



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research article

O. Susla¹, O. Bushtynska¹, S. Danyliv¹, L. Logoyda¹, A. Gozhenko²

doi: 10.31450/ukrjnd.3(75).2022.09

The role of vitamins K and D in the processes of ectopic calcification in patients with chronic kidney disease: The current state of the problem

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

²SE «Ukrainian Scientific-Research Institute of Transport Medicine of Ministry of Health of Ukraine», Odesa, Ukraine

Citation:

Susla O, Bushtynska O, Danyliv S, Logoyda L, Gozhenko A. The role of vitamins K and D in the processes of ectopic calcification in patients with chronic kidney disease: the current state of the problem. Ukr J Nephrol Dial. 2022;2(74):73-82. doi: 10.31450/ukrjnd.3(75).2022.09.

Article history:

Received June 07, 2022

Received in revised form

August 02, 2022

Accepted August 02, 2022

Abstract. *The generalization of experimental and clinical data currently allows us to confirm the important pathogenetic role of vitamin K deficiency in cardiovascular calcification and atherosclerotic damage in chronic kidney disease (CKD). It was highlighted that, apart from vitamin K, the activity and expression of matrix Gla protein, which strongly inhibits vascular calcification, depended to a considerable extent on vitamin D. The efficacy and safety of the combined intake of vitamin K and D in slowing the progression of ectopic calcification, reducing cardiovascular risk, and improving prognosis in CKD patients need to be confirmed in multicenter randomized controlled trials.*

Key words: *chronic kidney disease, cardiovascular system, ectopic calcification, atherosclerosis, vitamin K, vitamin D, matrix Gla protein, osteocalcin, pathogenesis, treatment.*

Conflict of interest statement. The authors declare no competing interest.

© O. Susla, O. Bushtynska, S. Danyliv, L. Logoyda, A. Gozhenko, 2022.

Correspondence should be addressed to Oleksandr Susla: oleksandrsusla@ukr.net



© Сусла О. Б., Буштинська О. В., Данилів С. В., Логойда Л. С., Гоженко А. І., 2022

УДК: 616.61-036.12:616.12/14:577.161.2/5

О. Б. Сусла¹, О. В. Буштинська¹, С. В. Данилів¹, Л. С. Логойда¹, А. І. Гоженко²

Роль вітамінів К і D у процесах ектопічної кальцифікації у хворих на хронічну хворобу нирок: сучасний стан проблеми

¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна

²ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», Одеса, Україна

Резюме. Узагальнення експериментальних і клінічних даних дозволяють на сьогодні стверджувати про важливу патогенетичну роль дефіциту вітаміну К у механізмах кардіоваскулярної кальцифікації та атеросклеротичного ушкодження у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН). Підкреслено, що активність та експресія матриксного *Gla*-протеїну як потужного інгібітора судинної кальцифікації, окрім вітаміну К, суттєво залежить від вітаміну D. Ефективність і безпечність поєднаного застосування добавок вітамінів К і D щодо сповільнення прогресування ектопічної кальцифікації, зменшення серцево-судинного ризику та покращення прогнозу у хворих на ХХН вимагають підтвердження в багатоцентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, серцево-судинна система, ектопічна кальцифікація, атеросклероз, вітамін К, вітамін D, матриксний *Gla*-протеїн, остеокальцин, патогенез, лікування.

Згідно з сучасними досягненнями науки [1-15], у парадигмі нирково-кістково-судинного синдрому, процесах ектопічної кальцифікації та атеросклеротичного ушкодження неабияку роль може відігравати порушення метаболізму вітамінів К і D. Вважається, що при хронічній хворобі нирок (ХХН) вітамін К є важливим регулятором судинної кальцифікації [3, 4], а дефіцит вітаміну D асоціюється із дезадаптивним ремоделюванням серцево-судинної системи [12, 15]. Разом із тим дані таких рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, як PRIMO, OPERA, VITAL [16-18], суперечливі, не дають чіткої відповіді щодо ефективності приймання активних метаболітів вітаміну D або його аналогів на зниження серцево-судинного ризику в загальній популяції та при ХХН. На сьогодні вітамін К, як правило, стає «новим» вітаміном D, проте остаточні та проміжні результати великих обсерваційних досліджень – VIKI Study, Valkyrie Study, PREVEND Study [19-21] та інших клінічних інтервенцій [22-24] – щодо впливу вітаміну К на судинну кальцифікацію, загальну та кардіоваскулярну смертність у хворих на ХХН обнадійливі, але неоднозначні. Накопичення експериментальних та клінічних даних про статус вітамінів К і D у рамках синдрому мінеральних і кісткових порушень (МКП) у хворих на ХХН (ХХН-МКП), їх аналіз та узагальнення, можуть визначати нові терапевтичні стратегії для попередження та лікування ектопічної

кальцифікації у недіалізних та діалізних пацієнтів, покращити показники довготривалого прогнозу.

Вітамін К є жиророзчинним вітаміном. Вітамін К бере участь у метаболізмі кісткової та сполучної тканини, відповідає за процес згортання крові. Існує в трьох структурних формах: вітамін К1 – філохінон, вітамін К2 – менахінон (МХ), вітамін К3 – менадіон, які відрізняються один від одного довжиною і насиченістю бокового ланцюга. Відомо також естерифікована форма менадіону (вітамін К4). К1 та К2 є природними формами вітаміну К, водночас, К3 – синтетичний, наявний лише в добавках [5, 6, 25]. Вітамін К1 синтезується рослинами, відтак – основними його джерелами є темно-зелені листові овочі, рослинні масла. Вітамін К2 є продуктом життєдіяльності бактерій і міститься у зброджених продуктах тваринного походження. Незначна частина вітаміну К2 синтезується в товстій кишці [5, 6, 25]. Вітамін К2 представлений декількома хімічними варіантами (вітамерами), які позначаються МХ-п, де «п» вказує на кількість ізопренільних ланок у боковому ланцюгу. Найпоширенішою формою МХ у людському організмі є коротколанцюговий МХ-4, який утворюється в печінці шляхом перетворення вітаміну К1 у вітамін К2. МХ-4 за допомогою холестерину ліпопротеїнів низької щільності транспортується до таких запечіткованих тканин, як кістки, артерії та макрофаги [26]. Натомість довголанцюгові форми МХ представлені МХ-7, МХ-10, причому їжа людини особливо насичена МХ-7. Якщо ж кількість ізопренільних ланок у боковому ланцюгу молекули вітаміну К дорівнює 0, тоді ця хімічна формула називається вітаміном К3 [5, 25].

Вітамін К необхідний для коректної роботи групи білків, залежних від нього, серед яких осо-

Сусла Олександр Богданович
oleksandrususla@ukr.net

бливе і важливе місце відводиться остеокальцину та матричному Gla-протеїну (MGP) – факторам кісткової мінералізації та ектопічної кальцифікації. Вітамін К є кофактором ферменту γ -глутаматкарбоксилази, що каталізує карбоксилювання глутамінової кислоти з утворенням γ -карбоксиглутамінової кислоти (Gla), яка потім транспортується у позаклітинний простір. Добре відомо, що саме некарбоксильований MGP асоційований із судинною кальцифікацією [2, 6, 10], а фосфорильований MGP є потужним природним інгібітором ектопічної кальцифікації [4, 5, 26]. Серед факторів, що регулюють експресію та активність MGP, Гарбузова і співавт. [10] виділяють вітамін D, ретиноеву кислоту, позаклітинні іони кальцію, цитокіни та деякі гормони.

На відміну від остеокальцину, специфічного для кісток, MGP експресується в багатьох тканинах, переважно у клітинах серця і медіального шару артеріальних судин [10]. Дослідження, проведені на культурах клітин, вказують на те, що MGP також виражено експресується в ендотелії, звідки, найімовірніше, потрапляє в системний кровоплин [1]. Вважають, що MGP, отриманий із ендотеліальних клітин, відіграє важливу роль у запобіганні ендотеліально-мезенхімальних трансформацій, які можуть сприяти кальцифікації клітин [28]; водночас, відсутність MGP може спричинити артеріо-венозні мальформації [1]. MGP містить п'ять залишків α -аміноглутарової кислоти і три серинові залишки, що вимагають, відповідно, карбоксилювання глутамату та фосфорилування серину для набуття MGP повністю функціональних властивостей [1, 5], відтак попередження формування кальцифікації артерій. Ідентифікація рівнів циркулюючого MGP може мати клінічний потенціал для ранньої діагностики ектопічної кальцифікації, своєчасного терапевтичного втручання та надання додаткової прогностичної інформації щодо серцево-судинних подій поза традиційними факторами ризику [5, 10].

Доведено, що антикальцифікуючий вплив MGP зумовлений наступними механізмами: 1) зв'язуванням з іонами кальцію та кристалами гідроксиапатиту; 2) зв'язуванням з компонентами позаклітинного матриксу; 3) взаємодією з кістковим морфогенетичним білком 2 або BMP-2 й уникненням остеогенної диференціації гладком'язових клітин судин; 4) участю у регуляції апоптозу [4, 10]. Згідно з останніми даними [5], важливим аспектом позитивних ефектів MGP є генерація частинок кальційпротеїну з більш низьким відсотком їх вторинних форм за допомогою Gla через стабілізацію везикул матриксу та кальцій-фосфатних біонів. Вивчення алельних варіантів гена MGP має важливе значення у зв'язку з можливою асоціацією із розвитком серцево-судинної патології та ектопічної кальцифікації [1, 10]. Показано, що в мишей із ушкодженим алелем MGP формується масивна

кальцифікація аорти, її гілок, що призводить до їх розриву та розвитку кровотеч, відбувається порушення кальцифікації хрящів, ровиваються остеопенія та переломи [27]. У кальцифікованих артеріях виявляється зменшення експресії маркерів гладком'язових клітин судин і збільшення експресії RUNX2 транскрипційного фактора і остеопонтину [6].

Варто відзначити, що споживання зелених листових овочів із високим вмістом вітаміну К збільшує ризик гіперкаліємії, а сиру з надлишковою концентрацією вітамінів К і D підвищує рівень фосфатів в сироватці крові [5, 25]. Тому дефіцит вітаміну К є поширеним явищем у хворих на ХХН, оскільки вони споживають менше овочів через обмеження калію в раціоні [5]. Більше того, дефіцит вітаміну К, поряд із іншими біомаркерами МІА-синдрому, визначають при ХХН у пацієнтів із аноресією та гастроінтестинальними розладами [5]. Однією з можливих причин недостатньої кількості вітаміну К у хворих на ХХН може бути використання фосфатбіндерів. Дослідження *in vitro* стверджують, що багато фосфатзв'язувальних засобів (включаючи лантану карбонат і кальцію карбонат) захоплюють вітамін К у кишечнику, перешкоджаючи його всмоктуванню [4, 6, 29]. Лише такі фосфатбіндери, як комплекс оксигідроксид заліза та севеламеру карбонат не зв'язують у великій кількості вітамін К [29]. Субклінічний дефіцит вітаміну К зі значною частотою (аж до 30 %) виявляють у хворих із термінальною нирковою недостатністю (ТНН), які отримують діалізне лікування, причому сироваткова концентрація вітаміну К не корелює з такими показниками ліпідного профілю, як триацилгліцерили або холестерин ліпопротеїнів високої щільності [5]. У дослідженні Fusaro і співавт. [30] показано, що вміст вітаміну К1 є особливо низьким у гемодіалізній (ГД) популяції. Крім того, при аденін-індукованій нефропатії концентрація МХ не підвищувалась після тривалого вживання дієти, багатой на вітамін К, протягом 7 тижнів [5]. McCabe і співавтори повідомляють про різні схеми розподілу ізоформ вітаміну К у щурів із ХХН [31]; більше того, експресія ферментів рециркуляції вітаміну К (Vkor) та його утилізації (Ggex) у грудній аорті експериментальних тварин при ХХН зменшується. Вважають, що дефіцит функціонального вітаміну К є предиктором судинної кальцифікації у хворих на ХХН. Так, Nigwekar і співавт. [32] довели, що низький рівень відносного карбоксильованого MGP є провісником кальцифікації у пацієнтів із ТНН. Kaesler і співавтори продемонстрували, що активність γ -глутаматкарбоксилази знижується в печінці та нирках щурів, які отримували аденін, причому зниження активності γ -глутаматкарбоксилази було пов'язано з кальцифікацією аорти [33]. У хворих на ХХН некарбоксильований MGP асоціюється з жорсткістю артерій, але після приймання вітаміну К рівень неактивного MGP знижується [5]. У па-

цієнтів із трансплантованою ниркою концентрація вітаміну К може бути нижчою, ніж у загальній популяції, причому недостатній рівень вітаміну К асоціюється з більш високим вмістом десфосфо-некарбоксілюваного MGP [5]. Незважаючи на те, що немає прямих доказів щодо впливу уремичного середовища на активність γ -глутаматкарбоксилази в тканинах або експресії її активності у людей, дефіцит вітаміну К є розповсюдженим феноменом у хворих на ХХН.

Згідно з даними багатьох клінічних досліджень [1, 5, 6, 19], кількість поглинутого філохінону або МХ була предиктивною щодо кальцифікації коронарних артерій. Rattazzi і співавтори довели, що варфарин, антагоніст вітаміну К, спричиняє кальцифікацію аортального клапана (КАК) на моделі атеросклерозу у мишей [34]. Приймання вітаміну К послаблювало судинну кальцифікацію, пригнічуючи Toll-like-рецептори при атеросклерозі в умовах експерименту [5]. Вважають, що атеросклеротичне ушкодження, мінералізація структур судинної стінки є результатом порушення балансу між прокальцифікуючими (остео/хондрогенними) та антикальцифікуючими чинниками; до останніх віднесено MGP [1, 6, 10]. Дефіцит вітаміну К у постменопаузальних жінок супроводжується зниженням мінеральної щільності кісткової тканини і кальцифікацією атеросклеротичних бляшок у черевній аорті [6]. Некарбоксілюваний MGP також визначають у кальцифікованих бляшках старих щурів [10, 27]. Застосування варфарину може посилювати кальцифікацію судин у ГД-пацієнтів [2, 4], що підтверджено даними загальнонаціонального обстеження, проведеного Nigwekar зі співавторами [35]. Крім того, Zaragatski і співавтори довели, що антагоністи вітаміну К погіршують неоінтимальну гіперплазію у щурів із ХХН [36]. Важливо, що вітамін К-залежне карбоксилювання остеокальцину модулює ремоделювання кісткової тканини. При високообмінних хворобах кісток карбоксилюваний остеокальцин сприяє формуванню кістки та її мінералізації [6]. У цих умовах кількість кальцію і фосфату, що вивільняється з кістки до судинної стінки, буде меншою, відтак процес кальцифікації може утруднитись [5]. Цікаво, що залишки Gla зв'язуються з кальцієм та модулюють такі кісткові протеїни, як BMP-2/BMP-4 [27], а MGP є Gla-залежним інгібітором цих маркерів мінерального метаболізму та білків теплового шоку HSP-70 [10].

На сьогодні проведено та проводяться декілька проспективних рандомізованих контрольованих досліджень для оцінки впливу добавок вітаміну К на прогресування ектопічної кальцифікації та серцево-судинні наслідки у загальній та ГД-популяції (ClinicalTrials.gov; ідентифікатори: NCT01742273, NCT01528800, NCT00785109, NCT01002157, NCT01922804, NCT02870829, NCT02976246). Досліджують ефективність ривароксабану щодо прогресування атеросклеротичних бляшок, їх

композицію, у коронарних судинах, КАК та артеріальної жорсткості при недіалізній стадії ХХН (ClinicalTrials.gov; ідентифікатори: NCT02066662, NCT02161965). Згідно з даними Valkyrie Study [21], тривалий приймання ривароксабану та вітаміну К2 (2000 мкг три рази на тиждень, МХ-7) у ГД-пацієнтів із фібриляцією передсердь призводить до вірогідного зниження десфосфо-некарбоксилюваного MGP, проте не супроводжується зменшенням коронарного кальцієвого індексу за Agatston, послабленням ступеня кальцифікації аорти чи редукцією кардіоваскулярних подій. У нещодавній праці Oikonomaki зі співавторами показали, що застосування вітаміну К2 (200 мкг/добу, МХ-7) протягом 12 місяців у хворих на ХХН 5Д стадії, яких лікували хронічним ГД, не зупиняє прогресування аортальної кальцифікації [22]. У дослідженні iPASC-ND [37], яке розпочато у 2012 р., вивчають ефективність 12-місячного перорального прийому філохінону (10 мг три рази на тиждень) на прогресування кальцифікації коронарних судин у ГД-хворих. Проспективне багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження VitaVask trial [11] завершено у 2020 р. і ми очікуємо остаточних висновків з доцільності при ТНН застосовувати пероральну форму вітаміну К1 (5 мг три рази на тиждень) щодо прогресування кардіоваскулярної кальцифікації, розвитку загальної і серцево-судинної смертності. Дані масштабного дослідження Rotterdam Study [38], яке охоплювало 4807 пацієнтів із відсутністю інфаркту міокарда в анамнезі та тривалістю спостереження понад 10 років, визначили, що адекватний щоденний прийом МХ є важливим інструментом попередження ішемічної хвороби серця (ІХС), збільшення вираження судинної кальцифікації, зниження кардіоваскулярного ризику та сприятливого прогнозу. Більше того, у 2017 р. Brandenburg і співавт. [39] довели, що 1-річне застосування вітаміну К1 пригнічує прогресування стенозу КАК у хворих загальної популяції.

Накопичений клінічний досвід підтверджує чітку асоціацію використання варфарину з поширеністю кальцифікації у хворих на ХХН 5Д стадії. Серед японської ГД-популяції ризик розвитку кальцифікуючої уремичної артеріолопатії у хворих, які отримували непрямі антикоагулянти, в 11 разів вищий, ніж у пацієнтів, які не приймали антагоністів вітаміну К [40]; предикторами кальцифікації у зазначеній когорті осіб були: 1) терапія варфарином; 2) дефіцит сироваткового альбуміну. У США частота кальцифікуючої уремичної артеріолопатії у ГД-пацієнтів у 4,3 рази є вищою на лікуванні варфарином [41]. Згідно з даними німецького реєстру кальцифікації [42], серед понад 200 пацієнтів із ТНН та кальцифікуючою уремичною артеріолопатією близько 50 % випадків захворювання зумовлено застосуванням непрямих антикоагулянтів. Оскільки кальцифікація – це прототип судинної кальцифікації при ХХН, призводить до проліфе-

рації інтими артеріол, ендovasкулярного фіброзу, внутрішньосудинного тромбозу та некрозу тканин, характеризується агресивним перебігом із розвитком смертельних наслідків, застосування вітаміну К у хворих із ТНН, на думку [3, 7, 29], може бути доцільним, безпечним і ліберальним. Важливо, що робоча група «ХХН-МКП» ERA застерігає від рутинного застосування антагоністів до вітаміну К у діалізних пацієнтів [43]. Варто відзначити, що в 2019 р. завершено другу фазу пілотного рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження VitK-CUA щодо оцінки впливу синтетичного аналога вітаміну К фітоменадіону на процеси кальцифікації у хворих на ХХН 5Д стадії, які отримують хронічний ГД (ClinicalTrials.gov; ідентифікатор: NCT02278692). Встановлено, що фітоменадіон достовірно знижував кількість некарбоксілюваного MGP у сироватці крові та асоціювався з вірогідним зменшенням загальної смертності у зазначеній категорії хворих. Цікавим є й те, що експериментально встановлено послаблення кальцифікації медії артерій, індукованої варфарином, під впливом статинів [27], причому механізмом зазначеної ефективності може бути гальмування апоптозу шляхом вітамін К-залежної активації гена Gas-6, фактора росту.

Таким чином, приймання вітаміну К може редукувати некарбоксілюваний MGP у хворих на ХХН, сповільнити прогресування кардіоваскулярної кальцифікації [5, 25, 29], що підтверджує його патогенетичну роль у цих процесах. Підвищене споживання вітаміну К може збільшити карбоксілювання остеокальцину та MGP [6]. Доведено, що вітамін К1 не активує стероїд і ксенобіотичний рецептор, водночас МХ-4 виконує функції ліганда прегнанового Х рецептора, дефіцит якого асоціюється з втратою кісткової маси [44]. Важливо, що при ХХН нестача вітаміну К1 поєднується з остеопорозом і крихкістю кісток [45], а недостатність МХ-4 і МХ-7 є предикторами кальцифікації аорти та клубової артерії відповідно [19, 46]. МХ-7 може бути оптимальною формою вітаміну К в якості середника, що проявляє властивості зменшувати судинну кальцифікацію, зокрема через тривалий період напіввиведення. Більше того, вітамін К2 характеризується найбільшою спорідненістю до MGP [6, 10]. Короткотривалий (4-6 тижнів) прийом добавки МХ-7 у дозі 360 мкг/добу знижує рівень десфосфо-некарбоксілюваного MGP у ГД-пацієнтів, сприяє стійкій модифікації MGP [29].

Крім сприятливого впливу на bone health, приймання МХ-7 у високих дозах успішно блокує жорсткість судин, асоційовану з віком [6]. Більше того, МХ-7, на відміну від плацебо, приводить до зниження ступеня тяжкості кальцифікації аорти та відносного ризику ІХС [6]. Тривають клінічні випробування щодо оцінки ефективності вітаміну К2 з метою послаблення кальцифікації вінцевих судин у загальній популяції [47]. Встановлено, що вико-

ристання довголанцюгового МХ було пов'язане зі зменшенням навантаження коронарних артерій кальцієм, послабленням артеріальної жорсткості і покращенням еластичних властивостей каротидних судин у здорових жінок у постменопаузі [38, 48]. В іншому рандомізованому клінічному дослідженні [6] добавка вітаміну К1 сповільнила прогресування кальцифікації вінцевих артерій у здорових людей похилого віку з наявністю раніше діагностованого атеросклеротичного ушкодження, що свідчить про потенційну ефективність вітаміну К для лікування ектопічної кальцифікації при ХХН.

Особливий інтерес на сьогодні викликає дослідження ефективності добавки вітаміну К2 на основі Natto та лікарського засобу менатетренону, зареєстрованого в Японії, на механізми судинної кальцифікації та остеопорозу при ХХН, покликаного, насамперед, на усунення порушеної продукції вітаміну К ендогенною мікробіотою [49]. Активно проводять дослідження Trevasc-HDR, trial, RenaKvit trial для визначення впливу при ТНН тривалої терапії філохінону та МХ на прогресування судинної кальцифікації, артеріальної жорсткості, остеодіфіцитних станів, розвитку переломів та зниження загальної і кардіоваскулярної смертності [50, 51]. Варто відзначити, що на сьогодні режими застосування та дозування різних форм вітаміну К при ХХН активно досліджують [3, 6, 7, 41], оцінюють їх безпечність і ефективність, що є вимогою доказової медицини.

Таким чином, інтервенційні дослідження щодо оцінки ефективності добавок вітаміну К для профілактики кальцифікації серцево-судинної системи при ХХН перспективні, мають достатнє як клінічне, так і патофізіологічне підґрунтя. Разом із тим, враховуючи складний і мультимодальний характер процесів кардіоваскулярної кальцифікації в умовах ХХН, ізольований терапевтичний вплив на порушення метаболізму вітаміну К-залежних білків, на один із патогенетичних механізмів ектопічної кальцифікації навряд чи повністю буде достатнім для вирішення проблеми. Залишаються відкритими питання пріоритетності застосування вітамінів К1 або К2, так само й доцільності приймання добавок вітаміну К усім хворим із ТНН.

Як уже зазначалось вище, експресія та активність MGP залежить від вітаміну D. Показано, що 1,25 (ОН)₂ D₃ (кальцитріол) збільшує синтез мікроРНК MGP в остеоцитах людини, а також у хондроцитах, остеоцитах і клітинах остеосаркоми шурів та не впливає на експресію гена MGP у фібробластах, хондроцитах і остеоцитах людини [10]. З'ясовано, що вітамін D може стимулювати синтез остеокальцину раніше й при більш низькому вмісті регулятора порівняно з генерацією MGP [10]. Важливо, що у фізіологічних концентраціях кальцитріол посилює транскрипцію гена MGP у гладком'язових клітинах судин [5]. У дослідженні [52] вітамін К сприяв остеогенезу в мезенхімаль-

них стовбурових клітинах людини шляхом активації вивільнення остеокальцину, опосередкованого вітаміном D3. Більше того, Roop і співавт. [53] показали, що поєднане застосування вітаміну K2 з кальцитріолом підвищує анаболічні процеси в остеообластах щурів із діабетом. Відтак, посилюючи анаболізм кісток, ектопічна кальцифікація може бути зменшена. З іншого боку, застосування фармакологічної дози добавки 1,25 (ОН)₂ D3 індукує надмірне всмоктування кальцію і фосфату у кишечнику, що, у свою чергу, призводить до судинної кальцифікації [5]. Дослідження *in vitro* визначило, що приймання вітаміну K полегшує кальцифікацію аорти в експерименті, зумовлену вітаміном D [5]. Крім того, MGP пригнічує остеобластну диференціацію гладком'язових клітин судин [6]. Таким чином, оскільки вітамін D безпосередньо стимулює вітамін K-залежний синтез MGP *in vivo* та *in vitro*, його карбоксилювання та фосфорилювання, підтримка вітаміном D може послабити кальцифікацію артеріальних судин.

Дефіцит вітаміну D є частим ускладненням у хворих на ХХН, зумовлений такими причинами: 1) протеїнурією; 2) зниженням швидкості клубочкової фільтрації; 3) тубулоінтерстиціальним ураженням; 4) призначенням активних метаболітів вітаміну D у терапевтичних дозах [5, 12]. Нестача вітаміну D при ХХН пов'язана з розвитком багатьох патологічних станів, включаючи інфекційні процеси, ендотеліальну дисфункцію, дезадаптивне ремоделювання міокарда, а також інсулінорезистентність [14, 15, 25, 54]. Дефіцит вітаміну D визначається на основі сироваткової концентрації 25-гідрокси-вітаміну D (25 (ОН) D) – кальцидіолу. На підставі клінічних даних встановлено, що гіповітаміноз D є одним із етіологічних чинників судинної кальцифікації [5, 25, 54]. Дефіцит вітаміну D асоціюється з прогресуванням серцево-судинних захворювань через інсулінорезистентність та активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [12, 53, 55]. Зменшення чутливості тканин до інсуліну пов'язане зі зниженням реактивності ендотелію до напруження зсуву, водночас, активацію ренін-ангіотензинової системи, спричинену нестачею вітаміну D, доведено при діабетичній нефропатії на клінічних та експериментальних моделях [13, 15, 54, 55]. У дітей, хворих на ХХН, дефіцит вітаміну D асоціюється з частим розвитком артеріальної жорсткості, причому такі фактори ектопічної кальцифікації, як вік та інсулінорезистентність, були виключені з математичного розрахунку [56]. Збільшення кількості колагену в аорті та зменшення вмісту еластину зареєстровано у дефіцитних щодо рецепторів до вітаміну D (VDR) мишей [13]. Більше того, застосування кальцитріолу призводить до транскрипційної регуляції ендотеліальної синтази оксиду азоту, посилення його продукції, послаблює ушкодження/дисфункцію ендотелію, знижує жорсткість аорти, патологічне ремоделювання су-

дин та зменшує післянавантаження на міокард в експерименті [13]. Таким чином, дефіцит вітаміну D може бути чинником формування кардіоваскулярної кальцифікації в умовах ХХН.

Клінічні дані вказують на те, що дефіцит вітаміну D та дефіцит вітаміну K мають синергічні ефекти щодо погіршення клінічного статусу та його наслідків. Van Ballegooijen і співавт. [9] встановили, що нестача вітаміну D (<50 ммоль/л) поряд з дефіцитом вітаміну K асоціюється з високим артеріальним тиском та ризиком розвитку артеріальної гіпертензії. O'Connell і співавт. [57] довели, що дефіцит кальцидіолу пов'язаний із низькою концентрацією некарбоксилюваного остеокальцину в сироватці крові та низьким вмістом мінералів у кістковій тканині, хоча приймання вітаміну D не підвищувало сироватковий рівень остеокальцину. У поперечному дослідженні Mayer і співавт. [58] з'ясували, що недостатні рівні 25 (ОН) D були пов'язані з вищим вмістом десфосфо-некарбоксилюваного MGP, відтак із більшою швидкістю поширення пульсової хвилі по аорті, причому поліморфізм VDR (фенотип GG) у поєднанні з нестачею вітаміну K був предиктором більш високої аортальної жорсткості. Оскільки дефіцити вітамінів D і K відіграють спряжену роль при остеопорозі та залежному від вітаміну K обміні білків, застосування зазначених регуляторів може сповільнити прогресування кальцифікації серцево-судинної системи у хворих на ХХН. Asemi і співавт. [59] продемонстрували, що синергічне приймання вітамінів D і K вірогідно покращило чутливість до інсуліну та зменшило максимальну товщину комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії в осіб із цукровим діабетом 2 типу. Крім того, застосування вітаміну D у дозі 5 мкг/добу та вітаміну K2 у дозі 90 мкг/добу протягом 12 тижнів покращує артеріальну жорсткість [5]. Згідно з даними дослідження, проведеного в Італії [5], у ГД-пацієнтів, які приймали аналоги вітаміну D (20 %) визначались вищі концентрації загального та некарбоксилюваного остеокальцину, водночас, достовірного зв'язку між прийоманням вітаміну D та загальним і некарбоксилюваним MGP встановлено не було. Gigante і співавт. [52] повідомляють, що поєднане застосування вітамінів D і K справляє позитивний ефект на остеогенез, оскільки вітамін K посилює індукцію гена вітаміну D остеокальцину в мезенхімальних стовбурових клітинах. Більше того, в дослідженні *ex vivo* синергічні ефекти вітамінів D і K змогли послабити формування кінцевих продуктів глікування в остеообластах, відтак покращити фізіологію кістки [60]. Важливим є й те, що вітамін D зменшує утворення кристалічних форм частинок кальційпротеїну в реципієнтів ниркового алотрансплантату [5].

На підставі вищенаведених даних, можна стверджувати, що приймання вітаміну D покращує сироваткову концентрацію MGP та остеокальцину.

Оскільки MGP безпосередньо послаблює судинну кальцифікацію, а гладком'язові клітини судин або остеокальцин підтримують bone health, зменшуючи ектопічну кальцифікацію, добавки вітаміну D повинні стати перспективною мішенню за рахунок збільшення інгібування кальцифікації, залежної від вітаміну K, у т.ч. шляхом модуляції частинок кальційпротеїну та позаклітинних везикул. Враховуючи зв'язок дефіциту вітаміну D із смертністю у ГД-популяції [61], визначення пріоритетності адекватного застосування нативних форм вітаміну D у хворих на ХХН, ризиків і переваг, впливу на кінцеві серцево-судинні точки є одним із основних завдань сучасної нефрології [15, 25]. На сьогодні необхідні додаткові дослідження для визначення категорії хворих на ХХН із можливою максимальною користю від поєданого застосування вітамінів K і D.

Системне та комплексне вивчення статусу вітамінів K і D, їх метаболізму, у парадигмі нирково-кістково-судинного континууму є актуальним і доцільним як із точки зору проблеми ранньої діагностики кардіоваскулярної кальцифікації, так і розробки та оцінки ефективності патогенетичної терапії, її впливу на показники довготривалого сприятливого прогнозу. На наш погляд, інтервенції, спрямовані на кілька патологічних паралельних інтерактивних механізмів із використанням, наприклад адаптованих фармакологічних засобів, які можуть включати сполуки, що модулюють мінеральний і кістковий метаболізм, редукують активність хронічного запалення, послаблюють ушкодження ендотелію, сприяють його регенерації, відтак покращують серцево-судинний ризик, повинні стати корисним підходом для майбутніх досліджень. У прогностичному плані, на думку Ketteler і співавторів додаткова «поліпілюля»,

спрямована на bone and vascular health при всіх стадіях ХХН може складатися з вітамінів K, D і магнію, що вимагає ідеального дизайну дослідження для передбачення чистого ефекту від такого втручання в реальних клінічних сценаріях [3].

Таким чином, ектопічна кальцифікація є серйозним ускладненням ХХН, незалежним предиктором загальної і серцево-судинної смертності та компонентом синдрому ХХН-МКП. Узагальнення наукових даних дозволяють на сьогодні стверджувати про важливу патогенетичну роль дефіциту вітаміну K у механізмах кардіоваскулярної кальцифікації та атеросклеротичного ушкодження при ХХН, причому активність та експресія MGP як потужного інгібітора судинної кальцифікації, окрім вітаміну K, суттєво залежить від вітаміну D. Ефективність і безпечність поєданого застосування добавок вітамінів K і D щодо сповільнення прогресування ектопічної кальцифікації, зменшення серцево-судинного ризику та покращення прогнозу у хворих на ХХН вимагають підтвердження в багатоцентрових рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

О. Б. Сула: ідея роботи, огляд і аналіз літературних джерел, написання статті;

О. В. Буштинська: огляд і аналіз літературних джерел, оформлення рукопису до друку;

С. В. Данилів: огляд і аналіз літературних джерел, літературне редагування статті;

Л. С. Логойда: огляд і аналіз літературних джерел;

А. І. Гоженко: ідея роботи, формулювання висновків.

Література (References):

1. Barrett H, O'Keefe M, Kavanagh E, Walsh M, O'Connor EM. Is Matrix Gla Protein Associated with Vascular Calcification? A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(4):415. doi:10.3390/nu10040415.
2. Ketteler M, Rothe H, Brandenburg VM, Westenfeld R. The K-factor in chronic kidney disease: biomarkers of calcification inhibition and beyond. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1267-1270. doi:10.1093/ndt/gfu053.
3. Ketteler M, Schanz M, Schrieker S. Vitamin K: should we supplement to protect the kidneys and the heart? *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(12):2196-2198. doi:10.1093/ndt/gfy291.
4. Schurgers LJ. Vitamin K: key vitamin in controlling vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83(5):782-784. doi:10.1038/ki.2013.26.
5. Hou YC, Lu CL, Zheng CM, Chen RM, Lin YF, Liu WC, et al. Emerging role of vitamins D and K in modulating uremic vascular calcification: The aspect of passive calcification. *Nutrients*. 2019; 11(1): 152. doi.org/10.3390/nu11010152.
6. Wasilewski GB, Vervloet MG, Schurgers LJ. The Bone-Vasculature Axis: Calcium Supplementation and the Role of Vitamin K. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:6. doi:10.3389/fcvm.2019.00006.
7. Caluwé R, Verbeke F, De Vriese AS. Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(1):23-33. doi:10.1093/ndt/gfy373.
8. Peeters FECM, Dudink EAMP, Kimenai DM, Weijs B, Altintas S, Heckman LIB, et al. Vitamin K Antagonists, Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants, and Vascular Calcification in Patients with Atrial

- Fibrillation. *TH Open*. 2018;2(4):e391-e398. doi:10.1055/s-0038-1675578.
9. *van Ballegooijen AJ, Beulens JWJ, Keyzer CA, Navis GJ, Berger SP, de Borst MH, et al.* Joint association of vitamins D and K status with long-term outcomes in stable kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(4):706-714. doi:10.1093/ndt/gfy399.
 10. *Garbuzova VYu, Ataman OV.* Matrix Gla-protein and its role in vascular wall calcification. *Fiziol Zh*. 2011;57(4):96-112. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22167840/>.
 11. *Krueger T, Schlieper G, Schurgers L, Cornelis T, Cozzolino M, Jacobi J, et al.* Vitamin K1 to slow vascular calcification in haemodialysis patients (VitaVasK trial): a rationale and study protocol. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(9):1633-1638. doi:10.1093/ndt/gft459.
 12. *Keung L, Perwad F.* Vitamin D and kidney disease. *Bone Rep*. 2018;9:93-100. doi:10.1016/j.bonr.2018.07.002.
 13. *Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD, et al.* Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol*. 2014;28(1):53-64. doi:10.1210/me.2013-1252.
 14. *Vila Cuenca M, van Bezu J, Beelen RHJ, Vervloet MG, Hordijk PL.* Stabilization of cell-cell junctions by active vitamin D ameliorates uraemia-induced loss of human endothelial barrier function. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(2):252-264. doi:10.1093/ndt/gfy111.
 15. *Bacchetta J, Pelletier S.* Vitamin D deficiency is associated with mortality in maintenance dialysis: moving forward from epidemiology to clinical trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(10):1679-1682. doi:10.1093/ndt/gfy122.
 16. *Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al.* Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(7):674-2014;27(5):483-94. doi:10.1001/jama.2012.120.
 17. *Wang A Y-M, Fang F, Chan J, Wen Y-Y, Oing S, Chan I H-S, et al.* Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD – the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(1):175-186. doi:10.1681/ASN.2013010103.
 18. *Manson JE, Bassuk SS, Buring JE, VITAL Research Group.* Principal results of the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;198:105522. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.105522.
 19. *Fusaro M, Tripepi G, Plebani M, Politi C, Aghi A, Taddei F, et al.* The Vessels-Bone Axis: Iliac Artery Calcifications, Vertebral Fractures and Vitamin K from VIKI Study. *Nutrients*. 2021;13(10):3567. doi:10.3390/nu13103567.
 20. *Riphagen IJ, Keyzer CA, Drummen NEA, de Borst MH, Beulens JWJ, Gansevoort RT, et al.* Prevalence and Effects of Functional Vitamin K Insufficiency: The PREVEND Study. *Nutrients*. 2017;9(12):1334. doi:10.3390/nu9121334.
 21. *De Vriese AS, Caluwé R, Pyfferoen L, De Bacquer D, De Boeck K, Delanote J, et al.* Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(1):186-196. doi:10.1681/ASN.2019060579.
 22. *Oikonomaki T, Papatirou M, Ntrinas T, Kalogeropoulou C, Zabakis P, Kalavrizioti D, et al.* The effect of vitamin K2 supplementation on vascular calcification in haemodialysis patients: a 1-year follow-up randomized trial. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(11):2037-2044. doi:10.1007/s11255-019-02275-2.
 23. *Caluwé R, Vandecasteele S, Van Vlem B, Vermeer C, De Vriese AS.* Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1385-1390. doi:10.1093/ndt/gft464.
 24. *Westenfeld R, Krueger T, Schlieper G, Cranenburg EC, Magdeleyns EJ, Heidenreich S, et al.* Effect of vitamin K2 supplementation on functional vitamin K deficiency in hemodialysis patients: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(2):186-195. doi:10.1053/j.ajkd.2011.10.041.
 25. *Lee SM, An WS.* Supplementary nutrients for prevention of vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Korean J Intern Med*. 2019;34(3):459-469. doi:10.3904/kjim.2019.125.
 26. *Ivanova D, Zhelev Z, Getsov P, Nikolova B, Aoki I, Higashi T, et al.* Vitamin K: Redox-modulation, prevention of mitochondrial dysfunction and anticancer effect. *Redox Biology*. 2018;16:352-358. doi:10.1016/j.redox.2018.03.013.
 27. *Egshatyan LV, Mokrysheva NG.* Ectopic calcification in chronic kidney disease. Part 1. Classification and pathogenesis. *Nephrology*. 2017;21(4):30-39. doi:10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39.
 28. *Yao Y, Jumabay M, Ly A, Radparvar M, Cubberly MR, Boström KI.* A role for the endothelium in vascular calcification. *Circ Res*. 2013;113(5):495-504. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301792.
 29. *Nitta K, Ogawa T, Hanafusa N, Tsuchiya K.* Recent Advances in the Management of Vascular Calcification in Patients with End-Stage Renal Disease. *Contrib Nephrol*. 2019;198:62-72. doi:10.1159/000496532.
 30. *Fusaro M, D'Alessandro C, Noale M, Tripepi G, Plebani M, Veeronese N, et al.* Low vitamin K1 intake

- in haemodialysis patients. *Clin Nutr.* 2017;36(2):601-607. doi:10.1016/j.clnu.2016.04.024.
31. McCabe KM, Booth SL, Fu X, Ward E, Adams MA, Holden RM. Vitamin K Metabolism in a Rat Model of Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2017;45(1):4-13. doi:10.1159/000451068.
 32. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, Vermeer C, Booth SL, Xu D, et al. Vitamin K-Dependent Carboxylation of Matrix Gla Protein Influences the Risk of Calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1717-1722. doi:10.1681/ASN.2016060651.
 33. Kaesler N, Magdeleyns E, Herfs M, Schettgen T, Brandenburg V, Fliser D, et al. Impaired vitamin K recycling in uremia is rescued by vitamin K supplementation. *Kidney Int.* 2014;86(2):286-293. doi:10.1038/ki.2013.530.
 34. Rattazzi M, Faggini E, Bertacco E, Nardin C, Pagliani L, Plebani M, et al. Warfarin, but not rivaroxaban, promotes the calcification of the aortic valve in ApoE^{-/-} mice. *Cardiovasc Ther.* 2018;36(4):e12438. doi:10.1111/1755-5922.12438.
 35. Nigwekar SU, Zhao S, Wenger J, Hymes JL, Maddux FW, Thadhani RI, et al. A Nationally Representative Study of Calcific Uremic Arteriopathy Risk Factors. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(11):3421-3429. doi:10.1681/ASN.2015091065.
 36. Zaragatski E, Grommes J, Schurgers LJ, Langer S, Kennes L, Tamm M, et al. Vitamin K antagonism aggravates chronic kidney disease-induced neointimal hyperplasia and calcification in arterialized veins: role of vitamin K treatment? *Kidney Int.* 2016;89(3):601-611. doi:10.1038/ki.2015.298.
 37. Holden RM, Booth SL, Day AG, Clase CM, Zimmerman D, Moist L, et al. Inhibiting the progression of arterial calcification with vitamin K in HemoDialysis patients (iPACK-HD) trial: rationale and study design for a randomized trial of vitamin K in patients with end stage kidney disease. *Can J Kidney Health Dis.* 2015;2:17. doi:10.1186/s40697-015-0053-x.
 38. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MH, van der Meer IM, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: The Rotterdam Study. *J Nutr.* 2004;134(11):3100-3105. doi:10.1093/jn/134.11.3100.
 39. Brandenburg VM, Reinartz S, Kaesler N, Krüger T, Dirrachs T, Kramann R, et al. Slower Progress of Aortic Valve Calcification With Vitamin K Supplementation: Results From a Prospective Interventional Proof-of-Concept Study. *Circulation.* 2017;135(21):2081-2083. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027011.
 40. Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y, et al. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(4):1580-1584. doi:10.1093/ndt/gfr658.
 41. Kodumudi V, Jeha GM, Mydlo N, Kaye AD. Management of Cutaneous Calciphylaxis. *Adv Ther.* 2020;37(12):4797-4807. doi:10.1007/s12325-020-01504-w.
 42. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, Kaesler N, Korbiel J, Specht P, et al. Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(1):126-132. doi:10.1093/ndt/gfv438.
 43. Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V, Reutelingsperger C, Floege J. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(1):31-39. doi:10.1093/ndt/gfv111.
 44. Fusaro M, Cianciolo G, Brandi ML, Ferrari S, Nickolas TL, Tripepi G, et al. Vitamin K and Osteoporosis. *Nutrients.* 2020;12(12):3625. doi:10.3390/nu12123625.
 45. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent M, Bammens B, Naesens M, et al. Poor Vitamin K Status Is Associated With Low Bone Mineral Density and Increased Fracture Risk in End-Stage Renal Disease. *J Bone Miner Res.* 2019;34(2):262-269. doi:10.1002/jbmr.3608.
 46. Cui L, Xu J, Zhang J, Zhang M, Zhang S, Bai Y. Menaquinone-4 modulates the expression levels of calcification-associated factors to inhibit calcification of rat aortic vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. *Exp Ther Med.* 2018;16(4):3172-3178. doi:10.3892/etm.2018.6535.
 47. Vossen LM, Schurgers LJ, van Varik BJ, Kietselaer BL, Vermeer C, Meeder JG, et al. Menaquinone-7 Supplementation to Reduce Vascular Calcification in Patients with Coronary Artery Disease: Rationale and Study Protocol (VitaK-CAC Trial). *Nutrients.* 2015;7(11):8905-8915. doi:10.3390/nu7115443.
 48. Knapen MH, Braam LA, Drummen NE, Bekers O, Hoeks AP, Vermeer C. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women. A double-blind randomised clinical trial. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):1135-1144. doi:10.1160/TH14-08-0675.
 49. Nakagawa K. Diseases Due to the Deficiency in Vitamin K Conversion System and Its Prevention. *Yakugaku Zasshi.* 2021;141(5):669-674. doi:10.1248/yakushi.20-00243-1.
 50. Haroon SW, Tai BC, Ling LH, Teo L, Davenport A, Schurgers L, et al. Treatment to reduce vascular calcification in hemodialysis patients using vitamin K (Trevasc-HDK): A study protocol for a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(36):e21906. doi:10.1097/MD.00000000000021906.

51. *Levy-Schousboe K, Frimodt-Møller M, Hansen D, Peters CD, Kjærgaard, Jensen JD, et al.* Vitamin K supplementation and arterial calcification in dialysis: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled RenaKvit trial. *Clin Kidney J.* 2021;14(9):2114-2123. doi:10.1093/ckj/sfab017.
52. *Gigante A, Brugè F, Cecconi S, Manzotti S, Littarru GP, Tiano L.* D3-induced osteogenesis in hMSCs: Modulation of key effectors in mineralization and vascularization *J Tissue Eng Regen Med.* 2015;9(6):691-701. doi:10.1002/term.1627.
53. *Poon CC, Li RW, Seto SW, Kong SK, Ho HP, Hoi MPM, et al.* In vitro vitamin K(2) and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) combination enhances osteoblasts anabolism of diabetic mice. *Eur J Pharmacol.* 2015;767:30-40. doi:10.1016/j.ejphar.2015.09.048.
54. *Smirnov AV, Volkov MM, Dobronravov VA.* Cardio-protective effects of D-hormone in patients with chronic kidney disease: literature review and personal data. *Nephrology.* 2009;13(1):30-38.
55. *Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M.* The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):455. doi:10.3390/ijms19020455.
56. *Murni IK, Sulistyoningrum DC, Oktaria V.* Association of vitamin D deficiency with cardiovascular disease risk in children: implications for the Asia Pacific Region. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(Suppl 1):S8-S19. doi:10.6133/apjcn.122016.s1.
57. *O'Connor E, Mølgaard C, Michaelsen KF, Jakobsen J, Lamberg-Allardt CJ, Cashman KD.* Serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, and its relationship to bone health indices in Danish girls. *Br J Nutr.* 2007;97(4):661-6. doi:10.1017/S0007114507433050.
58. *Mayer O Jr, Seidlerová J, Wohlfahrt P, Filipovský J, Cífková R, Černá V, et al.* Synergistic effect of low K and D vitamin status on arterial stiffness in a general population. *J Nutr Biochem.* 2017; 46:83-89. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.04.010.
59. *Asemi Z, Raygan F, Bahmani F, Rezavandi Z, Talari HR, Rafiee M, 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(2):286-293. doi:10.1017/S0007114516001847.
60. *Sanguineti R, Monacelli F, Parodi A, Furfaro AL, Borghi R, Pacini D, et al.* Vitamins D3 and K2 may partially counterbalance the detrimental effects of pentosidine in ex vivo human osteoblasts. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016;30(3):713-726.
61. *da Silva Canhos MM, de Oliveira RC, Modelli de Andrade LG, Caramori JCT, Barretti P, Martin LC.* Association between vitamin D levels and mortality in hemodialysis patients: a cohort study. *Ren Fail.* 2020;42(1):225-233. doi:10.1080/0886022X.2020.1735415.