

Vitamin K

Ein altes Vitamin im neuen Licht

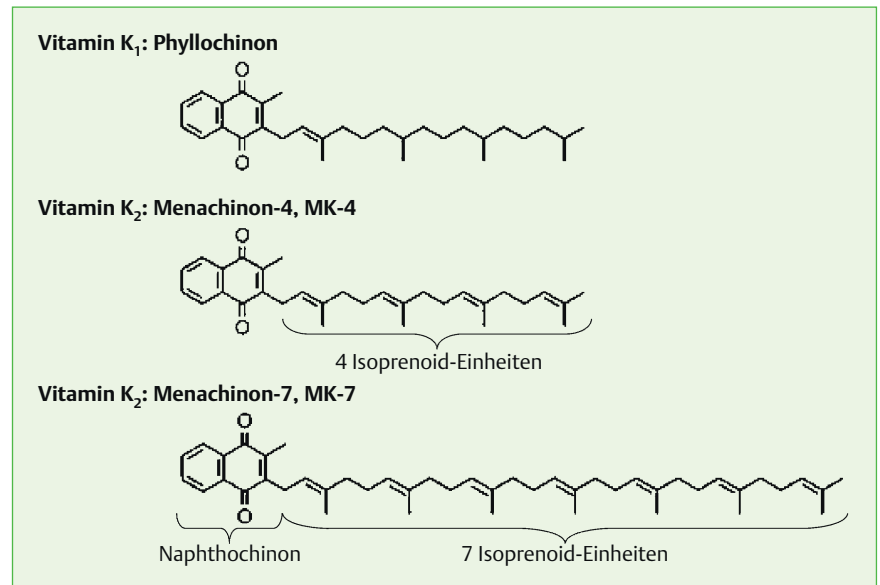
Uwe Gröber¹, Klaus Kisters^{1,2}

Zusammenfassung

Das Thema „Vitamin K“ boomt derzeit im Gesundheitsmarkt. Vitamin K ist bekanntlich für die Blutgerinnung von Bedeutung. Allerdings ist Vitamin K keine einheitliche Substanz, sondern eine Gruppe eng verwandter Derivate mit einer 2-Methyl-1,4-Naphthochinon-Struktur als gemeinsamem Grundgerüst. Von hohem Interesse sind darunter das Phyllochinon (Vitamin K₁) sowie die als Vitamin K₂ bezeichneten Menachinone MK-4 und MK-7 (► Abb. 1). Aktuelle Forschungsarbeiten weisen zunehmend auf einen hohen Nutzen der K-Vitamer in der Prävention und Therapie von Knochen- und Gefäßkrankheiten hin. Der folgende Beitrag legt den Schwerpunkt auf die Knochengesundheit, erhebt aber keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Vitamin K: Ein historischer Rückblick

Die Entdeckung von Vitamin K geht auf die Forschungsarbeiten am biochemischen Institut der Universität Kopenhagen von Carl Peter Henrik Dam in den Jahren 1928–1930 zurück. Bei seinen Arbeiten über den Cholesterinstoffwechsel stellte der dänische Biochemiker bei Küken, die länger als 2–3 Wochen mit einem cholesterin- und fettfreien Hühnerfutter gefüttert wurden, eine spontane Blutungsneigung fest. Diese Gerinnungsstörung war mit einem erniedrigten Prothrombingehalt (Prothrombin = Faktor II) des Blutes verbunden (1–3). Da zu diesem Zeitpunkt keines der bisher bekannten Vitamine (z.B. Vitamin A, C, D) in der Lage war, die



► Abb. 1 Strukturformeln von K-Vitaminen.

Störung der Blutgerinnung zu vermeiden, postulierte Dam ein neues fettlösliches Vitamin, welches die Koagulation reguliert. Letzteres musste im grünen Gemüse und in der Leber enthalten sein, da mit der ergänzenden Verfütterung dieser Nahrungsmittel eine normale Blutgerinnung bei den Tieren hergestellt werden konnte. Dam gelang es zudem, mit einem Etherextrakt aus Luzernen (Alfalfa) die Hämorrhagien der Hühner erfolgreich zu behandeln. Das antihämorrhagische Vitamin nannte Dam Vitamin K (für Koagulation [Blutgerinnung]) (4).

In den 1930er-Jahren arbeiteten mehrere Arbeitsgruppen an der Isolierung und Identifizierung von Vitamin K. Zu dieser Zeit gelang es einer US-amerikanischen Forschergruppe um den Biochemiker Edward Albert Doisy das antihämorrhagische Vitamin K zu isolieren und die Naphthochinon-Ringstruktur aufzuklä-

ren. 1943 erhielten die beiden Forscher Dam und Doisy für die Entdeckung und die Aufklärung der chemischen Struktur von Vitamin K zusammen den Nobelpreis für Medizin (5, 6).

Erst Ende der 1970er-Jahre wurde schließlich die genaue biochemische Funktion von Vitamin K aufgeklärt: Es ist als Coenzym essenziell für die γ -Carboxylierung spezifischer Glutaminsäure-(Glu)-Reste in einer Reihe von Vitamin-K-abhängigen Proteinen. Die so gebildeten γ -Carboxyglutaminsäure-(Gla)-Verbindungen sind in der Lage, Calciumionen komplex zu binden, was seinerseits zu einer Konformationsänderung des Proteins führt, die Voraussetzung für seine physiologische Funktion ist. Auf diese Weise entstehen z.B. durch posttranslationale Modifizierung die Gerinnungsfaktoren Faktor II (Prothrombin), Faktor VII, IX und X (7–9).

¹ Akademie für Mikronährstoffmedizin, Essen

² Medizinische Klinik I, St. Anna-Hospital, Herne

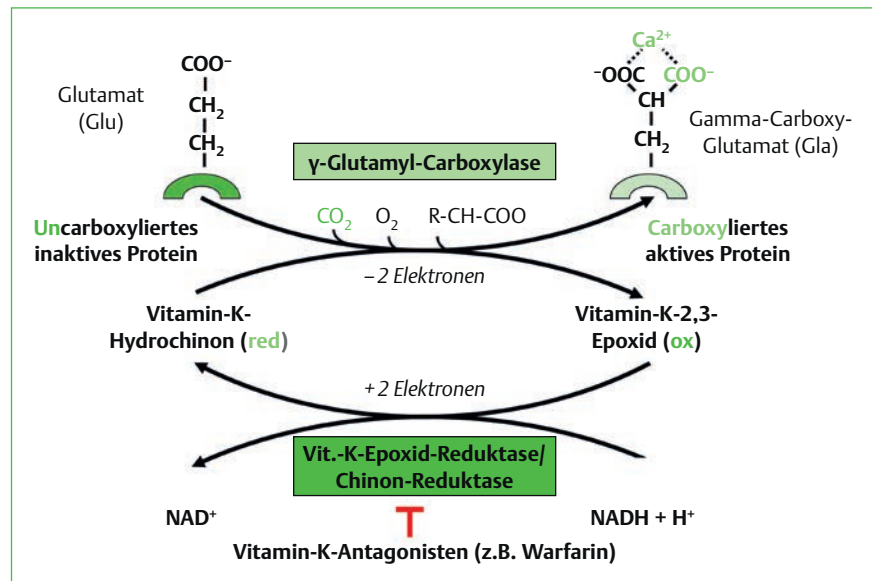
Vitamin-K-Zyklus und das Prinzip der Antikoagulation

In diesem Zusammenhang erkannte man auch die Bedeutung des Vitamin-K-Zyklus: Die γ -Carboxylierung wird durch eine mikrosomale Carboxylase katalysiert und benötigt CO_2 und molekularen Sauerstoff. Als Cofaktor wird Vitamin-K-Hydrochinon benötigt. Dabei liefert die Oxidation des Hydrochinons zum Vitamin-K-2,3-epoxid die notwendige Energie für die Abstraktion eines Protons vom γ -Kohlenstoff des Glutaminsäure-(Glu)-Restes, wodurch ein Carbanion entsteht, welches dann zu γ -Carboxyglutaminsäure (Gla) carboxyliert wird (► Abb. 2). Vitamin-K-2,3-epoxid wird anschließend wieder zu Vitamin-K-Hydrochinon durch die Enzyme Vitamin-K-Epoxid- und Chinon-Reduktase regeneriert (14, 15, 46). Die γ -Carboxylierung wird somit von einer zyklischen Umwandlung geprägt, bei der oxidierte und reduzierte Formen des Vitamin K als treibende Faktoren beteiligt sind. Von großer medizinischer Bedeutung ist die Hemmung dieser beiden Enzyme durch Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon und Warfarin, die im Rahmen einer Antikoagulationstherapie ausgenutzt wird (12). Aktuell sind etwa 14 Vitamin-K-abhängige Proteine bekannt mit einem breiten Wirkungsspektrum auf die Hämostase, den Calciumstoffwechsel, die Kontrolle des Zellwachstums, den mitochondrialen Energiestoffwechsel (→ Q10-Mimetikum), die Apoptose und die Signaltransduktion (10, 11, 18, 36).

Nach Abklärung der hämostasiologischen Bedeutung und der Erforschung weiterer Vitamin-K-abhängiger Gla-Proteine wie Osteocalcin (BGP = bone-Gla-protein) und Matrix-Gla-Protein (MGP) steht derzeit der Einfluss des Vitamins auf die Knochen- und Gefäßgesundheit im Fokus der aktuellen Forschung (12, 14, 39).

Die K-Vitamer: Nomenklatur, Struktur und Vorkommen

Vitamin K ist keine einheitliche Substanz, sondern eine Gruppe eng verwandter Derivate mit einer 2-Methyl-1,4-Naphthochinon-Struktur als gemeinsamem Grundgerüst. Diesen Grundkörper, der



► **Abb. 2** Im Vitamin-K-Zyklus werden Vitamin-K-abhängige Gla-Proteine carboxyliert und aktiviert.

auch als Menadion bezeichnet wird, enthalten alle Vitamin-K-Derivate. Menadion kommt in der Natur nicht vor, kann aber synthetisch hergestellt werden und ist auch bekannt unter der Bezeichnung Vitamin K_3 . Die einzelnen Substanzen aus der Gruppe der K-Vitamine werden auch als K-Vitamer bezeichnet. Sie unterscheiden sich v.a. durch die Länge und Sättigung der isoprenoiden Seitenkette am C3 (18).

Die wichtigsten natürlich vorkommenden K-Vitamine sind das in grünen Pflanzen enthaltene Phyllochinon (INN: Phytomenadion), auch als Vitamin K_1 bekannt, sowie das von Darmbakterien (z.B. Bacteroides) mit unterschiedlich langen Seitenketten gebildete Menachinon, auch als Vitamin K_2 bezeichnet (► Abb. 1). In Pflanzen ist Phyllochinon ein funktioneller und struktureller Bestandteil der Photosynthese. Es kommt dementsprechend v.a. in grünem Blattgemüse wie Grünkohl (145 $\mu\text{g}/100\text{g}$), Rosenkohl (177 $\mu\text{g}/100\text{g}$), Brokkoli (180 $\mu\text{g}/100\text{g}$) und Spinat (380 $\mu\text{g}/100\text{g}$) vor und macht etwa 90% des über die Nahrung aufgenommenen Vitamin K aus. Darüber hinaus findet sich Vitamin K_1 in einigen Pflanzenölen (z.B. Sojaöl: 193 $\mu\text{g}/100\text{g}$, Rapsöl: 127 $\mu\text{g}/100\text{g}$) und sehr gering in tierischen Lebensmitteln (z.B. Leber: 5 $\mu\text{g}/100\text{g}$, Eier: 2 $\mu\text{g}/100\text{g}$) (17, 40, 41).

Vitamin K_2 besteht aus einer Gruppe von Menachinonen. Sie werden heute im

Allgemeinen als MK-n bezeichnet, wobei n für die Anzahl der Isoprenoid-Einheiten steht. Menachinon-4 (MK-4) und Menachinon-7 (MK-7) sind unter präventiven und therapeutischen Aspekten die wichtigsten beiden Vertreter von Vitamin K_2 mit 4 bzw. 7 Isoprenoid-Einheiten (► Abb. 1) (16–18). Menachinone finden sich v.a. in tierischen Lebensmitteln wie Rinderleber sowie in bakteriell fermentierten Nahrungsmitteln wie Joghurt und einigen Käsesorten (z.B. MK-8 und MK-9: 5–20 $\mu\text{g}/100\text{g}$). Die reichhaltigste Quelle für MK-7 mit 1000 $\mu\text{g}/100\text{g}$ ist ein japanisches Gericht mit einer sehr langen Ernährungstradition namens Natto, das aus bakteriell fermentierten Sojabohnen besteht. Das Bakterium, das im Soja MK-7 produziert, heißt *Bacillus subtilis natto* (19, 20, 37).

Der Vitamin K-Bedarf

Der Vitamin-K-Bedarf ist nicht genau bekannt. Empfehlungen von Seiten der Ernährungsgesellschaften beziehen sich meist auf den hepatischen Bedarf für die Bildung von Blutgerinnungsfaktoren. Unter Einbeziehung der Plasmathrombinspiegel wird für alle Altersgruppen jenseits des Neugeborenenalters eine tägliche Vitamin-K-Zufuhr von 1 μg pro kg Körpergewicht empfohlen. Dabei wird allerdings seitens der Fachgesellschaften nicht zwischen Vitamin K_1 und K_2 diffe-

renziert, was eigentlich der Fall sein müsste.

Eine aktuelle Untersuchung der Universität Maastricht, bei der 896 Blutproben gesunder Personen ausgewertet wurden, zeigt nämlich, dass – obwohl alle Koagulationsproteine durch Vitamin K vollständig carboxyliert waren – bei einem Großteil der untersuchten Personen eine hohe Konzentration an uncarboxylierten Gla-Proteinen (Osteocalcin, Matrix-Gla-Protein) vorlag. Uncarboxyliertes Osteocalcin (ucOc) und uncarboxyliertes Matrix-Gla-Protein (ucMGP) sind funktionelle Laborparameter für einen Vitamin-K-Mangel und mit einem erhöhten Risiko für Knochenfrakturen bzw. Gefäßkomplikationen assoziiert. Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung muss davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Bevölkerung nicht ausreichend mit Vitamin K, insbesondere Vitamin K₂, versorgt ist (21).

Osteocalcin und Knochenstoffwechsel

Die verschiedenen Gla-Proteine können als Folge der Vitamin-K-vermittelten γ -Carboxylierung Calciumionen binden und werden hierüber aktiviert. Das Peptidhormon Osteocalcin (Oc) ist Teil (~1–3%) der extrazellulären, nichtkollagenen Knochenmatrix. Es besteht aus 49 Aminosäuren. Im Tierexperiment löst die Ausschaltung des codierenden Gens bei Mäusen eine abnorm erhöhte Knochenmineralisierung sowie die Störung der Mikroarchitektur des Knochens mit Zunahme der Knochensubstanz aus. Die Folge ist eine geringere mechanische Stabilität und Belastbarkeit der Knochen. Auch eine Einengung des Markraumes wird häufig beobachtet, ein Merkmal der Marmorknochenkrankheit, der sog. Osteopetrose. Carboxyliertes Osteocalcin (cOc), ein Marker des Knochenaufbaus, bindet im Knochengewebe Calcium, welches mithilfe der Osteoblasten in das Hydroxylapatit des Knochens eingebaut wird. Osteocalcin wirkt dabei einer Hypermineralisierung des Knochens entgegen und härtet den Knochen. Im Knochen wird Osteocalcin durch Osteoblasten und in den Zähnen durch Odontoblasten gebildet. Vitamin D₃ induziert in

den Osteoblasten die Synthese des uncarboxylierten Osteocalcins (ucOc). Eine geringe diätetische Vitamin-K-Zufuhr und ein hoher Anteil an ucOc sind eigenständige Risikofaktoren für Hüftgelenkfrakturen (22–24, 38).

Während carboxyliertes Osteocalcin (cOc) den Einbau von Calcium in die Knochenmatrix reguliert und damit die Knochenstoffwechsel unterstützt, wirkt das Vitamin-K-abhängige Matrix-Gla-Protein (cMGP) der Gefäßkalzifizierung sowie altersbedingten Verschleißerscheinungen der Arterien entgegen und schützt die Blutgefäße vor einer Calciumüberladung (25, 26). Es gibt zunehmend Hinweise dafür, dass der empfohlene Vitamin-K-Bedarf der Ernährungsfachgesellschaften für die γ -Carboxylierung des Osteocalcins und anderer Vitamin-K-abhängiger Proteine durch die normale diätetische Zufuhr nicht ausreicht (21).

Vitamin K und Knochengesundheit

In der Nurses Health Studie mit 72 327 Frauen im Alter von 38–63 Jahren wurde der Einfluss der täglichen Vitamin-K-Aufnahme auf die Knochenbrüchigkeit über einen Zeitraum von 10 Jahren untersucht. Dabei zeigte sich, dass Frauen mit einer täglichen Vitamin-K-Aufnahme von $\geq 109 \mu\text{g}$ gegenüber denjenigen mit einer Aufnahme von $< 109 \mu\text{g}$ ein um 30% verringertes Risiko für Hüftgelenkfrakturen hatten (RR: 0,70; 95%-CI: 0,53–0,93) (23). In einer doppelblinden placebokontrollierten Studie mit 55 Jugendlichen wurde der Anteil des uncarboxylierten Osteocalcins (ucOc) durch die Supplementierung von $45 \mu\text{g}$ Vitamin K₂ als Menachinon-7 pro Tag signifikant gegenüber Placebo gesenkt sowie der Anteil am carboxylierten Osteocalcin (cOc) erhöht, was auf eine Verbesserung der Knochenmineralisierung hindeutet (32).

In einer Metaanalyse von 13 randomisierten kontrollierten Studien wurde der Einfluss einer Supplementierung von Vitamin K als Vitamin K₁ (1–10 mg pro Tag) oder Vitamin K₂ (15–45 mg MK-4 pro Tag) auf die Frakturrate und die Knochendichte untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass insbesondere Vitamin K₂ (als MK-4) im Vergleich zu Placebo das

Risiko für Wirbelfrakturen um 60% (OR: 0,40; 95%-CI: 0,25–0,65), für Hüftfrakturen um 77% (OR: 0,23; 95%-CI: 0,12–0,47) und für nicht vertebrale Frakturen um 81% senkt (OR: 0,19; 95% CI: 0,15–0,35) (27). In einer aktuellen dreijährigen placebokontrollierten Studie an 244 gesunden postmenopausalen Frauen führte die tägliche Supplementierung von $180 \mu\text{g}$ Vitamin K₂ (als MK-7) zu einer signifikanten Verbesserung der Knochendichte sowie der Knochengesundheit und der Knochenstärke. Der Quotient aus ucOc/cOc diente als Marker für den Vitamin-K-Status und wurde durch MK-7 deutlich verbessert (33).

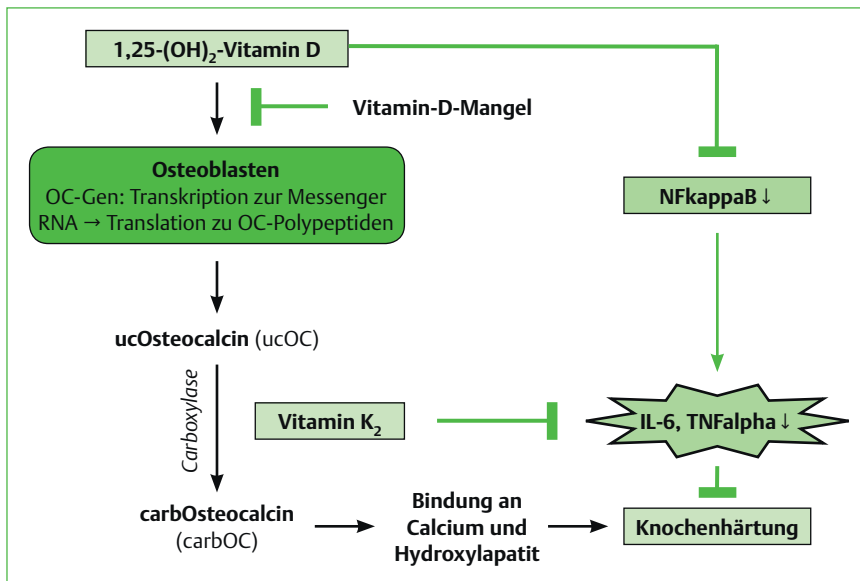
Vitamin K₂ verbessert Osteoporosetherapie

Erhöhte Spiegel an ucOc finden sich auch bei Patienten mit Frakturereignissen unter einer Therapie mit Amino-Bisphosphonaten. In einer randomisierten Studie an 241 postmenopausalen Frauen führte die Supplementierung von 45 mg Vitamin K₂ (MK-4) über einen Zeitraum von 24 Monaten gegenüber der Kontrollgruppe zu einem signifikanten Anstieg des carboxylierten Osteocalcins (cOc) sowie zu einer signifikant verringerten Frakturrate. Die ossäre Wirksamkeit der in der Osteoporosetherapie eingesetzten Bisphosphonate (z. B. Risedronat) kann durch die begleitende Supplementierung von Vitamin K₂ (MK-4: 45–60 mg/d) verbessert werden, wie die Ergebnisse klinischer Studien belegen (28–31).

Unter dem Aspekt, dass Vitamin K, insbesondere K₂ (z. B. MK-7), die günstigen Effekte von Vitamin D₃ (z. B. 60 I.E. pro kg KG/d, p.o.) auf den Knochenstoffwechsel unterstützt, macht es durchaus Sinn, beide Vitamine bei Prävention und Therapie der Osteoporose zu kombinieren (► Abb. 3).

K-Vitamer: Unterschiede in der Wirksamkeit

Von den verschiedenen K-Vitaminen sind als Nahrungsergänzungsmittel v.a. Vitamin K₁ und Menachinon-7 (MK-7) interessant. Dabei weist das aus Natto gewonnene MK-7 einige physikochemische Vorteile gegenüber dem Vitamin K₁ auf: MK-7 ist aufgrund seiner Molekülstruk-



► **Abb. 3** Knochenstoffwechsel: Synergismus zwischen Vitamin K und Vitamin D.

tur lipophiler und besitzt im Vergleich zu Vitamin K₁ eine deutlich längere Halbwertszeit (3 Tage). Bei regelmäßiger Zufuhr von MK-7 resultieren daher nicht nur stabilere, sondern auch etwa 7- bis 8-fach höhere Blutspiegel. Im Vergleich zu Vitamin K₁ ist die Verteilung von MK-7 in verschiedenen Geweben signifikant besser. MK-7 ist daher auch effizienter in der Carboxylierung extrahepatischer (z.B. Osteocalcin) und hepatischer Proteine (z.B. Prothrombin) (43). Im Vergleich zu MK-7 ist bei MK-4 eine orale Bioverfügbarkeit in nutritiven Dosierungen (z.B. 420 µg MK-4) nicht nachweisbar. Die in der Nahrung enthaltene geringe MK-4-Menge trägt damit auch nicht zum Aufbau des Vitamin-K-Status und Carboxylierungsgrades Vitamin-K-abhängiger Proteine bei (43).

Wechselwirkung mit Vitamin-K-Antagonisten

Aufgrund der wesentlich besseren Bioverfügbarkeit von MK-7 ist auch das Risiko für die pharmakodynamische Interaktion mit Vitamin-K-Antagonisten deutlich höher als bei Vitamin K₁. Während man in Studien eine Senkung des INR-Wertes von 2 auf 1,5 bei Einnahme von Vitamin K₁ >300 µg täglich beobachten konnte, trat diese bei MK-7 bereits bei >100 µg auf. Viele Nahrungsergänzungsmittel sind derzeit auf dem Markt mit

einer Tagesdosierung von 45 µg und mehr. Aktuelle Dosisfindungsstudien der Universität Maastricht, die den Einfluss von täglich 10, 20 und 45 µg MK-7 pro Tag auf die gerinnungshemmenden Eigenschaften von Vitamin-K-Antagonisten untersucht haben, zeigen, dass bereits unter der täglichen Supplementierung von 10 µg MK-7 eine signifikante Störung der Einstellung der Blutgerinnung auftreten kann. Die Arbeitsgruppe um Theuwissen rät daher von der Supplementierung von MK-7 bei Patienten unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ab (43, 44).

Fazit für die Praxis

Vitamin K – v.a. MK-7 – erlebt derzeit in der Gesundheitsbranche einen wahren Boom, vergleichbar mit dem Vitamin-D-Boom vor etwa 3 Jahren. Unter präventiven Aspekten könnte man sich bei MK-7 an einer täglichen Zufuhrempfehlung von 0,5–1,0 µg pro kg Körpergewicht orientieren, in der Therapie von Erkrankungen wie Osteoporose an täglich 2–4 µg pro kg KG. In der medizinischen und pharmazeutischen Praxis sollte man mit den Grundlagen und Besonderheiten der K-Vitamine vertraut sein, um Patienten kompetent zu beraten. Während aktuelle Studien zeigen, dass Vitamin K₂ in der Prävention und Therapie von Knochen- und Gefäßerkrankungen zunehmend an

Bedeutung gewinnt, bleibt das hohe Interaktionspotenzial mit Antikoagulantien zu beachten.

Online

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1558480>

Literatur

- 1 Dam H. Cholesterinstoffwechsel in Hühneriern und Hühnchen. *Biochem Z* 1929; 215: 475–492



Uwe Gröber
Akademie & Zentrum
für Mikronährstoff-
medizin
Zweigertstr. 55
45130 Essen

Uwe Gröber ist Apotheker und leitet die Akademie für Mikronährstoffmedizin in Essen (www.mikronaehrstoff.de). Seine Schwerpunkte sind u. a. Mikronährstoffmedizin, Prävention und Stoffwechseleoptimierung. Er ist Autor zahlreicher Fachbücher und Mitherausgeber der „Zeitschrift für Orthomolekulare Medizin“. Neben seiner medizinisch-wissenschaftlichen Beratungstätigkeit ist er europaweit in der Aus- und Fortbildung von Ärzten, Apothekern und Ernährungswissenschaftlern tätig.

uwegroeber@gmx.net



**Prof. Dr. med.
Klaus Kisters**

Klaus Kisters ist Chefarzt an der Medizinischen Klinik I am St. Anna-Hospital in Herne und seit

2001 Professor an der WWU in Münster. Zu seinen Tätigkeitsschwerpunkten zählen u. a. Innere Medizin, Nephrologie, klinische Geriatrie, Intensiv- und Labormedizin und Hypertonie. Mit der Auszeichnung „European Centre of Excellence“ würdigte die Europäische Hypertonie-Gesellschaft die Leistungen von Prof. Kisters bei der ambulanten und stationären Behandlung von Bluthochdruckpatienten sowie seine wissenschaftlichen Forschungsergebnisse.

- 2 Dam H. Haemorrhages in chicks reared on artificial diets: A new deficiency disease. *Nature* 1934; 133: 909–910
- 3 Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. Occurrence and chemical nature. *Nature* 1935; 135: 652–653
- 4 Dam H, Schonheyder F, Tage-Hansen E. Studies on the mode of action of vitamin K. *Biochem J* 1936; 30: 1075–1079
- 5 McKee RW, Binkley SB, MacCorquodale DW et al. The isolation of vitamins K₁ and K₂. *J Am Chem Soc* 1939; 61: 1295
- 6 Thayer SA, McKee RW, Binkley SB et al. The assay of vitamins K₁ and K₂. *Proc Soc Exp Biol Med* 1939; 41: 194–197
- 7 Nelsestuen GL, Suttie JW. Mode of action of vitamin K. Calcium binding properties of bovine prothrombin. *Biochemistry* 1972; 11: 4961–4964
- 8 Stenflo J, Suttie JW. Vitamin K-dependent formation of gamma-carboxyglutamic acid. *Annu Rev Biochem* 1977; 46: 157–172
- 9 Esmon CT, Suttie JW. Vitamin K-dependent carboxylase: Solubilization and properties. *J Biol Chem* 1976; 251: 6238–6243
- 10 Lian JB, Friedman PA. The vitamin K-dependent synthesis of gamma-carboxyglutamic acid by bone microsomes. *J Biol Chem* 1978; 253: 6623–6626
- 11 Suttie JW. Mechanism of action of vitamin K: synthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *CRC Crit Rev Biochem* 1980; 8: 191–223
- 12 Bell RG. Metabolism of vitamin K and prothrombin synthesis: anticoagulants and the vitamin K-epoxide cycle. *Fed Proc* 1978; 37: 2599–2604
- 13 Price PA, Urist MR, Otawara Y. Matrix Gla protein, a new gamma-carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117: 765–771
- 14 Dowd P, Hershline R, Ham SW, Naganathan S. Vitamin K and energy transduction: a base strength amplification mechanism. *Science* 1995; 269: 1684–1691
- 15 Berkner KL. The vitamin K-dependent carboxylase. *Annu Rev Nutr* 2005; 25: 127–149
- 16 Olson RE. The function and metabolism of vitamin K. *Annu Rev Nutr* 1984; 4: 281–337
- 17 Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998; 128: 785–788
- 18 Suttie JW. *Vitamin K in Health and Disease*. Boca Raton: CRC Press; 2009
- 19 Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008; 100: 530–547
- 20 Shuttleff W, Aoyagi A. History of miso, soybean jiang (China), jang (Korea) and tauco/taotjo (Indonesia) (200 B.C. to 2009): Extensively annotated bibliography and sourcebook. Lafayette: Soyinfo Center; 2009. <http://www.soyinfo.com/books/130>
- 21 Theuwissen E, Magdeleyns EJ, Braam LA. Vitamin K-status in healthy volunteers. *Food Funct* 2014; 5: 229–234
- 22 Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ et al. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 1993; 91: 1769–1774
- 23 Feskanich D, Weber P, Willett WC et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 74–79
- 24 Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K et al. Relationships between undercarboxylated osteocalcin and vitamin K intakes, bone turnover, and bone mineral density in healthy women. *Clin Nutr* 2010; 29: 761–765
- 25 Braam LA, Hoeks AP, Brouns F et al. Beneficial effects of vitamin K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study. *Thromb Haemost* 2004; 91: 373–380
- 26 Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A et al. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *Eur J Nutr* 2004; 43: 325–335
- 27 Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S et al. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1256–1261
- 28 Aonuma H, Miyakoshi N, Hongo M et al. Low serum levels of undercarboxylated osteocalcin in postmenopausal osteoporotic women receiving an inhibitor of bone resorption. *Tohoku J Exp Med* 2009; 218: 201–205
- 29 Hirao M, Hashimoto J, Ando W 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: 260–264
- 30 Matsumoto Y, Mikuni-Takagaki Y, Kozai Y et al. Prior treatment with vitamin K₂ significantly improves the efficacy of risedronate. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1863–1872
- 31 Shiraki M, Yamazaki Y, Shiraki Y et al. High level of serum undercarboxylated osteocalcin in patients with incident fractures during bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 578–584
- 32 van Summeren MJ, Braam LA, Lilien MR et al. The effect of menaquinone-7 (vitamin K₂) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children. *Br J Nutr* 2009; 102: 1171–1178
- 33 Knapen MH, Drummen NE, Smit E et al. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2499–2507
- 34 Beulens JW, van der A DL, Grobbee DE et al. Dietary phylloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1699–1705
- 35 Liabeuf S, Bourron O, Vemeer C et al. Vascular calcification in patients with type 2 diabetes: the involvement of matrix Gla protein. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 85
- 36 Rishavy MA, Berkner KL. Insight into the coupling mechanism of the vitamin K-dependent carboxylase: mutation of histidine 160 disrupts glutamic acid carbanion formation and efficient coupling of vitamin K epoxidation to glutamic acid carboxylation. *Biochemistry* 2008; 47: 9836–9846
- 37 Shearer M. Vitamin K. *Lancet* 1995; 345: 229–234
- 38 Price PA. Role of vitamin-K-dependent proteins in bone metabolism. *Annu Rev Nutr* 1988; 8: 565–583
- 39 Shearer MJ, Bach A, Kohlmeier M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. *J Nutr* 1996; 126 (4 Suppl.): 1181 S–1186 S
- 40 Suttie JW. The importance of menaquinones in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 1995; 15: 399–417
- 41 Suttie JW. Synthesis of vitamin K-dependent proteins. *FASEB J* 1993; 7: 445–452
- 42 Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis* 2000; 30: 298–307
- 43 Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr J* 2012; 11: 93
- 44 Theuwissen E, Teunissen KJ, Spronk HM et al. Effect of low-dose supplements of menaquinone-7 (vitamin K₂) on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationship in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1085–1092