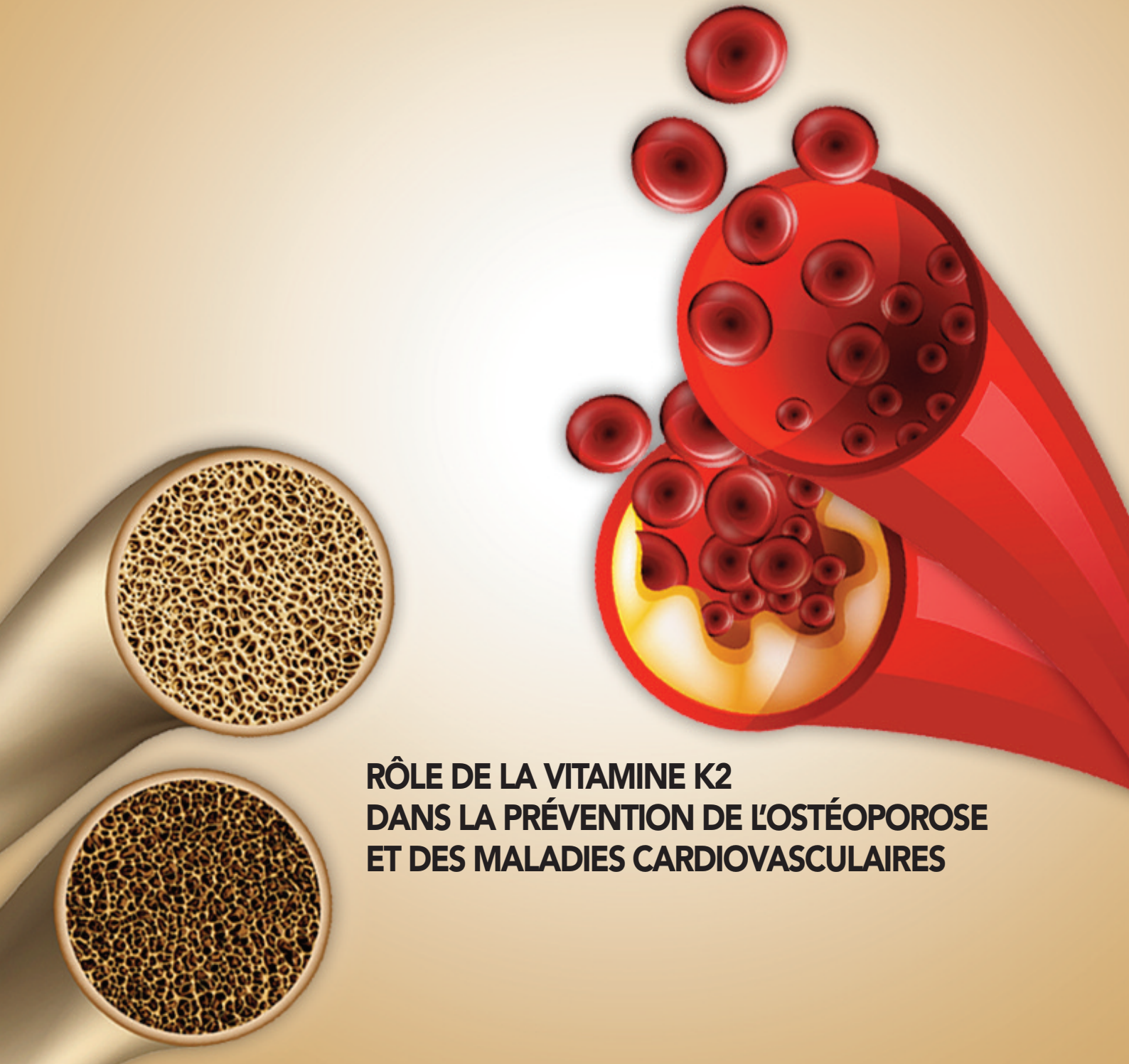
numéro 29
la lettre
de l'Institut Européen de Physionutrition et de Phytothérapie



RÔLE DE LA VITAMINE K2 DANS LA PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE ET DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Isabelle HININGER - FAVIER
Maître de Conférence en Biochimie Métabolique et Nutrition
Faculté de Pharmacie de Grenoble

Introduction

La vitamine K est une vitamine liposoluble dont le nom vient de l'allemand Koagulation, une allusion au rôle qu'elle joue dans la coagulation sanguine.

Elle existe naturellement sous deux formes la phylloquinone (K1) présente dans les végétaux et la ménaquinone (K2) synthétisée par le microbiote. Cette dernière peut aussi être apportée en petite quantité par les fromages, les œufs et le soja fermenté.

Alors que la vitamine K1 intervient plus directement dans le processus de la coagulation, la vitamine K2 agit sur l'os où elle joue un rôle déterminant dans la prévention du risque de fracture et sur les cellules myoendothéliales où elle s'oppose à la calcification des tissus mous.

L'intérêt de la vitamine K2 sur l'os et les cellules endothéliales ne se manifeste que depuis le début des années 2000. En effet, la production scientifique est passée de 10 à 20 articles, à plus de 300 par an depuis 2012.

Quelques dates associées à la découverte de la vitamine K :

- Dès 1929 : la découverte d'un facteur alimentaire dans la luzerne, régulateur de la coagulation sanguine est suspecté à partir d'études expérimentales sur le cholestérol chez des animaux carencés en lipides.
- 1935 : H. Dam donne le nom de KOAGULATION à ce facteur alimentaire, d'où vitamine K.
- 1939 : E.A. Doisy réalise sa synthèse.
- 1943 : H. Dam et E.A. Doisy recevront le prix Nobel de médecine pour avoir découvert respectivement la vitamine K, facteur de coagulation et sa structure chimique.
- 1974 : découverte de la réaction de carboxylation par la vitamine K, responsable de la fixation du calcium sur l'acide γ-carboxyglutamique.
- Début des années 2000 : intérêt pour le rôle des protéines vitamine K-dépendantes extra-hépatiques sur l'os et l'inhibition de la calcification des parois artérielles.

Il est surprenant, qu'il ait fallu attendre presque un demi-siècle après la découverte de la relation entre vitamine K et coagulation sanguine pour que d'autres effets bénéfiques, tout aussi importants, soient enfin reconnus à la forme K2 pour la solidité de l'os et la santé vasculaire.

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

1. LA VITAMINE K

La vitamine K existe sous plusieurs formes : deux formes naturelles (K1 et K2) et une forme synthétique (K3).

Toutes les formes possèdent en commun un noyau ménadione mais elles diffèrent par une chaîne latérale plus ou moins longue et plus ou moins insaturée (*figure 1*).

• La vitamine K1 ou Phylloquinone ou encore phytoménadione. La chaîne latérale de la vitamine K1 à 20 atomes de carbone est monoinsaturée.

• La vitamine K2 ou ménaquinones (MK-n) désigne l'ensemble des molécules dont la chaîne latérale polyinsaturée est constituée de 20 à 60 atomes de carbone. On les distingue par leur nombre (n) de groupements isoprènes (unité de 5 atomes de carbone) qui constituent la chaîne latérale : MK-4 (4 unités isoprènes soit 20 Carbones), MK-7 (7 unités isoprènes soit 35 Carbones), MK-9…

• La vitamine K3 ou ménadione est la forme synthétique de la vitamine K elle est constituée uniquement du noyau ménadione. Cette forme est interdite aux Etats-Unis en raison d'une toxicité hépatique.

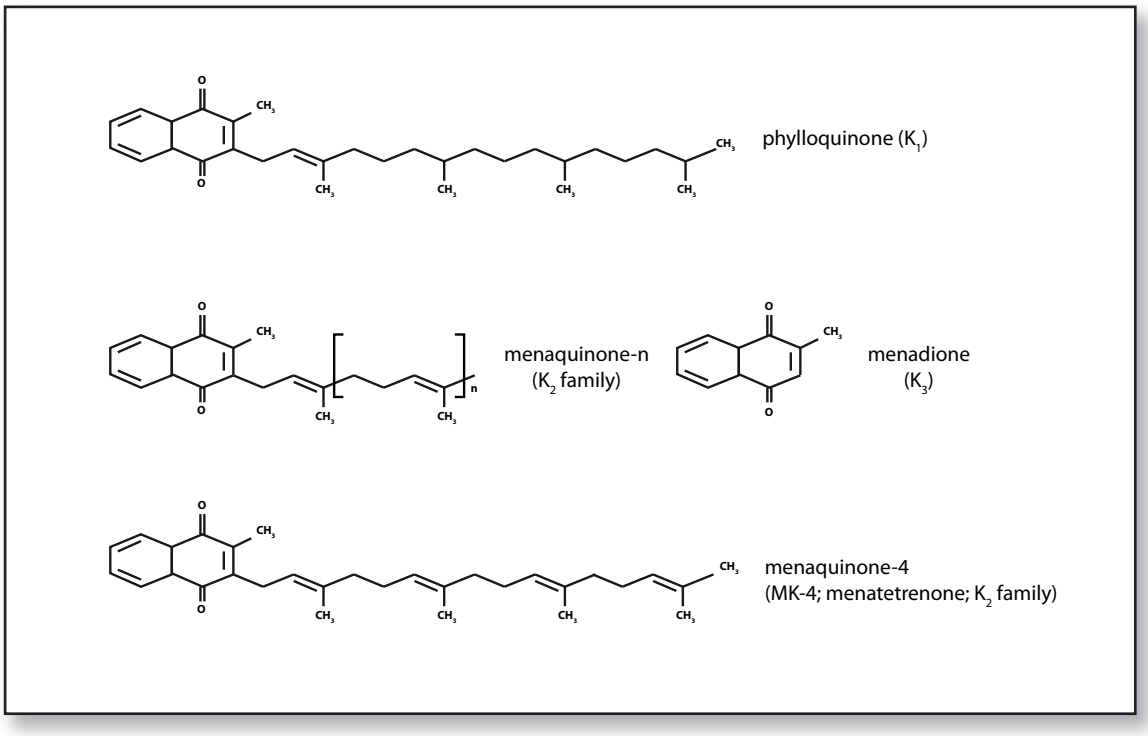


Figure 1 : Les différentes formes de vitamines K

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

2. MÉTABOLISME (*figure 2*)

La phylloquinone est absorbée au niveau du grêle proximal alors que la vitamine K2 synthétisée par la flore intestinale l'est aussi au niveau du côlon.

Les bactéries intestinales synthétisent essentiellement la ménaquinone MK2-4 à partir de la phylloquinone alimentaire. Du fait de cette synthèse, cette forme MK2-4 ne répond pas stricto-sensus à la définition de vitamine selon laquelle il n'existe pas de synthèse endogène.

L'absorption de la vitamine K varie selon sa forme de 40 à 70%. La forme MK-4 est faiblement absorbée alors que la MK-7 est la plus biodisponible.

La phylloquinone est absorbée selon un mécanisme de transport actif alors que les ménaquinones diffusent selon un processus passif.

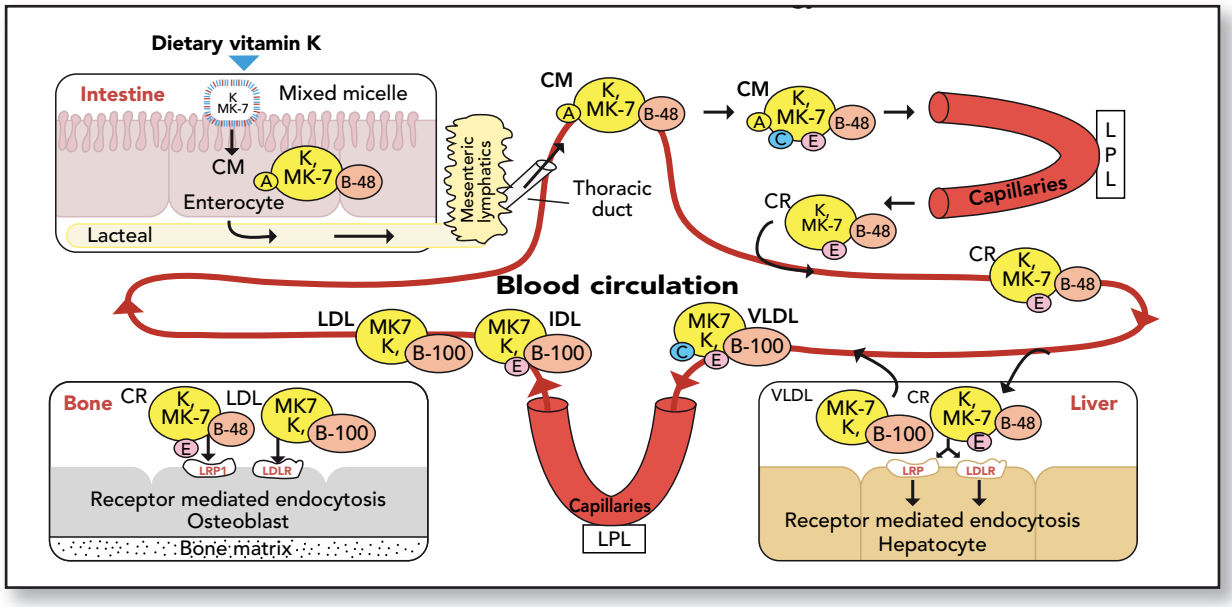
La vitamine K, en raison de ses propriétés liposolubles, est incorporée aux chylomicrons et rejoint la circulation par voie lymphatique.

La vitamine K s'accumule dans le foie essentiellement sous forme de phylloquinone (K1) et de MK-7. Les autres tissus les plus riches sont : les surrénales, la moelle osseuse et les reins.

La principale forme circulante est la phylloquinone liée aux lipoprotéines de type LDL qui la distribue aux tissus.

La vitamine K est éliminée dans la bile puis les selles (40-50%) et les urines sous formes de métabolites (20%). Sa demi-vie est d'environ trente heures.

Bien que liposoluble, en raison d'un faible contenu total dans l'organisme (50 à 100 µg) et d'un turnover rapide les réserves permettent de couvrir seulement une semaine.



(D'apres Shearer MJ. et Newman P., 2008)[1]

Figure 2 : Métabolisme de la vitamine K (CM : chylomicrons ; CR : remnants ; LRP1 = LDL receptor-related protein 1 ; Low-Density Lipoprotein (LDL) Receptor (LDL-R))

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

3. SOURCES ET BESOINS

La vitamine K est présente selon ses formes en quantité variable dans les aliments.

• Les aliments les plus riches en vitamine K1 (phylloquinone) sont les légumes verts particulièrement les plus foncés (brocoli, épinard, salade verte) mais également les choux. On la trouve également en plus faible quantité dans la viande et certaines huiles.

• La vitamine K2 peut être synthétisée par la flore intestinale ou apportée par certains aliments : les œufs et certains fromages fermentés dans sa forme MK-4 et essentiellement par le soja fermenté (natto) dans sa forme MK-7 (*Table 1*).
Remarque : La vitamine K résiste à la cuisson.

	Sources de vitamine K (µg/100g)	
Aliments	**vitamine K1**	**vitamine K2**
Viandes	**0,5-5**	
Poissons	**0,1-1**	
Fruits	**0,1-3**	
Légumes verts	**100-1000**	
➥ brocoli	110	
➥ épinard	440	
➥ choux frisé	800	
Natto*	**20-40**	**900-1200 (MK-7)**
Fromages	**0,5-10**	**40-90 (MK-4)**
Autres produits laitiers	**0,5-2,5**	**0,2-50 (MK-4)**
Œufs	**0,5-2,5**	**10-25 (MK-4)**
Huiles margarines	**50-200**	

** soja fermenté avec Bacillus subtilis*

Table 1 : sources de vitamines K[2-3]

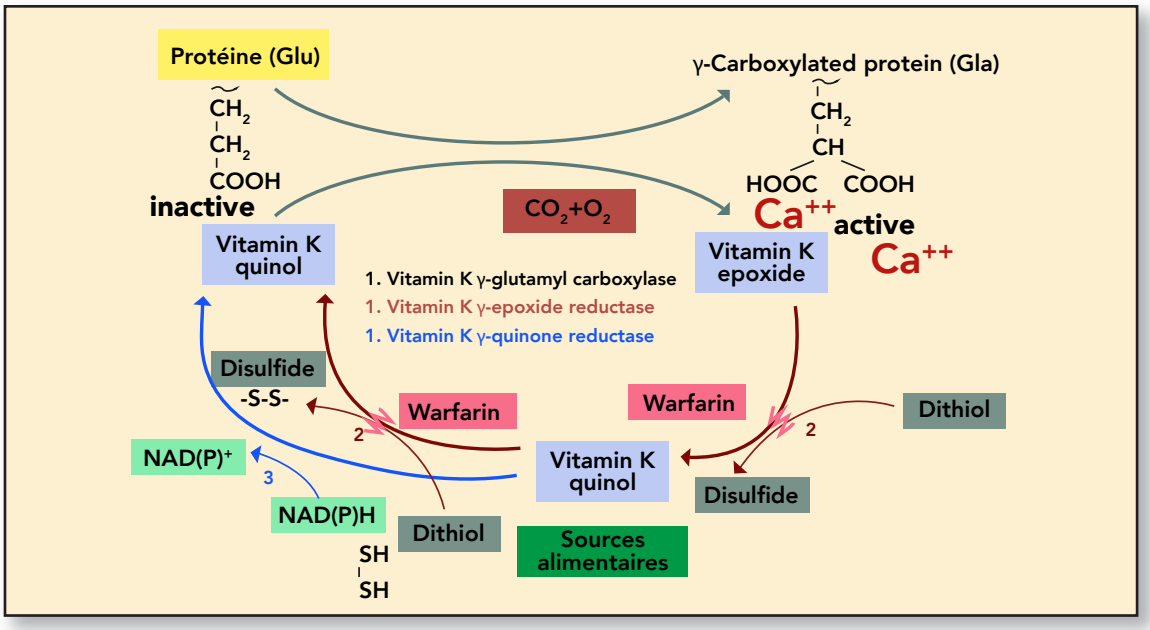
Recommandations nutritionnelles :

• Les besoins nutritionnels en vitamine K sont estimés à 1 µg/kg/j.
• En France, les Apports Nutritionnels Conseillés chez l'adulte sont de 45 µg/j et de 70 µg/j chez les sujets âgés.
• Aux États-Unis, les besoins nutritionnels (AI : Adequate Intake) sont de 90 µg/j pour les femmes et 120 µg/j pour les hommes.
• Au Japon, après réévaluation des besoins, les apports conseillés sont désormais de 150 µg/j.
• Les recommandations ont été proposées à partir du rôle de la vitamine K dans la coagulation mais les nouvelles propriétés de la vitamine K dans la solidité de l'os et dans l'inhibition de la calcification des vaisseaux pourraient amener à une réévaluation des besoins en Europe.

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

4. RÔLES DE LA VITAMINE K

Le rôle principal de la vitamine K est celui de cofacteur enzymatique de la réaction de carboxylation qui consiste à ajouter un groupement -COOH généralement sur les résidus glutamate, les convertissant en résidus γ-carboxyglutamate. Cette modification permet de fixer le calcium et d'activer de nombreuses protéines vitamine K-dépendantes (VKDPs), nécéssaire à la coagulation sanguine ainsi qu'à l'activation de protéines impliquées dans la construction de l'os et l'inhibition de la calcification vasculaire. (*figure 3*).



(D'apres Shearer MJ., Blood, 2006)[4]

Figure 3 : Cycle de la vitamine K et gamma-carboxylation de résidu glutamate de protéines

L'activation des **VKDPs hépatiques** (VII, IX et X) et les conséquences sur la coagulation sanguine en cas de carence en vitamine K et le risque hémorragique sont bien connus.
Plus récemment, le rôle essentiel de la vitamine K a été établit dans l'activation de **VKDPs extra-hépatique** au niveau de l'os (ostéocalcine) et des vaisseaux artériels (matrix Gla-protein). De faibles taux de vitamine K fragilisent l'os et favorisent la calcification des artères et autres tissus mous.

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

5. VITAMINE K2 DANS LA PRÉVENTION DE L'OSTÉOPOROSE ET LA CALCIFICATION ARTÉRIELLE

5.1. VITAMINE K ET OS

Plusieurs protéines osseuses sont vitamine K-dépendantes parmi lesquelles **l'ostéocalcine**, les Matrix Gla-Protein et la protéine S[4-5].

5.1.1. Vitamine K et ostéocalcine

L'ostéocalcine est une protéine non collagénique de la matrice osseuse qui est le reflet de l'activité ostéoblastique. En effet, elle est synthétisée par les ostéoblastes et est aussi appelée BGP pour Bone-Gla-Protein. Sa synthèse dépend de la vitamine K pour la carboxylation de ses 3 acides γ-carboxyglutamiques (GLA), sous sa forme carboxylée cette protéine participe à la maturation de la structure osseuse. Ces résidus GLA confèrent à l'ostéocalcine une forte affinité pour l'hydroxyapatite, mais également une structure tertiaire plus ou moins compacte selon la richesse en calcium.
Son taux est associé à la densité minérale osseuse (DMO) (lombaire, hanche, vertèbres) et il diminue avec l'âge. Ainsi un faible taux de carboxylation est un facteur de risque de fracture du col du fémur.

5.1.2. Vitamine K2 et os

La vitamine K2 diminue l'excrétion rénale de calcium. La réaction de carboxylation permet au calcium de se fixer sur les résidus glutamyl-carboxylés et donc de renforcer la solidité de l'os qui résiste mieux à la cassure.
En cas de déficit biologique en vitamine K, la concentration plasmatique en ostéocalcine décarboxylée (unOC pour uncarboxylated) est élevée.
Une **concentration élevée en un-OC** est associée à une plus faible densité osseuse[6] et à **une augmentation du risque de fracture**[7-8].

• **EFSA :** L'agence européenne pour la sécurité alimentaire reconnaît que la vitamine K contribue au maintien d'une ossature normale.

• **Au Japon : la vitamine K2 est approuvée pour le traitement de l'ostéoporose, à la dose de 300 µg.**

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

5.1.3. Rôle dans la prévention de l'ostéoporose et le risque de fractures

Il existe de nombreux arguments scientifiques en faveur du rôle de la vitamine K2 dans la prévention du risque de fractures.

De nombreuses études épidémiologiques indiquent que des apports faibles en vitamine K sont associés à une plus faible densité osseuse[6-8] et à l'inverse que des apports élevés sont associés à un moindre risque de fractures[9-11] chez les femmes ménopausées.

➥ **Vitamine K1** : en occident, plusieurs grandes études de cohorte comme la Framingham study[8] et la Nurse Health study[10] observent que la vitamine K1 malgré un effet limité sur la densité osseuse diminue le risque de fracture.

➥ **Vitamine K2** : la majorité des études ont été réalisées au Japon où les apports en vitamine K2 sont élevés.

- Au Japon, malgré une densité osseuse plus faible des femmes ménopausées comparativement à leurs homologues occidentales, le risque de fractures est plus faible. La vitamine K2 est l'un des facteurs pouvant expliquer cet effet avec d'autres comme la génétique et l'anatomie.

- La fréquence des fractures est inversement corrélée avec la consommation de natto riche en ménaquinone-7 (MK-7).

- La supplémentation avec de la vitamine K2, augmente ou préserve la densité osseuse chez les femmes ménopausées[11] et réduit le risque de fracture chez les personnes ayant un statut faible en vitamine K ou qui souffrent d'ostéoporose[12].

- Les effets sur la densité osseuse sont plus importants lorsque la vitamine K2 est associée avec de la vitamine D. Le bénéfice de la supplémentation en vitamine K2 pourrait donc être limité chez les personnes carencées en vitamine D puisque le calcitriol (1,25-OHvitD) est nécessaire à la synthèse d'ostéocalcine.

- Le bénéfice est plus important si la supplémentation en vitamine K2 est précoce chez des femmes pré-ménopausées comparativement à des femmes très âgées.

- Les effets bénéfiques de la vitamine K2 ont été également observés dans la prévention de la déminéralisation osseuse chez des sujets traités aux corticostéroïdes (Prednisolone)[13-16].

➥ Il est important de rappeler que les patients sous traitements anticoagulants (warfarine) présentent un risque de déminéralisation osseuse et de fracture plus important.

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

5.2. VITAMINE K ET ATHÉROSCLÉROSE

La calcification coronarienne est reconnue comme un facteur indépendant et prédictif des maladies coronariennes. Ce processus pathologique a lieu au niveau de deux sites de la paroi artérielle : l'intima et la média.

Après la ménopause les femmes souffrant d'ostéoporose ont de plus grands risques de souffrir d'athérosclérose[16-17].

- Des arguments scientifiques sont en faveur d'un cross-talk (diaphonie) entre la paroi artérielle et l'os pour expliquer ce phénomène de «calcification-paradoxe»[18].
- Les mécanismes impliquant ce lien entre d'une part la **calcification** des artères et des tissus mous et d'autre part la **résorption osseuse** et l'ostéoporose ne sont toujours pas clairement établis, mais il existe une corrélation positive entre des marqueurs d'ostéoporose et ceux de calcification artérielle.
- Le traitement de l'ostéoporose dans le but de réduire la calcification artérielle et prévenir les maladies cardiovasculaires est proposé avec des bisphosphonates[19], ou de la vitamine D (calcitriol).

La vitamine K2 en agissant à la fois au niveau de l'os où elle prévient la déminéralisation osseuse et au niveau de la paroi artérielle où elle active les **Matrix Gla-Protein** empêcherait le calcium de se déposer dans les vaisseaux sanguins et jouerait ainsi un rôle clé dans la régulation de ce phénomène de «calcification-paradoxe».

5.2.1 Vitamine K et Matrix Gla-Protein (MGP)

Les protéines vitamine K-dépendante, **Matrix Gla-Protein** sont de puissants inhibiteurs de la calcification vasculaire[20].
Ces protéines MGP sont sécrétées par les cellules myoendothéliales au niveau de la paroi artérielle.
Les MGP sont importantes pour prévenir la calcification des tissus mous, incluant le cartilage, les vaisseaux, la peau et les réseaux trabéculaire de l'œil.
Un déficit en vitamine K augmente la quantité de MGP décarboxylée et ainsi conduit au dépôt de calcium.
Des souris MGP knock-out développent une sévère calcification coronarienne[21].
La warfarine qui inhibe la formation des résidus Gla, augmente la calcification coronarienne chez le rat et chez l'homme[22]. Inverserment, une étude expérimentale chez le rat montre qu'un régime **riche en vitamine K2 réduit les calcifications coronariennes** induites par la warfarine[23] **alors que la vitamine K1 est sans effet**.

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

5.2.2 Vitamine K2 : réduction de l'artériosclérose et prévention des maladies cardiovasculaires

Les protéines MGP ont été identifiées chez l'homme au niveau de plaques athérosclérotiques où elles préviendraient la précipitation du calcium[24].
Les taux sériques de MGP sont inversement corrélés à la sévérité de la calcification des artères coronaires.
Deux grandes études européennes la Rotterdam-Study[25] et l'étude EPIC[26], l'unes des plus grandes études au monde avec plus d'un demi-million de volontaires recrutés en Europe, ont montré un lien entre des apports faibles en vitamine K et un risque accru de maladie cardiovasculaire lié à une calcification artérielle. Dans ces deux études le lien entre apport élevé en vitamine K et un plus faible risque de maladie cardiovasculaire a été attribué à la vitamine K2 alors qu'aucun bénéfice lié à la phylloquinone (Vitamine K1) n'est observé.

- Le bénéfice de la vitamine K2 dans la prévention de la calcification induite par la warfarine a été confirmé expérimentalement alors que la vitamine K1 n'a eu aucun effet[27].
- L'intérêt de la vitamine K2 contre l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires a déjà fait l'objet de plusieurs revues[28-29].

5.3 MISCELLANÉES DE LA VITAMINE K

Plusieurs autres rôles dont certains indépendants de son rôle dans l'activation VKDPs sont attribués à la vitamine K :

- Modulateur de l'immunité ;
- Prévention de la cancérogénèse ;
- Régulation du métabolisme du glucose et de l'insulino-sensibilité ;
- Diminution de la calcification rénale ;
- La vitamine K est présente en quantité importante dans le cerveau. Elle pourrait diminuer la calcification cérébrale ;
- Des essais de supplémentation en vitamine K chez des enfants autistes ont été réalisés.

Le niveau de preuves est encore insuffisant pour établir des liens entre vitamine K et ces pathologies mais ils font l'objet de nombreuses recherches.

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

6. ORIGINE DES DÉFICITS EN VITAMINE K

Les raisons d'un déficit en vitamine K1 (déficits en phylloquinones) sont liés à une faible consommation de légumes verts.

- En raison de ses propriétés liposolubles les personnes se soumettant à des régimes restrictifs fréquents, ou celles limitant leur apport en cholestérol ou sous traitement hypolipémiant peuvent être exposées à un risque de déficit en vitamine K sous toutes ses formes ;

Pour la vitamine K2, il existe aussi d'autres causes de déficits :

- Faibles consommation de produits fermentés (K2-MK4 et MK7) ;
- En cas d'apports faibles en fromages et produits laitiers (K2-MK4) ;
- La prise d'antibiotiques peut diminuer la synthèse de la vitamine K2 par la flore intestinale ; une dysbiose peut également altérer la synthèse de la vitamine K2 ;
- Les personnes sous anticoagulants sont également exposées à un plus grand risque de déficit en vitamine K ;
- Du fait d'une faible synthèse bactérienne les nouveaux-nés sont exposés à des risques de déficit ; raison pour laquelle ils bénéficient d'une supplémentation systématique en vitamine K1 à la naissance.
- **Effet iatogène :** l'absorption de la vitamine K peut être diminuée en cas d'alcoolisme et de prise de de suppléments visant à diminuer l'absorption des lipides. Il existe des interférences médicamenteuses entre la vitamine K et des traitements susceptibles d'en modifier l'absorption ou l'efficacité : traitement cholestyramine, salicylés à fortes doses , les traitements anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital.

À ce jour, la vitamine K est considérée comme sûre dans la classification américaine. Lors des essais d'intervention des doses très élevées absorbées pendant un ou deux ans, n'ont pas provoqué d'effets indésirables.

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

7. DÉPISTAGE D'UN DÉFICIT EN VITAMINE K

L'analyse du statut en vitamine K réalisée en laboratoire concerne généralement la vitamine K1, forme circulante principale et le résultat rendu ne permet pas d'en distinguer les formes.
Le dosage de l'ostéocalcine calcifiée ou le rapport ostécalcine/ostéocalcine-Ca permet d'avoir une meilleure estimation du déficit biologique en vitamine K.

8. CONCLUSION

En conclusion, la vitamine K2 en activant l'ostéocalcine et les Matrix Gla-Proteins offre des perspectives thérapeutiques intéressantes à la fois dans le traitement de l'ostéoporose et la prévention des maladies cardiovasculaires. (*Figure 4*)

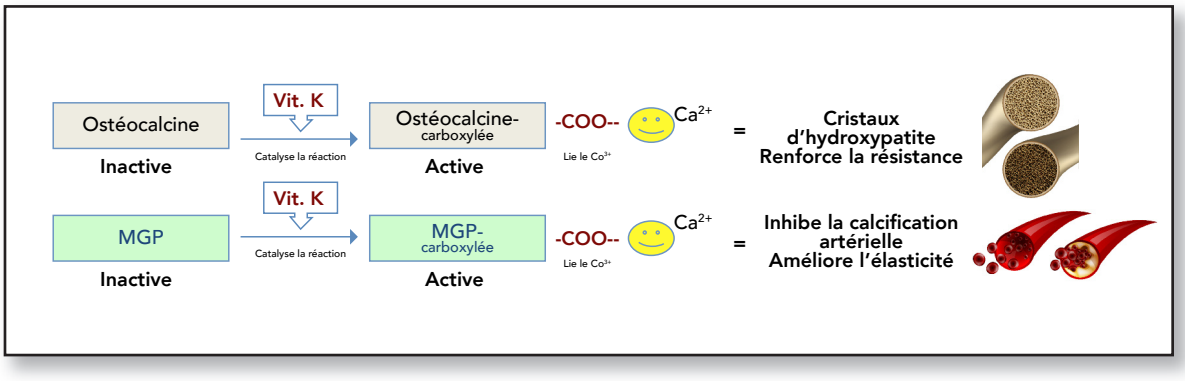


Figure 4 : Schéma récapitulatif du rôle de la vitamine K2 pour l'ostéoporose et les maladies cardiovasculaires

BIBLIOGRAPHIE

[1] Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. Thromb Haemost. 2008;100(4):530-47

[2] Booth SL, Suttie J (1998) Dietary intake and adequacy of vitamin K1. J Nutr 128:785–788

[3] USDA National Nutrient Database for Standard Reference,www.nal.usda.gov. consulté 10 juillet.2016

[4] Shearer MJ, γ-glutamyl carboxylation: squaring the vitamin K cycleBlood 2006 108:1795-1796;

[5] Booth SL, Broe KE, Peterson JW, Cheng DM, Dawson-Hughes B, Gundberg CM, Cupples LA, Wilson PWF, Kiel DP (2004) Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. J Clin Endocrinol Metab 89:4904–4909

[6] Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD (1997) Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. J Clin Endocrinol Metab 82: 719–724

[7] Luukinen H, Kakonen SM, Pettersson K, Koski K, Laippala P, Lovgren T, Kivela SL, Vaananen HK (2000) Strong prediction of fractures among older adults by the ratio of carboxylated to total serum osteocalcin. J Bone Miner Res 15: 2473–2478

[8] Booth SL, Tucker KL, Chen H, Hannan MT, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PWF, Ordovas J, Schaefer EJ, Dawson-Hughes B, Kiel DP (2000) Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. Am J Clin Nutr 71:1201–1208

[9] Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA (1999) Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. Am J Clin Nutr 69:74–79

[10] Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Treatment with vitamin D3 and/or vitamin K2 for postmenopausal osteoporosis. Keio J Med. 2003 Sep; 52(3):147-50. Review

[11] Cheung AM, Tile L, et al. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. PLoS Med. 2008 14; 5(10):e196

[12] Stevenson M, Lloyd-Jones M, Papaioannou D. Vitamin K to prevent fractures in older women: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2009 13(45):iii-xi, 1-134. Review

[13] Inoue T, Sugiyama T, et al. Inverse correlation between the changes of lumbar bone mineral density and serum undercarboxylated osteocalcin after vitamin K2 (menatetrenone) treatment in children treated with glucocorticoid and alfacalcidol. Endocr J 2001;48:11-18

[14] Yonemura K, Kimura M, Miyaji T, Hishida A. Short-term effect of vitamin K administration on prednisolone-induced loss of bone mineral density in patients with chronic glomerulonephritis. Calcif Tissue Int. 2000 Feb;66(2):123-8

[15] Sasaki N, Kusano E, Takahashi H. Vitamin K2 inhibits glucocorticoid-induced bone loss partly by preventing the reduction of osteoprotegerin (OPG). J Bone Miner Metab. 2005; 23(1):41-7

[16] Barengolts EI, Berman M, et al. Osteoporosis and coronary atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women. Calcif Tissue Int. 1998; 62:209-13

[17] Hak AE, Pols HA, et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20:1926-31

[18] Veerle Persy V and D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox Trends in Molecular Medicine Vol.15 No.9 : 405-16

[19] Saito E, Wachi H,SatoF,Sugitani H,Seyama Y.Treatment with vitaminK(2)combined with bisphosphonates synergistically inhibits calcification in cultured smooth muscle cells. J Atheroscler Thromb 2007;14:317–24

[20] Shanahan CM, Proudfoot D, et al. The role of Gla proteins in vascular calcification. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 1998;8:357–75

[21] Luo G, Ducy P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and carti- lage in mice lacking matrix GLA protein. Nature 1997;386:78–81

[22] Schurgers LJ, Aebert H, Vermeer C, Bultmann B, Janzen J. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease? Blood 2004; 104:3231–2

[23] Spronk HM, Soute BA, Schurgers LJ, Thijssen HH, DeMey JG, Vermeer C. Tissue-specific utilization of menaquinone-4 results in the prevention of arterial calcification in warfarin-treated rats. J Vasc Res 2003; 40:531–7

[24] Spronk HMH, Soute BAM, Schurgers LJ, et al. Matrix Gla protein accumulates at the border of regions of calcification and normal tissue in the media of the arterial vessel wall. Biochem Biophys Res Commun.2001 ; 289:485–490

[25] Geleijnse JM, Vermeer C, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. J Nutr. 2004;134(11):3100-5

[26] Gast GC, de Roos NM, A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2009;19(7):504-10

[27] Theuwissen E , Smit E, Vermeer C. The role of vitamin. K in soft-tissue calcification. Am Soc for Nut. Adv. Nutr.3:166-173. 2012

[28] Vermeer C, Shearer MJ, et al. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. Eur J Nutr. 2004 Dec; 43(6):325-35. Review

[29] Adams J, Pepping J. Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. Am J Health Syst Pharm. 2005 ;1; 62(15):1574-81. Review

physiomance

vitamine K2

Origine naturelle issue du Bacillus subtilis (natto)
Ménaquinone-7

- **Contribue au maintien d'une ossature normale**
- **Contribue à une coagulation sanguine normale**

Analyse Nutritionnelle moyenne pour 5 gouttes :

Vitamine K2 (Ménaquinone-7).....90,0 µg (120% AR*)
À base d'huile d'olive vierge BIO première pression à froid
*AR : Apports recommandés

Conseil d'utilisation :

5 gouttes par jour sur un support alimentaire ou directement dans la bouche.

Précaution d'emploi :

Déconseillé en cas de prise d'anticoagulant et de dérivés salicylés.

Conditionnement :

Flacon compte-goutte 20 ml - 700 gouttes

Références :

PHY291 - Code ACL 3401560187151
NUT 526/292 - Code CNK 3466-821

Document scientifique exclusivement réservé aux professionnels de santé

I·E·P·P
Institut Européen
de Physionutrition et de Phytothérapie

12/14, Rond-Point des Champs-Elysées - 75008 PARIS - Tél. : 01 53 53 14 08 - Fax : 01 53 53 14 00
E. Mail : info@iepp-eu.com - Site Internet : www.iepp-eu.com

VDOC811