

Vitamin K – mehr als nur Gerinnung?

Dr. med. Matthias Kraft

Einleitung

Vitamin K wurde 1929 von dem dänischen Biochemiker Dr. Henrik Dam als fettlösliche, für die Blutgerinnung notwendige Substanz entdeckt [Dam H., 1935] und nach dem deutschen Wort „Koagulationsvitamin“ benannt. Dr. Henrik Dam erhielt 1943 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin zusammen mit dem amerikanischen Biochemiker Dr. Edward A. Doisy, der die Struktur der beiden Vitamine K1 und K2 charakterisierte [Doisey et al., 1940]. Erst 30 Jahre später wurde die Rolle von Vitamin K als notwendiger Faktor für die γ -Carboxylierung von Gerinnungsfaktoren entdeckt [Nelsestuen et al., 1974; Stenflo et al., 1974]. Aktuell weiß man, dass der gesundheitliche Nutzen von Vitamin K über die Homöostase des Blutes hinausgeht. Das Auftreten von chronisch entzündlichen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Arthrose, Demenz, kognitiven Beeinträchtigungen sowie Knochengesundheit und Gebrechlichkeit werden mit diesem Vitamin in Verbindung gebracht. Die natürlich vorkommenden Vitamin K Derivate sind Phyllochinon (Vitamin K1) und eine Reihe von Menachinonen, die allgemein als Vitamin K2 bezeichnet werden. Sie unterscheiden sich hinsichtlich Quelle, Absorptionsrate, Gewebeverteilung, Bioverfügbarkeit und Aktivität am Zielorgan. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, den Leser über den spezifischen Beitrag und die Wirkung der einzelnen K1- und K2-Vitamine auf die menschliche Gesundheit zu informieren. Gesunde Fette, Vitamine, Mineralstoffe und Polyphenole mit antioxidativer und entzündungshemmender Wirkung können die Lebensqualität verbessern und den Alterungsprozess beeinflussen, und unter diesen Faktoren spielt Vitamin K (VITAMIN K) eine wichtige Rolle [Harshman, S. et al. 2016].

Die K-Vitamine gehören zur Gruppe der fettlöslichen Vitamine welche eine gemeinsame chemische Struktur aufweisen: ein 2-Methyl-1,4-Naphthochinonring und eine variable aliphatischen Seitenkette. Die variable aliphatische Kette generiert zwei Isoformen: Vitamin K1 (VK1) oder Phyllochinon (PK), und Vitamin K2 (VK2), auch Menachinon (MK) genannt. MK existiert in mehreren Strukturen, je nach Anzahl der Isoprenyleinheiten und der Sättigung der Seitenkette (MK-n, wobei n die Anzahl der Isoprenyleinheiten ist) [Braasch-Turi, M. et al 2020]. Die beim Menschen am häufigsten vorkommenden Subtypen sind das kurzkettenige MK-4, das als einziges MK im menschlichen Körper durch Umwandlung von Phyllochinon in Menachinon gebildet werden kann, und MK-7 bis MK-10, die von Bakterien syn-

thetisiert werden. VK3 (Menadion), ohne Seitenkette und als Pro-Vitamin eingestuft, ist eine synthetische Form dieses Vitamins. Dunkelgrünes Blattgemüse ist die Hauptquelle für Vitamin K1 (z.B. Kohl, Rüben, Brokkoli, Spinat, Grünkohl: 70–700 $\mu\text{g}/100\text{ g}$). Des Weiteren verschiedene Früchte (z.B. getrocknete Pflaumen, Kiwis, Avocado, Blaubeeren, Brombeeren, Trauben: 15–70 $\mu\text{g}/100\text{ g}$) und einige Nüsse (Pinienkerne, Cashews, Pistazien: 10–75 $\mu\text{g}/100\text{ g}$) [Schurgers, L. et al. 2000; Turck, D et al. 2017]. Hauptquellen für Vitamin K2 sind fermentierte Lebensmittel wie Käse, Eier und Fleisch [Elder, S.J. et al. 2006; Melse-Boonstra, A. 2020]. Vitamin K1 wird nur zu 5–10% absorbiert, während Vitamin K2 aus Milchprodukten fast vollständig absorbiert werden. Der Grund liegt darin, dass Vitamin K1 fest an die Chloroplasten der Pflanzen gebunden ist und es häufig mit Phytochemikalien (z.B. Saponine, Tannine, Fasern, Phytaten aus Hülsenfrüchten) verdaut werden muss, um für den Menschen bioverfügbar zu werden. Vitamin K1 aus Kohl und Brokkoli ist besser bioverfügbar als Vitamin K1 aus Spinat [Booth, S.L. et al. 2012; Margier, M. et al. 2019].

Sowohl Vitamin K1 als auch K2 können als Cofaktoren im Carboxylierungsprozess von Vitamin-K-abhängigen Proteinen (VKDPs) fungieren (Abb. 1). Vitamin K1 und Vitamin K2 gelten als Kofaktoren für das Enzym γ -Glutamylcarboxylase (GGCX), das Glutaminsäure (Glu) in γ -Carboxyglutaminsäure (Gla) umwandelt. Die Biosynthese VK-abhängiger Proteine (VKDPs) benötigen eine Carboxylierung, um biologisch aktiv zu werden [Halder, M. et al 2019; Wei, F.-F. et al. 2019]. Dieser Prozess wird durch die Oxidation von Vitamin-K-Hydrochinon (KH₂) zu Vitamin-K-Epoxid (KO) im Vitamin-K-Zyklus angetrieben. Die Vitamin-K-Oxidoreduktase (VKOR) wandelt KO in Vitamin K und zurück in KH₂ um, wodurch ein Kreislauf von Vitamin K entsteht [Willems B.A. et al, 2014; van Gorp et al., 2015]. Folglich hemmen Vitamin K Antagonisten die VKOR und damit das Recycling von Vitamin K, was zu einem medikamenteninduzierten Vitamin-K-Mangel führt [Stafford D.W. 2005]. VKDPs können in hepatische und extrahepatische unterteilt werden (Tab. 1). Zu den hepatischen VKDPs gehören die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie das gerinnungshemmende Protein C, Protein S und Protein Z, die alle an der Regulierung der Blutgerinnung beteiligt sind. Zu den extrahepatischen VKDPs gehören Matrix-Gla-Protein (MGP), Osteocalcin und Gla-reiches Protein (GRP) [Willems, B.A.G. et al. 2014]. Diese VKDPs sind in erster Linie an der Aufrechterhaltung der Knochenhomöostase beteiligt und hemmen die ektopische Verkalkung [Hauschka, P.V.; 1975]. MGP wird hauptsächlich in vaskulären glatten Muskelzellen und Chondrozyten exprimiert. Es ist bekannt, dass dieses

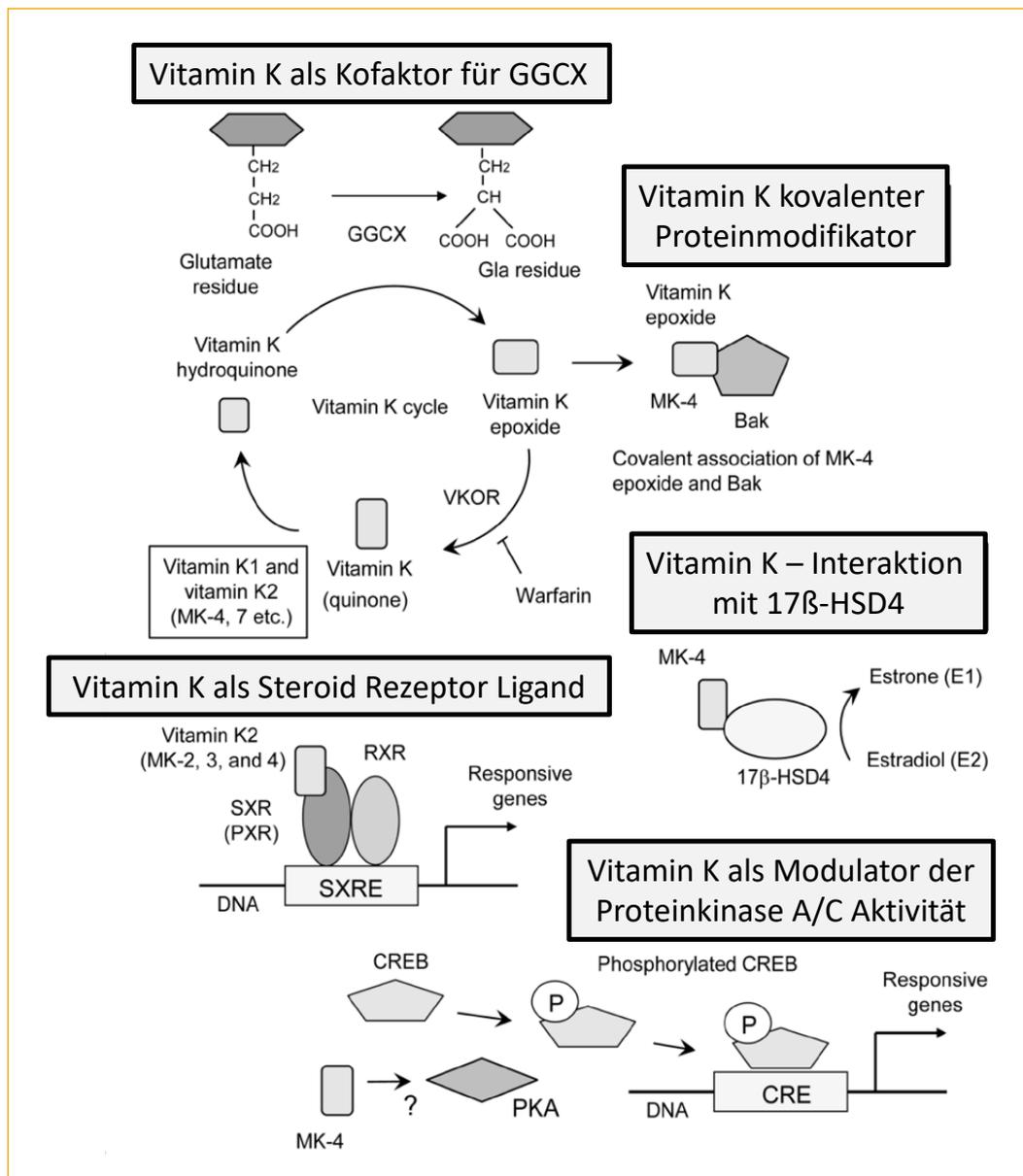


Abb. 1

Protein die Mineralisierung der extrazellulären Matrix von Gefäßläsionen hemmt und am vaskulären Remodeling beteiligt ist [Luo, G. et al. 1997; Murshed, M. et al. 2004; Schurgers, L.J. et al. 2005 40–42]. Osteocalcin kann als ein gewebespezifisches Protein definiert werden und ist an der Regulierung der Mineralablagerung beteiligt [Willems, B.A.G. et al. 2014; Neve, A. et al. 2010]. GRP kommt in verkalktem Knorpel und in der Gefäßwand vor, wo es die Kristallbildung/Reifung und die Verkalkung der glatten Gefäßmuskelzellen direkt bindet und hemmt [Viegas, C.S. et al. 2015; Willems, B.A., 2018]. In den letzten Jahren hat sich mehr und mehr gezeigt, dass Vitamin K auch antioxidative Eigenschaften aufweist. Diese sind 10- bis 100-mal höher als die anderer bekannter Radikalfänger, wie z.B. Alpha-Tocopherol und Ubichinon [Mukai, K. et al. 1993]. Auch hemmt Vitamin-K-Zellen vor der Lipidoxidation [Vervoort, L.M.; 1997]. Sowohl Vita-

min K1 als auch K2 verhindern oxidativen Stress in neuronalen Zellen und primären Oligodendrozyten durch Hemmung der 12-Lipoxygenase [Wang, H. et al. 2004; Li, J. et al. 2009; 49,50]. Ein paralogenes Enzym von VKORC1, genannt VKORC1-like1 (VKORC1L1), wird in vielen Geweben exprimiert. Es hat sich gezeigt, dass VKORC1L1 die Vitamin-K-abhängige intrazelluläre antioxidative Funktion in der menschlichen Zellmembran vermittelt [Westhofen, P. et al. 2011]. Zusätzlich zu den antioxidativen Eigenschaften wurde berichtet, dass Vitamin K die ATP-Erzeugung fördert und mitochondriale Funktionsstörungen behebt [Vos, M. et al; 2012]. Somit weisen extrahepatische VKDPs pleiotrope Funktionen auf: Osteocalcin (OC) reguliert die Knochenbildung und -mineralisierung, das Matrix-Gla-Protein (MGP) ist ein wirksamer Inhibitor der Gefäßverkalkung, Nephrocalcin ist an den Nierenfunktionen beteiligt und das

	Bezeichnung	Funktion
hepatisch	Faktor II	Blutgerinnung
	Faktor VII	Blutgerinnung
	Faktor IX	Blutgerinnung
	Faktor X	Blutgerinnung
	Protein C	Ant-Koagulans, anti-inflammatorisch, anti-apoptotisch
	Protein S	Ko-Faktor für Protein C
	Protein Z	Anti-thrombotisch
extrahepatisch	Osteocalcin (OC)	Hemmt: Knochenformation, fördert Knochenmineralisierung, stabilisiert Knochenmatrix Glukosemetabolismus
	Matrix-Gla Protein (MGP)	Hemmt Gewebeverkalkung, moduliert Angiogenese und Tumorstadium
	Growth-arrest specific Protein 6 (GaS 6)	Signaltransduktion, Proliferation, Migration, Adhäsion, Differenzierung, Apoptose, anti-entzündlich, Plättchenaktivierung, Thrombusstabilisierung
	Gla-reiches Protein (GRP)	Hemmung: Gewebekalzifizierung, Kristallisierungsvorgängen und Wachstum derselbigen im Blut. , anti-entzündlich
	Periostin 1-4	Regulation der Zell-Matrix Interaktion, Adhäsion, Proliferation und Differenzierungsprozessen, Wundheilung, Angiogenese
	Prolin reiches Gla Protein 1/2 (PRGP1/2)	Signaltransduktion
	Transmembranöses Gla-Protein 3/4 (TGM3/4)	Signaltransduktion
Endoplasmatisches Retikulum	GGCG	γ -Carboxylierung von VKDPs

Tab. 1

wachstumsstoppespezifische Protein 6 (Gas6) an der Entwicklung und Differenzierung des Nervensystems [Gröber, U. et al 2015; Bender K 2003]. Die antioxidativen Eigenschaften von VK beruhen auf einer Schutzwirkung gegen oxidative Zellschäden und Zelltod. Sie neutralisieren direkt reaktive Sauerstoffspezies (ROS), begrenzen die intrazelluläre Akkumulation freier Radikale und hemmen die Aktivierung der 12-Lipoxygenase [Simes, D. 2020; Li, J. et al 2003; Sinbad, O.O. et al. 2019]. In diesem Zusammenhang scheint auch wesentlich, dass VK die Aktivierung des Nuklearfaktors Kappa B (NF- κ B) hemmt und so in signifikantem und umgekehrtem Zusammenhang mit einzelnen Entzündungs-Biomarkern und Entzündungsprozessen steht [Fusaro, M. et al. 2017].

Die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin K ist nicht klar definiert und schwankt von Land zu Land. Die Empfehlungen aus Amerika (90 bzw. 120 μ g für Frauen und Männer) sowie die Richtlinien im Vereinigten Königreich (1 μ g/kg Körpergewicht/Tag) reichen jedoch nicht aus, um eine vollständige Carboxylierung aller VKDPs zu bewirken. Nur MK-7, das eine höhere Bioverfügbarkeit und eine längere Halbwertszeit auf-

weist, hat sich bei den derzeit empfohlenen Mengen als förderlich für die γ -Carboxylierung extrahepatischer VKDPs erwiesen [Akbulut, A. et al. 2020]. Auf Grund der pleiotropen Effekte von Vitamin K legen neue Daten nahe, dass höhere Zufuhrsempfehlungen für den VK-Konsum formuliert werden sollten [Vermeer, C. 2012]. Da sowohl die Bioverfügbarkeit von VK aus der Nahrung als auch die körpereigene VK-Produktion gering sind, sollte eine Supplementierung von VK bei einer Reihe von chronischen Erkrankungen, insbesondere bei älteren Menschen, in Betracht gezogen werden [Schwalfenberg, G.K. 2017]. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation (FAO) liegt die Dosierung bei 65 μ g/Tag für Männer und 55 μ g/Tag für Frauen auf der Grundlage von 1 μ g/Tag/kg Vitamin K. Die Kommission der Europäischen Gemeinschaften legt eine RDI für Vitamin K von 75 μ g/Tag fest [National research concil 2000; Beulens, J.W.J. 2013; WHO 2004; EU 2016]. Im Falle von Vitamin K1 impliziert die NAM, dass die durchschnittliche Zufuhr derzeit bereits höher als ausreichend ist (über 100%) [WHO 2004]. Daher kann die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin K1 durch die westliche Ernährung problemlos erreicht werden,

da bisher bei gesunden Erwachsenen kein Mangel an Vitamin K1 festgestellt wurde [NRC 2000]. Die Aufnahme von Vitamin K2 über die Nahrung entspricht jedoch nur 25% bzw. 5% der gesamten Vitamin-K-Aufnahme [Beulens, J.W.J. 2013]. Daher könnte die Verabreichung von K2 über Nahrungsergänzungsmittel in hoher Dosierung ratsam sein, um die erforderliche tägliche Zufuhr zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands zu decken [NRC 2000].

Als fettlösliches Vitamin wird VK im Dünndarm in Gegenwart von Nahrungsfett, vor allem über das Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) Protein, ein Cholesterin- und Phytosterol-Transporter, der in Enterozyten und Hepatozyten vorkommt, aufgenommen und nach der Resorption an die Leber und andere Gewebe abgegeben [Louka, M. et al 2017; Kim, Y. et al, 2017] (Abb. 2). Mehrere wissenschaftliche Arbeiten belegen die positive Wirkung von VK bei verschiedenen chronischen Krankheiten, aber Empfehlungen für eine Supplementierung sind schwer zu formulieren. Eine Reihe prä-

klinischer und klinischer Studien bestätigte jedoch die Sicherheit des VK-Konsums. Mehrere Dosen, die um ein Vielfaches über der geschätzten Nahrungsaufnahme für MK-7 liegen, zeigten bei Versuchstieren keine Toxizität [Ravishankar, B.; 2015]. In klinischen Studien wurden sehr hohe Dosen von MK-4 bei der Behandlung von Osteoporose eingesetzt, ohne dass es zu Nebenwirkungen kam [Huang, Z.; 2015].

Die Wirkung von Vitamin K bei Entzündungsprozessen

Unabhängig von seiner GGcX-Cofaktor-Aktivität, wie oben bereits angeführt, wirkt Vitamin K als entzündungshemmendes und antioxidatives Vitamin. Mehrere In-vitro- und Tierstudien haben gezeigt, dass Vitamin K die Aktivierung des Nuklearfaktors Kappa B (NF κ B) verringert und die α / β -Phosphorylierung der I κ B-Kinase (IKB) hemmt, was zu einem Rückgang der Produktion pro-inflammatorischer Zytokine führt [Ohsaki, Y. et al. 2006; Ohsaki, Y. et al. 2010; Fujii, S. et al. 2015].

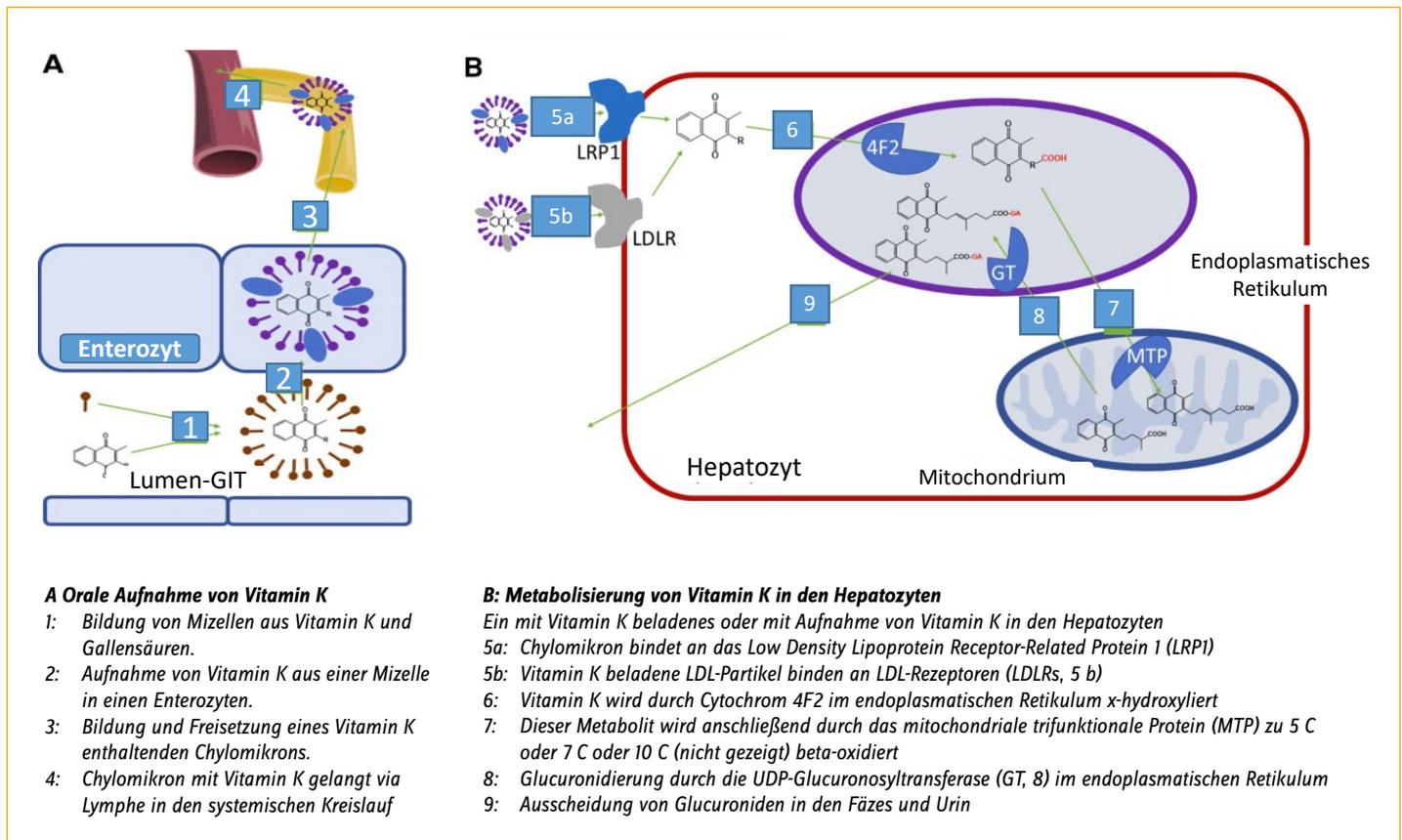


Abb. 2 Vitamin K wird traditionell mit der Blutgerinnung in Verbindung gebracht. Diese Verbindung ist zwar richtig, aber Vitamin K hat viele andere Funktionen in der menschlichen Physiologie. Vitamin K ist notwendig für die posttranslationale Modifikation von 18 oder 19 Proteinen, von denen 11 oder 12 nicht mit der Blutgerinnung zusammenhängen. Insbesondere seine Beteiligung an der Bindegewebs-Bindegewebsverkalkung hat intensive Forschungen ausgelöst, obwohl die Daten noch nicht schlüssig sind. Vitamin K ist nicht eine einzelne Verbindung. In der Tat sind die Vielfalt und die unterschiedlichen biologischen Eigenschaften der verschiedenen Formen von Vitamin K können möglicherweise erklären, warum es der Forschung bis heute nicht gelungen ist die Rolle von Vitamin K im menschlichen Körper eindeutig zu erklären. Offensichtlich sind zusätzliche (und insbesondere prospektive klinische Studien erforderlich, um die nicht gerinnungsbedingten Wirkungen beim Menschen zu klären. Wie dem auch sei, ist die Supplementierung mit natürlichen Formen von Vitamin K weitgehend sicher und ist daher unter bestimmten Bedingungen akzeptabel, wie zum Beispiel bei postmenopausaler Osteoporose. Übersetzt mit www.DeepL.com/Translator (kostenlose Version)

Die anti-inflammatorische Wirkung wird wahrscheinlich durch den Naphthochinonring von Vitamin K vermittelt. Somit ist es nicht überraschend, dass sowohl Vitamin K1, als auch K2 (MK-3, MK-4 und MK-7), im Mausmodell eine durch Lipopolysaccharid (LPS) induzierte Entzündung unterdrücken. Atherosklerose (vascular calcification/VC), ein Kennzeichen der Seneszenz und ein starker Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse, ist ein weiterer chronischer Entzündungszustand, der durch die Bildung pro-inflammatorischer Zytokine ausgelöst und durch den NF- κ B-Signalweg vermittelt wird. Vitamin K kann entzündungshemmende Wirkungen entfalten und durch Antagonisierung der NF- κ B-Signalübertragung eine kardiovaskuläre Erkrankung verhindern [Mukai, K. et al 1992]. Es gibt immer mehr Belege dafür, dass neben NF- κ B auch die Signaltransduktion via Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (Nrf2) eine wichtige Rolle bei der Blockierung der ROS-Bildung, der DNA-Schäden und der Entzündung bei der Wirkung von Vitamin K spielen könnten [84]. Die reduzierte Form von Vitamin K, Vitamin KH₂, schützt darüber hinaus Phospholipidmembranen durch direkte Aufnahme von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) vor Peroxidation [Mukai, K. et al 1992, Vervoort, L.M.T et al. 1997]. Ein wichtiger Akteur bei dieser antioxidativen Aktivität ist das paraloge Enzym des Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplexes Untereinheit 1 (VKORC1) – die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase-Komplex-Untereinheit 1 (VKORC1)-like 1 (VKORC1L1). Diese ist für die intrazelluläre Erhöhung von Vitamin KH₂ und die Begrenzung der Menge an intrazellulären ROS verantwortlich [Westhofen, P. et al. 2011]. In kultivierten Neuronen und Oligodendrozyten wurde gezeigt, dass Vitamin K den durch oxidativen Stress verursachten Zelltod verhindert, indem es die Aktivierung der 12-Lipoxygenase (12-LOX) hemmt. Sowohl Vitamin K1 als auch K2 haben nachweislich antioxidative Eigenschaften [Li, J. et al. 2003; Li, J. et al. 2009]. Kürzlich wurde in einer Studie zur Bewertung der Wirkung von Vitamin K auf den Redox-Stoffwechsel menschlicher Osteoblasten, die in Gegenwart von Biomaterialien auf Hydroxylapatit-Basis kultiviert wurden, gezeigt, dass Vitamin K ein Redox-Ungleichgewicht verhindert, indem es die ROS-Werte senkt. Die stärkste Wirkung wurde mit MK-7 erzielt [Ambrozewicz, E. et al. 2019].

Bei der Translation dieser in vitro Ergebnisse in die klinische Praxis finden sich mehrere Hinweise auf eine Wirkung auch beim Menschen in vivo.

Das Altern und verschiedene pathologische Zustände wie Fettleibigkeit, Diabetes oder chronische Nierenerkrankungen (CKD) verursachen degenerative Veränderungen der Gefäßwände, einschließlich Entzündungen und Gefäßverkalkung, was zu einer Versteifung der Arterien und einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führt [Mozos, I. et al 2017]. Es gibt zahlreiche Belege dafür, dass ein Vitamin-K-Mangel

erheblich an diesem Verkalkungsprozess zusammenhängt [Jaminon, A.M.G. et al. 2020; Shioi, A. et al. 2020; Dai, L. et al. 2020]. Es wird vermutet, dass Vitamin K durch die Aktivierung von VKDPs, wie z. B. MGP, eine Gefäßverkalkung hemmen und vor kardiovaskulären Erkrankungen schützen kann. Um seine Funktion erfüllen zu können, muss MGP, dass in inaktiver Form sezerniert wird, aktiviert (carboxyliert) werden. Dies geschieht in Gegenwart von Vitamin K. Nach der Aktivierung bindet MGP Kalzium mit hoher Affinität und hemmt so den Prozess einer Gefäßverkalkung [Jaminon, A.M.G. et al. 2020].

Bei chronische Nierenerkrankungen (CKD) ist eine Arteriosklerose bereits in frühen Stadien weit verbreitet [Simes, D.C. et al. 2019]. Abgesehen von der sorgfältigen Beachtung des Kalzium- und Phosphathaushalts gibt es keine spezielle Therapie, die eine Rückbildung oder Verhinderung des Fortschreitens ermöglicht [Cazzolino, M. et al. 2019]. Es gibt immer mehr Belege dafür, dass die Gefäßverkalkung ein aktiver Prozess ist, an dem Promotoren und Inhibitoren der Verkalkung beteiligt sind. Das aktive MGP, dass in hohem Maße vom Vitamin-K-Spiegel abhängt, wird als starker Inhibitor der Schädigung der elastischen Gefäßfasern und der Gefäßverkalkung angesehen [Dofferhoff, A.S.M. et al. 2020] und ist auch der einzige Faktor, der den Prozess tatsächlich umkehren kann [Roumeliotis, S. et al. 2020]. Die inaktive, uncarboxylierte Form dieses Proteins spiegelt den Vitamin-K-Status wider und wurde mit VK und CV-Ereignissen in Verbindung gebracht. Es gibt immer mehr wissenschaftliche Daten die zeigen, dass Vitamin-K-abhängiges MGP die altersbedingte Abnutzung der Arterien, die Gefäßverkalkung und die Entwicklung von CVD ausgleichen könnte [Shea, M.K. et al. 2019]. Bisher wurden in einer Reihe von Experimenten und Beobachtungsstudien die Auswirkungen einer VK-Supplementierung und der Nahrungsaufnahme auf die Gefäßverkalkung und CVD untersucht.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass ein höherer Verzehr von Vitamin K2 die Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und koronarer Herzkrankheit (KHK) signifikant reduziert [Geleijnse, J.M. et al. 2004; Gast, G.C.M. et al. 2009]. In diesen Studien wurde kein Zusammenhang zwischen der Aufnahme von VK1 und KHK festgestellt, obwohl für Störfaktoren adjustiert wurde. Nach der Beobachtung von 2.987 Teilnehmern während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 11 Jahren war nur die Aufnahme von MKs, nicht aber von VK1, signifikant mit einem geringeren KHK-Risiko verbunden [Haugsgjerd, T.R. et al. 2020 117]. Es wurde wissenschaftlich nachgewiesen, dass Vitamin K1 hauptsächlich VK-abhängige Faktoren in der Leber carboxyliert, während Vitamin K2 für die Carboxylierung von VKDPs in den extrahepatischen Geweben verantwortlich ist [Caluwé, R. et al. 2020 118]. Höhere Vitamin K1-Dosen, nämlich 2 mg/d, scheinen auch in extrahepatischen

Gewebe zu wirken und das Fortschreiten von VC verzögern zu können [Brandenburg, V. et al. 2017 110]. Darüber hinaus wurde ein niedriger Vitamin K1-Plasmastatus mit einem höheren Gesamtmortalitätsrisiko [Shea, M.K. et al. 2020 115] und mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei älteren Patienten, die wegen Bluthochdruck behandelt werden, in Verbindung gebracht [Shea, M.K. et al. 2017 111].

Ein funktioneller Vitamin-K-Mangel steht in starkem Zusammenhang mit einem Anstieg der Werte des nicht-carboxylierten VK-abhängigen Proteins und des extrahepatischen dephosphorylierten-uncarboxylierten Matrix-Gla-Proteins (dp-ucMGP) [Van Den Heuvel, E.G.H.M. et al. 2014 99]. Die Vitamin-K-Aufnahme verlangsamte bei asymptomatischen älteren Männern und Frauen das Fortschreiten einer bereits bestehenden Koronararterienverkalkung (CAC), einem bekannten unabhängigen Prädiktor für das CVD-Risiko [Shea, M.K. et al. 2009 92]. Darüber hinaus wurde ein angemessener Verzehr von VK-reichen Lebensmitteln sowohl als präventive Maßnahme als auch als prospektive adjuvante Therapie gegen Atherosklerose und Schlaganfall vorgeschlagen [Wessinger, C. et al. 2020116]. Wissenschaftliche Erkenntnisse haben gezeigt, dass Vitamin K die dp-ucMGP-Spiegel modulieren kann und dass die dp-ucMGP-Spiegel im Plasma nach der Einnahme von Vitamin K dosisabhängig abnehmen [Heidenreich, S. et al. 2012; Caluwé, R. et al. 2014 97,100]. Die zirkulierenden dp-ucMGP-Plasmaspiegel stiegen bei vielen Krankheiten progressiv an und standen in direktem Zusammenhang mit dem Schweregrad der VK, der Herzfunktion und der Langzeitmortalität [Schurgers, L.J. et al. 2010; Ueland, T. et al. 2010; Schlieper, G. et al. 2011; Ueland, T. et al. 2011 93, 94, 95, 96]. Auch in einer Studie mit 2.318 Probanden erhöhte ein erhöhter dp-ucMGP-Wert das Risiko für eine kardiovaskuläre ($p = 0,027$) und eine Gesamtmortalität ($p \leq 0,008$) [Liu, Y.-P. et al. 2015 119]. In ähnlicher Weise sind bei Diabetespatienten mit hohem CV-Risiko erhöhte dp-ucMGP-Werte und niedrigere ucMGP-Gesamtwerte (t-ucMGP) unabhängig voneinander mit dem Schweregrad der peripheren Arterienverkalkung assoziiert [Liabeuf, S. et al. 2014 101]. Jüngste Daten deuten darauf hin, dass der dp-ucMGP-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität verbunden sein könnte. Eine Metaanalyse, die 11 Studien und 33.289 Patienten umfasste, ergab, dass hohe zirkulierende dp-ucMGP-Werte mit einem erhöhten Risiko für die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität verbunden waren [Zhang, S. et al. 2019 122]. In einer weiteren großen Metaanalyse, die 21 Artikel und 222.592 Probanden umfasste, konnten diese Daten bestätigt werden. In dieser Studie wurde auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verzehr von VK1 und MK mit dem Gesamtrisiko für KHK festgestellt (HR = 0,92 bzw. 0,70), aber es wurde keine Korrelation zwi-

schen dem Verzehr von VK und der Gesamtmortalität oder der Sterblichkeit aufgrund von KHK festgestellt [Chen, H. et al. 2019 123]. Diabetische CKD-Patienten mit dp-ucMGP-Plasmaspiegeln oberhalb des Medians (≥ 656 pM) hatten ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität im Vergleich zur Gruppe mit niedrigem dp-ucMGP [114]. Hohe dp-ucMGP-Werte waren signifikant mit höheren Triglycerid- ($p = 0,03$) und C-reaktiven Protein-Werten ($p = 0,03$), der kardiovaskulären Mortalität ($p = 0,037$), der Gesamtmortalität ($p = 0,02$) und dem Fortschreiten von CKD ($p = 0,024$) verbunden [Roumeliotis, S. et al. 2020 114]. Eine prospektive Studie, in der 4.275 Personen (53 ± 12 Jahre alt, 46,0% männlich) über einen Zeitraum von 10 Jahren untersucht wurden, kam ebenfalls zu dem Schluss, dass dp-ucMGP im Plasma mit der Gesamtmortalität (Hazard Ratio (HR) = 1,14; 95% CI: 1,10–1,17, $p \leq 0,001$) und der CV-Mortalität (HR = 1,17; 95% CI: 1,11–1,23, $p \leq 0,001$) assoziiert war [Riphagen, I.J. et al. 2017 121]. Bei Diabetikern mit stabiler KHK war eine kombinierte Supplementation mit MK-7, VitD und Ca mit einer signifikanten Verringerung der Höchstwerte der Intima-Media-Dicke der linken Karotis (ein Parameter, der positiv mit Diabetes, Blutdruck, Lipidprofilen und entzündlichen Zytokinen zusammenhängt), des C-reaktiven Proteins (CRP) und des Malondialdehyds (MDA) sowie mit einem signifikanten Anstieg der Werte des High-Density-Lipoproteins (HDL)-Cholesterins verbunden [Asemi, Z. et al. 2016 105]. Bei CKD- und Hämodialyse-Patienten kann es häufig zu einem vaskulären VK-Mangel kommen, da die VK-Zufuhr deutlich zu niedrig ist, was zu einem erhöhten Risiko für VK und Knochenbrüche führt [Fusaro, M. et al. 2017 120]. Nach drei Jahren täglicher Einnahme von 180 μg MK-7 sank der dp-ucMGP-Spiegel im Vergleich zu Placebo um 50% [Knapen, M.H.J. et al. 2015 103]. Auch nach einem kürzeren Zeitraum von 12 Wochen sank das ucMGP in den MK-7-Supplementierungsgruppen im Vergleich zu Placebo signifikant [Dalmeijer, G.W. et al. 2012 98]. Andere Interventionen mit unterschiedlichen Mengen an MK-7 (100 $\mu\text{g}/\text{d}$ und 360 $\mu\text{g}/\text{d}$) hatten signifikante Auswirkungen auf das dp-ucMGP [Fulton, R.L. et al. 2016; Aoun, M. et al. 2017]

Adipositas und Typ-2-Diabetes (T2D) sind Stoffwechselstörungen, die die Weltbevölkerung betreffen und schwerwiegende gesundheitliche und wirtschaftliche Folgen haben. Fettleibigkeit und Übergewicht sind ein Risikofaktor für einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen. Die Daten zeigen, dass eine Vitamin K-Supplementierung das Gesamtüberleben und die Insulinresistenz reduziert und die Progression der metabolischen Risikobiomarker für T2D verringert. Es bestand ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der zirkulierenden Vitamin K- und der abhän-

gigen Osteocalcin (OC)-Konzentration, Fettleibigkeit und dem T2D-Risiko [Al-Suhaimi, E. et al. 2020 124]. Wissenschaftliche Erkenntnisse deuten darauf hin, dass OC, ein von den Osteoblasten stammendes Hormon, über mehrere Mechanismen am Glukose- und Energiestoffwechsel beteiligt ist. Es reguliert die Sekretion und die Insulinsensitivität durch Erhöhung der β -Zellfunktion und steigert die Adiponektin-Expression in Adipozyten. Stoffwechselstörungen, einschließlich Fettleibigkeit oder Diabetes, können die Synthese und Wirkung von OC beeinträchtigen, was zu einer Störung der Knochen-Energie-Stoffwechselachse führt [Lacombé, J. et al. 2020 125]. Der Zusammenhang zwischen OC und Energiestoffwechsel wurde in einer Querschnittsstudie untersucht, an der 146 postmenopausale Frauen mit und ohne T2D teilnahmen. Diabetikerinnen wiesen niedrigere tOC-Serumspiegel auf ($p < 0,05$). Es gab signifikante negative Korrelationen zwischen der OC-Konzentration und dem glykosylierten Hämoglobin (HbA1c), den Serumtriglyceriden und dem Body-Mass-Index (p für alle $< 0,05$), unabhängig vom Vorliegen einer T2D [Dumitru, N. et al. 2019 139]. In ähnlicher Weise wurde in einer Studie, die an postmenopausalen Frauen ohne Osteoporose durchgeführt wurde, festgestellt, dass die OC bei Frauen mit metabolischem Syndrom (metS) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger war ($p < 0,001$). In dieser Studie wurde eine signifikante positive Korrelation ($p = 0,008$) zwischen Vitamin D und OC festgestellt [Guney, G. et al. 2019 140]. Die Supplementierung von Vitamin D zeigte günstige Auswirkungen auf die Messungen des metabolischen Profils und der depressiven Symptome bei T2D-Patienten [Bigman, G. 2020 144]. In einer 12-wöchigen Studie mit T2D-Patienten führte die tägliche Einnahme von 200 μg MK-7 zu einer signifikanten Senkung des Nüchternblutzuckers ($p = 0,02$) und des HbA1c ($p = 0,01$) im Vergleich zur Placebogruppe. Obwohl die MK-7-Supplementierung die glykämischen Indizes verbesserte, änderte sich das Lipidprofil weder innerhalb noch zwischen den Gruppen signifikant [Karamzad, N. et al. 2020 149]. Die gleichen Parameter wurden in einer anderen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) mit einer höheren Zufuhr von MK-7, 180 μg zweimal täglich, untersucht. Nach 12 Wochen wiesen die T2D-Patienten in der MK-7-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant niedrigere Nüchtern-Plasmaglukose- und HbA1c-Werte auf, während bei den Lipidprofilen wiederum keine signifikanten Veränderungen festgestellt wurden. Nüchterninsulin und HOMA-IR sanken in der MK-7-Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert signifikant, was auf eine Abnahme der Insulinresistenz hindeutet [Sakak, F. et al. 2020 143].

Knapen et al. untersuchten die Fettmasse und die Körperzusammensetzung bei postmenopausalen Frauen. Die Gruppe, die 180 μg MK-7 pro Tag erhielt, wies höhere Werte von zirkulierendem cOC auf. Bei den Probandinnen mit einem überdurchschnittlichen cOC-Spiegel wurde ein signifikanter Anstieg des Adiponektinspiegels und eine Abnahme der Bauchfettmasse und der Fläche des viszeralen Fettgewebes im Vergleich zur Placebogruppe und den Probandinnen mit niedrigem cOC-Spiegel beobachtet. Die Einnahme von MK-7 könnte also das Körpergewicht oder das Bauch- und Viszerafett bei Probanden reduzieren, die einen starken Anstieg des cOC aufweisen [Knapen, M.H.J. et al. 2018 138].

Eine Studie, in der die Wirkung von VitD3- und VK2-Präparaten allein oder in Kombination auf den OC-Spiegel und Stoffwechselparameter untersucht wurde, wurde an 40 Diabetikern durchgeführt. Bei Diabetikern kommt es zu einer Demineralisierung der Knochen und zu Veränderungen der OC-Werte. In der Gruppe vitD3 plus VK2 wurde ein signifikanter Rückgang der Glykämie ($p = 0,002$), des Prozentsatzes der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse ($p = 0,004$) und des uOC/cOC-Index ($p = 0,023$) festgestellt. In der VK2-Gruppe wurde wiederum ein signifikanter Rückgang der Glykämie ($p = 0,002$), des Prozentsatzes der β -Zellen der Bauchspeicheldrüse ($p = 0,002$) und des HOMA-IR ($p = 0,041$) sowie ein statistisch signifikanter Anstieg der cOC-Konzentrationen beobachtet. Der Anstieg der cOC-Konzentration könnte durch die Wirkung von Vitamin K2 als Cofaktor von Carboxylasen während der Aktivierung von OC erklärt werden [Aguayo-Ruiz, J.I. et al. 2020 141].

Der Verzehr von Vitamin K wurde mit einem erhöhten cOC in Verbindung gebracht, zusätzlich zu einer Verbesserung des glykämischen Status, der Dyslipidämie, des Seruminsulins, des OS und der Entzündung bei T2D [152]. Mögliche Mechanismen dieser Wirkungen könnten eine verringerte hepatozytäre Glukoneogenese und Lipogenese, eine verringerte Produktion entzündlicher Zytokine und höhere Adiponektinspiegel, eine Inaktivierung des NF- κ B-Signalwegs oder eine erhöhte Genexpression der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) und von Sirtuin-1 (SIRT-1) sein, wichtige Signalmoleküle bei der Regulierung der Glukosehämostase, des Fettstoffwechsels und der Insulinsensitivität [Karamzad, N. et al. 2020; Dithingia, A. et al. 2018 152, 153].

Ausgehend von der aktuellen Literatur können gesündere Ernährungsgewohnheiten und ein gesünderer Lebensstil, wie der Verzehr von grünem Blattgemüse und fermentierten Lebensmitteln, die wichtige Quellen für VK sind, unabhängig voneinander zur Verringerung des Risikos von Stoffwechselstörungen beitragen.

Korrelation zwischen Vitamin K und Lungenerkrankungen, einschließlich COVID-19

Die häufigste chronische Atemwegserkrankung ist die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit chronischer Bronchitis und Emphysem. In einer Querschnittsstudie wurde der Zusammenhang zwischen dem Verzehr von dunkelgrünem Gemüse und dem Emphysemstatus bei Erwachsenen in den USA untersucht. Der Verzehr der empfohlenen Mengen an VK war mit einem Rückgang der Emphysemwahrscheinlichkeit um 39% verbunden. Es zeigte sich, dass VK den emphysematischen Prozess verlangsamen kann und zusammen mit Vitamin A wichtig für die Lungengesundheit ist [Shen, T. et al. 2020].

VK kann intrahepatische und extrahepatische gerinnungsfördernde oder gerinnungshemmende Faktoren aktivieren, wie z. B. Protein S. Dieses Protein, ein VK-abhängiges Plasmaglykoprotein, spielt eine Rolle bei der Gerinnungshemmung, bei der es als Kofaktor für Protein C fungiert [ten Kate, M. et al. 2008]. Darüber hinaus kann Protein S die Produktion von Entzündungszytokinen verhindern, die mit dem bei akuten Lungenverletzungen beobachteten Zytokinsturm verbunden sind [Zagórska, A. et al. 2014]. Veränderungen des Serumspiegels von Protein S können mit dem Fortschreiten von Fibrose und entzündlichen Erkrankungen in Lunge, Leber oder Herz zusammenhängen [Tutusaus, A. et al. 2020]. Niedrige Protein-S-Spiegel korrelierten in letzter Zeit mit höherer Thrombogenität, klinischem Schweregrad und tödlichem Ausgang bei COVID-19-Patienten, unabhängig von Alter oder sogar entzündlichen Biomarkern [Baicus, C et al. 2021]. Bei COVID-19-Patienten kann die verminderte Aktivierung von MGP und Protein S aufgrund der durch die Lungenentzündung verursachten VK-Depletion zu einer Eskalation der Lungenschädigung und Thrombose führen [Janssen, R. et al. 2019; 231].

Schlussfolgerung

Die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse, die in dieser Übersicht zusammengefasst wurden, deuten darauf hin, dass Vitamin K eine bedeutende Rolle bei der Milderung entzündlicher Prozesse und der Vorbeugung altersbedingter Krankheiten spielt. Insbesondere zeigten die wissenschaftlichen Daten, dass Vitamin K durch die Carboxylierung von OC, einem wichtigen Protein für den Transport und die Einlagerung von Kalzium in den Knochen, eine wesentliche Rolle im Knochenstoffwechsel spielt. MK-4 erwies sich als wirksamerer Antiosteoporosewirkstoff als Vitamin K1, der durch die Hemmung des NF- κ B-Stoffwechsels eine verstärkte pro-osteoblastische und anti-osteoklastogene

Wirkung entfaltet. Vitamin D verbessert die OC-Carboxylierung und kann zusammen mit Vitamin-K und Magnesiumsupplementen eine bessere Strategie zur Verringerung von Knochenbrüchen sein. Darüber hinaus kam die Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass eine Vitamin-K-Supplementierung ein sicherer Ansatz zur Verringerung der Morbidität und Mortalität von CVD sein könnte. Durch die Aktivierung des Matrix-Gla-Proteins verhindert Vitamin K, dass sich Kalzium in den Wänden der Blutgefäße anreichert, was Vitamin K zu einer potenziellen Behandlung für Patienten mit einem Risiko für Vitamin K oder CVD macht. Darüber hinaus kann Vitamin K das Risiko für Stoffwechselstörungen wie T2D durch Verbesserung der Insulinsensitivität und der entzündungshemmenden Wirkung sowie für Fettleibigkeit durch eine lipidsenkende Wirkung verringern. Die neuesten Erkenntnisse über Vitamin K und Lungenerkrankungen beruhen auf der Tatsache, dass Vitamin K das Protein S aktivieren kann, von dem kürzlich gezeigt wurde, dass es die Bildung von Entzündungszytokinen und Zytokinstürmen verhindert, die in COVID-19-Fällen festgestellt wurden. Niedrige Protein-S-Spiegel, die auf eine durch Lungenentzündung verursachte VITAMIN K-Depletion zurückzuführen sind, korrelierten mit einer höheren Thrombogenität und einem möglicherweise tödlichen Ausgang bei COVID-19-Patienten.

Eine gesunde Ernährung ist während des gesamten Alterungsprozesses wichtig, um das Wohlbefinden zu erhalten und zu fördern. Für die Bevölkerung besteht das Risiko einer suboptimalen Nährstoffzufuhr, einschließlich Vitamin K. Eine Vitamin K-reiche Ernährung oder die Einnahme von Vitamin K-Ergänzungspräparaten könnte daher altersbedingten Krankheiten vorbeugen und/oder die Wirksamkeit von medizinischen Behandlungen unterstützen. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um die genaue empfohlene Zufuhr von Vitamin K, einschließlich Vitamin K1, MK-4 und MK-7, aufgrund ihrer unterschiedlichen Bioverfügbarkeit und biologischen Aktivitäten zu bestimmen. Dieser Übersicht zufolge sind höhere Werte für die Vitamin-K-Zufuhr erforderlich, insbesondere bei älteren Menschen und Menschen mit Begleiterkrankungen, bei denen ein Vitamin-K-Mangel sehr wahrscheinlich ist.

Dr. med. Matthias Kraft
Tischbergerstraße 5+8
76887 Bad Bergzabern | Deutschland
www.biomed-klinik.de

Literatur

- Dam, H. The antihemorrhagic vitamin of the chick: Occurrence and chemical nature. *Nature* 1935, 135, 652–653.
- Doisy, E.A.; Binkley, S.B.; Thayer, S.A.; McKee, R.W. VITAMIN K. *Science* 1940, 91, 58–62.
- Nelsestuen, G.L.; Zytkovicz, T.H.; Howard, J.B. The mode of action of vitamin K. Identification of gamma-carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. *J. Biol. Chem.* 1974, 249, 6347–6350.
- Stenflo, J.; Fernlund, P.; Egan, W.; Roepstorff, P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1974, 71, 2730–2733.
- Harshman, S.; Shea, M. The Role of Vitamin K in Chronic Aging Diseases: Inflammation, Cardiovascular Disease, and Osteoarthritis. *Curr. Nutr. Rep.* 2016, 5, 90–98.
- Braasch-Turi, M.; Crans, D.C. Synthesis of Naphthoquinone Derivatives: Menaquinones, Lipoquinones and Other Vitamin K Derivatives. *Molecules* 2020, 25, 4477.
- Schurgers, L.; Vermeer, C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis* 2000, 30, 298–307.
- Turck, D.; Bresson, J.-L.; Burlingame, B.; Dean, T.; Fairweather-Tait, S.; Heinonen, M.; Hirsch-Ernst, K.I.; Mangelsdorf, I.; McArdle, H.; Naska, A.; et al. Dietary reference values for vitamin K. *EFSA J.* 2017, 15, e04780.
- Elder, S.J.; Haytowitz, D.B.; Howe, J.; Peterson, J.W.; Booth, S.L. Vitamin K Contents of Meat, Dairy, and Fast Food in the U.S. *Diet. J. Agric. Food Chem.* 2006, 54, 463–467.
- Melse-Boonstra, A. Bioavailability of Micronutrients from Nutrient-Dense Whole Foods: Zooming in on Dairy, Vegetables, and Fruits. *Front. Nutr.* 2020, 7, 101.
- Booth, S.L. Vitamin K: Food composition and dietary intakes. *Food Nutr. Res.* 2012, 56, 5505.
- Margier, M.; Antoine, T.; Siriaco, A.; Nowicki, M.; Halimi, C.; Maillot, M.; Georgé, S.; Reboul, E. The Presence of Pulses within a Meal can Alter Fat-Soluble Vitamin Bioavailability. *Mol. Nutr. Food Res.* 2019, 63, e1801323. 3.
- Halder, M.; Petsophonsakul, P.; Akbulut, A.C.; Pavlic, A.; Bohan, F.; Anderson, E.; Maresz, K.; Kramann, R.; Schurgers, L. Vitamin K: Double Bonds beyond Coagulation Insights into Differences between Vitamin K1 and K2 in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 896.
- Wei, F.-F.; Trenson, S.; Verhamme, P.; Vermeer, C.; Staessen, J.A. Vitamin K-Dependent Matrix Gla Protein as Multifaceted Protector of Vascular and Tissue Integrity. *Hypertension* 2019, 73, 1160–1169.
- Willems, B.A.G.; Vermeer, C.; Reutelingsperger, C.P.M.; Schurgers, L.J. The realm of vitamin K dependent proteins: Shifting from coagulation toward calcification. *Mol. Nutr. Food Res.* 2014, 58, 1620–1635.
- van Gorp, R.; Schurgers, L. New Insights into the Pros and Cons of the Clinical Use of Vitamin K Antagonists (VKAs) Versus Direct Oral Anticoagulants (DOACs). *Nutrients* 2015, 7, 9538–9557.
- Stafford, D.W. The vitamin K cycle. *J. Thromb. Haemost.* 2005, 3, 1873–1878.
- Hauschka, P.V.; Lian, J.B.; Gallop, P.M. Direct identification of the calcium-binding amino acid, gamma-carboxyglutamate, in mineralized tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1975, 72, 3925–3929.
- Luo, G.; Ducy, P.; McKee, M.D.; Pinero, G.J.; Loyer, E.; Behringer, R.R.; Karsenty, G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997, 386, 78–81.
- Murshed, M.; Schinke, T.; McKee, M.D.; Karsenty, G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally, different roles of two gla-containing proteins. *J. Cell Biol.* 2004, 165, 625–630.
- Schurgers, L.J.; Teunissen, K.J.F.; Knapen, M.H.J.; Kwaijtaal, M.; van Diest, R.; Appels, A.; Reutelingsperger, C.P.; Cleutjens, J.P.; Vermeer, C. Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein: Undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2005, 25, 1629–1633.
- Neve, A.; Corrado, A.; Cantatore, F.P. Osteoblast physiology in normal and pathological conditions. *Cell Tissue Res.* 2010, 343, 289–302.
- Viegas, C.S.B.; Rafael, M.S.; Enriquez, J.L.; Teixeira, A.; Vitorino, R.; Luis, I.M.; Costa, R.M.; Santos, S.; Cavaco, S.; Neves, J.; et al. Gla-Rich Protein Acts as a Calcification Inhibitor in the Human Cardiovascular System. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2015, 35, 399–408.
- Willems, B.A.; Furmanik, M.; Caron, M.M.J.; Chatrou, M.L.L.; Kusters, D.H.M.; Welting, T.J.M.; Stock, M.; Rafael, M.S.; Viegas, C.S.B.; Simes, D.C.; et al. Ucma/GRP inhibits phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification via SMAD-dependent BMP signalling. *Sci. Rep.* 2018, 8, 4961.
- Mukai, K.; Morimoto, H.; Kikuchi, S.; Nagaoka, S.-I. Kinetic study of free-radical-scavenging action of biological hydroquinones (reduced forms of ubiquinone, vitamin K and tocopherol quinone) in solution. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)* 1993, 1157, 313–317.
- Vervoort, L.M.; Ronden, J.E.; Thijssen, H.H. The potent antioxidant activity of the vitamin K cycle in microsomal lipid peroxidation. *Biochem. Pharm.* 1997, 54, 871–876.
- Wang, H.; Li, J.; Follett, P.L.; Zhang, Y.; Cotanche, D.A.; Jensen, F.E.; Volpe, J.J.; Rosenberg, P.A. 12-Lipoxygenase plays a key role in cell death caused by glutathione depletion and arachidonic acid in rat oligodendrocytes. *Eur. J. Neurosci.* 2004, 20, 2049–2058.
- Li, J.; Wang, H.; Rosenberg, P.A. Vitamin K prevents oxidative cell death by inhibiting activation of 12-lipoxygenase in developing oligodendrocytes. *J. Neurosci. Res.* 2009, 87, 1997–2005.
- Westhofen, P.; Watzka, M.; Marinova, M.; Hass, M.; Kirfel, G.; Müller, J.; Bevens, C.G.; Müller, J.; Oldenburg, J. Human Vitamin K 2,3-Epoxide Reductase Complex Subunit 1-like 1 (VKORC1L1) Mediates Vitamin K-dependent Intracellular Antioxidant Function. *J. Biol. Chem.* 2011, 286, 15085–15094.

- Vos, M.; Esposito, G.; Edirisinghe, J.N.; Vilain, S.; Haddad, D.M.; Slabbaert, J.R.; van Meensel, S.; Schaap, O.; De Strooper, B.; Meganathan, R.; et al. Vitamin K2 Is a Mitochondrial Electron Carrier That Rescues Pink1 Deficiency. *Science* 2012, 336, 1306–1310
- Gröber, U.; Reichrath, J.; Holick, M.F.; Kisters, K. Vitamin K: An old vitamin in a new perspective. *Dermato Endocrinol.* 2015, 6, e968490.
- Bender, D.; Vitamin, K. *Nutritional Biochemistry of the Vitamins*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2003; pp. 131–147; ISBN 9780521803885.
- Simes, D.; Viegas, C.; Araújo, N.; Marreiros, C. Vitamin K as a Diet Supplement with Impact in Human Health: Current Evidence in Age-Related Diseases. *Nutrients* 2020, 12, 138
- Li, J.; Lin, J.C.; Wang, H.; Peterson, J.W.; Furie, B.C.; Furie, B.; Booth, S.L.; Volpe, J.J.; Rosenberg, P.A. Novel Role of Vitamin K in Preventing Oxidative Injury to Developing Oligodendrocytes and Neurons. *J. Neurosci.* 2003, 23, 5816–5826
- Sinbad, O.O.; Folorunsho, A.A.; Olabisi, O.L.; Ayoola, A.O.; Temitope, J. Vitamins as Antioxidants. *J. Food Sci. Nutr. Res.* 2019, 2, 214–235.
- Fusaro, M.; Gallieni, M.; Rizzo, M.A.; Stucchi, A.; Delanaye, P.; Cavalier, E.; Moysés, R.M.A.; Jorgetti, V.; Iervasi, G.; Giannini, S.; et al. Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017, 55, 789–799.
- Akbulut, A.; Pavlic, A.; Petsophonsakul, P.; Halder, M.; Maresz, K.; Kramann, R.; Schurgers, L. Vitamin K2 Needs an RDI Separate from Vitamin K1. *Nutrients* 2020, 12, 1852
- Vermeer, C. Vitamin K: The effect on health beyond coagulation—An overview. *Food Nutr. Res.* 2012, 56
- Schwalfenberg, G.K. Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. *J. Nutr. Metab.* 2017, 2017, 6254836.
- National Research Council. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*; National Academy Press: Washington, DC, USA, 2000.
- Beulens, J.W.J.; Booth, S.L.; van den Heuvel, E.G.H.M.; Stoecklin, E.; Baka, A.; Vermeer, C. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *Br. J. Nutr.* 2013, 110, 1357–1368
- World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Vitamin K. In Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition, 2nd ed.*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2004; pp. 108–129
- Commission of the European Communities. *Commission Directive 2008/100/EC of 28 October 2008 Amending Council Directive 90/496/EEC on Nutrition Labelling for Food Stuffs as Regards Recommended Daily Allowances, Energy Conversion Factors and Definitions*. Available online: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=14celex%3A32008L0100> (accessed on 26 July 2016)
- Louka, M.; Fawzy, A.; Naiem, A.; Elseknedi, M.; Abdelhalim, A.; Abdelghany, M. Vitamin D and K signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Gene* 2017, 629, 108–116
- Kim, Y.; Keogh, J.; Clifton, P. Benefits of nut consumption on insulin resistance and cardiovascular risk factors: Multiple potential mechanisms of actions. *Nutrients* 2017, 9, 1271.
- Ravishankar, B.; Dound, Y.A.; Mehta, D.S.; Ashok, B.K.; de Souza, A.; Pan, M.-H.; Ho, C.-T.; Badmaev, V.; Vaidya, A.D.B. Safety assessment of menaquinone-7 for use in human Nutrition. *J. Food Drug Anal.* 2015, 23, 99–108.
- Huang, Z.; Wan, S.; Lu, Y.; Ning, L.; Liu, C.; Fan, S. 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.
- Ohsaki Y., Shirakawa H., Hiwatashi K., Furukawa Y., Mizutani T., Komai M. Vitamin K Suppresses Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in the Rat. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2006;70:926–932
- Ohsaki Y., Shirakawa H., Miura A., Giriwono P.E., Sato S., Ohashi A., Iribe M., Goto T., Komai M. 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 / phosphorylation. *J. Nutr. Biochem.* 2010;21:1120–1126.
- Fujii S., Shimizu A., Takeda N., Oguchi K., Katsurai T. Systematic synthesis and anti-inflammatory activity of α -carboxylated menaquinone derivatives. *Investigations on identified and putative vitamin K2 metabolites. Bioorg. Med. Chem.* 2015;23:2344–2352.
- Mukai K., Shingo I., Morimoto H. Stopped-flow Kinetic Study of Vitamin E Regeneration Reaction with Biological Hydroquinones (Reduced Forms of Ubiquinone, Vitamin K and Tocopherolquinone) in Solution. *Biol. Chem.* 1992;267:22277–22281.
- Vervoort L.M.T., Ronden J.E., Thijssen H.H.W. The Potent Antioxidant Activity of the Vitamin K Cycle in Microsomal Lipid Peroxidation. *Biochem. Pharmacol.* 1997;54:871–876.
- Westhofen P., Watzka M., Marinova M., Hass M., Kirfel G., Mu J., Bevans C.G., Mu C.R., Oldenburg J. Human Vitamin K 2,3-Epoxide Reductase Complex Subunit 1-like 1 (VKORC1L1) Mediates Vitamin K-dependent Intracellular Antioxidant Function. *Biol. Chem.* 2011;286:15085–15094.
- Li J., Lin J.C., Wang H., Peterson J.W., Furie B.C., Furie B., Booth S.L., Volpe J.J., Rosenberg P.A. Novel Role of Vitamin K in Preventing Oxidative Injury to Developing Oligodendrocytes and Neurons. *J. Neurosci.* 2003;23:5816–5826.
- Li J., Wang H., Rosenberg P.A. Vitamin K Prevents Oxidative Cell Death by Inhibiting Activation of 12-Lipoxygenase in Developing Oligodendrocytes. *J. Neurosci. Res.* 2009;87:1997–2005.
- Ambro ewicz E., Muszy ska M., Tokajuk G., Gryniewicz G., Źarkovi N., Skrzydlewska E. Beneficial Effects of Vitamins K and D3 on Redox Balance of Human Osteoblasts Cultured with Hydroxyapatite-Based Biomaterials. *Cells.* 2019;8:325.

- Cutler R.G., Kelly J., Storie K., Pedersen W.A., Tammara A., Hatanpaa K., Troncoso J.C., Mattson M.P. Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101:2070–2075.
- Mozos I., Stoian D., Luca C.T. Crosstalk between Vitamins A, B12, D, K, C, and E Status and Arterial Stiffness. *Dis. Markers.* 2017;2017:8784971.
- Jaminon A.M.G., Dai L., Qureshi A.R., Evenepoel P., Ripsveden J., Söderberg M., Witasz A., Olauson H., Schurgers L.J., Stenvinkel P. Matrix Gla protein is an independent predictor of both intimal and medial vascular calcification in chronic kidney disease. *Sci. Rep.* 2020;10:6586.
- Shioi A., Morioka T., Shoji T., Emoto M. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification. *Nutrients.* 2020;12:583.
- Dai L., Schurgers L.J., Shiels P.G., Stenvinkel P. Early vascular ageing in chronic kidney disease: Impact of inflammation, vitamin K, senescence and genomic damage. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020;35:ii31–ii37.
- Simes D.C., Viegas C.S.B., Araújo N., Marreiros C. Vitamin K as a Powerful Micronutrient in Aging and Age-Related Diseases: Pros and Cons from Clinical Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:4150.
- Cozzolino M., Fusaro M., Ciceri P., Gasperoni L., Cianciolo G. The Role of Vitamin K in Vascular Calcification. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2019;26:437–444.
- Dofferhoff A.S.M., Piscoer I., Schurgers L.J., Visser M.P.J., van den Ouweland J., de Jong P., Gosens R., Hackeng T., van Daal H., Lux P., et al. Reduced vitamin K status as a potentially modifiable risk factor of severe COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020:ciaa1258.
- Roumeliotis S., Dounousi E., Salmas M., Eleftheriadis T., Liakopoulos V. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: The Role of Vitamin K-Dependent Matrix Gla Protein. *Front. Med.* 2020;7:154.
- Shea M.K., Booth S.L. Vitamin K, Vascular Calcification, and Chronic Kidney Disease: Current Evidence and Unanswered Questions. *Curr. Dev. Nutr.* 2019;3:nz077.
- Geleijnse J.M., Vermeer C., Grobbee D.E., Schurgers L.J., Knapen M.H.J., van der Meer I.M., Hofman A., Witteman J.C.M. Dietary Intake of Menaquinone Is Associated with a Reduced Risk of Coronary Heart Disease: The Rotterdam Study J. *Nutr.* 2004;134:3100–3105.
- Gast G.C.M., De Roos N.M., Sluijs I., Bots M.L., Beulens J.W.J., Geleijnse J.M., Witteman J.C., Grobbee D.E., Peeters P.H.M., Van Der Schouw Y.T. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009;19:504–514.
- Haugsgjerd T.R., Egeland G.M., Nygård O.K., Vinknes K.J., Sulo G., Lysne V., Iglund J., Tell G.S. Association of dietary vitamin K and risk of coronary heart disease in middle-age adults: The Hordaland Health Study Cohort. *BMJ Open.* 2020;10:e035953.
- Caluwé R., Verbeke F., De Vriese A.S. Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2020;35:23–33.
- Brandenburg V., Reinartz S., Kaesler N., Krüger T., Dirrachs T., Kramann R., Peeters F., Floege J., Keszei A., Marx N., et al. Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation: Results From a Prospective Interventional Proof-of-Concept Study. *Circulation.* 2017;135:2081–2084.
- Shea M.K., Barger K., Booth S.L., Matuszek G., Cushman M., Benjamin E.J., Kritchevsky S.B., Weiner D.E. Vitamin K status, cardiovascular disease, and all-cause mortality: A participant-level meta-analysis of 3 US cohorts. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020;111:1170–1177.
- Shea M.K., Booth S.L., Weiner D.E., Brinkley T.E., Kanaya A.M., Murphy R.A., Simonsick E.M., Wassel C.L., Vermeer C., Kritchevsky S.B. Circulating Vitamin K Is Inversely Associated with Incident Cardiovascular Disease Risk among Those Treated for Hypertension in the Health, Aging, and Body Composition Study (Health ABC) J. *Nutr.* 2017;147:888–895.
- Van Den Heuvel E.G.H.M., Van Schoor N.M., Lips P., Magdeleyns E.J.P., Deeg D.J.H., 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.
- Shea M.K., O'Donnell C.J., Hoffmann U., Dallal G.E., Dawson-Hughes B., Ordovas J., Price P.A., Williamson M.K., Booth S.L. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89:1799–1807.
- Wessinger C., Hafer-Macko C., Ryan A.S. Vitamin K Intake in Chronic Stroke: Implications for Dietary Recommendations. *Nutrients.* 2020;12:3059.
- Westenfeld R., Krueger T., Schlieper G., Cranenburg E.C.M., Magdeleyns E.J., Heidenreich S., Holzmann S., Vermeer C., Jahnen-Dechent W., Ketteler M., et al. Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: A randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2012;59:186–195.
- Caluwé R., Vandecasteele S., Van Vlem B., Vermeer C., De Vriese A.S. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: A randomized dose-finding study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014;29:1385–1390.
- Schurgers L.J., Barreto D.V., Barreto F.C., Liabeuf S., Renard C., Magdeleyns E., Vermeer C., Choukroun G., Massy Z. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: A preliminary report. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;5:568–575.
- Ueland T., Gullestad L., Dahl C.P., Aukrust P., Aakhus S., Solberg O.G., Vermeer C., Schurgers L.J. Undercarboxylated matrix Gla protein is associated with indices of heart failure and mortality in symptomatic aortic stenosis. *J. Int. Med.* 2010;268:483–492.

- Schlieper G., Westenfeld R., Krüger T., Cranenburg E.C., Magdeleyns E.J., Brandenburg V.M., Djuric Z., Damjanovic T., Ketteler M., Vermeer C., et al. Circulating Nonphosphorylated Carboxylated Matrix Gla Protein Predicts Survival in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;22:387–395
- Ueland T., Dahl P., Gullestad L., Aakhus S., Broch K., Skårdal R., Vermeer C., Aukrust P., Schurgers L. Circulating levels of non-phosphorylated undercarboxylated matrix Gla protein are associated with disease severity in patients with chronic heart failure. *Clin. Sci. (Lond.)* 2011;121:119–127
- Liu Y-P, Gu Y-M., Thijs L., Knäpen M.H.J., Salvi E., Citterio L., Petit T., Carpini S.D., Zhang Z., Jacobs L., et al. Inactive Matrix Gla Protein Is Causally Related to Adverse Health Outcomes: A Mendelian Randomization Study in a Flemish Population. *Hypertension.* 2015;65:463–470
- Liabeuf S., Bourron O., Vermeer C., Theuvsissen E., Magdeleyns E., Aubert C.E., Brazier M., Mentaverri R., Hartemann A., Massy Z.A. Vascular calcification in patients with type 2 diabetes: The involvement of matrix Gla protein. *Cardiovasc. Diabetol.* 2014;13:85
- Zhang S., Guo L., Bu C. Vitamin K status and cardiovascular events or mortality: A meta-analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019;26:549–553
- Chen H., Sheng L., Zhang Y., Cao A., Lai Y., Kunutsors S., Jiang L., Pan A. Association of vitamin K with cardiovascular events and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Nutr.* 2019;58:2195–2205
- Roumeliotis S., Roumeliotis A., Stamou A., Leivaditis K., Kantartzis K., Panagoutsos S., Liakopoulos V. The Association of dp-ucMGP with Cardiovascular Morbidity and Decreased Renal Function in Diabetic Chronic Kidney Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:6035
- Riphagen I.J., Keyzer C.A., Drummen N.E.A., de Borst M.H., Beulens J.W.J., Gansevoort R.T., Geleijnse J.M., Muskiet F.A.J., Navis G., Visser S.T., et al. Prevalence and Effects of Functional Vitamin K Insufficiency: The PREVENT Study. *Nutrients.* 2017;9:1334
- Asemi Z., Raygan F., Bahmani F., Rezavandi Z., Talari H.R., Rafiee M., Poladchang S., Mofrad M.D., Taheri S., Mohammadi A.A., et al. The effects of vitamin D, K and calcium co-supplementation on carotid intima-media thickness and metabolic status in overweight type 2 diabetic patients with CHD. *Br. J. Nutr.* 2016;116:286
- Dalmeijer G.W., van der Schouw Y.T., Magdeleyns E., Ahmed N., Vermeer C., Beulens J.W.J. The effect of menaquinone-7 supplementation on circulating species of matrix Gla protein. *Atherosclerosis.* 2012;225:397–402
- Fulton R.L., McMurdo M.E.T., Hill A., Abboud R.J., Arnold G.P., Struthers A.D., Khan F., Vermeer C., Knäpen M.H.J., Drummen N.E.A., et al. Effect of Vitamin K on Vascular Health and Physical Function in Older People with Vascular Disease: A Randomised Controlled Trial. *J. Nutr. Heal Aging.* 2016;20:325–333
- Aoun M., Makki M., Azar H., Matta H., Chelala D.N. High Dephosphorylated-Uncarboxylated MGP in Hemodialysis patients: Risk factors and response to vitamin K2, A pre-post intervention clinical trial. *BMC Nephrol.* 2017;18:191
- Al-Suhaimi E., Al-Jafary M. Endocrine roles of vitamin K-dependent-osteocalcin in the relation between bone metabolism and metabolic disorders. *Rev. Endocr Metab. Disord.* 2020;21:117–125
- Lacombe J., Al Rifai O., Loter L., Moran T., Turcotte A., Grenier-Larouche T., Tcherno A., Biertho L., Carpentier A., Prud'homme D., et al. Measurement of bioactive osteocalcin in humans using a novel immunoassay reveals association with glucose metabolism and β -cell function. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020;318:E381–E391
- Dumitru N., Carsote M., Cocolos A., Petrova E., Olaru M., Dumitrache C., Ghemigian A. The Link Between Bone Osteocalcin and Energy Metabolism in a Group of Postmenopausal Women. *Curr. Heal Sci. J.* 2019;45:47–51
- Guney G., Sener-Simsek B., Tokmak A., Yucel A., Buyukkagnici U., Yilmaz N., Engin-Ustun Y., Ozgu-Erdinc A.S. Assessment of the Relationship between Serum Vitamin D and Osteocalcin Levels with Metabolic Syndrome in Non-Osteoporotic Postmenopausal Women. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79:293–299
- Bigman G. Vitamin D metabolites, D3 and D2, and their independent associations with depression symptoms among adults in the United States. *Nutr. Neurosci.* 2020:1–9
- Karamzad N., Faraji E., Adeli S., Carson-Chahhoud K., Azizi S., Gargari B.P. Effects of MK-7 Supplementation on Glycemic Status, Anthropometric Indices and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020;13:2239–2249
- Sakaf F., Moslehi N., Niroomand M., Mirmiran P. Glycemic control improvement in individuals with type 2 diabetes with vitamin K2 supplementation: A randomized controlled trial. *Eur. J. Nutr.* 2020
- Knäpen M.H.J., Jardon K.M., Vermeer C. Vitamin K-induced effects on body fat and weight: Results from a 3-year vitamin K2 intervention study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018;72:136–141
- Aguayo-Ruiz J.I., García-Cobián T.A., Pascoe-González S., Sánchez-Enríquez S., Llamas-Covarrubias I.M., García-Iglesias T., López-Quintero A., Llamas-Covarrubias M.A., Trujillo-Quiroz J., Rivera-Leon E.A. Effect of supplementation with vitamins D3 and K2 on undercarboxylated osteocalcin and insulin serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, clinical trial. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020;12:73
- Karamzad N., Maleki V., Carson-Chahhoud K., Azizi S., Sahebkar A., Gargari B.P. A systematic review on the mechanisms of vitamin K effects on the complications of diabetes and pre-diabetes. *Biofactors.* 2020;46:21–37.
- Dihingia A., Ozah D., Baruah P., Kalita J., Manna P. Prophylactic role of vitamin K supplementation on vascular inflammation in type 2 diabetes by regulating the NF- κ B/Nrf2 pathway via activating Gla proteins. *Food Funct.* 2018;9:450–462.

- Matsubara, K.; Kayashima, T.; Mori, M.; Yoshida, H.; Mizushima, Y. Inhibitory effects of vitamin K3 on DNA polymerase and angiogenesis. *Int. J. Mol. Med.* 2008, 22, 381–387
- Juanola-Falgarona, M.; Salas-Salvadó, J.; Martínez-González, M.; Corella, D.; Estruch, R.; Ros, E.; Fitó, M.; Arós, F.; Gómez-Gracia, E.; Fiol, M.; et al. Dietary Intake of Vitamin K Is Inversely Associated with Mortality Risk. *J. Nutr.* 2014, 144, 743–750
- Shen, T.; Bimali, M.; Faramawi, M.; Orloff, M.S. Consumption of Vitamin K and Vitamin A Are Associated With Reduced Risk of Developing Emphysema: NHANES 2007–2016. *Front. Nutr.* 2020, 7, 47.
- ten Kate, M.; van der Meer, J. Protein S deficiency: A clinical perspective. *Haemophilia* 2008, 14, 1222–1228.
- Zagórska, A.; Través, P.; Lew, E.; Dransfield, I.; Lemke, G. Diversification of TAM receptor function. *Nat. Immunol.* 2014, 15, 920–928.
- Tutusaus, A.; Marí, M.; Ortiz-Pérez, J.; Nicolaes, G.; Morales, A.; de Frutos, P. Role of Vitamin K-Dependent Factors Protein S and GAS6 and TAM Receptors in SARS-CoV-2 Infection and COVID-19-Associated Immunothrombosis. *Cells* 2020, 9, 2186
- Baicus, C.; Stoichitoiu, L.E.; Pinte, L.; Badea, C. Anticoagulant Protein S in COVID-19: The Low Activity Level Is Probably Secondary. *Am. J. Ther.* 2021, 28, e139–e140
- Janssen, R.; Visser, M.P.J.; Dofferhoff, A.S.M.; Vermeer, C.; Janssens, W.; Walk, J. Vitamin K metabolism as the potential missing link between lung damage and thromboembolism in Coronavirus disease 2019. *Br. J. Nutr.* 2020, 1–8