

Vitamín K a jeho význam pro cévní stěnu a metabolismus kostní tkáně

M. LABURDA¹, K. VONDRA¹, V. ZAMRAZIL¹, J. ČEPOVÁ², E. KLAPKOVÁ², K. DUNOVSKÁ²

¹Oddělení klinické endokrinologie, Endokrinologický ústav, Praha;

²Ústav lékařské chemie a klinické biochemie, 2. LF UK a FN Motol

SOUHRN

Laburda M., Vondra K., Zamrazil V., Čepová J., Klapková E., Dunovská K.: **Vitamín K a jeho význam pro cévní stěnu a metabolismus kostní tkáně**

Přehledné sdělení se zaměřuje na význam vitamínu K pro metabolismus kostní tkáně a cévní stěny z hlediska jeho vlivu na riziko zlomenin a na kardiovaskulární riziko.

Vitamín K patří mezi vitamíny rozpustné v tucích. Jeho základní funkce spočívá v tom, že slouží jako kofaktor pro enzym katalyzující karboxylaci kyseliny glutamové na γ -karboxyglutamát. Tato chemická reakce je nezbytná pro správnou činnost proteinů, které se podílejí na hemokoagulaci, mineralizaci kostí a inhibici kalcifikací měkkých tkání. Nedostatek vitamínu K vede k poruše metabolismu kalcia v kostní tkáni a cévní stěně, a tím ke vzniku tzv. „calcification paradox.“ V článku jsou probrány hlavní zdroje příjmu vitamínu K, způsoby hodnocení jeho deficitu a možnosti jeho suplementace.

Klíčová slova: vitamín K, γ -karboxylace, calcification paradox, podkarboxylovaný osteokalcin, osteoporóza

SUMMARY

Laburda M., Vondra K., Zamrazil V., Čepová J., Klapková E., Dunovská K.: **Vitamin K and its importance for the vessel wall and bone metabolism**

This review focuses on the importance of vitamin K for bone metabolism and the vessel wall in terms of its effect on fracture risk and cardiovascular risk.

Vitamin K is one of the fat-soluble vitamins. Its basic function is to serve as a cofactor for an enzyme that catalyzes carboxylation of glutamic acid to γ -carboxyglutamate. This chemical reaction is essential for the proper activity of proteins involved in blood clotting, bone mineralization and inhibition of soft tissue calcification. Vitamin K deficiency leads to impaired calcium metabolism in bone tissue and the vessel wall, causing the so-called calcification paradox.

The article discusses the main sources of vitamin K, methods for assessing its deficiency and options for vitamin K supplementation.

Keywords: vitamin K, γ -carboxylation, calcification paradox, undercarboxylated osteocalcin, osteoporosis

Osteologický bulletin 2017; 22(1):32–36

Adresa: MUDr. Miloš Laburda, Odd. klinické endokrinologie (OKE), Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1, e-mail: mlaburda@endo.cz

Došlo do redakce: 27. 9. 2016

Přijato k tisku: 31. 1. 2017

Úvod

Vitamín K patří mezi vitamíny rozpustné v tucích. Jeho označení písmenem „K“ pochází od německého slova „(die) Koagulation“ [1]. Proces hemokoagulace

je již dlouho považován za jeden z hlavních mechanismů účinku tohoto vitamínu. V poslední době se objevují poznatky o dalších významných funkcích vitamínu K [2,3], kterým je věnován tento článek.

Jako vitamín K se označuje skupina sloučenin, jež mají společné naftochinonové jádro, ale liší se strukturou postranního řetězce (obr. 1).

Rozlišujeme následující přirozené formy – vitamín K₁ (fylochinon) je rostlinného původu, vitamín K₂ (mena-chinon) je produkovan bakteriemi [4]. Vitamín K₂ se dále dělí podle počtu opakujících se izoprenových jednotek v bočním řetězci molekuly. Pro podtypy vitamínu K₂ používáme zkratku MK a specifikaci pod písmenem n (MK-n), kde n označuje počet izoprenových jednotek, které mohou dosáhnout hodnot 1–13 (podle některých zdrojů 1–14) (obr. 1) [5]. Běžné jsou podtypy MK-4, MK-7, MK-8, MK-9, přičemž pro lidský organismus mají největší význam MK-4 a MK-7.

Další formou je syntetický vitamín K₃ (menadion), který se v přírodě nevyskytuje. Přidává se do zvířecích krmiv, v organismu se z něj tvoří vitamín K₂ ve formě MK-4. Menadion a jeho deriváty jsou však pro člověka toxické a jako suplement se v humánní medicíně nepoužívají (viz odstavec o toxicitě vitamínu K).

Základní funkce vitamínu K

Vitamín K slouží jako kofaktor pro enzym katalyzující karboxylaci kyseliny glutamové na γ -karboxyglutamát. Tato chemická reakce umožňuje aktivaci a následně správnou funkci proteinů, obsahujících kyselinu glutamovou – takzvané Gla- proteiny, které se podílejí na procesu hemokoagulace, buněčném růstu a metabolismu kalcia v kostní tkáni a cévní stěně [6].

Byly publikovány práce, které naznačují využití jednotlivých forem vitamínu K v organismu. Ukazuje se, že K₁ a K₂ využívá organismus rozdílným způsobem. Zatímco vitamín K₁ slouží především jako nezbytná součást procesu srážení krve a jeho hlavním místem působení jsou játra, vitamín K₂ plní důležitou funkci v nekoagulačních dějích – podílí se zejména na mineralizaci skeletu a inhibici kalcifikací měkkých tkání. Předpokládá se kombinace více účinků u obou přirozených forem – vztah vitamínu K₁ ke kostnímu metabolismu [7], či vitamínu K₂ k hemokoagulaci a ovlivnění efektu antikoagulační léčby [8], tato hypotéza vychází z jejich možné vzájemné konverze [9], zatím však k tomu nejsou k dispozici jednoznačné důkazy.

Význam vitamínu K pro kvalitu kosti

V kostní tkáni se vyskytují nekolagenní Gla-proteiny. Pro jejich správnou funkci je nezbytná již zmíněná vitamín K dependentní γ -karboxylace, která umožňuje neporušenou mineralizaci kostní tkáně. Při nedostatku vitamínu K se zhoršuje kvalita kostí a zvyšuje se riziko osteoporotických zlomenin [10].

Úloha vitamínu K v cévní stěně

Matrix Gla-protein (MGP) je syntetizován v kostech, chondrocytech a v buňkách hladkého svalstva artérií.

V cévní stěně slouží jako účinný inhibitor kardiovaskulárních kalcifikací [11,12]. Pokud je nedostatečně karboxylován vitamín K dependentní chemickou reakcí, dochází ve zvýšené míře k ukládání kalcia do aterosklerotických plátů a zvyšuje se kardiovaskulární riziko a pravděpodobnost akutních komplikací včetně infarktu myokardu [13–16].

V literatuře je možné se setkat s termínem „calcification paradox“, což je označení pro současně se vyskytující kalcifikace hladké svaloviny cévní stěny a zároveň nedostatečnou mineralizaci kostní hmoty, která vede ke zvýšené kostní resorpci a osteoporóze [17,18]. Podle řady klinických studií se jedná o poměrně častý jev u postmenopauzálních žen.

Doporučený příjem vitamínu K₁

Doporučený příjem vitamínu K₁ v mikrogramech na den (μ g/den) stanovený americkým Výborem pro potraviny a výživu uvádí *tabulka 1* [19].

Potravinové zdroje vitamínu K₁

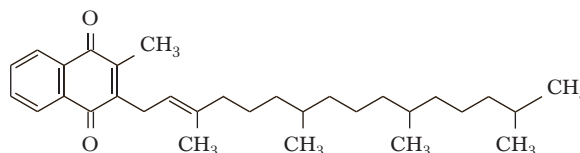
Vitamín K₁ je obsažen v zelené listové zelenině a některých rostlinných olejích. Vybrané zdroje vitamínu K₁ jsou uvedeny v *tabulce 2* spolu s jeho obsahem v mikrogramech (μ g) v daném množství příslušné potraviny [20,21].

Doporučený příjem vitamínu K₂

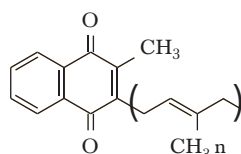
Doporučený denní příjem vitamínu K₂, nutný k dosažení požadovaných účinků se podle literárních údajů pohybuje od 180 μ g do 200 μ g za den [22]. Běžný denní příjem ve vyspělých zemích však dosahuje pouze 10 % uvedeného množství [23].

Obr. 1
Přirozené formy vitamínu K a jejich chemická struktura [5]

Vitamín K₁ (fylochinon)



Vitamín K₂ (menachinon)



Podtypy vitamínu K₂:
MK-n

Počet izoprenových
jednotek v bočním
řetězci: n = 1–14

Zdroje vitamínu K₂

Důležitým zdrojem vitamínu K₂ (uváděno až 50 % z celkově přijatého množství) je střevní bakteriální flóra, která produkuje vitamín K₂ především v chemické formě MK-4. Podíl bakteriální syntézy je však ve skutečnosti mnohem nižší, než se původně předpokládalo [24].

Dále je tento vitamín obsažen ve vybraných potravinách – například vejce, máslo, sýr, maso, játra, tvaroh (forma MK-4). Ve formě MK-7 se nejvíce vitamínu K₂ nachází ve fermentovaném sýru ze sojových bobů (japonské natto), který vzniká produkcí bakterií *Bacillus subtilis* (tab. 3).

Bezpečnost vitamínu K

Toxicita, nežádoucí účinky

Co se týče toxicity, u vitamínů K₁ a K₂ není popisována. Toto neplatí pro syntetický vitamín K₃, který in-

dukuje oxidační stres. Pokud byl podáván v injekční formě, způsoboval jaterní toxicitu, žloutenku a hemolytickou anemii u dětí. Z těchto důvodů již není používán (a v některých státech včetně ČR dokonce zakázán) k léčbě deficitu vitamínu K.

Mezi nežádoucí účinky vysokých dávek vitamínu K patří vzestup sérové hladiny cholesterolu a triglyceridů, či vznik ektopických kalcifikací [25].

Interakce s jinými živinami a lékové interakce

Vysoké dávky vitamínu A pravděpodobně narušují vstřebávání vitamínu K. Vitamín E může inhibovat vitamín K dependentní karboxylázy [26]. Předpokládá se také, že současné působení vitamínu E s antikoagulancii tento účinek ještě zvyšuje.

Antikoagulancia interferují s regeneračním cyklem vitamínu K a podobný mechanismus se popisuje i u širokospektrých antibiotik. Jejich nadměrné používání zároveň snižuje syntézu vitamínu K střevními bakteriemi [27].

Naopak vyšší dávky vitamínu K snižují účinek antikoagulancií, proto si pacienti užívající tyto léky musí hlídat jeho příjem potravou. Doporučuje se jim konzumovat stabilní množství vitamínu K bez větších výkyvů [28]. Zároveň by neměli přijímat vitamín K (zejména K₂ ve formě MK-7) v potravinových doplncích.

Nedostatek vitamínu K

Metabolismus vitamínu K

Jednotlivé formy vitamínu K se liší nejen rozdílnou strukturou postranních řetězců, ale díky tomu i stupněm střevní absorpce a biologickou dostupností. Vitamíny K₁ a MK-4 se dostanou do oběhu pouze z 5–15 % přijatého množství a jeho zásoby v játrech jsou rychle spotřebovány (biologický poločas K₁ a MK-4 je zhruba 1–1,5 hodiny). Naproti tomu vitamíny K₂ s delším postranním řetězcem (MK-7) se vstřebají téměř z 95–100 % a mohou být organismem déle využívány vzhledem k jejich poločasu (až 72 hodin) [29,30].

Projevy nedostatku vitamínu K

Projevy nedostatku vitamínu K vyplývají z jeho dosud známých

Tabulka 1
Doporučený příjem vitamínu K₁

Fáze života	Věk	Chlapci/Muži (μg/den)	Dívky/Ženy (μg/den)
Kojenci	0–6 měsíců	2	2
Kojenci	7–12 měsíců	2,5	2,5
Děti	1–3 roky	30	30
Děti	4–8 roky	55	55
Děti	9–13 roky	60	60
Mladiství	14–18 let	75	75
Dospělí	19 let a starší	120	90
V těhotenství	18 let a mladší	–	75
V těhotenství	19 let a starší	–	90
Při kojení	18 let a mladší	–	75
Při kojení	19 let a starší	–	90

Tabulka 2
Potravinové zdroje vitamínu K₁

Potravina	Množství	Vitamín K ₁ (μg)
Olivový olej	100 g	60,2
Vařená brokolice	100 g (sekaná)	141
Syrová kapusta	100 g (sekaná)	817
Syrový špenát	100 g (sekaný)	483
Syrový zelený listový salát	100 g (drcený)	174
Syrová ředice	100 g (sekaná)	250
Syrová petržel	100 g (sekaná nať)	1 640

účinků. Deficit vitamínu K vede k poruchám krevní srážlivosti (především forma K₁), k nedostatečné mineralizaci kostí a ke zvýšenému riziku fraktur a ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku (zejména forma K₂).

Osoby ohrožené nedostatkem vitamínu K

Mezi osoby ohrožené nedostatkem vitamínu K patří novorozenci (jimž se tento vitamín preventivně podává) [31], dále senioři, pacienti s chronickým onemocněním (například hepatopatie, obstrukce žlučových cest, malabsorpce, malnutrice, celiakie, cystická fibróza, chronická pankreatitida, nefropatie) či pacienti užívající výše uvedenou medikaci.

Metody hodnocení nedostatku vitamínu K

Koncentraci vitamínu K lze přímo měřit pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC – High Performance Liquid Chromatography). Jedná se však o technicky náročnou metodu, omezenou na specializovaná centra [32]. Sérové koncentrace vitamínu K navíc kolísají v závislosti na příjmu potravy, takže aktuální hladina vitamínu K není obrazem jeho dlouhodobé bilance.

Mezi nepřímé metody hodnocení nedostatku vitamínu K patří stanovení koagulačních parametrů – při nedostatku vitamínu K dochází k prodloužení protrombinového času. Tato metoda je však nedostatečně citlivá.

Využití vitamín K dependentních proteinů v analýze

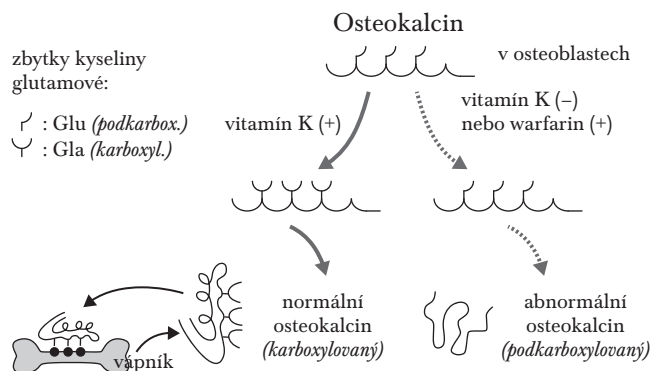
V kostní tkáni se vyskytují tři nekolagenní vitamín K dependentní proteiny – Matrix Gla-protein (MGP), protein S a osteokalcin. Matrix Gla-protein zabraňuje kalcifikaci měkkých tkání a chrupavek, a zároveň usnadňuje normální růst a zrání kostí. Protein S je antikoagulační bílkovina, produkována také osteoblasty, ale jeho role v kostním metabolismu je nejasná.

Nejvýznamnější je osteokalcin, označovaný také jako „kostní Gla-protein.“ Je syntetizován převážně osteoblasty, odontoblasty a v malém množství také chondrocyty. Jeho syntézu zvyšuje kalcitriol (1,25-OH vitamín D), snižují ji například glukokortikoidy. V klinické praxi je osteokalcin biochemickým markerem kostní novotvorby. Pro správnou funkci tohoto proteinu je nezbytná vitamín K dependentní γ -karboxylace tří zbytků kyseliny glutamové, která umožňuje navázání karboxylovaného osteokalcinu na vápník v hydroxyapatitu. Podkarboxylovaný osteokalcin (ucOC, Glu-OC) má nižší schopnost vázat kostní minerál, takže při nedostatku vitamínu K se zhoršuje mineralizace kosti i její kvalita, a zvyšuje se riziko osteoporotických fraktur (obr. 2).

Tabulka 3
Potravinové zdroje vitamínu K₂

Potravina	Množství	Vitamín K ₂ (μg)
Sýry (brie, gouda)	100 g	267
Natto	100 g	1 020

Obr. 2
Význam vitamínu K pro γ -karboxylaci osteokalcinu [5]



Za dostatečně citlivý ukazatel zásobení organismu vitamínem K se v současné době považuje právě stanovení koncentrace nedostatečně karboxylovaného osteokalcinu za použití přímých imunochemických metod. Bylo prokázáno, že hladiny ucOC jsou vyšší u žen po menopauze než před ní a výrazně vyšší u žen nad 70 let. Jedná se ale o metodu, která není běžně dostupná (měření podkarboxylovaného osteokalcinu se zatím využívá spíše pro výzkumné účely).

Diskuze

Známe chemické složení vitamínu K a víme, co je zdrojem jeho jednotlivých forem. Mechanismus účinku dokážeme specifikovat chemickou reakcí a pochopení těchto procesů nám umožňuje podrobněji popsat význam vitamínu K v organismu. Původně byl vitamín K považován za nezbytnou součást hemokoagulace [33]. V poslední době se ukázalo, že kromě toho plní vitamín K řadu důležitých funkcí, které se uplatňují mimo krevní systém. Předpokládá se, že účinky jeho jednotlivých forem se mohou navzájem prolínat, pro toto tvrzení však zatím není dostatek důkazů. Na základě dosud známých poznatků lze tedy konstatovat, že vitamín K₁ slouží jako nezbytná součást procesu srážení krve, zatímco vitamín K₂ se podílí zejména na mineralizaci kostí a metabolismu kalcia v cévní stěně. V té souvislosti se v literatuře uvádí výše zmíněný termín „calcification paradox“, jenž označuje současně

Tabulka 4
Hodnoty K1 a K2 uváděné v literatuře [34]

		K1 (ng/ml, průměr ±SD)	MK-7
Velká Británie	mladá zdravá populace	0,506 ± 0,372	0,293 ± 0,180
	starší zdravá populace	0,601 ± 0,282	0,328 ± 0,170
	pac. se zlomeninou krčku	0,105 ± 0,070	0,039 ± 0,040
	pac. se zlomeninou obratle	0,172 ± 0,166	0,148 ± 0,144
Francie	mladé ženy	0,404 ± 0,387	0,221 ± 0,089
	starší ženy	0,486 ± 0,476	0,241 ± 0,137
	starší ženy se zlomeninou krčku	0,336 ± 0,302	0,120 ± 0,084
Japonsko (východní část)	zdraví dospělí	2,940 ± 3,000	3,820 ± 3,110
	starší ženy (kontrola)	0,820 ± 0,686	6,260 ± 5,620
	starší ženy se zlomeninou obratle	0,837 ± 0,620	3,290 ± 3,630
Japonsko (západní část)	zdravé těhotné ženy	1,520 ± 1,190	0,700 ± 0,610
	dospělí	0,412 ± 0,208	1,214 ± 0,604
	ženy po menopauze s normální BMD	0,640 ± 0,510	1,100 ± 0,590
	ženy po menopauze s nižší BMD	0,410 ± 0,170	0,750 ± 0,130

se vyskytující kalcifikace hladké svaloviny cévní stěny a zároveň nedostatečnou mineralizaci kostní tkáně.

Co se týče možnosti hodnocení nedostatku vitamínu K, v české populaci nemáme referenční rozmezí pro jeho jednotlivé formy, lze vycházet pouze z literárních údajů ze zahraničí (tab. 4) [34]. Nejsou k dispozici hodnoty pro muže, ženy, ani pro postmenopauzální či fertillní ženy. Vitamín K je sice dostupný v několika volně prodejných preparátech jako doplněk stravy, ale chybějící referenční rozmezí neumožňuje jeho širší léčebné využití. K dalšímu zkoumání je nejprve nutné zvolit dostatečně reprezentativní vzorek populace.

Zároveň chybí dostatek zkušeností s využitím referenčních mezí pro podkarboxylovaný osteokalcin.

Závěr

Vitamín K je důležitý výživový faktor, který svými účinky představuje určitý potenciál k léčebnému ovlivnění kardiovaskulárního rizika a rizika zlomenin nejen u postmenopauzálních žen, ale i u pacientů léčených glukokortikoidy [35]. Suplementace vitamínem K (zejména ve formě K₂) sice přispívá ke zvýšení denzity kostního minerálu [36], zatím však není dostatek publikací s důkazy pro její rutinní zavedení za účelem prevence osteoporózy a fraktur [37–40]. Souvisí s tím i omezené možnosti měření hladiny samotného vitamínu K a nedostatek zkušeností se stanovením koncentrace podkarboxylovaného osteokalcinu. Přesto dosavadní experimentální a klinické studie opravňují k doporučení preventivního zajištění dostatečného přívodu vitamínu K v potravinách (zelenina, játra, sýry, tvaroh, vejce, natto) zejména u starších osob.

„Podpořeno MZ ČR – RVO (Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761)“

„Podpořeno MŠMT (OP VVV, Excelentní výzkum – ENDO.CZ) „

Literatura

- Brody T. Nutritional Biochemistry. 2nd ed. San Diego, Academic Press 1999; p 1006.
- Willems BA, Vermeer C, Reutelingsperger CP, Schurgers LJ. The realm of vitamin K dependent proteins: shifting from coagulation toward calcification. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:1620–1635.
- 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;110:1357–1368.
- Štěpán J. Význam vitamínu K₂ pro kvalitu kosti a pro kalcifikované tkáně. *Prakt Lék* 2005;85:326–330.
- Iwamoto J. Vitamin K therapy for postmenopausal osteoporosis. *Nutrients* 2014;6:1971–1980.
- Vermeer C, Knapen MH, Schurgers LJ. Vitamin K and metabolic bone disease. *J Clin Pathol* 1998;51:424–426.
- Cheung AM, Tile L, Lee Y, Tomlinson G, Hawker G, Scher J, Hu H, Vieth R, Thompson L, Jamal S, Josse R. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2008;5:e196. Erratum in: *PLoS Med* 2008;5:e247.
- Theuvsen E, Teunissen KJ, Spronk HM, Hamulyák K, Ten Cate H, Shearer MJ, Vermeer C, Schurgers LJ. 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.
- Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, Yuge N, Watanabe M, Uchino Y, Okuda N, Shimomura Y, Suhara Y, Okano T. Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature* 2010;468:117–121.
- Zima T et al. Laboratorní diagnostika. 2. vyd. Praha, Galén, Karolinum, 2007; p 906.
- Viegas CS, Rafael MS, Enriquez JL, Teixeira A, Vitorino R, Luís IM, Costa RM, Santos S, Cavaco S, Neves J, Macedo AL, Willems BA,

- Vermeer C, Simes DC. Gla-rich protein acts as a calcification inhibitor in the human cardiovascular system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:399–408.
12. Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Vermeer C, Magdeleyns EJ, Schurgers LJ, Beulens JW. Circulating matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification and vitamin K status in healthy women. *J Nutr Biochem* 2013;24:624–628.
 13. Mayer O Jr, Seidlerová J, Bruthans J, Filipovský J, Timoracká K, Vaněk J, Cerná L, Wohlfahrt P, Cífková R, Theuwissen E, Vermeer C. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with mortality risk in patients with chronic stable vascular disease. *Atherosclerosis* 2014;235:162–168.
 14. Van den Heuvel EG, van Schoor NM, Lips P, Magdeleyns EJ, Deeg DJ, Vermeer C, den Heijer M. Circulating uncarboxylated matrix Gla protein, a marker of vitamin K status, as a risk factor of cardiovascular disease. *Maturitas* 2014;77:137–141.
 15. Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Magdeleyns EJ, Vermeer C, Elias SG, Velthuis BK, de Jong PA, Beulens JW. Circulating species of matrix Gla protein and the risk of vascular calcification in healthy women. *Int J Cardiol* 2013;168:e168–170.
 16. Theuwissen E, Smit E, Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *Adv Nutr* 2012;3:166–173.
 17. Flore R, Ponziani FR, Di Rienzo TA, Zocco MA, Flex A, Gerardino L, Lupascu A, Santoro L, Santoliquido A, Di Stasio E, Chierici E, Lanti A, Tondi P, Gasbarrini A. Something more to say about calcium homeostasis: the role of vitamin K₂ in vascular calcification and osteoporosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:2433–2440.
 18. Kurabayashi M. Bone metabolism and cardiovascular function Update. Vascular calcification as a manifestation of bone-vascular axis. *Clin Calcium* 2014;24:11–19.
 19. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin K. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, D. C., *National Academy Press* 2001; pp 162–196.
 20. Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet* 1995;345:229–234.
 21. SELF Nutrition Data: Food Facts, Information & Calorie Calculator. <http://nutritiondata.self.com>
 22. Guralp O, Erel CT. Effects of vitamin K in postmenopausal women: mini review. *Maturitas* 2014;77:294–299.
 23. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phyloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis* 2000;30:298–307.
 24. Broulík P. Výživa a její vztah ke kostnímu metabolismu. *Interní Med* 2009;11:11–14.
 25. Žofková I. Význam vitamínu K pro kostní metabolismus. *Osteologický bulletin* 2007;12:49–51.
 26. Olson RE. Vitamin K. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore, Williams & Wilkins 1999; pp 363–380.
 27. Booth SL, Golly I, Sackeck JM et al. Effect of vitamin E supplementation on vitamin K status in adults with normal coagulation status. *Am J Clin Nutr* 2004;80:143–148.
 28. Horáková E, Eliášová J. Strava při antikoagulační léčbě a diabetes mellitus. *Med praxi* 2012;9:134–136.
 29. Sato T, Schurgers LJ, Uenishi K. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr J* 2012;11:1–4.
 30. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyák K, Knapen MH, Vik H, Vermeer C. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K₁ and natto-derived menaquinone-7. *Blood* 2007; 109:3279–3283.
 31. Thorp JA, Gaston L, Caspers DR, Pal ML. Current concepts and controversies in the use of vitamin K. *Drugs* 1995;49:376–387.
 32. Racek J. *Klinická biochemie*. 2. vyd. Praha, Galén, Karolinum 2006; p 329.
 33. Slíva J. Vitamín K u žen v postmenopauzálním období. *Klimakterická medicína* 2012;17:5–8.
 34. Kaneki M, Hedges SJ, Hosoi T, Fujiwara S, Lyons A, Crean J, Ishida N, Nakagawa M, Takechi M, Sano Y, Mizuno Y, Hoshino S, Miyao M, Inoue S, Horiki K, Shiraki M, Ouchi Y, Orimo H. Japanese Fermented Soybean Food as the Major Determinant of the Large Geographic Difference in Circulating Levels of Vitamin K₂: Possible Implications for Hip-Fracture Risk. *Nutrition* 2001;17:315–321.
 35. Yonemura K, Kimura M, Miyaji T, Hishida A. Short-term effect of vitamin K administration on prednisolone-induced loss of bone mineral density in patients with chronic glomerulonephritis. *Calcif Tissue Int* 2000;66:123–128.
 36. Knapen MH, 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;24: 2499–2507.
 37. 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;26:1175–1186.
 38. Hamidi MS, Gajic-Veljanoski O, Cheung AM. Vitamin K and bone health. *J Clin Densitom* 2013;16:409–413.
 39. Hamidi MS, Cheung AM. Vitamin K and musculoskeletal health in postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:1647–1657.
 40. Noori A, Lashkari M, Oveisi S, Khair Khah MR, Zargar A. Assessment of vitamin K₂ levels in osteoporotic patients: a case control study. *Glob J Health Sci* 2014;6:82–87.