

Vitamin K2: Neue Erkenntnisse

Vitamin K2 ist ein essentieller Nährstoff

Vitamin K2 ist ein essentieller Nährstoff, der unter anderem für die Aktivierung der Vitamin-K-abhängigen Enzyme im Körper wichtig ist. In den westlichen Ländern reicht die Aufnahme von Vitamin K aus der Nahrung für eine optimale Blutgerinnung meist aus (vollständige Aktivierung von Gerinnungsfaktoren in der Leber), für die optimale Aktivität Vitamin-K-abhängiger Eiweiße (Enzyme) außerhalb der Leber wie z. B. von Osteokalzin und MGP (Matrix-Gla-Protein oder Matrix-Glutaminsäure-Eiweiß) ist sie jedoch unzureichend. Niederländische Studien legen nahe, dass die meisten Menschen an einem subklinischen Mangel an Vitamin K (insbesondere an Vitamin K2) leiden.⁽¹⁾ Vitamin K1 wird hauptsächlich von der Leber aufgenommen und sorgt dort für die Aktivierung von Gerinnungsfaktoren, während Vitamin K2 auch an anderen Stellen im Körper (wie z. B. in den Gefäßwänden) aktiv ist. Eine über lange Zeit fortdauernde Unterversorgung mit Vitamin K(2) ist wahrscheinlich ein Risikofaktor für altersbedingte (degenerative) Erkrankungen wie Osteoporose, Herz-Kreislaufkrankheiten und Krebs.^(1,2) Vitamin K2 ist kleinen Mengen in Fleisch, Eiern und Milchprodukten enthalten; japanisches Natto (durch Einwirkung von *Bacillus subtilis* natto fermentierte Sojabohnen) enthält sehr viel Vitamin K2 (MK-7). Da die meisten Nahrungsmittel, die Vitamin K2 enthalten, aus gesundheitlichen Erwägungen nicht in großen Mengen verzehrt werden sollten und der Geschmack von Natto im Allgemeinen nicht besonders geschätzt wird, ist ein Nahrungsergänzungsmittel mit Vitamin K2 hervorragend geeignet, die Einnahme von Vitamin K2 zu steigern.

Osteoporose-Prävention

Vitamin K2 ist ein wichtiger Nährstoff für den Knochenstoffwechsel und die Knochenmasse. In der ersten *Complementair* über Vitamin K2 wurde über Studien berichtet, die nachweisen, dass ein guter Vitamin-K(2)-Status zur Prävention der (alterbedingten, menopausalen) Osteoporose beiträgt und das Risiko osteoporotischer Knochenbrüche verringert. In den darauf folgenden Jahren wurden verschiedene Studien publiziert, die den Zusammenhang zwischen Vitamin K2 und der Knochengesundheit aufs Neue bestätigen. In einer koreanischen Studie wurde die Konzentration an uncarboxyliertem Osteokalzin (die bei einem inadäquaten Vitamin-K-Status erhöht ist) bei einer Gruppe gesunder Frauen (20-70 Jahre) mit der Knochenmineraldichte (Wirbelsäule) signifikant invers assoziiert – unabhängig von anderen Faktoren, die die Knochenmineraldichte beeinflussen können.⁽³⁾ Vor allem Frauen im Alter von etwa 20 bzw. 50 Jahren zeigten eine erhöhte Konzentration an uncarboxyliertem Osteokalzin, was auf einen höheren Vitamin-K-Bedarf hindeutet. In einer kürzlichen japanischen Studie mit Hüftfraktur-Patienten war der durchschnittliche Vitamin-K-Spiegel im Blut (K1 und K2) signifikant niedriger als in einer gesunden Kontrollgruppe, während der durchschnittliche Vitamin-D-Spiegel bei den weiblichen Patienten sehr gering war (9 ng/ml) und 90% der Patienten einen Vitamin-D-Mangel aufwies (unter 20 ng/ml); weiterhin deutete eine verringerte Serumalbumin-Konzentration auf allgemeine Unterernährung hin.⁽⁴⁾ Bei einer Gruppe japanischer Männer von 65 Jahren und älter war eine höhere Einnahme von Vitamin K2 aus der Nahrung (Natto) mit einer signifikant höheren Knochenmineraldichte (gesamte Hüfte, Femurhals) und einem signifikant niedrigeren Spiegel an uncarboxyliertem (inaktivem) Osteokalzin assoziiert.⁽⁵⁾ Vitamin K2 senkt das Risiko von Knochenbrüchen nicht nur durch eine bessere Knochenmineralisierung, sondern auch durch günstige Wirkungen auf die Knochen-Mikroarchitektur (Kollagenbildung und -organisation).⁽⁶⁾ Ein wichtiger zugrundeliegender Wirkungsmechanismus besteht darin, dass Vitamin K2 die Bildung von (Knochen aufbauenden) Osteoblasten anregt und die Bildung von (Knochen abbauenden) Osteoklasten durch die Unterdrückung der NF-κB Aktivierung hemmt.⁽⁷⁾ NF-κB (Nuclear Factor

kappa-B) kontrolliert die Transkription der DNA und spielt bei der Immunantwort und (chronischen) Entzündungen eine Schlüsselrolle; eine zunehmende Expression des NF-κB ist mit chronischen degenerativen Erkrankungen assoziiert, darunter Osteoporose, Herz-Kreislauferkrankungen, Autoimmun-Krankheiten und Krebs. Auch stimuliert Vitamin K2 die Differenzierung von Osteoblasten.⁽⁸⁾ Postmenopausale Frauen, die ein Biphosphonat gegen Osteoporose einnehmen, profitieren wahrscheinlich von einer zusätzlichen Supplementierung mit Vitamin K2. Sowohl im Tierversuch als auch in einer Humanstudie wurde nachgewiesen, dass die Kombination aus Vitamin K2 und einem Biphosphonat (Risedronat, Alendronat) die Knochenqualität bei postmenopausaler Osteoporose stärker verbessert als ein Biphosphonat allein.^(9,10) Das Risiko, an Osteoporose zu erkranken, steigt nach einer Organtransplantation an und Studien legen nahe, dass einer Supplementierung mit Vitamin K2 eine schützende Wirkung zukommt. In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie führte die Supplementierung mit Vitamin K2 (180 µg MK-7 pro Tag) im ersten Jahr nach einer Lungen- oder Herztransplantation zu einer signifikant höheren Knochenmineraldichte (lumbale Wirbelsäule).⁽¹¹⁾

Prävention von Herz- und Gefäßkrankheiten

Bei einem guten Vitamin-K2-Status wird Kalzium ins Knochengewebe und nicht in andere Gewebe wie z. B. Gefäßwände, Knorpel, Herz-, Lungen- und Nierengewebe eingelagert. Durch Vitamin K2 aktiviertes Matrix-Gla-Protein (MGP) hemmt die Kalkablagerung in der extrazellulären Matrix von Weichteilgeweben. Eine hohe Konzentration an uncarboxyliertem (inaktivem) MGP ist ein Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität.⁽¹²⁾ Eine angemessene Einnahme von Vitamin K2 ist für die Prävention von Herz-Kreislaufkrankheiten wahrscheinlich von Bedeutung.^(13,14) In der niederländischen Kohortenstudie Prospect-EPIC mit 16.057 postmenopausalen Frauen aus Utrecht und Umgebung, die mehr als 8 Jahre lang beobachtet wurden, wurde eine signifikant inverse Assoziation zwischen der Einnahme von Vitamin K2 (speziell MK-7, MK-8 und MK-9) und dem Risiko einer koronaren Herzkrankheit festgestellt. Das Krankheitsrisiko sank um 9% pro 10 µg/Tag Vitamin-K2-Einnahme (Hazard Ratio 0,91).⁽¹³⁾ Zwischen Vitamin K1 und koronarer Herzkrankheit fanden die Wissenschaftler keinen Zusammenhang; die Einnahme von Vitamin K1 und K2 aus der Nahrung betrug durchschnittlich 212 bzw. 29 µg/Tag. Zudem hat dieselbe Forschungsgruppe in einer Querschnittsstudie mit 564 postmenopausalen Frauen eine inverse Assoziation zwischen der Vitamin-K2-Einnahme aus der Nahrung und einer Verkalkung der Koronararterien nachgewiesen.⁽¹⁴⁾ Eine Interventionsstudie mit Vitamin K2 (MK-7) soll noch erweisen, ob eine Supplementierung mit Vitamin K2 eine Verkalkung der Koronararterien verringern kann. An der Universität Maastricht wurde bei 36 Erwachsenen mit Hypertonie mithilfe der Computertomographie die Kalziumablagerung in Aorta (Bauch), Halsschlagader und den Koronararterien gemessen; daraus wurde der arterielle Gesamtkalzium-Score berechnet. In der Studie wurde eine signifikant positive Assoziation zwischen dem arteriellen Gesamtkalzium-Score, dem Serumspiegel an uncarboxyliertem MGP (ucMGP) und einem niedrigen Vitamin-K-Status nachgewiesen.⁽¹⁵⁾ An der Bildung von MGP ist Vitamin D beteiligt, während Vitamin K2 für die Aktivierung von MGP sorgt. Für eine optimale Aktivität von MGP in der Gefäßwand sind beide Vitamine erforderlich.

Prävention von Insulinresistenz und Diabetes Typ 2

Es gibt Hinweise darauf, dass ein guter Vitamin-K(2)-Status vor Insulinresistenz und Diabetes Typ 2 schützt. Vitamin K(2) ist für die Aktivierung (Carboxylierung) von Osteokalzin verantwortlich. Osteokalzin reguliert die Knochenmineralisierung und beeinflusst vermutlich auch den Glukosehaushalt im Blut, indem es die Insulinempfindlichkeit und Insulinproduktion verbessert. In einer niederländischen prospektiven Kohortenstudie mit 38.094 Erwachsenen (20-70 Jahre) war eine höhere Einnahme von Vitamin K (speziell von Vitamin K2) mit einem signifikant kleineren Risiko assoziiert, im Nachbeobachtungszeitraum von gut 10 Jahren an Diabetes Typ 2 zu erkranken.⁽¹⁶⁾ Vitamin K1 senkte das Diabetes-Risiko nur bei einer hohen Einnahme, während bei Vitamin K2 eine linear inverse Assoziation zu beobachten war. Auch war eine höhere Einnahme von Vitamin K2 mit

einem niedrigeren hsCRP-Spiegel (*high-sensitivity C-reactive protein*, ein Marker für subakute Entzündung) und einem günstigeren Blutlipidprofil assoziiert. Die Einnahme von Vitamin K1 und K2 betrug im Mittel 200 bzw. 31 µg pro Tag.⁽¹⁶⁾ In einer amerikanischen Studie resultierte die Supplementierung mit einer hohen Dosis Vitamin K1 (500 µg/Tag über 36 Monate) in einer weniger schnellen Progression der Insulinresistenz bei älteren (nicht-diabetischen) Männern; bei nicht-diabetischen Frauen von 60-80 Jahren hatte die Supplementierung mit Vitamin K1 diese Wirkung nicht.⁽¹⁷⁾ Die Insulinempfindlichkeit verbesserte sich signifikant bei einer Gruppe junger Männer, die 4 Wochen lang eine Vitamin-K2-Supplementierung (30 mg MK-4/Tag) einnahmen, vermutlich infolge einer Erhöhung des Spiegels an carboxyliertem Osteokalzin.⁽¹⁸⁾ Bei Patienten mit Diabetes Typ 2 kann eine Supplementierung mit Vitamin K2 möglicherweise die Knochenqualität verbessern.⁽¹⁹⁾ Aufgrund ihrer schlechten Knochenqualität durch mangelhafte Kollagen-Querverbindungen – weniger durch eine zu geringe Knochendichte (diese ist meist normal bis hoch) – tragen Diabetiker ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche. In einem Tiermodell für Diabetes Typ 2 führte die Supplementierung mit Vitamin K2 zur Zunahme von Osteokalzin im Serum, zu einer besseren Qualität des Kollagen-Netzwerks und zur Zunahme der Knochenfestigkeit.

Vitamin-K-Mangel bei Morbus Crohn

Ein Vitamin-K-Mangel bei Menschen mit Morbus Crohn, einer chronisch-entzündlichen Darmkrankheit, hat möglicherweise Einfluss auf den Krankheitsverlauf und die Entwicklung einer Osteoporose.^(20,21) In einer kürzlichen Studie hatten Patienten mit Morbus Crohn im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit Colitis ulcerosa signifikant höhere Konzentrationen von uncarboxyliertem Osteokalzin im Serum, was bedeuten würde, dass Morbus-Crohn-Patienten an Vitamin-K-Mangel leiden.⁽²⁰⁾ Die Resorption von Vitamin K ist möglicherweise durch eine fettarme Ernährung und eine veränderte Darmflora erniedrigt. Der Serumspiegel des uncarboxylierten Osteokalzins und das Verhältnis zwischen uncarboxyliertem und carboxyliertem Osteokalzin waren außerdem mit der Schwere der Erkrankung an Morbus Crohn (CDAI, Crohn's Disease Activity Index) signifikant korreliert, nicht jedoch mit der Knochenmineraldichte. Die Supplementierung mit Vitamin K hat durch Hemmung der NF-κB-Aktivierung möglicherweise einen günstigen Einfluss auf die chronisch-entzündliche Darmkrankheit.^(22,23)

Krebs-Prävention

In präklinischen Studien wurde festgestellt, dass Vitamin K (insbesondere K2) antikarzinogen wirkt, u.a. durch die Inhibierung der Angiogenese (Neubildung von Blutgefäßen) und die Induktion von Protoonkogenen, die die Zellteilung hemmen und die Apoptose von Krebszellen herbeiführen.⁽²⁴⁾ Aufgrund dieser Erkenntnis haben Wissenschaftler zwischen 1994 und 2008 die Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Vitamin K1 und K2 mit der Nahrung und der Inzidenz von Krebserkrankungen und der Krebsmortalität in der Bevölkerung untersucht. In der prospektiven Kohortenstudie EPIC-Heidelberg (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition–Heidelberg) wurden 24.340 Erwachsene (35-64 Jahre) über einen Zeitraum von 10 bis 14 Jahren beobachtet.⁽²⁴⁾ Das Risiko, in diesem Zeitraum mit Krebs diagnostiziert zu werden oder an Krebs zu sterben, war umso kleiner, je höher die tägliche Vitamin-K2-Einnahme war; die inverse Assoziation war bei Männern stärker ausgeprägt und bei Prostata- und Lungenkrebs statistisch signifikant. Zwischen Vitamin K1 und Krebs fanden die Wissenschaftler keinen Zusammenhang. Die antikarzinogene Wirkung von Vitamin K2 wird wahrscheinlich durch Vitamin C verstärkt (Synergie).^(25,26)

Vitamin K und das Gehirn

Es gibt immer mehr Beweise dafür, dass Vitamin K für das (zentrale) Nervensystem von Bedeutung ist, u.a. durch das Aktivieren von Protein S (das die Blut-Hirn-Schranke schützt) und von Gas6 (auch ein Protein, das in ganz verschiedenen Zellprozessen eine Rolle spielt, so bei Zellwachstum und

Apoptose) und durch die Förderung der Synthese von Sphingolipiden (wichtigen Bestandteilen des Myelins und neuronaler Plasmamembranen).^(27,28) Wissenschaftler vermuten, dass eine Vitamin-K-Insuffizienz in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit eine Rolle spielt bzw. zu einer beschleunigten Krankheitsprogression beiträgt. In einer Pilotstudie hatten Patienten in einem frühen Stadium der Alzheimer-Erkrankung im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine signifikant geringere Einnahme von Vitamin K.⁽²⁸⁾ Im Tierversuch (Ratten) führte eine von Geburt an Vitamin-K1-arme Diät zu einem beschleunigten Rückgang der kognitiven Fähigkeiten im fortgeschrittenen Alter (im Vergleich zur Kontrollgruppe).⁽²⁹⁾

Empfohlene Dosierungen

In einer Dosis-Wirkungs-Studie an der Universität Maastricht wurde unlängst festgestellt, dass die Supplementierung mit MK-7 (0, 10, 20, 45, 90, 180 oder 360 µg/Tag über 12 Wochen) bei Erwachsenen bei einer Einnahme von 90 µg/Tag und höher zu einer signifikanten Erhöhung der MK-7-Konzentration im Plasma führt (im Vergleich zur Placebogruppe).⁽¹⁾ Die Supplementierung mit MK-7 ab 90 µg/Tag sorgte auch für eine signifikant verbesserte Carboxylierung von Osteokalzin und MGP, während geringere Dosierungen (10-45 µg/Tag) in dieser Studie hierauf keine signifikante Wirkung hatten. Auch schienen alle in dieser Studie verwendeten Dosierungen unbedenklich zu sein und nicht zu einer erhöhten Bildung von Thrombin (einem der Blutgerinnungsfaktoren) zu führen. Frühere große epidemiologische Studien mit einer Laufzeit von mehreren Jahren ließen bereits einen günstigen Effekt kleinerer Einnahmemengen (gemittelt 45 µg/Tag) von Vitamin K2 aus der Nahrung erkennen.^(13,38) In den westlichen Ländern beträgt die Gesamteinnahme von Vitamin K aus der Nahrung etwa 100-150 µg/Tag und schon eine zusätzliche Supplementierung mit einer relativ kleinen Dosis MK-7 wirkt sich erheblich auf den Carboxylierungsgrad Vitamin-K-abhängiger Enzyme im Blut aus. Vitamin K2 (MK-7) ist bedeutend effektiver als Vitamin K1, wenn es um die Erhöhung des Plasmaspiegels von Vitamin K und die Carboxylierung von Osteokalzin und MGP geht.⁽¹⁾ Eine gerade abgeschlossene (zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht publizierte) placebokontrollierte Interventionsstudie mit einer Laufzeit von 3 Jahren untersuchte die Wirkung einer Supplementierung mit 180 µg/Tag MK-7 bei 244 gesunden postmenopausalen Frauen. Die Supplementierung mit MK-7 führte zu einem signifikanten Schutz der anfälligsten Knochenstrukturen, nämlich der Wirbel und der Hüftknochen. Darüber hinaus verhinderte die Supplementierung mit MK-7 eine Zunahme der altersbedingten Arterienversteifung, die über die Pulswellengeschwindigkeit gemessen wurde (Maß für die Elastizität der Arterien). In der Placebogruppe wurde nach 3 Jahren dagegen eine Abnahme der Elastizität festgestellt. Ein wichtiges Ergebnis war auch, dass sich die Elastizität der Blutgefäße in der Interventionsgruppe signifikant verbesserte. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde in dieser Studie allerdings erst nach 2-3 Jahren Supplementierung sichtbar, was erklärt, weshalb frühere Studien mit kürzerer Laufzeit weniger Wirkungen von Vitamin K auf die Gesundheit von Knochen und Blutkreislauf erkennen ließen.⁽³⁹⁾ Diese kürzlichen Studien geben zugleich auch mehr Einblick in die optimale Dosierung von Vitamin K2. Möglicherweise liegt diese bei etwa 180 µg/Tag, wobei (bei gesunden Erwachsenen) eine maximale MGP- Aktivierung erreicht wird.⁽¹⁾

Vitamin K und Kinder

Das Erreichen einer optimalen *Peak Bone Mass* ist unabdingbar für die Erhaltung gesunder Knochen in höherem Lebensalter und verringert das Risiko osteoporotischer Frakturen. Da der Knochenaufbau im Kindesalter erfolgt und bis etwa zum 35. Lebensjahr andauert, bis die *Peak Bone Mass* erreicht ist, sollten Wachstum und Entwicklung der Knochen in diesen Altersgruppen möglichst unterstützt werden. Vitamin K2 kann dabei möglicherweise eine Rolle spielen.⁽³⁰⁾ Aus einer dänischen Studie ergab sich bei 11-12 Jahre alten Mädchen ein positiver Zusammenhang zwischen dem Vitamin-K-Status und der Knochenmineraldichte.⁽³¹⁾ Diese Befunde wurden durch eine spätere niederländische Studie bestätigt, in der – gemessen über einen Zeitraum von 2 Jahren – ein Zusammenhang zwischen einem besseren Vitamin-K-Status und einer größeren Zunahme der Knochenmasse bei Kindern im Pubertätsalter gefunden wurde.⁽³²⁾ Und aufgrund der Tatsache, dass die Vitamin-K(1)-Einnahme von

Kindern mit der Nahrung (gemessen in einem westlichen Land) in den letzten 50 Jahren signifikant abgenommen hat, dürfte hiermit die Bedeutung von Studien über mögliche günstige Wirkungen einer Vitamin-K-Supplementierung bei Kindern weiter bekräftigt werden.⁽³³⁾ Ein anderer in diesem Zusammenhang wichtiger Sachverhalt ist, dass die körpereigene Bildung von Osteokalzin bei Kindern im Wachstum mindestens 10 Mal größer ist als bei Erwachsenen, weshalb Kinder einen höheren Vitamin-K-Bedarf haben.⁽³⁴⁾ Denn Vitamin K ist erforderlich, um dieses Osteokalzin zu aktivieren. Inzwischen wurde an der Universität Utrecht eine acht Wochen dauernde Studie an einer Gruppe von 6-10 Jahre alten Kindern durchgeführt. Eine MK-7-Dosis von 45 µg/Tag führte bei dieser Gruppe zu einer signifikanten Verbesserung des Vitamin-K-Status und einer signifikanten Abnahme der Menge an uncarboxyliertem Osteokalzin im Serum.⁽³⁵⁾ Selbstverständlich sind längere Studien erforderlich, um die Wirkungen der Vitamin-K2-Supplementierung bei Kindern langfristig feststellen zu können.

Vitamin-K-Mangel bei chronischer Nierenerkrankung

Personen mit einer chronischen Nierenerkrankung, die eine Hämodialyse erhalten, haben einen (funktionellen) Vitamin-K-Mangel. Der Vitamin-K-Mangel geht mit einem erhöhten Risiko für Knochenfrakturen und eine umfängliche Verkalkung der Blutgefäße (Kalziumablagerung in atherosklerotischen Plaques und in der Gefäßwand selbst) mit einer starken Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einher.^(36,37) Die Plasmaspiegel an (dephosphoryliertem) uncarboxyliertem MGP und uncarboxyliertem Osteokalzin waren bei 53 Hämodialysepatienten 4, 5 bzw. 8 Mal höher als bei gesunden Kontrollpersonen. Eine Supplementierung mit Vitamin K2 (135 oder 360 µg MK-7 pro Tag über 6 Wochen) resultierte in einer dosisabhängigen Absenkung der Spiegel an inaktivem MGP und Osteokalzin.⁽³⁶⁾ MK-7 hat gegenüber dem vielfach verwendeten MK-4 den Vorteil einer viel längeren Halbwertszeit (72 Std. gegenüber 1 Std.). Aus den geplanten Interventionsstudien wird sich ergeben, ob eine Vitamin-K2-Supplementierung bei Hämodialysepatienten zur einer signifikanten Abnahme der Arterienverkalkung und zu einem geringeren Knochenfrakturrisiko führt.

Literaturverweise

1. Theuwissen E 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 Jan 31;116:1-6.
2. McCann JC, Ames BN. Vitamin K, an example of triage theory: is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? *Am J Clin Nutr.* 2009;90:889-907.
3. Kim SM et al. Correlation of undercarboxylated osteocalcin (ucOC) concentration and bone density with age in healthy Korean women. *J Korean Med Sci.* 2010;25(8):1171-5.
4. Nakano T et al. High prevalence of hypovitaminosis D and K in patients with hip fracture. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011;20(1):56-61.
5. Fujita Y et al. Association between vitamin K intake from fermented soybeans, natto, and bone mineral density in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):705-14.
6. Iwamoto J et al. High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature. *Nutr Res.* 2009;29(4):221-8.
7. Yamaguchi M et al. Vitamin K2 stimulates osteoblastogenesis and suppresses osteoclastogenesis by suppressing NF-κB activation. *Int J Mol Med.* 2011;27(1):3-14.
8. Igarashi M et al. Vitamin K induces osteoblast differentiation through pregnane X receptor-mediated transcriptional control of the *Mx2* gene. *Mol Cell Biol.* 2007;27(22):7947-54.
9. Matsumoto Y et al. Prior treatment with vitamin K(2) significantly improves the efficacy of risedronate. *Osteoporos Int.* 2009;20(11):1863-72.
10. Hirao M et al. Response of serum carboxylated and undercarboxylated osteocalcin to alendronate monotherapy and combined therapy with vitamin K2 in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(3):260-4.

11. Forli L et al. Dietary vitamin K2 supplement improves bone status after lung and heart transplantation. *Transplantation*. 2010;89(4):458-64.
12. Ueland T et al. Undercarboxylated matrix Gla protein is associated with indices of heart failure and mortality in symptomatic aortic stenosis. *J Intern Med*. 2010;268:483-492.
13. Gast GC et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(7):504-10.
14. Beulens JW et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):489-93.
15. Rennenberg RJ et al. Calcium scores and matrix Gla protein levels: association with vitamin K status. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(4):344-9.
16. Beulens JW et al. Dietary phylloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1699-705.
17. Yoshida M et al. Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2092-6.
18. Choi HJ, Yu J. Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism: a placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2011;34:e147.
19. Iwamoto J et al. Bone quality and vitamin K2 in type 2 diabetes: Review of preclinical and clinical studies. *Nutrition Reviews*. 2011;69(3):162-167.
20. Nakajima S et al. Association of vitamin K deficiency with bone metabolism and clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2011;27:1023-1028.
21. Kuwabara A et al. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int*. 2009;20:935-942.
22. Ohsaki Y et al. Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells via the inhibition of the activation of nuclear factor κ B through the repression of IKK α / β phosphorylation. *J Nutr Biochem*. 2010;21(11):1120-6.
23. Ellis RD et al. Activation of nuclear factor kappa B in Crohn's disease. *Inflamm Res*. 1998;47(11):440-5.
24. Nimptsch K et al. 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;91:1348-1358.
25. Kassouf W et al. Vitamins C and K3 sensitize human urothelial tumors to gemcita-bine. *J Urol*. 2006;176(4):1642-1647.
26. Sakagami H et al. Apoptosis-inducing activity of vitamin C and vitamin K. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2000;46(1):129-43.
27. Ferland G. Vitamin K, an emerging nutrient in brain function. *Biofactors* 2012;38(2):151-157.
28. Presse N et al. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:2095-2099.
29. Carrié I et al. Lifelong low-phyllloquinone intake is associated with cognitive impairments in old rats. *J Nutr*. 2011;141(8):1495-501.
30. Prabhoo R et al. Vitamin K2: a novel therapy for osteoporosis. *J Indian Med Assoc*. 2010 Apr;108(4):253-4, 256-8.
31. O'Connor E et al. Serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, and its relationship to bone health indices in Danish girls. *Br J Nutr*. 2007;97(4):661-6.
32. Van Summeren MJ et al. Vitamin K status is associated with childhood bone mineral content. *Br J Nutr*. 2008;1-7.
33. Prynne CJ et al. Intake and sources of phylloquinone (vitamin K(1)) in 4-year-old British children: comparison between 1950 and the 1990s. *Public Health Nutr*. 2005;8(2):171-80.
34. Vermeer, C. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation – an overview. *Food Nutr Res*. 2012; 56: 10.3402/fnr.v56i0.5329.
35. Van Summeren MJ et al. The effect of menaquinone-7 (vitamin K2) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children. *Br J Nutr*. 2009;102:1171-1178.

36. Wetenfeld R et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(2):186-195.
37. Cranenburg EC et al. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2012 May 30. doi: 10.1038/ki.2012.191.
38. Geleijnse JM et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr.* 2004;134:3100-3105.
39. Press Release May 22, 2012. MENAQ7®: 3 Year Human Study with Vitamin K2 Demonstrates That MenaQ7® Significantly Improves Bone Strength, And Prevents Cardiovascular Aging. www.cisionwire.com/nattopharma-asa/r/menaq7-3-year-human-study-with-vitamin-k2-demonstrates-that-menaq7-significantly-improves-bone-str,c926297