

K2-D3 SAP

Combinaison de vitamines K2-D3 basée sur la science pour une santé optimale

La vitamine K est impliquée dans la coagulation sanguine, le métabolisme osseux et contribue à réduire l'excrétion urinaire de calcium. La vitamine K est un cofacteur dans plusieurs voies biochimiques, en particulier, la γ -carboxylation des résidus glutamyl dans la protéine osseuse ostéocalcine, la matrice γ -carboxyglutamyl protéine et la protéine S. La vitamine K2 est la forme la plus puissante, exerçant l'activité de carboxylation gamma la plus élevée par rapport aux autres formes de vitamine K. La vitamine D3 est une vitamine essentielle pour la santé humaine globale. Des niveaux sous-optimaux d'hydroxyvitamine D sérique peuvent contribuer à une multitude de processus pathologiques, notamment les maladies cardiovasculaires, le cancer, les maladies auto-immunes et les infections.

INGRÉDIENTS ACTIFS

Chaque goutte contient :

Vitamine K2 (MK-7)	30 mcg
Vitamine D3 (cholécalférol) (250 UI)	6,25 mcg

Autres ingrédients : Triglycérides à chaîne moyenne.

Ne contient pas de : Gluten, soja, blé, maïs, œufs, produits laitiers, levure, agrumes, conservateurs, arôme ou colorant artificiel, amidon ou sucre.

Ce produit est sans OGM et végétalien.

K2-D3 SAP contient 15 ml par bouteille.

DIRECTIVES D'UTILISATION

Adultes : **Agiter bien.** Prendre 4 gouttes par jour ou selon les directives de votre praticien de soins de la santé.

Garder loin de la chaleur et la lumière de jour.

INDICATIONS

K2-D3 SAP peut aider à :

- Améliorer la densité minérale osseuse, soutenir le développement osseux sain et atténuer l'ostéoporose.
- Améliorer la santé cardiovasculaire en réduisant la calcification coronaire et en atténuant l'hypertension.
- Soutenir une fonction immunitaire saine en stimulant la réponse immunitaire innée.
- Prévenir le développement de plusieurs maladies auto-immunes.
- Soutenir la gestion de divers types de cancer, y compris les cancers du côlon, du sein et de la prostate.

Ne pas utiliser si le sceau est brisé. Tenir hors de portée des enfants.

PRÉCAUTIONS ET AVERTISSEMENTS

Consultez un professionnel de la santé avant l'utilisation si vous prenez des anticoagulants.

PURETÉ, PROPRIÉTÉ ET STABILITÉ

Tous les ingrédients listés pour chaque numéro de lot **K2-D3 SAP** ont été testés par un accrédité ISO 17025 laboratoire tiers pour l'identité, la puissance et la pureté



Panel-conseil scientifique (PCS) : recherche nutraceutique ajoutée pour atteindre une meilleure santé



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion, Quebec, J7V 5V5
T 1 866 510 3123 • F 1 866 510 3130 • nfh.ca

VITAMINE K2 (MENAQUINONE-7)

La vitamine K est une vitamine liposoluble qui intervient dans la coagulation sanguine, est nécessaire au métabolisme osseux et aide à réduire l'excrétion urinaire de calcium. [1, 2] La vitamine K1 (phylloquinone) est présente dans les légumes à feuilles vertes et autres plantes, tandis que la vitamine K2 (ménaquinone) est présente dans le foie, les viandes et les aliments préparés par fermentation, comme les fromages. [1, 2] La vitamine K est un cofacteur dans plusieurs voies biochimiques, en particulier, la γ -carboxylation des résidus glutamyl dans la protéine osseuse ostéocalcine, la matrice γ -carboxyglutamyl protéine et la protéine S. La carence en chacune de ces protéines dépendantes de la vitamine K est associée à l'ostéopénie. [1, 3] Des études ont montré qu'une concentration élevée d'ostéocalcine sous-carboxylée et un faible apport alimentaire en phylloquinone, entraînant une faible concentration de vitamine K sérique, sont associés à une densité minérale osseuse inférieure (DMO) et à un risque accru de fracture de la hanche. [1, 2] La vitamine K2 est la forme la plus puissante, exerçant l'activité de carboxylation gamma la plus élevée par rapport aux autres formes de vitamine K. [4, 5] Dans une étude menée auprès de femmes ménopausées, les chercheurs ont démontré que la supplémentation en MK-7 augmente significativement les taux sériques de MK-7, tandis que MK-4 n'avait aucun effet sur les taux sériques de MK-4, attestant de la biodisponibilité et de l'efficacité plus élevées de la vitamine K2 en tant que MK-7. [7] Le risque de carence en vitamine K est plus élevé chez les personnes présentant une insuffisance hépatique importante, celles qui souffrent de malabsorption des graisses ou celles qui prennent des anticoagulants antagonistes de la vitamine K. [7, 8]

INDICATIONS CLINIQUES

L'ostéoporose

MK-7 influence la formation osseuse en améliorant la fonction des ostéoblastes. Il a été démontré que Mk-7 régulait à la hausse le gène cible SXR CYP3A4 dans les ostéoblastes et induisait la synthèse d'ostéoprotégérine et d'OC (un indicateur de la fonction des ostéoblastes) dans les ostéoblastes. De plus, des études précliniques ont montré que MK-7 régule à la baisse l'activation du NF- κ B dans les ostéoblastes et les ostéoclastes, indépendamment de la voie de carboxylation γ . [9] Plusieurs essais sur l'homme ont trouvé la vitamine K2 efficace dans le traitement de l'ostéoporose, en particulier, là où l'incidence de l'ostéoporose est élevée chez les femmes ménopausées. [2, 5, 10] Dans une étude, où l'effet de la supplémentation à faible dose de MK-7 sur la santé osseuse a été mesuré, 244 femmes ménopausées en bonne santé ont reçu pendant 3 ans des capsules de placebo ou de MK-7 (180 μ g de MK-7 / jour). On a constaté que la supplémentation en MK-7 améliorait considérablement le statut en vitamine K et diminuait la diminution de la DMO liée à l'âge au niveau de la colonne lombaire et du col fémoral et diminuait la perte de hauteur vertébrale de la région thoracique inférieure au milieu des vertèbres. [11]

Santé cardiovasculaire

Des études transversales chez l'homme suggèrent que la vitamine K2 alimentaire pourrait réduire le risque de maladie cardiovasculaire en réduisant la calcification coronarienne. Dans une étude portant sur 564 femmes ménopausées où l'apport alimentaire en vitamines K1 et K2 a été déterminé à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire, il a été observé que l'apport en vitamine K2 seul était associé à la tendance à une diminution de la calcification coronarienne [12] Dans une autre étude portant sur 6 057 femmes âgées de 49 à 70 ans, sans maladie cardiovasculaire au départ, un apport moyen en vitamine K2 de $29,1 \pm 12,8 \mu$ g / jour était inversement associé au risque de maladie coronarienne. [13] Une étude portant sur 4500 patients âgés a également démontré une relation inverse entre l'apport en vitamine K2 et la calcification aortique, l'infarctus du myocarde et la mort cardiovasculaire subite. [14]

Cancer

Diverses études précliniques et rapports de cas suggèrent que les effets anticancéreux de l'administration de vitamine K2 inhibent positivement les cellules cancéreuses. La vitamine K2, en raison de sa toxicité très limitée, peut-être une option utile pour la prévention du cancer et le traitement clinique du cancer. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour étudier les effets de la vitamine K2 sous forme de MK-7 dans le traitement du cancer. [15]

VITAMINE D3

La vitamine D a 2 formes : la vitamine D2, appelée ergocalciférol, et D3, cholécalficérol. Étant donné que peu d'aliments ont une teneur naturellement élevée en vitamine D, la majorité de la vitamine D alimentaire est ingérée par le biais d'aliments enrichis ou de suppléments [1] La vitamine D3 subit un métabolisme dans le foie et est convertie en 25-hydroxyvitamine D, puis hydroxylée dans le rein en 1,25-dihydroxyvitamine D biologiquement active, qui agit principalement dans le duodénum et augmente l'absorption du calcium, ainsi que sur les cellules osseuses, pour mobiliser les réserves de calcium. [16]

INDICATIONS CLINIQUES

Santé des os

La fonction de la vitamine D est de maintenir les concentrations sériques de calcium et de phosphore en régulant l'absorption du calcium par l'intestin ou la réabsorption du calcium par les os, ce qui rend la vitamine D nécessaire au maintien d'un os sain. Le rôle de l'insuffisance en vitamine D dans l'ostéoporose est fortement reconnu. Pour les hommes et les femmes de plus de 50 ans, les données suggèrent que le taux

plasmatique de 25 (OH) D nécessaire pour minimiser le risque de fracture est ≥ 50 nmol / L, 75 nmol / L étant un niveau plus optimal, et qu'un apport de 800-2000 UI / jour de vitamine D3 sont nécessaires pour amener la moyenne de la population à ce niveau. [17, 18]

Fonction immunitaire

Une étude menée auprès de femmes ménopausées atteintes du rhume ou de la grippe a suggéré une fréquence plus faible du rhume ou de la grippe dans les groupes de traitement supplémentés avec 800 ou 2000 UI de vitamine D3 par rapport au groupe placebo. [19] La vitamine D peut contribuer à la prévention et peut-être au traitement des infections et des maladies auto-immunes. La 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25 (OH)₂D] possède à la fois des propriétés immunorégulatrices et anti-inflammatoires. Les cellules immunitaires, y compris les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules B, ont la capacité de répondre et de synthétiser la 1,25 (OH)₂D, ce qui se traduit par une amélioration de l'immunité innée tout en inhibant simultanément la réponse auto-immune médiée par les cellules T auxiliaires (Th1) . [20, 21]

Cancer

La vitamine D est connue pour favoriser la différenciation cellulaire, arrêter la prolifération cellulaire et diminuer la croissance de diverses tumeurs chez les animaux de laboratoire. [16] Une méta-analyse d'études cas-témoins chez des patients avec ou sans cancer du côlon a démontré que pour chaque augmentation de 20 ng / ml des taux sériques de 25 (OH) D, les chances de cancer du côlon étaient réduites de plus de 40%. [16] En outre, des études observationnelles ont rapporté un risque plus faible de cancer du sein chez les femmes avec les niveaux de 25 (OH) D les plus élevés par rapport aux femmes avec les lectures les plus faibles. [16] Dans une étude sur un modèle animal, les souris carencées en vitamine D ont présenté un renouvellement osseux significativement accéléré, avec une surface tumorale totale et une activité mitotique tumorale accrues par rapport au groupe témoin. [22]

Maladie cardiovasculaire

Une méta-analyse a suggéré que les taux sériques de 25 (OH) D étaient inversement associés à l'hypertension. [23] Des études observationnelles suggèrent que de faibles taux de 25 (OH) D augmentent la mortalité cardiovasculaire. [16]

SYNERGIE VITAMINE K2 ET D3

Il a été suggéré que les vitamines K2 et D3 agissent en synergie pour améliorer l'absorption du calcium. Une étude préclinique a évalué les effets de la vitamine MK-7, seule ou en association avec la vitamine D3, pour différencier les cellules souches mésenchymateuses humaines le long de la lignée ostéoblastique. L'administration combinée de vitamine K2 sous forme de MK-7 avec de la vitamine D3 a profondément influencé le facteur de croissance endothéliale vasculaire et son récepteur tyrosine kinase 1 lié aux fms (facteur crucial dans les processus angiogéniques et ostéogéniques). Ces résultats précliniques soulignent les effets synergiques de la co-supplémentation MK-7 et D3 dans le processus de cicatrisation osseuse. De plus, au niveau des protéines, la co-association des vitamines pourrait fournir un équilibre optimal entre l'induction et la carboxylation de l'ostéocalcine, essentielle pour sa fonctionnalité dans la matrice extracellulaire [24]

RÉFÉRENCES :

- Shils, M.E., et al. eds. Modern Nutrition in Health and Disease, Tenth Edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA : Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- Nieves, J.W. "Osteoporosis : the role of micronutrients." The American Journal of Clinical Nutrition Vol. 81, No. 5 (2005): 1232S-1239S.
- Institute of medicine. DRI Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC, USA : National Academy Press, 2001.
- Akiyama, Y., et al. "Comparison of intestinal absorption of vitamin K2 (menaquinone) homologues and their effects on blood coagulation in rats with hypoprothrombinaemia." Biochem Pharmacol Vol. 49 (1995):1801- 1807.
- Ushiroyama, T., et al. "Effect of continuous combined therapy with vitamin K2 and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women" Maturitas. Vol 41(2002):211-221.
- Sato, T., et al. "Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women". Nutr J Vol 11 (2012):11- 93.
- Olson, R.E. Vitamin K. In : Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 9th ed. Baltimore, MD : Williams & Wilkins; 1999:363-380.
- Ferland, G. Vitamin K. In : Bowman BA, Russell RM, eds. Present Knowledge in Nutrition. 9th ed. Volume 1. Washington, DC : ILSI Press; 2006:220-230.
- Alkbari, S., et Rasouli-Ghahroudi, A.A. "Vitamin K and Bone Metabolism : A Review of the Latest Evidence in Preclinical Studies". Biomed Res Int. Vol. 2018 (2018): 4629383.
- Asakura, H., et al. "Vitamin K administration to elderly patients with osteoporosis induces no hemostatic activation, even in those with suspected vitamin K deficiency". Osteoporos Int Vol. 12 (2001):996-1000.
- Knapen, M.H., et al. "Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women". Osteoporos Int. Vol. 24 (2013):2499-507.
- Beulens, J.W., et al. "High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification". Atherosclerosis Vol.203 (2009):489-493.
- Gast, G.C. "A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease". Nutr Metab Cardiovasc Dis. Vol. 19 (2009): 504-10.
- Geleijnse, J.M. "Dietary Intake of Menaquinone Is Associated with a Reduced Risk of Coronary Heart Disease : The Rotterdam Study". J. Nutr. Vol.134 (2004): 3100-3105.
- Fan, X.V., et al. "Research progress on the anticancer effects of vitamin K2". Oncol Lett. Vol.15 (2018):8926- 8934.
- Thacher T.D. and B.L. Clarke. "Vitamin D insufficiency." Mayo Clin Proceedings Vol. 86, No. 1 (2011): 50-60.
- Shils, M.E. Nutrition in Health and Disease. Tenth Edition, 2006.
- van den Bergh J.P., et al. "Optimal use of vitamin D when treating osteoporosis." Current Osteoporosis Reports Vol. 9, No. 1 (2011): 36-42.
- Grant, W.B. et C.F. Garland "The role of vitamin D3 in preventing infections." Oxford Journals Medicine Age and Aging Vol. 37, Issue 1 (2007), 121-122.
- Strohle, A., M. Wolters, et A. Hahn. "Micronutrients at the interface between inflammation and infection ascorbic acid and calciferol. Part 2 : calciferol and the significance of nutrient supplements." Inflammation & Allergy Drug Targets Vol. 10, No. 1 (2011): 64-74.
- Adorini, L. et G. Penna. "Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system." Nature Clinical Practice Rheumatology Vol. 4, No. 8 (2008): 404-412.
- Zheng, Y., et al. "Vitamin D deficiency promotes prostate cancer growth in bone." Prostate Vol. 71, No. 9 (2011): 1012-1021.
- Burgaz, A., et al. "Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension : a metaanalysis." Journal of Hypertension Vol. 29, No. 4 (2011): 636-645.
- Gigante, A., et al. "Vitamin MK-7 enhances vitamin D3-induced osteogenesis in hMSCs : modulation of key effectors in mineralization and vascularization." J Tissue Eng Regen Med VOL. 9 (2015):691-701.

K2-D3 SAP

Science-based Vitamin K2-D3 combination for optimal health

Vitamin K is involved in blood coagulation, bone metabolism and assists in reducing urinary calcium excretion. Vitamin K is a cofactor in several biochemical pathways, especially, the γ -carboxylation of glutamyl residues in the bone protein osteocalcin, matrix γ -carboxyglutamyl protein, and protein S. Vitamin K2 is the most potent form, exerting the highest gamma-carboxylation activity when compared to other vitamin K forms. Vitamin D3 is a critical vitamin to overall human health. Suboptimal levels of serum hydroxyvitamin D may contribute to a host of disease processes including cardiovascular disease, cancer, autoimmune diseases and infections.

ACTIVE INGREDIENTS

Each drop contains:

Vitamin K ₂ (MK-7)	30 mcg
Vitamin D ₃ (cholecalciferol) (250 IU)	6.25 mcg

Other ingredients: Medium- chain triglycerides.

Contains no: Gluten, soy, wheat, corn, eggs, dairy, yeast, citrus, preservatives, artificial flavour or colour, starch, or sugar.

This product is non-GMO and vegetarian friendly.

K2-D3 SAP contains 15 ml per bottle.

DIRECTIONS FOR USE

Adults: Shake well. Take 4 drops daily or as directed by your healthcare practitioner.

Store away from sunlight.

INDICATIONS

K2-D3 SAP can help:

- Improve bone mineral density, support healthy bone development and alleviate osteoporosis.
- Enhance cardiovascular health by reducing coronary calcification and mitigation of hypertension.
- Support healthy immune function by stimulating the innate immune response.
- Prevent development of several autoimmune diseases.
- Support management of various types of cancer, including colon, breast and prostate cancers.

Do not use if seal is broken. Keep out of reach of children.

CAUTIONS AND WARNINGS

Consult a healthcare practitioner prior to use if you are taking blood thinners.

PURITY, CLEANLINESS, AND STABILITY

All ingredients listed for each **K2-D3 SAP** lot number have been tested by an ISO 17025 accredited third-party laboratory for identity, potency, and purity.



Scientific Advisory Panel (SAP):
adding nutraceutical research
to achieve optimum health



351, Rue Joseph-Carrier, Vaudreuil-Dorion, Quebec, J7V 5V5
T 1 866 510 3123 • F 1 866 510 3130 • nfh.ca

VITAMIN K2 (MENAQUINONE-7)

Vitamin K is a fat-soluble vitamin that is involved in blood coagulation, is required for bone metabolism, and assists in reducing urinary calcium excretion.^[1, 2] Vitamin K1 (phylloquinone) is present in green leafy vegetables and other plants, whereas vitamin K2 (menaquinone) is present in liver, meats, and foods prepared by fermentation, such as cheeses.^[1, 2] Vitamin K is a cofactor in several biochemical pathways, especially, the γ -carboxylation of glutamyl residues in the bone protein osteocalcin, matrix γ -carboxyglutamyl protein, and protein S. Deficiency of each of these vitamin K-dependent proteins is associated with osteopenia.^[1, 3] Studies have found that a high concentration of undercarboxylated osteocalcin and low dietary phylloquinone intake, resulting in low concentration of serum vitamin K, are associated with lower bone mineral density (BMD) and increased risk of hip fracture.^[1, 2] Vitamin K2 is the most potent form, exerting the highest gamma-carboxylation activity when compared to other vitamin K forms.^[4, 5] In a study with postmenopausal women, researchers demonstrated that MK-7 supplementation significantly increases serum MK-7 levels, whereas MK-4 had no effect on serum MK-4 levels, attesting to the higher bioavailability and efficacy of vitamin K2 as MK-7.^[7] The risk of vitamin K deficiency is higher in individuals with significant liver impairment, those who suffer from conditions of fat malabsorption or those taking vitamin K antagonist anticoagulant drugs.^[7, 8]

CLINICAL INDICATIONS

Osteoporosis

MK-7 influences bone formation by improving the function of osteoblasts. MK-7 has been shown to upregulate the SXR target gene CYP3A4 in osteoblasts and induce synthesis of osteoprotegerin and OC (an indicator of osteoblast function) in osteoblasts.^[9] In addition, preclinical studies have shown that MK-7 downregulates NF- κ B activation in osteoblasts and osteoclasts, independent of γ -carboxylation pathway.^[9]

Several human trials have found vitamin K2 effective in the treatment of osteoporosis, especially, where the incidence of osteoporosis is high in postmenopausal women.^[2, 5, 10] In one study, where the effect of low-dose MK-7 supplementation on bone health was measured, 244 healthy postmenopausal women received for 3 years placebo or MK-7 (180 μ g MK-7/day) capsules. MK-7 supplementation was found to significantly improve vitamin K status and decrease age-related decline in BMD at the lumbar spine and femoral neck and decrease the loss in vertebral height of the lower thoracic region at the mid-site of the vertebrae.^[11]

Cardiovascular Health

Cross sectional human studies suggest that dietary vitamin K2 might reduce the risk of cardiovascular disease by reducing coronary calcification. In one study with 564 postmenopausal women where dietary intake of vitamins K1 and K2 was determined using a food-frequency Questionnaire, it was observed that vitamin K2 intake alone was associated with the trend toward decreased coronary calcification.^[12] In another study with 6,057 women, aged 49-70 years, who were free of cardiovascular diseases at baseline, mean vitamin K2 intake of 29.1 \pm 12.8 μ g/day was inversely associated with the risk of coronary heart disease.^[13] A study in 4500 elderly patients also demonstrated an inverse relationship between vitamin K2 intake and aortic calcification, myocardial infarction and sudden cardiovascular death.^[14]

Cancer

Various preclinical studies and case reports suggest the anticancer effects of vitamin K2 administration to positively inhibit cancer cells. Vitamin K2 due to its very limited toxicity can be a useful option for prevention of cancer and clinical therapy of cancer. However, more studies are warranted to investigate the effects of vitamin K2 as MK-7 in cancer therapy.^[15]

VITAMIN D3

Vitamin D has 2 forms: vitamin D2, called ergocalciferol, and D3, cholecalciferol. Since few foods have naturally high vitamin D content, the majority of dietary vitamin D is ingested through fortified foods or supplements.^[1] Vitamins D3 undergoes metabolism in the liver and is converted to 25-hydroxyvitamin D and then hydroxylated in the kidney to the biologically active 1,25-dihydroxyvitamin D, which predominately acts in the duodenum and increases calcium absorption, as well as acts on bone cells to mobilize calcium stores.^[16]

CLINICAL INDICATIONS

Bone Health

The function of vitamin D is to maintain serum calcium and phosphorus concentrations through regulating calcium absorption from the intestine or calcium reabsorption from bone, making vitamin D necessary for maintenance of healthy bone. The role of vitamin D insufficiency in osteoporosis is strongly recognized. For men and women over 50 years of age, evidence suggests that the plasma level of 25(OH)D needed to minimize fracture risk is \geq 50 nmol/L, with 75 nmol/L being a more optimal level, and that an intake of 800-2000 IU/day of vitamin D3 is needed to bring the population average to this level.^[17, 18]

Immune Function

A study in postmenopausal women either the common cold or influenza suggested lower occurrence of common cold or influenza in the treatment

groups supplemented with 800 or 2000 IU of Vitamin D3 compared to the placebo group.^[19] Vitamin D may contribute to the prevention and perhaps the treatment of both infections and autoimmune diseases. 1,25-Dihydroxyvitamin D [1,25(OH)2D] has both immunoregulatory and anti-inflammatory properties. Immune cells, including macrophages, dendritic cells and B cells, have the ability to respond to and synthesize 1,25(OH)2 D, which results in the enhancement of innate immunity while simultaneously inhibiting the autoimmune response mediated by T helper cells (Th1).^[20, 21]

Cancer

Vitamin D is known to promote cellular differentiation, arrest cell proliferation and decrease the growth of various tumours in laboratory animals.^[16] A meta-analysis of case-controlled studies of patients with or without colon cancer demonstrated that for every 20 ng/ml increase in serum 25(OH)D levels, the chances of colon cancer were reduced by more than 40%.^[16] Also, observational studies reported a lower risk of breast cancer among women with the highest 25(OH)D levels compared to the women with the lowest readings.^[16] In an animal model study, vitamin D-deficient mice exhibited significantly accelerated bone turnover, with increased total tumour area and tumour mitotic activity compared to the control group.^[22]

Cardiovascular Disease

A meta-analysis suggested that serum levels of 25(OH)D were inversely associated with hypertension.^[23] Observational studies suggest that low 25(OH) D levels increase cardiovascular mortality.^[16]

VITAMIN K2 AND D3 SYNERGY

Vitamins K2 and D3 have been suggested to work synergistically to improve calcium absorption. A preclinical study evaluated the effects of vitamin MK-7, alone or in association with vitamin D3 in differentiating human mesenchymal stem cells along the osteoblastic lineage. Combined administration of vitamin K2 as MK-7 with vitamin D3 profoundly influenced vascular endothelial growth factor and its receptor fms-related tyrosine kinase 1 (crucial factor in both angiogenic and osteogenic processes). These preclinical results underscore the synergistic effects of MK-7 and D3 co-supplementation in the bone-healing process. Moreover, at the protein level co-association of vitamins might provide an optimal balance between induction and carboxylation of osteocalcin, essential for its functionality in the extracellular matrix.^[24]

REFERENCES:

- Shils, M.E., et al., eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, Tenth Edition. Philadelphia, Pennsylvania, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- Nieves, J.W. "Osteoporosis: the role of micronutrients." *The American Journal of Clinical Nutrition* Vol. 81, No. 5 (2005): 1232S-1239S.
- Institute of medicine. *DRI Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington, DC, USA: National Academy Press, 2001.
- Akiyama, Y., et al. "Comparison of intestinal absorption of vitamin K2 (menaquinone) homologues and their effects on blood coagulation in rats with hypoprothrombinaemia." *Biochem Pharmacol* Vol. 49 (1995):1801-1807.
- Ushiroyama, T., et al. "Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women" *Maturitas* Vol. 41(2002):211-221.
- Sato, T., et al. "Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women". *Nutr J* Vol 11 (2012):11-93.
- Olson, R.E. Vitamin K. In: Shils M, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1999:363-380.
- Ferland, G. Vitamin K. In: Bowman BA, Russell RM, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 9th ed. Volume 1. Washington, DC: ILSI Press; 2006:220-230.
- Akbari, S., and Rasouli-Ghahroudi, A.A. "Vitamin K and Bone Metabolism: A Review of the Latest Evidence in Preclinical Studies". *Biomed Res Int*. Vol. 2018 (2018): 4629383.
- Asakura, H., et al. "Vitamin K administration to elderly patients with osteoporosis induces no hemostatic activation, even in those with suspected vitamin K deficiency". *Osteoporos Int* Vol. 12 (2001):996-1000.
- Knapen, M.H., et al. "Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women". *Osteoporos Int*. Vol. 24 (2013):2499-507.
- Beulens, J.W., et al. "High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification". *Atherosclerosis* Vol.203 (2009):489-493.
- Gast, G.C. "A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease". *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. Vol. 19 (2009): 504-10.
- Geleijnse, J.M. "Dietary Intake of Menaquinone Is Associated with a Reduced Risk of Coronary Heart Disease: The Rotterdam Study". *J. Nutr.* Vol.134 (2004): 3100-3105.
- Fan, X.V., et al. "Research progress on the anticancer effects of vitamin K2". *Oncol Lett*. Vol.15 (2018):8926-8934.
- Thacher T.D. and B.L. Clarke. "Vitamin D insufficiency." *Mayo Clin Proceedings* Vol. 86, No. 1 (2011): 50-60.
- Shils, M.E. *Nutrition in Health and Disease*. Tenth Edition, 2006.
- van den Bergh J.P., et al. "Optimal use of vitamin D when treating osteoporosis." *Current Osteoporosis Reports* Vol. 9, No. 1 (2011): 36-42.
- Grant, W.B. and C.F. Garland "The role of vitamin D3 in preventing infections." *Oxford Journals Medicine Age and Aging* Vol. 37, Issue 1 (2007), 121-122.
- Ströhle, A., M. Wolters, and A. Hahn. "Micronutrients at the interface between inflammation and infection: ascorbic acid and calciferol. Part 2: calciferol and the significance of nutrient supplements." *Inflammation & Allergy Drug Targets* Vol. 10, No. 1 (2011): 64-74.
- Adorini, L. and G. Penna. "Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system." *Nature Clinical Practice Rheumatology* Vol. 4, No. 8 (2008): 404-412.
- Zheng, Y., et al. "Vitamin D deficiency promotes prostate cancer growth in bone." *Prostate* Vol. 71, No. 9 (2011): 1012-1021.
- Burgaz, A., et al. "Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a metaanalysis." *Journal of Hypertension* Vol. 29, No. 4 (2011): 636-645.
- Gigante, A., et al. "Vitamin MK-7 enhances vitamin D3-induced osteogenesis in hMSCs: modulation of key effectors in mineralization and vascularization." *J Tissue Eng Regen Med* Vol. 9 (2015):691-701.