира добре, достига максимално серумно ниво след 6 часа и се открива до 48 часа след приема. МК-4 изобщо не се установил в серума на всички изследвани лица в нито един момент след приема. Приемът на МК-4 (60 µg; 135 nmol) или МК-7 (60 µg; 92 nmol) в продължение на 7 дни не повишил серумните нива на МК-4 при нито един участник, за разлика от МК-7, където се наблюдавало значително повишение при всички участници (126).

Въз основа на наличните доказателства, витамин К2 като МК-7 е за предпочитане в хранителните добавки в сравнение с МК-4 по няколко причини:

- МК-7 има по-добра бионаличност и по-дълъг полуживот, което го прави по-удобен и ефективен при по-ниски дози.
- МК-4 изисква много по-високи дози и многократно дневно приложение, за да се постигнат подобни ефекти.
- МК-7 действа и като прекурсор на МК-4 в тялото, като ефективно доставя МК-4 до тъканите.

Няколко клинични проучвания и обзори изследват връзката доза–отговор на добавките с МК-7 върху концентрациите на карбоксилираните фракции на VKDPs. При хора са назначавани дози между 90 и 480 µg МК-7 и са проследявани ефектите им върху концентрациите на cOC и cMGP. Повечето ползи и повишение на карбоксилираните фракции се отбелязват при или близо до 100 µg/ден (127,128). По-високите дози (до 480 µg или повече) могат допълнително да увеличат карбоксилирането на VKDP, въпреки че допълнителната полза над ~100–180 µg може да е по-малка. Много експерти препоръчват добавки, които съдържат както МК-4, така и МК-

7, за да се възползваме от предимствата на всяка форма. За повечето хора, които търсят дългосрочна подкрепа за костите и сърдечносъдовата система, МК-7 е за предпочитане поради по-добрата абсорбция и по-продължителния ефект. МК-4 може да бъде подходяща алтернатива за краткосрочни или специфични ситуации.

*Добавките МК-7 (менахион-7) се произвеждат по два основни начина за производство на МК-7: **ферментация** и **органичен синтез**.*

*Ферментационните процеси използват основно бактерията *Bacillus subtilis natto*, която от соев прах естествено произвежда МК-7 под формата на два изомера (цис- и транс-). Само **транс-изомерът** е биологично активен и е от значение за прием като добавка. След процеса на ферментация МК-7 се екстрахира, пречиства и стандартизира за употреба в добавките. Съвременното индустриално производство е подобро чрез генетично и метаболитно модифицирани щамове на *Bacillus subtilis* и понякога на *Escherichia coli*, които подобряват биосинтетичните пътища, за да увеличат добива на активната транс-изомерна форма МК-7.*

Органичният синтез използва екстракти от някои цветя – гераниол и фарнезол, от които чрез серия реакции се получава чист транс-изомер на МК-7.

Когато двата процеса протичат при висок контрол на качеството, се получават химически идентични и с еднаква биоактивност МК-7.

Препоръчителната доза за МК-7 при здрави лица обикновено е между 50-120 µg/дн, но може да варира и до 600 µg/дн (129,130). Обикновено се препоръчва начална доза от 100 µg/дн за витамин К2 (по-специално МК-7), въпреки че дозите могат да бъдат по-високи в зависимост от здравните цели и специфичните формули на продукта (131). В обобщение, повечето неофициални експертни препоръки за здрави възрастни са 100–300 µg/дн, но все още няма общовалидна установена препоръчителна дневна доза.

Добавките с витамин К2 се считат за безопасни, като в клинични изследвания досега не е съобщавана токсичност дори при много по-високи дози назначавани за кратки периоди (132). Към момента не е доказано, че употребата на витамин К2 има неблагоприятни последици и поради това няма установена максимална доза (130). Някои добавки могат да причинят стомашно-чревни проблеми с диария, гадене, повръщане или кожен обрив, които изчезват при прекратяване на приема. Лицата със свръхчувствителност към соя трябва да предпочетат добавка, произведена чрез органичен синтез.

Остеопороза

Съществуват доказателства, подкрепящи ползата от добавка и на витамин К2 в терапевтичните режими при пациентите с ОП, но те все още не се препоръчват или практикуват рутинно, дори при популации, изложени на риск от дефицит. Често липсва осведоменост, както сред здравните специалисти, така и сред пациентите относно значението на витамин К2 за здравето на костите и превенцията на ОП.

Повечето епидемиологични и клинични проучвания показват, че приемът на витамин К2 може да има положителен ефект върху костите, но това не е установено във всички. Проучвания при жени с постменопаузална ОП, с приложение на фармакологични дози МК-4 до 45 µg/дн, за различни по продължителност периоди демонстрират повишение на фракцията сОС и благоприятен ефект върху КМП (133). Тези дози далеч надвишават диетичните нужди, което демонстрира безопасност, но не установява препоръчителен прием (134).

Няколко публикувани мета-анализа отчитат ефекта от добавките с витамин К. Първият мета-анализ на 17 проучвания показва, че добавките с витамин К2 имат положителен ефект върху КМП в лумбалния отдел на гръбначния стълб, но не и върху шийката на бедрената кост. Освен това, нетният ефект върху лумбалния отдел на гръбначния стълб е поставен под въпрос от авторите, тъй като е наблюдаван само в азиатски, но не и в западни проучвания, а участниците са били само жени (135). Друг мета-анализ показва, че ефектът на витамин К2 се наблюдава главно при жени с постменопаузална ОП. Това изследване на 19 рандомизирани проучвания с 6759 участници съобщава за подобрене на КМП в лумбалната област и предмишницата след продължителна употреба при жените с ОП, но не и при тези с нормална КМП. Дозите в анализираниите проучвания са били предимно 45–90 µg/дн МК-4 или 100–180 µg/дн МК-7(136). Мета-анализите обаче не изясняват въпроса дали добавките с витамин К намаляват риска от фрактури с различна локализация. От известната до момента налична информация можем да заключим, че е възможен известен положителен ефект от приема на витамин К2 при ОП и намаление на честота на костните фрактури, но очевидно е необходим дълъг период на лечение, за да се постигне този ефект. Витамин К2 може да не е в състояние да спре намаляването на

КМП в някои части на скелета, но може да го забави. Дългосрочната добавка с витамин К2 при жени в постменопауза с ОП може да има известна потенциална полза, особено като се има предвид незначителният риск от сериозни странични ефекти (132).

В Япония витамин К2 е официално регистриран за профилактика и лечение на постменопаузална ОП (137). В Европейските страни, включително и България, все още липсва консенсус за използването му в профилактични и лечебни стратегии. Международната фондация по остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF) няма широко оповестена официална препоръка за прием на витамин К2. Клиничните доказателства като цяло подкрепят употребата на витамин К2 (особено МК-7) в дози от около 100 до 200 µg/дн. за поддържане на здравето на костите и превенция на ОП.

Сърдечносъдови заболявания

В световен мащаб сърдечносъдовите заболявания причиняват около 30% от всички смъртни случаи. Предполагането, че витамин К може да има положителни сърдечносъдови ефекти, произтича от участието му в карбоксилирането и активирането МGP, който блокира патологичното отлагане на калций в артериалните стени. Калцификацията на артериите е независим рисков фактор за развитие на коронарна болест на сърцето и сърдечносъдови инциденти. Има публикувани данни от клинични проучвания, според които антагонистите на витамин К ускоряват артериалната калцификация (138).

Тук е мястото да споменем едно от най-влиятелните проучвания върху храненето и връзката със сърдечносъдовото здраве и други хронични заболявания – PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea или Превенция със средиземноморска диета). Това е голямо, рандомизирано клинично проучване, проведено в Испания. Целта на проучването е да се оцени ефектът на средиземноморската диета върху първичната превенция на сърдечносъдовите заболявания. Включва 7447 участници на възраст от 55 до 80 години, които са били с висок риск от сърдечносъдови заболявания, но без предишни сърдечносъдови събития.

Участниците са разпределени на случаен принцип в една от три групи:

- на средиземноморска диета, допълнена с 1 л. екстра върджин зехтин седмично;
- на средиземноморска диета, допълнена с 30 гр. микс ядки дневно;
- на контролна диета с ниско съдържание на мазнини.

Средиземноморската диета е начин на хранене, базиран на традиционните храни и хранителни модели на страните, граничещи със Средиземно море, като Гърция, Италия, Испания и Франция. Основата на тази здравословна диета включва:

– изобилие от растителни храни – плодове, зеленчуци, пълнозърнести храни, ядки и бобови растения, които са минимално преработени, сезонно пресни и отглеждани локално;

– зехтин като основен източник на мазнини;

– сирене и кисело мляко, консумирани ежедневно в малки до умерени количества;

– риба и птици, консумирани в малки до умерени количества няколко пъти седмично, а червеното месо препоръчително се консумира рядко и в малки количества;

– пресни плодове за десерт ; сладкиши, съдържащи добавена захар или мед, се консумират само няколко пъти седмично;

– вино, консумирано в малки до умерени количества, обикновено с храна.

Диетата ограничава преработените храни, добавените захари, рафинираните зърнени храни и нездравословните мазнини.

Първоначално проучването е планирано с продължителност шест години, но е прекратено преждевременно след средно проследяване от 4,8 години, когато са наблюдавани ясни ползи. Резултатите от PREDIMED показват, че средиземноморската диета, особено с добавения зехтин или ядки, е свързана с приблизително 30% намаление на риска от сърдечносъдови заболявания, инсулт и инфаркт. Намаляването на риска от инсулт е особено значително. Групите на средиземноморска диета също показали подобрения в други маркери като кръвно налягане, инсулинова чувствителност, липидни профили и маркери за възпаление, без ограничаване на калориите или наддаване на тегло (139). Можем да обобщим, че средиземноморската диета, която е богата на витамините К1 и К2, значително намалява сърдечносъдовите събития при хора с висок риск, но коя от двете форми на витамин а би имала по-голяма полза за сърдечносъдовото здраве?

Епидемиологични проучвания от Нидерландия показват, че витамин К2, особено дълговерижните форми (МК-7), е по-ефективен в намаляването на коронарната калцификация и сърдечносъдовата смъртност, отколкото витамин К1. Скорошно норвежко проучване установява, че по-високият прием на витамин К2 намалява честотата на коронарната болест на сърцето, а витамин К1 няма ефект, независимо от факта, че по-високият прием на витамин К1 е свързан с

по-висока физическа активност. Като се имат предвид фармакокинетичните и фармакодинамичните разлики между К1 и К2, а именно по-дългия полуживот на формите на витамин К2, с по-мощен ефект и по-високи концентрации в екстрахепаталните тъкани, това е очаквано. Важно е да се отбележи, че при епидемиологичните проучвания са използвани въпросници за оценка на хранителните навици с вече известните им ограничения. Затова окончателното заключение относно ефекта на различните форми на витамин К върху сърдечносъдовите заболявания трябва да бъде направено на база на проспективни клинични проучвания (132).

Едно нидерландско проучване на Knapen et al. демонстрира значително намаление на артериалната ригидност и по-бавно развитие на калцификация. Приемът на МК-7 в доза 180 µg/дн за период от 3 години демонстрира значително подобрен индекс на твърдост и активиране на MGP сред здрави жени в менопауза (127). Дози МК-7 между 180–360 µg/дн са показали ползи за здравето на сърцето (56). Доказателствата, свързващи К2 със сърдечносъдовото здраве, постоянно нарастват. В изследване от 2016 г. Cundiff et al. проучват влиянието на социално-икономическия статус, пола, физическата активност и приема на макронутриенти върху смъртността от сърдечносъдови заболявания в 168 държави. Авторите намират, че дефицитът на витамин К2 е свързан с ранна смъртност от сърдечносъдови заболявания в същата степен, с която те се свързват с тютюнопушенето и мъжкия пол (140).

Към момента положителните ефекти на различните форми на витамин К при сърдечносъдови заболявания не са потвърдени окончателно и резултатите в различни популации с различен начин на живот и различни заболявания варират. Това подчертава нуждата от дългосрочни рандомизирани проспективни клинични проучвания в големи, добре дефинирани групи лица.

Злокачествени заболявания

Съществуват непрекъснато натрупващи се доказателства, че витамин К2 упражнява противоракови ефекти върху редица ракови клетъчни линии и поради това се счита за перспективен нов агент за лечение на рак. Както клинични, така и лабораторни изследвания показват, подтискане на растежа на раковите клетки чрез механизми като спиране на клетъчния цикъл (Cell cycle arrest), индуциране на апоптоза, насърчаване на клетъчната диференциация и автофагия. Тези ефекти са документирани при различни видове рак, включително хепатоцелуларен карцином, левкемия, рак на простатата, гърдата, панкреаса, колоректален рак и други.

Клетъчният цикъл е последователна поредица от събития, през които преминава една клетка, за да расте и да се раздели на две. Има две основни фази:

***Интерфаза** – с три подфази, през която клетката нараства:*

G1 фаза (Gap 1): растеж, синтез на нови протеини и органели и натрупване на енергия.

S фаза (синтез): репликация на ДНК, с идентично копие на всяка хромозома.

G2 фаза (Gap 2): растеж и подготовка за митоза. През G2 клетката проверява дали репликацията на ДНК е завършена и поправя всички повреди.

***Митотична (M) фаза** – клетката се разделя чрез два процеса:*

Митоза: Удвоените хромозоми се разделят на две ядра

Цитокинеза: Цитоплазмата се дели, създавайки две генетично идентични дъщерни клетки.

Някои клетки могат да влязат във фаза на покой, наречена G0, където са метаболитно активни, но не се делят.

Клетъчният цикъл е строго регулиран от контролни точки на ключови етапи (G1/S, G2/M и по време на митоза), за да се гарантира, че клетката е готова за развитие без грешки като увреждане на ДНК по време на деленето.

***Cell cycle arrest** е биологичен процес, при който клетката временно или трайно спира преминаването си през клетъчния цикъл, като по този начин се предотвратява клетъчното делене и пролиферация. Това спиране може да бъде предизвикано от различни състояния, като например увреждане на ДНК, клетъчен стрес или сигнали, които регулират клетъчния растеж. То служи като критичен регулаторен механизъм за поддържане на геномната цялост и предотвратяване на разпространението на увредени или нефункционални клетки.*

Cell cycle arrest може да настъпи през различни фази, обикновено във вече споменатите контролни точки във фазите G1, S, G2 или M на клетъчния цикъл. Арестът дава време на клетката да поправи щетите или да реагира на външни сигнали. Ако „ремонтът“ е успешен, клетката може да възобнови деленето си. Ако не е, тя може да претърпи програмирана клетъчна смърт или да навлезе в стареене (стабилно състояние без делене), за да избегне превръщането си в рак.

In vitro експерименти потвърждават, че витамин К2 инхибира пролиферацията и миграцията на раковите клетки и влияе върху маркерите на раковите стволови клетки, което предполага потенциал за намаляване на прогресията на тумора. Молекулярните механизми включват модулация на различни сигнални пътища (напр. АКТ, NF-κB, MAPK), повишено производство на реактивни кислородни радикали, свързване и неутрализиране на някои протеини, които насърчават пролиферацията на раковите клетки. Проучвания върху животни показват, че лечението с витамин К2 може значително да потисне растежа на туморите при това с ограничена токсичност, вероятно чрез индуциране на cell cycle arrest и апоптоза. Клинични проучвания и съобщения на клинични случаи демонстрират, че приемът на К2 може да намали рецидивите на тумора и да подобри преживяемостта при пациенти с хепатоцелуларен карцином. Някои проучвания предполагат, че К2 може да потисне развитието на тумора, особено при пациенти с цироза, изложени на риск от карцином. Въпреки обещаващите предклинични и ранни клинични данни, някои добре проведени рандомизирани клинични проучвания не успяват да потвърдят ползата за предотвратяване на рецидиви, особено при хепатоцелуларен карцином, което предполага, че защитната роля на К2 срещу рак вероятно зависи от вида на рака, стадия, дозата и подбора на пациентите (141). Добавянето на витамин К2 при терапия с някои добре установени химиотерапевтици може да постигне по-добри резултати с по-малко странични ефекти. При хора МК-4 в доза 45 μg/дн, комбиниран с някои цитостатични препарати (sorafenib), показва синергични ефекти при намаляване на растежа на хепатоцелуларен карцином (142).

Един голям общоевропейски проект – European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) изследва връзката между храненето, различни видове рак и причини за смъртност. EPIC е проспективно кохортно проучване, което между 1992 и 2000 г. успява да обхване ~520 000 души на възраст 25–70 години в 23 центъра, разположени в Дания, Франция, Германия, Гърция, Италия, Нидерландия, Норвегия, Испания, Швеция и Обединеното кралство. В периода 1994–1998 г. като част от EPIC, изследователи от German Cancer Research Center в Хайделберг включват на случаен принцип 25 540 участници на възраст между 35 и 65 години от местното

население, които не са имали рак. Същите са проследявани повече от 10 години. Проучването установява, че по-високият хранителен прием на менахинони е свързан с по-нисък риск от развитие на рак, както и с намалена смъртност от рак. По-конкретно, участниците с най-висок прием на витамин К2 са имали около 14% по-ниска честота на рак и 28% по-нисък риск за смърт от рак в сравнение с тези с най-нисък прием. Тази защитна връзка е била по-силна при мъжете и е била особено изразена при рак на простатата и белия дроб. За разлика от това, приемът на витамин К1 не е показал такава връзка с риска от рак или смъртността. Повечето витамин К2 в това проучване е получен от сирене и някои ферментирали храни. Тези открития подкрепят хипотезата, че витамин К2 може да има предпазваща от рак роля, както е подкрепено от механистични изследвания, въпреки че авторите на изследването отбелязват, че това са наблюдателни данни и са необходими допълнителни изследвания за окончателни заключения (143).

Макар повечето обсервационни проучвания да подкрепят концепцията, че високият прием на витамин К2 намалява риска от развитие на рак и повишава преживяемостта, данните са противоречиви по отношение на специфичните форми, които биха могли да бъдат полезни за различни видове рак. Интерпретацията на данните допълнително се усложнява от генетичната вариабилност в гените, отговорни за синтеза на ензимите от витамин К-цикъла, променения метаболизъм или функция на витамин К при различни видове тумори, използването на различни стратегии за оценка на приема на витамин К и съдържанието на храните, наличието на объркващи хранителни фактори и ограничената оценка на статуса на витамин К. Въпреки това неговата ефективност като превантивно или терапевтично средство за борба с рака при хора изисква по-нататъшни мащабни и добре проектирани клинични изпитвания, за да се установят ясни ползи и насоки.

Други заболявания:

Клинични и експериментални проучвания от последните няколко години показват, че терапевтичните ефекти на витамин К2 могат да се разпростират отвъд ползите за костите, сърдечносъдовата система и рака. Чрез своите антиоксидантни, противовъзпалителни и клетъчно-регулаторни действия витамин К2 може да повлияе благоприятно някои неврологични заболявания, възпалителни заболявания и белодробни увреждания. Изследванията в тези области все още са в начален етап и изискват потвърждение, но съществуващите доказателства са обещаващи.

Неврологични заболявания: МК-7 показва защитни ефекти при болестта на Алцхаймер, като намалява невронната смърт и оксидативния стрес и модулира пътищата на апоптоза. Може също да помогне при периферна невропатия и свързана с диабета полиневропатия. При пациенти мултиплена склероза са наблюдавани значително по-ниски серумни нива на К2, което предполага потенциална роля на добавките в защитата на невроните и намаляването на възпалението (144).

Възпалителни и аутоимунни заболявания: При пациенти с ревматоиден артрит витамин К2 инхибира пролиферацията на фибробластоподобните синовиоцити, което показва потенциал за намаляване на синовиалното възпаление и прогресията на заболяването. Той показва и обещаващи резултати при остър респираторен дистрес синдром чрез намаляване на възпалението, апоптозата и митохондриалната дисфункция, а също и при atopичен дерматит чрез модулиране на Т-клетъчната функция и потискане на пролиферацията на имунните клетки (145).

Ползи от едновременния прием на витамин Д и К2

Терминът витамин Д се отнася до семейство мастноразтворими съединения, които са получени от холестерола с две основни форми: витамин Д₂, намиращ се в растенията и по-известен като ергокалциферол (калциферол) и витамин Д₃, намиращ се в животински тъкани и често наричан холекалциферол. И двете съединения са неактивни прекурсори на мощни метаболити и затова попадат в категорията на прохормоните. Това важи не само за холекалциферола и ергокалциферола, получени чрез храната, но и за холекалциферола, който се образува чрез неензимен процес в кожата при излагане на ултравиолетова светлина с дължина на вълната 290 – 315 nm. Холекалциферолът осигурява 80 – 90% от необходимото на организма количество витамин Д.

Витамин Д₂ и Д₃ се транспортират в кръвта свързани със специфичен витамин Д-свързващ протеин (VDBP). Има три основни етапа в метаболизма им. Те са 25-хидроксилиране, 1 α -хидроксилиране и 24-хидроксилиране и се извършват от цитохром Р450 оксидази със смесена функция. Основният биологично активен метаболит е калцитриолът или още 1, 25-дихидроксивитамин Д (1,25(OH)₂Д). Той е стероиден хормон, който се свързва с ядрен хормонален рецептор (VDR), принадлежащ на голямото семейство ядрени рецептори, което включва рецепторите за глюкокортикоиди, минералокортикоиди, полови хормони, хормони на щитовидната жлеза и метаболити или ретиноиди на витамин А. Днес се знае, че VDR е широко разпространен и не се ограничава до онези тъкани, считани за класически прицелни тъкани на витамин Д.

Чрез активната му форма – калцитриол, основните физиологични ефекти на витамин Д са насочени към поддържане на калциево-фосфорния баланс, който е от решаващо значение за здравето на костите, като:

- Увеличава чревната абсорбция на калций и фосфати, подобрявайки усвояването им с храната.
- Стимулира реабсорбцията на калций в бъбреците, за да намали загубата му с урината.

- Регулира костното ремоделиране чрез стимулиране на остеокластите да освобождават калций, когато е необходимо, подпомагайки минерализацията на костите.
- Подобрява абсорбцията на фосфати в червата и реабсорбцията им в бъбреците.

Днес има достатъчно данни, че освен участие си в минералния метаболизъм, витамин Д упражнява и други ефекти:

- Повишава вродения имунитет чрез индуциране синтезата на антимикробни пептиди (кателицидин и дефензини), които насърчават каскада от антибиотична сигнализация в инфектираните клетки и по този начин потискат бактериални и вирусни инфекциозни заболявания. Регулира имунните клетки, включително В- и Т-лимфоцити, моноцити, макрофаги и дендритни клетки. Потиска възпалителните цитокини (IL-2, IL-17, IFN- γ , TNF- α) и повишава противовъзпалителните цитокини (IL-10, IL-4). Насърчава имунната толерантност и намалява риска от аутоимунно възпаление, като модулиране на Т-клетъчните отговори към по-слабо агресивни възпалителни типове. Свързва се с намален риск от респираторни инфекции и грип, както и с по-ниска активност на заболяването при определени аутоимунни състояния.
- Подпомага мускулната функция чрез подобряване на мускулния метаболизъм и усвояването на калций.
- Допринася за сърдечносъдовото здраве чрез подобряване на ендотелната функция и увеличаване на наличността на азотен оксид, което води до вазодилатация и регулиране на кръвното налягане. Освен това, намаляване на оксидативния стрес и ограничава възпалението.
- Регулира клетъчния растеж, диференциация и апоптоза в различни тъкани.
- Въздейства върху психичното здраве и неврологичната функция, като има връзки с настроението и невродегенеративните състояния.

В световната научна литература са натрупани достатъчно данни подкрепящи факта, че най-често срещания хранителен дефицит е този

на витамин Д. Основните рискови фактори за появата му са много разнообразни и включват:

- недостатъчна експозиция на слънчева светлина;
- неадекватен прием с храната;
- затлъстяване;
- прием на медикаменти (антиконвулсанти, антиретровирусни);
- географска ширина, сезон (зима), времето от деня (рано сутрин и късно следобед);
- пигментация на кожата;
- използване на слънцезащитни кремове и запрашеност на средата;
- пол – жените са по-предразположени към хиповитаминоза Д;
- възрастни хора, институционализирани пациенти, деца, урбанизация, етнически фактори;
- заболявания, протичащи с малабсорбция (146).

За българската популация възрастни са приети серумни стойности за 25(ОН)Д, определени от Българското дружество по ендокринология:

- тежък дефицит на вит. Д – под 25 nmol/l, (под 10 ng/ml);
- недостатъчност на вит. Д – 25 – 49,99 nmol/l, (10 – 19 ng/ml);
- нормално („адекватно“) ниво на вит. Д – над 50 – 75 nmol/l, (20 – 29 ng/ml);
- оптимално ниво на вит. Д – над 75 – 110 nmol/l, (30 – 44 ng/ml).

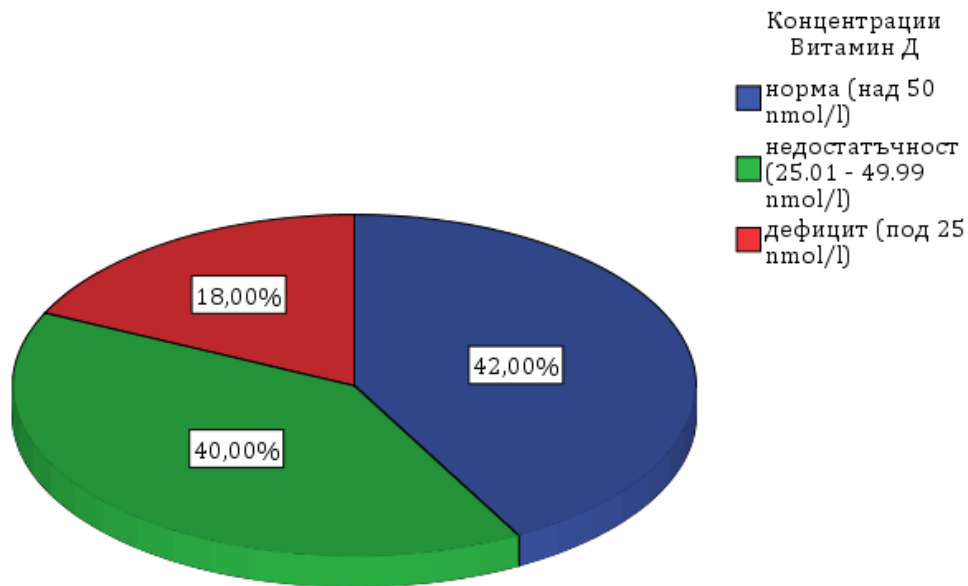
Каква всъщност е разликата между нормално и оптимално ниво на витамин Д? Тя се състои главно в това как нивата се определят спрямо здравните резултати и праговете за достатъчност. Нормалните нива на витамин Д обикновено се отнасят до диапазон, считан за достатъчен, за да се избегне дефицит и да се поддържа основното здравословно състояние. Например много насоки считат нивата над 50 nmol/l или 20 ng/ml за нормални или адекватни за общото здраве на костите. Оптимални са тези нива, за които се смята, че осигуряват най-добри ползи за здравето, освен простото предотвратяване на дефицит. Резултати от проучвания доказват, че контрол на възпалението, намаляване на болките в долната част на гърба, подобряване на атлетичните постижения, насърчаване на качествен сън и регулиране на нивата на кръвната захар са някои от положителните ефекти извън

калциевия метаболизъм, които се реализират при осигуряване на нива на 25(OH)D между 75 – 100 ng/ml или даже над 100 – 200 pmol/l.

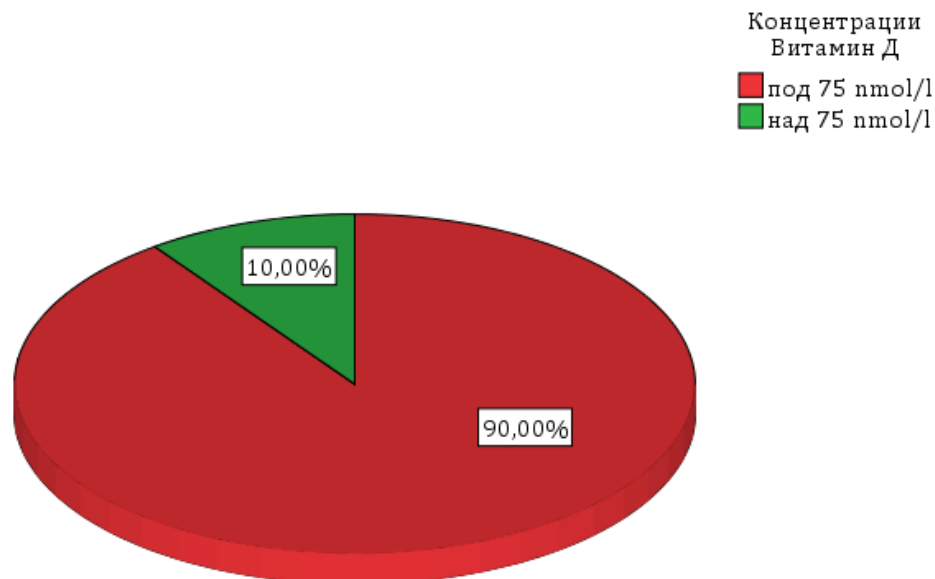
Разликата между „нормални“ и „оптимални“ нива на витамин Д може да се илюстрира с едно състояние наречено динапения при различни групи лица. Динапенията е термин, който се използва за обозначаване на свързани с напредналата възраст загуба на мускулен тонус и сила, които не са причинени от неврологични или мускулни заболявания. И не трябва да се бърка със саркопенията, която означава загуба на мускулна маса. Динапенията е предпоставка за нестабилност, а това повишава риска от падания и фрактури, физическа недееспособност, загуба на независимост, институционализация и преждевременна смърт. Публикувано в *Calcified Tissue International* проучване от 2022 г. установява, че здрави възрастни хора със серумни нива на витамин Д под 30 pmol/l /недостатъчност/ са изложени на по-висок риск от развитие на динапения. Проучването също така отбелязва, че този рисков праг се увеличава до 50 pmol/l /норма/ при лицата с остеопороза (147). Затова днес е прието, че най-големи ползи за поддържане на КМП и нормалната функция на мускулно-скелетната система и долните крайници, с минимален риск от падане и фрактури, имат „оптималните“ серумни концентрации на витамин Д над 75 pmol/l (148).

Систематичен преглед и мета-анализ на статуса на витамин Д в световен мащаб от 2025 г. ясно показва, че значителна част от световното население, около 75–77% имат субоптимални нива на витамин Д и подчертава известните факти, че регионалните и демографските различия влияят върху разпространението. Проучването включва огромна база данни от 586 публикации с 2 370 136 участници от 102 държави (149).

Наши данни от проучване проведено през 2020 – 2021 г. върху витамин Д статуса на 100 жени в менопауза също показват тревожни резултати. На двете фигури са представени относителните дялове на жените с различни концентрации на витамин Д и със субоптимални нива.



Фигура 19. Относителни дялове в проценти на участниците с различна концентрация на витамин Д.



Фигура 20. Относителни дялове в проценти на участниците с оптимални (> 75 nmol/l) и субоптимални нива (< 75 nmol/l) на витамин Д.

От изложеното дотук става ясно, че лошият витамин Д статус безспорно има важни последици за общественото здраве. Поддържането на адекватни нива на витамин Д чрез диета, добавки и/или подходящо излагане на слънце е изключително важен фактор, както за превенция на различни заболявания, така и като елемент от нефармакологичното им лечение.

Съвременният начин на хранене и обработката на храните не доставят необходимите количества от различните нутриенти особено при възрастни лица и осигуряването на адекватни количества от тях е все по-вероятно да се осъществява чрез прием на съответните добавки. Корекция на дефицитите може да намали индивидуалните рискови фактори за развитието на различни заболявания. Препоръки за адекватен прием на витамин Д и калций съществуват в много ръководства, а данните за широкоразпространен дефицит на витамин К2 налагат обмислянето на комбиниран прием. Силата на витамин Д може да бъде значително подобрена, когато се използва заедно с витамин К2. Витамин К2 гарантира, че калцият, абсорбиран чрез действието на витамин Д, е насочен към костите и зъбите, а не към артериите и меките тъкани. Нещо повече, добавянето на витамин К2 противодейства на някои потенциални странични ефекти от приема на високи дози витамин Д, като хиперкалцемия и артериална калцификация, които повишават индивидуалния сърдечносъдов риск.

Някои клинични изследвания показват, че при жени с дефицит на витамин Д съвместният прием на витамин Д и К2 има по-добър ефект за подобряване на костната плътност и намаляване на риска от ОП, в сравнение с прием на всеки от тях поотделно. Подробен преглед обобщаващ множество рандомизирани проучвания показва, че комбинираният прием на витамин Д и К2 повишава КМП при жени в менопауза по-ефективно, отколкото самостоятелното им приложение или плацебо. Тези проучвания съобщават за синергични ефекти върху минерализацията на костите и намалени маркери за костен обмен, което показва подобро здраве на костите (124). Нещо повече – мета-анализи и някои клинични проучвания сочат, че комбинацията от витамините Д и К2 е по-ефективна не само за подобряване на костното здраве с намаление на фрактурите и повишение на КМП, а и за намаляване на калциевите отлагания в артериите (150).

Книгопис

1. Gröber U, Reichrath J, Holick MF, Kisters K. Vitamin K: an old vitamin in a new perspective. *Dermatoendocrinol.* 2015 Jan 21;6(1):e968490.
2. Binkley SB, MacCorquodale DW, Thayer SA, Boisy EA. Nutrition classics. *Journal of Biological Chemistry* (volume) 130; 1939 pages 219-234: The isolation of vitamin K1. *Nutr Rev.* 1978 Oct;36(10):301-3.
3. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health. *Br J Nutr.* 2013 Oct;110(8):1357-68.
4. Bus K, Szterk A. Relationship between Structure and Biological Activity of Various Vitamin K Forms. *Foods.* 2021 Dec 17;10(12):3136.
5. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr.* 2012 Mar 1;3(2):182-95.
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 Sep;132(9):2609-12.
7. 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 Jan 25;54(2):463-7.
8. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis.* 2000 Nov-Dec;30(6):298-307.
9. Schurgers LJ, Vermeer C. Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. *Biochim Biophys Acta.* 2002 Feb 15;1570(1):27-32.
10. Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K status in human tissues: tissue-specific accumulation of phylloquinone and menaquinone-4. *Br J Nutr.* 1996 Jan;75(1):121-7.
11. Tie JK, Carneiro JD, Jin DY, Martinhago CD, Vermeer C, Stafford DW. Characterization of vitamin K-dependent carboxylase mutations that cause bleeding and nonbleeding disorders. *Blood.* 2016 Apr 14;127(15):1847-55.
12. Jin DY, Tie JK, Stafford DW. The conversion of vitamin K epoxide to vitamin K quinone and vitamin K quinone to vitamin K hydroquinone uses the same active site cysteines. *Biochemistry.* 2007 Jun 19;46(24):7279-83.
13. McCann JC, Ames BN. Vitamin K, an example of triage theory: is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? *Am J Clin Nutr.* 2009 Oct;90(4):889-907.
14. Villa JKD, Diaz MAN, Pizziolo VR, Martino HSD. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: A review of mechanisms of action and evidences. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017 Dec 12;57(18):3959-3970.
15. Hara M, Yokota K, Saito T, Kobayakawa K, Kijima K, Yoshizaki S, et al. Periostin Promotes Fibroblast Migration and Inhibits Muscle Repair After Skeletal Muscle Injury. *J Bone Joint Surg Am.* 2018 Aug 15;100(16):e108.

16. Pettifor JM, Benson R. Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy. *J Pediatr.* 1975 Mar;86(3):459-62.
17. Akbari S, Rasouli-Ghahroudi AA. Vitamin K and Bone Metabolism: A Review of the Latest Evidence in Preclinical Studies. *Biomed Res Int.* 2018 Jun 27;2018:4629383.
18. Luo G, Ducey P, McKee MD, Pinerro GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997 Mar 6;386(6620):78-81.
19. Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K₂) in human health. *Br J Nutr.* 2013 Oct;110(8):1357-68.
20. Okano T. [A New Horizon in Vitamin K Research]. *Yakugaku Zasshi.* 2016;136(8):1141-59. Japanese.
21. 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 Jan 6;11(4):1634-1656.
22. Safadi FF, Barbe MF, Abdelmagid SM, Rico MC, Aswad RA, Litvin J, et al. Bone structure, development and bone biology. In: *Bone Pathology* [Internet]. Humana Press; 2009. p. 1–50.
23. Downey PA, Siegel MI. Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys Ther.* 2006 Jan;86(1):77-91.
24. Biga LM, Bronson S, Dawson S, Harwell A, Hopkins R, Kaufmann J, et al. *Anatomy & Physiology.* 2019 Sep 26;53.
25. Blair HC, Larrouture QC, Li Y, Lin H, Beer-Stoltz D, Liu L, et al. Osteoblast Differentiation and Bone Matrix Formation In Vivo and In Vitro. *Tissue Eng Part B Rev.* 2017 Jun;23(3):268-280.
26. Carvalho MS, Cabral JMS, da Silva CL, Vashishth D. Bone Matrix Non-Collagenous Proteins in Tissue Engineering: Creating New Bone by Mimicking the Extracellular Matrix. *Polymers (Basel).* 2021 Mar 30;13(7):1095.
27. Ikonomova K, Toncheva A. CELL AND MOLECULAR BONE STRUCTURE. LABORATORY MARKERS [Internet]. Централна медицинска библиотека, МУ София/Central Medical Library, MU – Sofia; 2012.
28. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3 Suppl 3(Suppl 3):S131-9.
29. Aubin JE, Triffitt JT. Mesenchymal Stem Cells and Osteoblast Differentiation. In: *Principles of Bone Biology.* Elsevier; 2002. p. 59–81.
30. Lee JM, Kim MG, Byun JH, Kim GC, Ro JH, Hwang DS, et al. The effect of biomechanical stimulation on osteoblast differentiation of human jaw periosteum-derived stem cells. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2017 Mar 5;39(1):7.
31. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Parfitt AM, Manolagas SC. Osteoblast programmed cell death (apoptosis): modulation by growth factors and cytokines. *J Bone Miner Res.* 1998 May;13(5):793-802.

32. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:421746.
33. Qin L, Liu W, Cao H, Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Res*. 2020 Jun 8;8:23.
34. Palumbo C, Ferretti M. The Osteocyte: From "Prisoner" to "Orchestrator". *J Funct Morphol Kinesiol*. 2021 Mar 17;6(1):28.
35. Boyce BF, Hughes DE, Wright KR, Xing L, Dai A. Recent advances in bone biology provide insight into the pathogenesis of bone diseases. *Lab Invest*. 1999 Feb;79(2):83-94.
36. Feng X, Teitelbaum SL. Osteoclasts: New Insights. *Bone Res*. 2013 Mar 29;1(1):11-26.
37. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science*. 1995 Mar 10;267(5203):1445-9.
38. Rowe P, Koller A, Sharma S. Physiology, Bone Remodeling. 2023 Mar 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
39. Walsh JS. Normal bone physiology, remodelling and its hormonal regulation. Vol. 33, *Surgery* (United Kingdom). Elsevier Ltd; 2015. p. 1–6.
40. Gallagher JC. Advances in bone biology and new treatments for bone loss. *Maturitas*. 2008 May 20;60(1):65-9.
41. Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature. *Nutr Res*. 2009 Apr;29(4):221-8.
42. Cranenburg EC, Brandenburg VM, Vermeer C, Stenger M, Mühlenbruch G, Mahnken AH, et al. Uncarboxylated matrix Gla protein (ucMGP) is associated with coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Thromb Haemost*. 2009 Feb;101(2):359-66.
43. Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark Res*. 2017 May 18;5:18.
44. Moriishi T, Ozasa R, Ishimoto T, Nakano T, Hasegawa T, Miyazaki T, et al. Osteocalcin is necessary for the alignment of apatite crystallites, but not glucose metabolism, testosterone synthesis, or muscle mass. *PLoS Genet*. 2020 May 28;16(5):e1008586.
45. Rubert M, De la Piedra C, Rubert M, De la Piedra C. La osteocalcina: de marcador de formación ósea a hormona; y el hueso, un órgano endocrino. *Rev Osteoporos y Metab Miner*. 2020 Apr 1;12(4):146–51.
46. Alam MSF, Rana MA, Alam MSF. Osteocalcin, a promising marker of osteoporosis: evaluation in post-menopausal females with osteoporosis. *Int J Adv Med*. 2019 Nov 25;6(6):1746–9.
47. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta*. 2001 Nov;313(1-2):95-105.

48. Luo XH, Zhao LL, Yuan LQ, Wang M, Xie H, Liao EY. Development of arterial calcification in adiponectin-deficient mice: adiponectin regulates arterial calcification. *J Bone Miner Res.* 2009 Aug;24(8):1461-8.
49. Huang L, Yang L, Luo L, Wu P, Yan S. Osteocalcin Improves Metabolic Profiles, Body Composition and Arterial Stiffening in an Induced Diabetic Rat Model. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017 Apr;125(4):234-240.
50. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev.* 1989 Jul;69(3):990-1047.
51. Roumeliotis S, Dounousi E, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Association of the Inactive Circulating Matrix Gla Protein with Vitamin K Intake, Calcification, Mortality, and Cardiovascular Disease: A Review. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 1;20(3):628.
52. Roy ME, Nishimoto SK. Matrix Gla protein binding to hydroxyapatite is dependent on the ionic environment: calcium enhances binding affinity but phosphate and magnesium decrease affinity. *Bone.* 2002 Aug;31(2):296-302.
53. Price PA, Otsuka AA, Poser JW, Kristaponis J, Raman N. Characterization of a gamma-carboxyglutamic acid-containing protein from bone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976 May;73(5):1447-51.
54. Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol.* 2004 Jun 7;165(5):625-30.
55. Son BK, Kozaki K, Iijima K, Eto M, Kojima T, Ota H, et al. Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway. *Circ Res.* 2006 Apr 28;98(8):1024-31.
56. Hariri E, Kassis N, Iskandar JP, Schurgers LJ, Saad A, Abdelfattah O, et al. Vitamin K2-a neglected player in cardiovascular health: a narrative review. *Open Heart.* 2021 Nov;8(2):e001715.
57. 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 Jun 14;13:896920.
58. Choi HJ, Yu J, Choi H, An JH, Kim SW, Park KS, et al. Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism: a placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2011 Sep;34(9):e147.
59. Kawashima N, Okiji T. Odontoblasts: Specialized hard-tissue-forming cells in the dentin-pulp complex. *Congenit Anom (Kyoto).* 2016 Jul;56(4):144-53.
60. Huang SH, Fang ST, Chen YC. Molecular Mechanism of Vitamin K2 Protection against Amyloid- β -Induced Cytotoxicity. *Biomolecules.* 2021 Mar 13;11(3):423.
61. Elkattawy HA, Ghoneim FM, Eladl MA, Said E, Ebrahim HA, El-Shafey M, et al. Vitamin K2 (Menaquinone-7) Reverses Age-Related Structural and Cognitive Deterioration in Naturally Aging Rats. *Antioxidants (Basel).* 2022 Mar 8;11(3):514.

62. Roumeliotis S, Kontogiorgos I, de Vries F, Maresz K, Jeanne JF, Leivaditis K, et al. The role of vitamin K2 in cognitive impairment: linking vascular health to brain health. *Front Aging Neurosci.* 2025 Jan 15;16:1527535.
63. Geng S, Yang L, Cheng F, Zhang Z, Li J, Liu W, et al. Gut Microbiota Are Associated With Psychological Stress-Induced Defections in Intestinal and Blood-Brain Barriers. *Front Microbiol.* 2020 Jan 15;10:3067.
64. Chatterjee K, Mazumder PM, Sarkar SR, Saha R, Chatterjee A, Sarkar B, et al. Neuroprotective effect of Vitamin K2 against gut dysbiosis associated cognitive decline. *Physiol Behav.* 2023 Oct 1;269:114252.
65. Tang H, Zheng Z, Wang H, Wang L, Zhao G, Wang P. Vitamin K2 Modulates Mitochondrial Dysfunction Induced by 6-Hydroxydopamine in SH-SY5Y Cells via Mitochondrial Quality-Control Loop. *Nutrients.* 2022 Apr 4;14(7):1504. doi: 10.3390/nu14071504. Erratum in: *Nutrients.* 2023 Aug 11;15(16):3540.
66. Su X, Wang W, Fang C, Ni C, Zhou J, Wang X, et al. Vitamin K2 Alleviates Insulin Resistance in Skeletal Muscle by Improving Mitochondrial Function Via SIRT1 Signaling. *Antioxid Redox Signal.* 2021 Jan 10;34(2):99-117.
67. Lin M, Sun P, Zhang G, Xu X, Liu G, Miao H, et al. Vitamin K2-enhanced liver regeneration is associated with oval cell expansion and up-regulation of matrilin-2 expression in 2-AAF/PH rat model. *Curr Mol Med.* 2014 Mar;14(3):361-9.
68. Hunter E, Vitamin K2 Can Protect Against Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Study Shows. Available from: <https://www.pharmacytimes.com/view/vitamin-k2-can-protect-against-non-alcoholic-fatty-liver-disease-study-shows>.
69. Bordoloi J, Kalita J, Manna P. Vitamin K Stimulates Gas6 Carboxylation and Inhibits Hyperlipidemia Associated Hepatic Inflammation via Arresting Monocyte-Hepatocyte Adhesion. *Curr Dev Nutr.* 2020 May 29;4(Suppl 2):1781.
70. Wang X, Zhang W, Huang J, Li H, Gao J. The relationship between vitamin K and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease among the United States population: National Health and Nutrition Examination Survey 2017-2018. *Front Nutr.* 2023 Apr 14;10:1086477.
71. Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary intakes. *Food Nutr Res.* 2012;56.
72. Dismore ML, Haytowitz DB, Gebhardt SE, Peterson JW, Booth SL. Vitamin K content of nuts and fruits in the US diet. *J Am Diet Assoc.* 2003 Dec;103(12):1650-2.
73. Tarento TDC, McClure DD, Talbot AM, Regtop HL, Biffin JR, Valtchev P, et al. A potential biotechnological process for the sustainable production of vitamin K1. *Crit Rev Biotechnol.* 2019 Feb;39(1):1-19.
74. McKeown NM, Jacques PF, Gundberg CM, Peterson JW, Tucker KL, Kiel DP, et al. Dietary and nondietary determinants of vitamin K biochemical measures in men and women. *J Nutr.* 2002 Jun;132(6):1329-34.
75. Peterson JW, Muzzey KL, Haytowitz D, Exler J, Lemar L, Booth SL. Phylloquinone (vitamin K1) and dihydrophylloquinone content of fats and oils. *JAACS, J Am Oil Chem Soc.* 2002;79(7):641-6.

76. Davidson KW, Booth SL, Dolnikowski GG, Sadowski JA. Conversion of Vitamin K1 to 2',3'-Dihydrovitamin K1 during the Hydrogenation of Vegetable Oils. *J Agric Food Chem.* 1996;44(4):980-3.
77. Booth SL, Davidson KW, Lichtenstein AH, Sadowski JA. Plasma concentrations of dihydro-vitamin K1 following dietary intake of a hydrogenated vitamin K1-rich vegetable oil. *Lipids.* 1996 Jul;31(7):709-13
78. Pehrsson PR, Haytowitz DB, Holden JM, Perry CR, Beckler DG. USDA's National Food and Nutrient Analysis Program: Food Sampling. *J Food Compos Anal.* 2000 Aug 1;13(4):379-89.
79. Damon M, Zhang NZ, Haytowitz DB, Booth SL. Phylloquinone (vitamin K1) content of vegetables. *J Food Compos Anal.* 2005 Dec 1;18(8):751-8.
80. Dumont JF, Peterson J, Haytowitz D, Booth SL. Phylloquinone and dihydrophylloquinone contents of mixed dishes, processed meats, soups and cheeses. *J Food Compos Anal.* 2003 Oct 1;16(5):595-603.
81. Marles RJ, Roe AL, Oketch-Rabah HA. US Pharmacopeial Convention safety evaluation of menaquinone-7, a form of vitamin K. *Nutr Rev.* 2017 Jul 1;75(7):553-578.
82. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis.* 2000 Nov;30(6):298-307.
83. Thijssen HHW, Vervoort LMT, Schurgers LJ, Shearer MJ. Menadione is a metabolite of oral vitamin K. *Br J Nutr.* 2006 Feb;95(2):260-6.
84. Vermeer C. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation - an overview. *Food Nutr Res.* 2012;56.
85. Turck D, Bresson J-L, Burlingame B, Dean T, Fairweather S, Heinonen M, et al. Dietary Reference Values for vitamin K 1 EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), 2 Dietary Reference Values for vitamin K. *EFSA J.* 2017 May 22;15(5):e04780.
86. Prynne CJ, Thane CW, Prentice A, Wadsworth ME. Intake and sources of phylloquinone (vitamin K(1) in 4-year-old British children: comparison between 1950 and the 1990s. *Public Health Nutr.* 2005 Apr;8(2):171-80.
87. Nimptsch K, Rohrmann S, Kaaks R, Linseisen J. Dietary vitamin K intake in relation to cancer incidence and mortality: results from the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am J Clin Nutr.* 2010 May 1;91(5):1348-58.
88. Vermeer C, Raes J, van 't Hoofd C, Knapen MHJ, Xanthoulea S. Menaquinone Content of Cheese. *Nutrients.* 2018 Apr 4;10(4).
89. Walther B, Philip Karl J, Booth SL, Boyaval P. Menaquinones, Bacteria, and the Food Supply: The Relevance of Dairy and Fermented Food Products to Vitamin K Requirements. *Adv Nutr.* 2013 Jul 1;4(4):463-73.

90. Dietary reference values: EFSA publishes advice on vitamin K. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/170522-1>
91. NORDIC NUTRITION RECOMMENDATIONS 2023. Available from: <https://pub.norden.org/nord2023-003/vitamin-k.html>
92. Thompson FE, Midthune D, Kahle L, Dodd KW. Development and Evaluation of the National Cancer Institute's Dietary Screener Questionnaire Scoring Algorithms. *J Nutr.* 2017 Jun;147(6):1226-1233.
93. Fusaro M, Gallieni M, Rizzo MA, Stucchi A, Delanaye P, Cavalier E, et al. Vitamin K plasma levels determination in human health. 2017 Jun 1;55(6):789-99.
94. Manolagas SC. Osteocalcin promotes bone mineralization but is not a hormone. *PLoS Genet.* 2020 Jun 1;16(6):e1008714.
95. Lin X, Brennan-Speranza TC, Levinger I, Yeap BB. Undercarboxylated Osteocalcin: Experimental and Human Evidence for a Role in Glucose Homeostasis and Muscle Regulation of Insulin Sensitivity. *Nutrients.* 2018 Jul 1;10(7).
96. Schurgers LJ, Teunissen KJF, Hamulyák K, Knapen MHJ, Vik H, Vermeer C, et al. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood.* 2007 Apr 15;109(8):3279-83.
97. Turck D, Bresson J-L, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, et al. Dietary reference values for vitamin K EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA J.* 2017;15(5):4780.
98. Griffin TP, Islam MN, Wall D, Ferguson J, Griffin DG, Griffin MD, et al. Plasma dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla-Protein (dp-ucMGP): reference intervals in Caucasian adults and diabetic kidney disease biomarker potential. *Sci Rep.* 2019 Dec 5;9(1):18452.
99. Jespersen T, Møllehave LT, Thuesen BH, Skaaby T, Rossing P, Toft U, et al. Uncarboxylated matrix Gla-protein: A biomarker of vitamin K status and cardiovascular risk. *Clin Biochem.* 2020 Sep 1;83:49-56=
100. Zhang T, O'Connor C, Sheridan H, Barlow JW. Vitamin K2 in Health and Disease: A Clinical Perspective. *Foods* 2024, Vol 13, Page 1646. 2024 May 24;13(11):1646.
101. Riphagen IJ, Keyzer CA, Drummen NEA, de Borst MH, Beulens JWJ, Gansevoort RT, et al. Prevalence and Effects of Functional Vitamin K Insufficiency: The PREVEND Study. *Nutrients.* 2017 Dec 8;9(12):1334.
102. Theuwissen E, Magdeleyns EJ, Braam LA, Teunissen KJ, Knapen MH, Binnekamp IA, van Summeren MJ, Vermeer C. Vitamin K status in healthy volunteers. *Food Funct.* 2014 Feb;5(2):229-34.
103. Liu X, Wang S, Chen H, Qian N, Wu L, Liu Y, et al. Association Between Maternal Vitamin K2 Levels in Late Pregnancy and Newborn Bone Metabolism. *Food Sci Nutr.* 2025 Jun 30;13(6):e70363.
104. Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths. *Blood Transfus.* 2011;9(1):4.

105. Elango K, Javaid A, Khetarpal BK, Ramalingam S, Kolandaivel KP, Gunasekaran K, et al. The Effects of Warfarin and Direct Oral Anticoagulants on Systemic Vascular Calcification: A Review. *Cells* 2021, Vol 10, Page 773. 2021 Mar 31;10(4):773.
106. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan 18;30(1):3–44.
107. Emmanuelle NE, Marie-Cécile V, Florence T, Jean-François A, Françoise L, Coralie F, et al. Critical role of estrogens on bone homeostasis in both male and female: From physiology to medical implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1–18.
108. Guetta V, Cannon RO. Cardiovascular Effects of Estrogen and Lipid-Lowering Therapies in Postmenopausal Women. *Circulation.* 1996 May 15;93(10):1928–37.
109. Simeonova T, Stefanova K, Ignatov B, Kostov K. VITAMIN K2 AND VITAMIN D: INFLUENCE ON BONE TURNOVER IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS. *Rheumatology (Bulgaria).* 28Sep.2025;33(1):11-9.
110. Kaneki M, Hosoi T, Ouchi Y, Orimo H. Pleiotropic actions of vitamin K: protector of bone health and beyond? *Nutrition.* 2006 Jul-Aug;22(7-8):845-52.
111. Nishizawa Y, Miura M, Ichimura S, Inaba M, Imanishi Y, Shiraki M, et al. Executive summary of the Japan Osteoporosis Society Guide for the Use of Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (2018 Edition). *Clin Chim Acta.* 2019 Nov;498:101-107.
112. Emaus N, Nguyen ND, Almaas B, Berntsen GK, Center JR, Christensen M, et al. Serum level of under-carboxylated osteocalcin and bone mineral density in early menopausal Norwegian women. *Eur J Nutr.* 2013 Feb;52(1):49–55.
113. Yan L, Zhou B, Greenberg D, Wang L, Nigdikar S, Prynne C, Prentice A. Vitamin K status of older individuals in northern China is superior to that of older individuals in the UK. *Br J Nutr.* 2004 Dec;92(6):939-45.
114. Beavan S, Prentice A, Stirling D, et al. Ethnic differences in osteocalcin γ -carboxylation, plasma phylloquinone (vitamin K1) and apolipoprotein E genotype. *Eur J Clin Nutr* 59, 72–81 (2005).
115. Theuwissen E, Cranenburg EC, Knapen MH, Magdeleyns EJ, Teunissen KJ, Schurgers LJ, et al. Low-dose menaquinone-7 supplementation improved extra-hepatic vitamin K status, but had no effect on thrombin generation in healthy subjects. *Br J Nutr.* 2012 Nov 14;108(9):1652–7.
116. Shea MK, Booth SL, Nettleton JA, Burke GL, Chen H, Kritchevsky SB. Circulating Phylloquinone Concentrations of Adults in the United States Differ According to Race and Ethnicity. *J Nutr.* 2012 Jun 1;142(6):1060–6.
117. Alonso N, Meinitzer A, Fritz-Petrin E, Enko D, Herrmann M. Role of Vitamin K in Bone and Muscle Metabolism. *Calcif Tissue Int.* 2022 Feb 1;112(2):178.
118. Azuma K, Osuka Y, Kojima N, Sasai H, Kim H, Inoue S. Association of Vitamin K Insufficiency as Evaluated by Serum Undercarboxylated Osteocalcin With Frailty in Community-Dwelling Older Adults. *Front Aging.* 2022 Apr 13;3:865178.

119. Francis A, Harhay MN, Ong ACM, Tummalapalli SL, Ortiz A, Fogo AB, et al. Chronic kidney disease and the global public health agenda: an international consensus. *Nat Rev Nephrol* 2024 207. 2024 Apr 3;20(7):473–85.
120. Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular Calcification-New Insights Into Its Mechanism. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 2;21(8).
121. Griffin TP, Islam MN, Wall D, Ferguson J, Griffin DG, Griffin MD, et al. Plasma dephosphorylated-uncarboxylated matrix Gla-protein (dp-ucMGP): reference intervals in Caucasian adults and diabetic kidney disease biomarker potential. *Sci Rep*. 2019;9:3180.
122. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010 Aug 7;341(7767):289.
123. Azeez TA. Osteoporosis and cardiovascular disease: a review. *Mol Biol Rep*. 2023 Feb 1;50(2):1753–63.
124. Van Ballegooijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, Grübler MR, Verheyen N. The Synergistic Interplay between Vitamins D and K for Bone and Cardiovascular Health: A Narrative Review. *Int J Endocrinol*. 2017;2017.
125. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019 Aug 1;40(4):1109-1151.
126. Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr J*. 2012 Nov 12;11(1):1–4.
127. Knapen MHJ, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuwissen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013 Sep;24(9):2499–507.
128. 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 Jun 14;13:896920.
129. Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *J Nutr Metab*. 2017;2017:6254836.
130. Vitamin K - Health Professional Fact Sheet. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminK-HealthProfessional/>.
131. Vitamin K2 (Menaquinone): Benefits, Uses, Side Effects. Available from: <https://www.health.com/vitamin-k2-8640438>
132. Mladěnka P, Macáková K, Kujovská Krčmová L, Javorská L, Mrštná K, Carazo A, et al. Vitamin K – sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutr Rev*. 2022 Mar 10;80(4):677–98.
133. Aaseth JO, Finnes TE, Askim M, Alexander J. The Importance of Vitamin K and the Combination of Vitamins K and D for Calcium Metabolism and Bone Health: A Review. *Nutrients*. 2024 Jul 25;16(15):2420.

134. K Giri T, Newton D, Chaudhary O, Deych E, Napoli N, Villareal R, et al. Maximal dose-response of vitamin-K2 (menaquinone-4) on undercarboxylated osteocalcin in women with osteoporosis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2020 Jan;90(1-2):42-48.
135. Fang Y, Hu C, Tao X, Wan Y, Tao F. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Metab.* 2012 Jan;30(1):60-8.
136. Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, Ning L, Liu C, Fan SW. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2015 Mar 1;26(3):1175-86.
137. Orimo H, Nakamura T, Hosoi T, Iki M, Uenishi K, Endo N, et al. Japanese 2011 guidelines for prevention and treatment of osteoporosis-executive summary. *Arch Osteoporos.* 2012 Dec;7(1):3-20.
138. Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, Marreiros C. Vitamin K as a Diet Supplement with Impact in Human Health: Current Evidence in Age-Related Diseases. *Nutrients.* 2020 Jan 3;12(1):138.
139. Guasch-Ferré M, Salas-Salvadó J, Ros E, Estruch R, Corella D, Fitó M, Martínez-González MA; PREDIMED Investigators. The PREDIMED trial, Mediterranean diet and health outcomes: How strong is the evidence? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Jul;27(7):624-632.
140. Cundiff DK, Agutter PS. Cardiovascular Disease Death Before Age 65 in 168 Countries Correlated Statistically with Biometrics, Socioeconomic Status, Tobacco, Gender, Exercise, Macronutrients, and Vitamin K. *Cureus.* 2016 Aug 24;8(8):e748.
141. Xv F, Chen J, Duan L, Li S. Research progress on the anticancer effects of vitamin K2. *Oncol Lett.* 2018 Jun 1;15(6):8926.
142. Haruna Y, Yakushijin T, Kawamoto S. Efficacy and safety of sorafenib plus vitamin K treatment for hepatocellular carcinoma: A phase II, randomized study. *Cancer Med.* 2021 Feb 1;10(3):914-22.
143. Nimptsch K, Rohrmann S, Kaaks R, Linseisen J. Dietary vitamin K intake in relation to cancer incidence and mortality: Results from the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am J Clin Nutr.* 2010 May 1;91(5):1348-58.
144. 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 Jun 14;13:896920.
145. Zhang T. Unveiling the health implications of vitamin K2 deficiency. *J Cell Mol Immunol.* 2024 Feb 22. Vol 3(Issue 1)36-40.
146. Krasimirova D, Petrova D, Georgiev O, Cherneva R. VITAMIN D THE KNOWN AND UNKNOWN.
147. Delinocente MLB, Luiz MM, de Oliveira DC, de Souza AF, Ramírez PC, de Oliveira Máximo R, et al. Are Serum 25-Hydroxyvitamin D Deficiency and Insufficiency Risk Factors for the Incidence of Dynapenia? *Calcif Tissue Int.* 2022 Dec 1;111(6):571-9.

148. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jul 1;84(1):18–28.
149. Dunlop E, Pham NM, Van Hoang D, Mazahery H, Neo B, Shrapnel J, et al. A systematic review and meta-analysis of circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and vitamin D status worldwide. *J Public Health (Oxf).* 2025 Dec 1;47(4):e520-e529.
150. Singh V, Jain S, Prakash S, Thakur M. Studies on the synergistic Interplay of Vitamin D and K for Improving Bone and Cardiovascular Health. *Curr Res Nutr Food Sci.* 2022 Dec 1;10(3):840–57.