

(العلاقة بين فيتامين ك² و هشاشة العظام)

سعاد عدي¹ سارة جعبان¹ ميسم خرسة¹ د.عبد الكريم مغمومة²

الملخص:

هشاشة العظام بحسب منظمة الصحة العالمية تعد من أكثر الأمراض غير المعدية انتشاراً بالقرن الواحد والعشرين وتصيب امرأة من كل ثلاث نساء ورجل من كل خمسة رجال فوق سن الخمسين وإنها ليست مجرد ترقق عظام بل تهديد مباشر لجودة الحياة حيث تؤدي إلى ضعف العظام وزيادة خطر الكسور وخاصة لدى كبار السن والنساء بعد سن اليأس وتلعب العديد من العناصر الغذائية دوراً في صحة العظام وخاصة فيتامين ك^٢ الذي يلعب دور حيوي بتنشيط البروتين الأول الأوستيوكالسين والبروتين الثاني (MGP) Matrix Gla protein بروتين مصفوفة غالاً بالإضافة إلى أنه يكمل دور كلا من الكالسيوم وفيتامين د الذي يزيد من امتصاص الكالسيوم من الجهاز الهضمي ويعمل فيتامين ك^٢ على توجيه الكالسيوم إلى العظام والأسنان ويمنع تراكمه في الأنسجة الرخوة مثل أنسجة القلب والكلية كما يمكن الوقاية من هشاشة العظام والحد من انتشارها بإتباع نمط حياة صحي وفحوصات دورية وتغذية مدروسة تشمل فيتامين د وفيتامين ك^٢ ونشاط بدني منتظم.

الكلمات المفتاحية: هشاشة العظام , فيتامين ك , فيتامين د.

1 صيدلاني , كلية الصيدلة , الجامعة الوطنية الخاصة

2 دكتوراه في الكيمياء الحيوية , كلية الصيدلة , الجامعة الوطنية الخاصة

(The relationship between vitamin K2 and osteoporosis)

Abdalkareem maghmomeh² Souad Adi¹ Sara Jaban¹ Maysm Kharsah¹

ABSTRACT:

According to the World Health Organization, osteoporosis is one of the most prevalent non-communicable diseases in the 21st century, affecting one in three women and one in five men over the age of 50, and it is not just osteoporosis but a direct threat to the quality of life, as it leads to bone weakness and increased risk of fractures, especially in the elderly and postmenopausal women. Many nutrients play a role in bone health, especially vitamin K2, which plays a vital role by activating the first protein, osteocalcin, and the second protein, (MGP) Matrix Gala Protein. In addition, it complements the role of both calcium and vitamin D, which increases the absorption of calcium from the gastrointestinal tract. Vitamin K2 directs calcium to bones and teeth and prevents it from accumulating in soft tissues such as the heart and kidneys. Osteoporosis can be prevented and minimized by following a healthy lifestyle, regular checkups, thoughtful nutrition that includes vitamin D and vitamin K2, and regular physical activity.

KEYWORDS: Osteoporosis, Vitamin k, Vitamin D.

¹ Pharmacist, Faculty of Pharmacy, AL-Wataniya Private University.

² Professor, Biochemistry, Faculty of Pharmacy, AL-Wataniya Private University.

1. مقدمة

الفيتامينات هي مركبات عضوية أساسية تنتوع على نطاق واسع في التركيب الكيميائي و هي حيوية من أجل الوظائف البيوكيميائية و البيولوجية . و هي ضرورية لعملية التمثيل الغذائي و النمو و التطور و الحفاظ على الصحة العامة. إن الحصول على كميات كافية من الفيتامينات هو أمر هام لصحة الجسم و وظائفه, و نسلط الضوء في هذه المقالة على العنصر الغذائي الغامض مجهول الهوية المسمى قديماً بالعنصر (X) و تم إثبات أن هذا العنصر يلعب دور هام في الصحة و لعقود من الزمن ظلت هوية المنشط اكس لغزاً و موضوعاً للنقاش في عالم الطب و التغذية . و الآن نعلم أنه فيتامين ك و الذي يعد أهم الفيتامينات المهمة للجسم و له دور كبير في تخثر الدم . كما له فوائد في الحفاظ على صحة العظام و الوقاية من هشاشة العظام .

النسيج العظمي هو نسيج ضام ديناميكي معدني يخدم وظائف فسيولوجية متعددة. يوفر العظم الدعم الميكانيكي للتحميل والحركة، ويوفر الحماية المادية للأعضاء الداخلية الرخوة، ويشكل خزاناً غير ثابت لأيونات الكالسيوم والفوسفات، ويوفر مكاناً بيئياً لنخاع العظم و تطور الخلايا المكونة للدم.(1)

تبدأ عملية إعادة تشكيل العظام في حياة الجنين وتستمر طوال حياتنا، حيث تتكيف مع شكل العظام عن طريق إزالة وإضافة أنسجة العظام في نقاط رئيسية مختلفة . تعد إعادة تشكيل العظام أمراً بالغ الأهمية لإصلاح العظام التالفة. تعتمد هذه العملية على توازن مرحلتين رئيسيتين: تكوين العظام وارتشاف العظام . و مراحل إعادة تشكيل العظام. في النظام المتوازن، تبدأ بارتشاف العظام وتنتهي بتكوين الخلايا العظمية.

تتكون الدورة الكاملة من مراحل التنشيط وإعادة الامتصاص والعودة إلى الحالة الأصلية والتكوين وأخيراً التمدن.(2)

مرحلة التنشيط : تبدأ بإشارات كيميائية (مثل الهرمونات , عوامل النمو), تُحفز خلايا تدعى الخلايا المولدة للعظم و هي خلايا سلف تتحول لاحقاً إلى خلايا عظمية .

مرحلة الارتشاف : تقوم الخلايا الهادمة بتكسير المصفوفة العظمية و تطلق الكالسيوم و الفوسفات إلى مجرى الدم , تستغرق هذه المرحلة من 2 إلى 4 أسابيع.

مرحلة الانقلاب: بعد الانتهاء من الهدم , تموت الخلايا الهادمة للعظم أو تتوقف , وتبدأ المنطقة المفرغة بالتحضير للبناء من جديد .

مرحلة التكوين : تقوم الخلايا البانية للعظم ببناء نسيج عظمي جديد , وتشمل هذه المرحلة خطوتين أساسيتين: إنتاج المصفوفة العظمية العضوية : تفرز الخلايا البانية للعظم ألياف الكولاجين, والتمعدن : و هو عملية بيولوجية يتم من خلالها إبقاء المعادن مثل الفوسفات والكالسيوم في الأنسجة العظمية لتقويتها . حيث ترتبط أيونات الكالسيوم والفوسفات بالكولاجين مما يساعد على تكوين بلورات الهيدروكسي أباتيت (بلورات الكالسيوم الفوسفاتية) التي تشكل المواد الصلبة في العظام و بفضل هذه العملية تتحول العظام من نسيج لين إلى نسيج قوي و صلب .(3)

تلعب الهرمونات دوراً جوهرياً في تنظيم نمو العظام، تمعدنها وتجديدها طوال مراحل الحياة. من أهم هذه الهرمونات: هرمون النمو الذي يفرز من الفص الأمامي للغدة النخامية، ويحفز بشكل غير مباشر نمو العظام الطولي ويعزز تكاثر وتمايز الخلايا البانية للعظم.

كما هرمون جارات الدرق من العوامل الأساسية في تنظيم مستويات الكالسيوم في الدم والعظام، حيث يحفز عملية ارتشاف العظام ، لتحرير الكالسيوم عند انخفاضه في الدم .في المقابل يعمل الكالستونين الذي يفرز من الغدة الدرقية على تقليل ارتشاف العظام عبر تثبيط نشاط الخلايا الهادمة للعظم. وإن فيتامين د يرتبط ارتباطاً وثيقاً بهرمون الغدة جار الدرق فإذا انخفضت مستويات فيتامين د في الدم تزداد مستويات هرمون الغدة جارات الدرق في الدم وهذا يؤدي إلى توازن سلبي للكالسيوم مما يسبب تدهور في العظام

الهرمونات الجنسية مثل : الأستروجين والتستوستيرون، من العوامل التي تساهم في الحفاظ على الكثافة العظمية.

هرمون الكورتيزول: وهو هرمون يفرز من قشرة الغدة الكظرية يعد عاملاً مثبطاً لبناء العظم (4).

و من أهم أمراض العظام: الكساح , التهاب المفاصل العظمي, القدم المسطحة , النقرس , التهاب المفاصل الروماتيزمي, هشاشة العظام .

هشاشة العظام تعد مرض هيكلي جهازي يتميز بحدوث تدهور كبير في تركيب النسيج العظمي نتيجة اختلال في التوازن بين عمليتي الهدم والبناء يؤدي إلى نقص كثافة العظام وزيادة مساميتها وبالتالي ارتفاع خطر حدوث كسر في العظام، و يتم تشخيص هشاشة العظام من خلال طرق مختلفة مثل قياس كثافة العظام والأشعة السينية المزدوجة. يركز علاج هذا المرض على جوانب مختلفة. من ناحية، تتميز العلاجات الدوائية باستخدام الأدوية المضادة لامتصاص العظام، فضلاً عن علاجات الطب التجديدي الناشئة مثل علاجات الخلايا واستخدام الهلاميات الحيوية النشطة. (5) وهناك عدة عوامل تتعلق بهشاشة العظام : - عوامل غير قابلة للتعديل مثل: العمر: تبدأ الكتلة العظمية بالتناقص تدريجياً حيث تقل فعالية الخلايا البانية للعظم مما يؤدي إلى فقدان كثافة العظم مع مرور الزمن . كما يترافق التقدم في السن تغيرات هرمونية مثل: انخفاض هرمون النمو و هرمونات الجنسية و التي تؤثر سلباً على استقلاب العظم (6). الجنس : تعد النساء بعد سن اليأس أكثر عرضة للإصابة بهشاشة العظام مقارنة بالرجال وذلك نتيجة لانخفاض هرمون الاستروجين ، الذي يلعب دور حيوي في الحفاظ على توازن عمليات بناء العظام و هدمها ، و بعد انقطاع الطمث ينخفض هرمون الإستروجين بشكل حاد مما يؤدي إلى تسارع فقدان الكتلة العظمية لدى النساء .

في المقابل ، الرجال يحتفظون بمستوى أعلى من كثافة العظام في سن مبكرة ، و يحدث فقدان العظم لديهم بشكل أبطأ نتيجة الاستمرار النسبي في إفراز الهرمونات الذكرية (التستوستيرون) ، والتي تتحول جزئياً إلى إستروجين ، مما يوفر حماية جزئية للعظم. لكن مع التقدم بالعمر و خاصة بعد سن السبعين ، يبدأ معدل فقدان العظمي لدى الرجال بالازدياد ، و قد يصل إلى مستويات مشابهة للنساء ، خاصة في حال وجود أمراض مزمنة ، نقص تغذية أو عوامل أخرى (7).

العوامل الوراثية : تلعب دور كبير في تحديد الكتلة العظمية القصوى التي يكتسبها الفرد خلال مرحلة النمو، و بالتالي تحديد خطر الإصابة في هشاشة العظام لاحقاً. حيث أنها تفسر لما يقارب 60-80% من تباين العظام بين الأفراد، مما يعني أن وجود تاريخ عائلي لكسور الهشاشة ، يعد مؤشر قوي لخطر الإصابة . و قد تم تحديد العديد من الجينات المرتبطة بهشاشة العظام منها : الجينات المتعلقة بمستقبلات فيتامين د و جين الكولاجين . حيث تؤثر الطفرات في هذه

الجينات على نوعية و كمية العظم المنتج , و تزيد من هشاشيته . كما أن وجود أمراض وراثية نادرة مثل هشاشة العظام مجهولة السبب أو خلل التنسج اللبني العظمي تعتبر حالات واضحة لتأثير العوامل الجينية في الهيكل العظمي(8).

العرق : تختلف كثافة العظام و معدل الكسور المرتبطة بهشاشة العظام بين المجموعات العرقية بسبب عوامل وراثية , هرمونية , و سلوكية . على سبيل المثال النساء السود , يتمتعن بكثافة عظمية أعلى في أغلب مناطق الهيكل العظمي مقارنة بنظيراتهم من الأعراق الأخرى , كما أن لديهم بنية عظمية أكثر صلابة و معدلات دوران عظمي أقل مما يقلل خطر الكسور بالرغم من وجود عوامل خطر أخرى في المقابل , النساء الآسيويات يمتلكن كتلة عظمية أقل و أجساما أصغر حجما مما يجعلهم أكثر عرضة للكسور , و أغلب البيانات المتوفرة تركز على سكان أمريكا الشمالية و أوروبا إلا أن السكان في الشرق الأوسط و من ضمنهم السوريون , يمتلكون خصائص سكانية تجعلهم بحاجة إلى تقييم خاص . حيث أن كثافة العظام لدى السوريين تقع ضمن المعدلات المتوسطة مقارنة بالشعوب الأخرى , إلا أن أنماط التغذية و قلة التعرض لأشعة الشمس و انتشار نقص فيتامين د بشكل كبير خاصة بين النساء , زاد من خطر الإصابة بهشاشة العظام(9) .

انقطاع الطمث المبكر أو إزالة المبيضين : في الحالات الطبيعية يبدأ فقدان الكتلة العظمية بالتسارع بعد انقطاع الطمث في عمر ما يقارب 50 سنة , إلا أن انقطاع الطمث المبكر سواء لأسباب مرضية أو جراحية يعرض المرأة لفقدان الكتلة العظمية في وقت أبكر و لمدة أطول , مما يزيد من حدوث الكسور و تعد النساء اللاتي خضعن لاستئصال المبيضين قبل سن اليأس بدون تعويض هرموني هن الأكثر عرضة للإصابة بهشاشة العظام بنسبة تفوق النساء اللاتي خضعن لانقطاع طمث طبيعي (10) .

-عوامل قابلة للتعديل مثل : الخمول و قلة النشاط البدني : تعد من العوامل المهمة التي تساهم في تطور هشاشة العظام , إذ أن التحفيز الميكانيكي الناتج عن الحركة و الضغط على العظام ضروري للحفاظ على كثافتها و قوتها . في الحالات التي يقل فيها النشاط البدني تنخفض الإشارات التي تحفز الخلايا البانية للعظم و يزداد نشاط الخلايا الهادمة . و الأشخاص الذين يمارسون نشاط بدني منتظم يتمتعون بكثافة أعلى مقارنة بالأشخاص غير النشيطين بينما الخمول

الطويل سواء ناتج من نمط حياة غير نشط أو حالات الفراش الطويلة , فيؤدي إلى تسارع فقدان العظام و يزيد حدوث الكسور(11) .

التدخين : يمتلك المدخنين رجال أو نساء كتلة عظمية أقل مقارنة بغير المدخنين و ذلك لأن التدخين يؤثر سلبا على توازن الهرمونات : حيث يقلل من مستويات هرمون الإستروجين لدى النساء و التستوستيرن لدى الرجال و كلاهما مهم للحفاظ على صحة العظام , كما أن النيكوتين و بعض المكونات الأخرى في التبغ تؤثر على امتصاص الكالسيوم في الأمعاء , أيضا يزيد نشاط الخلايا الهادمة للعظم و يبطئ عملية شفاء العظم بعد الكسور و يزيد من مقاومة الجسم للعلاجات المخصصة لهشاشة العظام(12) .

الإفراط في شرب الكحول : يرتبط الاستهلاك المزمن و المفرط للكحول بانخفاض ملحوظ في كثافة العظام حيث أنه يؤثر سلبا على امتصاص الكالسيوم و يتداخل مع مستويات فيتامين د , والكميات المعتدلة لا تؤثر لكن الاستهلاك المستمر يؤثر سلبا على التوازن الهرموني لدى هرموني التستوستيرون و الإستروجين (13). نقص الوزن و النحافة الزائدة : تلعب الكتلة العضلية و الدهنية دور وقائي ضد هشاشة العظام و ذلك من خلال الضغط الميكانيكي على الهيكل العظمي و التحفيز الهرموني. حيث أن لدى الأفراد النحيفين يقل الضغط الميكانيكي على العظام , مما يقلل من التحفيز اللازم لنمو العظام , كما أن انخفاض مستويات الليبتين (هرمون دهني) و هرمونات أخرى مثل الإستروجين يسهم في تقليل نشاط الخلايا البانية للعظم .و غالبا ما يرتبط نقص الوزن بسوء تغذية مزمن مما يؤدي لنقص العناصر الأساسية كالسيوم وفيتامين د مما يفاقم خطر الإصابة بهشاشة(14).

الأدوية : تعد بعض الأدوية عامل مهم لزيادة خطر الإصابة بهشاشة العظام و خاصة عند استخدامها لفترة طويلة مثل:

الستيرويدات القشرية : تعد أكثر الأدوية ذات تأثير سلبي على العظام حيث تقلل من امتصاص الكالسيوم و تثبط تكوين العظم , حتى خلال الأشهر الأولى من الاستخدام.

مضادات التشنج (مقل الفينيتوين و الكاربامازيبين): تؤثر على استقلاب فيتامين د و تقلل امتصاص الكالسيوم مما يؤدي إلى تدهور صحة العظام مع الوقت .

مثبطات مضخة البروتون (مثل الأوميبرازول): عند الاستخدام المزمن يؤثر على امتصاص الكالسيوم والمغنيسيوم .

مثبطات الآروماتاز (تستخدم لعلاج سرطان الثدي): تقلل من إنتاج الإستروجين و تزيد من فقدان الكتلة العظمية لدى النساء بعد سن اليأس .

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة و مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين : رُبطَ استخدامها المزمن بزيادة خطر الكسور رغم أن الآلية غير مفهومة تماما (15). بعض الأمراض المزمنة: ترتبط العديد من الأمراض بزيادة خطر الإصابة بهشاشة العظام , إما بشكل مباشر عبر تأثيرها على استقلاب العظام أو بشكل غير مباشر عبر الأدوية المستخدمة في علاجها أو من خلال سوء الامتصاص الغذائي و نقص الحركة البدنية المصاحب لها .

أمراض الجهاز الهضمي مثل داء الأمعاء الالتهابي (داء كرون و التهاب الكولون النقرحي) و الداء الزلاقي: تؤثر على امتصاص الكالسيوم وفيتامين د بسبب تلف الغشاء المخاطي للأمعاء .

الأمراض الكلوية المزمن : تؤدي لاضطراب في توازن الكالسيوم و الفوسفور و فيتامين د , وتزيد تحفيز هرمون جارات الدرق مما يسبب ارتشاف عظمي و تسارع فقدان الكتلة العظمية .

السكري من النوع الأول : ضعف التحكم بالسكر و تلف الأوعية الدقيقة و الأعصاب قد يؤثر على استقلاب العظم (16).

الروماتويد المفصلي : من اهم أمراض المناعة الذاتية التي ترتبط بهشاشة العظام, إذ يسبب الالتهاب المزمن زيادة في امتصاص العظم.

الأورام الخبيثة و علاجاتها : تعد من العوامل المهمة التي تسهم في تطور هشاشة العظام و زيادة خطر الكسور سواء نتيجة لتأثير الورم نفسه او العلاجات المرافقة له . أكثر أنواع السرطانات المرتبطة بتدهور صحة العظام (سرطان الثدي , سرطان البروستات, سرطان الدم , و سرطان النقي المتعدد) .

أيضا تؤثر علاجات السرطان بشكل كبير على العظم من خلال :

- (العلاج الهرموني) مثل مثبطات الآروماتاز في سرطان الثدي , أو مضادات الأندروجين في سرطان البروستات , حيث أنها تسبب انخفاض في هرموني الاستروجين و التستوستيرون مما يؤدي إلى تسارع ارتشاف العظم و فقدان الكثافة العظمية .

(العلاج الكيميائي) قد يثبط وظيفة المبيضين أو الخصيتين و يؤثر على التمثيل الغذائي للعظم و يزيد من خطر فقدان الكتلة العظمية بشكل مباشر .
(العلاج الإشعاعي) خصوصا في حالات العلاج الموضعي للعظام أو الحوض أو العمود الفقري , يؤدي تلف الخلايا العظمية و الأوعية الدموية المغذية , مما يضعف بنية العظم و يزيد خطر الكسور(17).

الحمل : عادة لا يعتبر سببا مباشرا لهشاشة العظام , و لكن في حالات معينة يكون عامل خطر مؤقت لنقص الكتلة العظمية , خاصة في حالة هشاشة العظام المرتبطة بالحمل وهي حالة تظهر غالبا في الثلث الثالث من الحمل أو أثناء الرضاعة الطبيعية . خلال الحمل يزداد طلب الجسم على الكالسيوم لدعم نمو الهيكل العظمي للجنين و إذا لم يكن هناك كفاية في المدخول الغذائي او مخزون العظام , يتم سحب الكالسيوم من عظام الأم لتلبية هذا الطلب . يزداد ذلك وضوحا أثناء الرضاعة الطبيعية حيث تفقد الأم ما يقارب 300-400ملم من الكالسيوم يوميا عبر الحليب(18) .

في بعض الحالات كالحمل المتكرر أو النحافة الشديدة أو نقص فيتامين د أو وجود استعداد وراثي هنا ممكن الحمل أن يصبح عامل مقاوم لفقدان الكتلة العظمية. فرط نشاط الدرق : يؤدي إلى تسارع في استقلاب العظم , مما يخل بالتوازن الطبيعي بين بناء العظم و ارتشافه. حيث أن هرمونات الغدة الدرقية , و خاصة الثيروكسين T4 لها تأثير مباشر على العظام , عندما تكون هذه الهرمونات في مستويات مرتفعة بشكل غير طبيعي , فإنها تزيد من ارتشافه و بالتالي تضعف بنيته. و معالجة فرط نشاط الدرق بشكل فعال يمكن أن يبطئ خسارة العظام و يقلل من خطر الكسور(19).

نقص الكالسيوم و فيتامين د

و للهشاشة عدة أنواع : الهشاشة الأولية و ثانوية و هشاشة مرتبطة بالحمل و تقسم الهشاشة الأولية إلى : هشاشة العظام مجهولة السبب , هشاشة العظام بعد سن اليأس , هشاشة العظام الشيخوخي , هشاشة العظام اليفعي .

يعد فيتامين د : فيتامين قابل للذوبان في الدهون , وهو هرمون ستيروئيدي . يحصل البشر عليه من التعرض لأشعة الشمس فوق البنفسجية أو بشكل طفيف من خلال تناول الأطعمة النباتية أو الحيوانية، والأطعمة الغذائية والمكملات الغذائية.

حيث يحول الكوليسترول القادم من الغذاء إلى 7-ديهيدرو كوليسترول و ينتقل إلى الجلد ثم تخترق الأشعة فوق البنفسجية الجلد لتحطم طليعة فيتامين 7-ديهيدرو كوليسترول إلى كوليكاليفرول و يتم في الكبد , الكولكاليفرول يخضع إلى تفاعل إضافة هيدروكسيل على الموقع 7 لينتج كالسيدول ثم في الكلية يخضع كالسيدول لتفاعلات إضافة هيدروكسيل لاحقة على الموقع 1-ألfa لينتج كالسيترول (الشكل الفعال من فيتامين د) (20).

و يعمل فيتامين د على : زيادة امتصاص الكالسيوم و يزيد امتصاص الفوسفات و ينظم مستويات الكالسيوم و الفوسفات في الدم حيث يقلل من فقدان الكالسيوم عن طريق الكلية.

فيتامين ك : هو فيتامين قابل للذوبان في الدهون يساهم في تخثر الدم والحفاظ على صحة العظام و يتألف من مجموعة من مشتقات الميناديون . تم التعرف على دوره الرئيسي في تخثر الدم لأول مرة في عام 1936, و أدى الاكتشاف اللاحق للمركبات التناظرية هيكلية في الأطعمة المخمرة إلى تسمية مادة فيتامين ك الأصلية (فيلوكينون أو فيتامين ك1) , في حين تم تسمية الأشكال الموجودة في الأطعمة المخمرة (ميناكينون أو فيتامين ك2) . و يمكن توليد فيتامين ك2 من البكتيريا إيجابية الغرام و سلبية الغرام في جسم الإنسان . و يوجد فيتامين ك3 (الميناديون) و فيتامين ك4 (أسيات الميناديون) المحضران عن طريق التخليق الكيميائي, لهما أيضا تأثيرات داعمة للتخثر . و كان فيتامين ك2 الوحيد الذي له علاقة في هشاشة العظام حيث يساهم بشكل رئيسي في تنظيم عمليات التكلس في العظام , و يعزز من كثافة العظام , مما يجعله أحد العوامل الوقائية ضد هشاشة العظام.(21) وذلك لأنه يعمل على :

تنشيط البروتينات التي تساهم في تعزيز تكوين العظام أبرزها بروتين الأوستيوكالسين (هو بروتين تنتجه خلايا بناء العظم و يساعد في ربط الكالسيوم بالمصفوفة العظمية) و مع ذلك فإن أوستيوكالسين غير جاهز للعمل بمجرد تصنيعه . و لن يعمل على الإطلاق حتى تتخذ بنيته شكلا يسمح له بالارتباط بالكالسيوم وهذا الأمر يتطلب فيتامين ك لتحويله إلى الشكل النشط (كربوكسيل أوستيوكالسين) , وبالتالي في حال نقص فيتامين ك2 يؤدي إلى عدم فعالية الأوستيوكالسين مما سيؤثر سلبا على العظام .

يؤمن الترسيب المعدني السليم : من خلال تأثيره على بروتين مصفوفة غالا MGP(Matrix Gla-protein) الذي يعمل على تثبيط التكلس غير المرغوب به في الأنسجة الرخوة مثل الأوعية الدموية بالتالي وجود فيتامين ك2 يساعد في التأكد من أن الكالسيوم تم ترسيبه في العظام بشكل صحيح و ليس في الأنسجة الرخوة . مما يقلل من خطر الأمراض القلبية .

إكمال دور فيتامين د : حيث يعمل فيتامين ك2 بتسيق مع فيتامين د الذي يعزز امتصاص الكالسيوم في الأمعاء بينما فيتامين ك2 يساهم في تنظيم توجيه هذا الكالسيوم داخل العظام .

تحسين التوازن بين بناء و هدم العظام : يساعد فيتامين ك2 على تقليل نشاط الخلايا الهادمة للعظم مما يبطئ من فقدان العظم بمرور الوقت . (22)

لقد تم تحقيق تقدم كبير في دراسة مسببات مرض هشاشة العظام وفي تطوير أدوية جديدة لعلاجها. الغرض الأساسي من العلاج الدوائي هو تقليل خطر الإصابة بالكسور وتحسين نوعية حياة الأشخاص المصابين بهشاشة العظام. وقد ثبت أنه قبل البدء في العلاج الدوائي، يجب التأكد من أن الشخص لديه مستويات كافية من كل من الكالسيوم وفيتامين د، حيث أظهر الجمع بين هذين العنصرين تآزراً كبيراً في تعزيز امتصاص الكالسيوم وفي المساعدة في الحفاظ على تركيزات الكالسيوم الكافية في المصل من أجل التمعّن المناسب للعظام . في غالبية الحالات، يكون تناول الكالسيوم وفيتامين د في النظام الغذائي غير كافٍ؛ لذلك، يتم وصف المكملات الغذائية دائماً لتحقيق المستويات الموصى بها. حديثاً تم الترويج إلى مكملات فيتامين ك2 للعلاج و الوقاية من العديد من الأمراض و خاصة لتقليل خطر الإصابة بالكسور في هشاشة العظام (23).

النظام الغذائي المتوازن الذي يحوي (مشتقات الألبان و الأجبان و الأطعمة المخمرة و اللحوم) يعزز مستويات فيتامين د و فيتامين ك2 بشكل طبيعي ، و حديثاً في سوريا تم إصدار مكمل غذائي يحوي فيتامين ك2 و فيتامين د والكالسيوم و العديد من العناصر المفيدة المسمى ب (Ostiofix Plus)

هشاشة العظام و العمر :

تتعرض الكتلة العظمية إلى تغيرات و تبدلات فيزيولوجية مع كل مرحلة من مراحل العمر فالأعباء التي تتحملها العظام تتزايد و كلما تقدم الإنسان بالعمر , استمرت كثافة العظام بالانخفاض مما أدى لجعل العمر عامل خطر مرتبط بهشاشة العظام وذلك ما تم إثباته من دراسة أُكِّدَ فيها أن تسارع العمر البيولوجي مؤشرا قويا لخطر الإصابة بهشاشة العظام لدى البالغين في منتصف العمر و كبار السن من خلال استخدام مقاييس العمر البيولوجي على عدد كبير من المشاركين البشر (24).

هشاشة العظام و الجنس:

في دراسة سابقة أكدت أهمية فيتامين ك2 في دعم صحة العظام لدى كبار السن (رجال و نساء) وكانت الفعالية و الأثر الأكبر لدى النساء أكثر من الرجال حيث تبين أن الرجال بحاجة لجرعات أعلى من الجرعة المستخدمة لدى النساء و مدة أطول لإظهار الفائدة العظمية و ذلك لأن الرجال يفقدون العظم بوتيرة أبطأ و معظمهم يحتفظون بمستويات ثابتة من التستوستيرون نسبيا في هذا العمر و بالتالي ليس هناك تدهور حاد كما عند النساء , مما يجعل أثر فيتامين ك2 أصعب في القياس خلال عام واحد فقط مما يؤكد على أهمية المدة الطويلة لإظهار الفائدة (25). كما تبين من دراسة أخرى سلط فيها الضوء على الفروق بين الجنسين في هشاشة العظام و خطر الكسور و وصفت التفاوت في العلاج و النتائج بعد الكسور بين الرجال و النساء بعد سن اليأس و كان مفاها أن النساء بعد سن اليأس لديهم معدل انتشار أعلى لهشاشة العظام و معدل أكبر للكسور مقارنة بالرجال الأكبر سنا و بالرغم من ذلك فإن الرجال يميلون للحصول على نتائج أسوأ بعد الكسر و معدلات علاج أقل وهذا ما نؤيده لأن لدى الرجال كتلة عظمية أعلى من النساء بشكل طبيعي و تدهورها يظهر لاحقا مما يؤدي لظهور الأعراض بشكل متأخر بالتالي العلاج المتأخر لا ينفع بينما الوقاية من هشاشة العظام بمكملات ك2 تدعم الفعالية لكن بجرعات أكبر من الجرعة المعطاه للنساء (26).

كما يعد تأثير فيتامين ك2 على الرجال مهم جدا و ذلك من ناحية أنه ينقص الالتهاب داخل الخصية مما يحافظ على أداء خلايا Leyding المنتجة للتستوستيرون , و بينت دراسة حديثة استخدم فيها ذكور فئران و تم إعطاؤهم فيتامين ك2 بجرعة عالية ثم تم قياس هرمون التستوستيرون في الدم و الخصية و لوحظ زيادة في نسبة التستوستيرون مقارنة بالفئران التي لم تعطى فيتامين ك2 , حيث كان

فيتامين ك2 دور في تنشيط أنزيمات داخل الخصية عملت على تنشيط تحويل الكوليسترول إلى تستوستيرون أي أنه زاد تنشيط خلايا الخصية مباشرة دون الحاجة لزيادة الهرمونات الدماغية (27) و أكدت لنا دراسة أخرى أن انخفاض التستوستيرون لدى الرجال مرتبط بزيادة خطر الإصابة في هشاشة العظام وفقدان الكتلة العظمية وهذا ما نؤيده لما للتستوستيرون أهمية في الوقاية من هشاشة العظام، حيث يعمل عبر مستقبلات الإندروجين مباشرة على خلايا البانية للعظم محفزاً بناؤه، ويتحول جزء منه إلى استروجين (استراديول) الضروري للحفاظ على كثافة العظام لدى الرجال(28).

ولم يتوقف تأثير فيتامين ك2 على الرجال بل بين فعالية كبيرة على هشاشة العظام لدى النساء خاصة بعد سن اليأس، حيث أظهرت دراسة جديدة أن مكملات فيتامين ك2 كانت مرتبطة بزيادة ملحوظة في كثافة العظام ولوحظ تحسن في مؤشرات استقلاب العظام مثل انخفاض مستويات الأوستيوكالسين غير النشط (غير الكربوكسيلي) وزيادة شكله النشط (الأوستيوكالسين الكربوكسيلي) لدى النساء ما بعد سن اليأس المصابات بهشاشة العظام و تتوافق مه هذه الدراسة نظراً للمتابعة الطويلة على عدد كبير من المشاركين مما سمح برصد التأثيرات الفعلية لمكملات فيتامين ك2 على صحة العظام و يعتبر قياس الأوستيوكالسين الطريقة الأكثر ملاءمة و دقة لتقييم دور ك 2 (29). و ظهر التأثير بشكل أفضل عند استخدام العلاج المشترك حيث بينت لنا دراسة حديثة أن العلاج المشترك بين فيتامين ك2 و فيتامين د يكون فعالاً للحفاظ على كثافة العظام لدى النساء بعد سن اليأس و خاصة عندما يكون عمليات تجديد العظام نشطة للغاية(30) و هذا ما عارض دراسة سابقة التي بينت فعالية مكملات فيتامين ك2 و تأثيرها الكبير على النساء بعد سن اليأس ، لكن الجمع مع فيتامين د لم يضيف أي تأثيرات إضافية(31) ، و نرى أن الدراسة الحديثة أفضل من الدراسة السابقة و ذلك لأن الدراسة الحديثة أظهرت مدة متابعة طويلة على عدد كبير من المشاركين مما أكد فعالية العلاج المشترك بين فيتامين ك2 و فيتامين د بينما الدراسة السابقة لم توضح مدى التزام المشاركين بتناول المكملات بانتظام طول فترة الدراسة .

هشاشة العظام و السرطان :

ارتبط خطر الإصابة بهشاشة العظام بالعلاجات المستخدمة في مرضى السرطان التي تسبب فقدان كثافة العظام و هذا ما تم إثباته في دراسة عن أن علاجات

السرطان الهرمونية و الكيميائية كانت سببا في إحداث خلل في خلايا العظام و كما قللت من إنتاج خلايا بناء العظام وأكدت أن الالتهاب المزمن المرتبط بالسرطان سرّع من هدم العظام و اوصت الدراسة باستخدام العلاج المشترك بين كل من الكالسيوم و فيتامين د و إضافة ك2 تزيد من الفعالية(32) كما توافق مع دراسة حديثة أجريت على مجموعة تلقت العلاج الكيميائي مع مكمل فيتامين ك2 و توصلت إلى أن فيتامين ك2 حسن من نتائج العلاج لدى مرضى السرطان دون زيادة الآثار الجانبية لأنه ساهم في تحويل الخلايا السرطانية إلى خلايا ناضجة و متخصصة مما قلل من قدرتها على التكاثر(33) , و تبين أن فيتامين ك2 ساهم بالحد من هشاشة العظام و ذلك من خلال دراسة أجريت على مرضى سرطان تلقوا العلاج الإشعاعي و مكملات فيتامين ك2 و أشارت إلى أن مكملات فيتامين ك2 ساهمت بتقليل فقدان كثافة العظام الناتج عن العلاج الإشعاعي و تتوافق مع الدراسة لأن العلاج الإشعاعي يسبب إنتاج جزيئات أوكسجين تفاعلية (ROS) تسبب تلفا في خلايا العظام فإن فيتامين ك2 يعمل كمضاد أكسدة يقلل من هذا التلف و يحمي خلايا العظم و يسرع من عملية إصلاح العظام المتضررة من الإشعاع(34), ما تعارض مع دراسة سابقة تبين من خلالها أن فيتامين ك2 لا يمتلك أي خاصية مضادة للأكسدة تمنع هشاشة العظام و ذلك لأنه لم يرى فيها زيادة كبيرة في مستويات مضادات الأكسدة في المصل (35) و نتعارض مع دراسته لأن أهمية هذه الدراسة غير مؤكدة حيث أجريت على حيوانات و لم تجرى على البشر .

هشاشة العظام و الحمل :

يعتبر الحمل عامل مؤهب لحدوث هشاشة العظام و ذلك لأن خلال الحمل يزداد طلب الجسم على الكالسيوم لدعم نمو الهيكل العظمي للجنين و إذا لم يكن هناك كفاية في المدخول الغذائي او مخزون العظام , يتم سحب الكالسيوم من عظام الأم لتلبية هذا الطلب و تعتبر مكملات ك2 داعمة لصحة عظام الأم حيث يمنع سحب الكالسيوم من عظامها و يساعد بتوجيه الكالسيوم نحو عظام الجنين , و في دراسة سابقة على الفئران التي كانت تهدف لاستكشاف أثر مكملات فيتامين ك2 على الحمل و توصلت إلى أن مكملات فيتامين ك2 آمنة للحامل و تزيد مستويات الفيتامين في دم الأم و الحبل السري و حليبها (36), ولكن كان هناك حاجة لمزيد من التجارب لتقييم الفائدة السريرية للفيتامين خصوصا فيما يتعلق بصحة العظام لدى الجنين و أن تكون على البشر , و هذا ما تم إثباته في دراسة حديثة في عام

2025 حيث درست العلاقة بين مستويات فيتامين ك₂ لدى النساء الحوامل في الأشهر الأخيرة و عوامل تمعدن العظام لدى حديثي الولادة و أشارت إلى أن نقص فيتامين ك₂ يؤثر سلبا على عملية تمعدن العظام لدى الأمهات و الموالد و أن نقص فيتامين ك₂ لدى الأمهات عامل خطر يؤدي إلى نقص فيتامين د لدى حديثي الولادة(37) و نتوافق برأينا مع الدراسة لأن الجنين يعتمد على نقل الفيتامينات و المعادن من هذا التراكم يقلل من خطر نقص الفيتامين لدى الجنين لأنه يؤثر بشكل مباشر على الجنين في تقوية العظام من خلال تنشيط كلا من بروتين الأوستيوكالسين و بروتين مصفوفة غاللا مما يضمن ترسيب الكالسيوم داخل الهيكل العظمي بالشكل الصحيح و دعم النمو و التطور الهيكلي الطبيعي للطفل داخل الرحم .

هشاشة و فرط نشاط الدرق:

يعد فرط نشاط الغدة الدرقية أحد الأسباب المهمة لهشاشة العظام و أن العلاج المبكر من المرض أو الوقاية من هشاشة العظام أعطت نتائج فعالة و واضحة , كما توصلت دراسة تم فيها تقييم كثافة العظام لدى مرضى فرط نشاط الغدة الدرقية و مقارنة الكثافة قبل العلاج و بعده بفترات زمنية محددة , و أكدت أن فرط هرمونات الغدة (التيروكسين) يزيد من نشاط الخلايا الهادمة للعظم و يقلل من نشاط الخلايا البانية مما يؤدي إلى تآكل تدريجي في الكتلة العظمية و العلاج المبكر و المستمر ممكن أن يعكس هذا الانخفاض (38), و توافقت هذه الدراسة مع دراسة حديثة حيث تبين من خلالها أن بعد العلاج من فرط نشاط الغدة الدرقية , زادت كثافة العظام بشكل ملحوظ و كلما طالت فترة المرض غير المعالج كلما زادت خسارة العظام , و نؤيد فكرة أن فرط نشاط الغدة الدرقية أثر سلبا على العظام لأن هرمونات الغدة الدرقية تحفز الخلايا التي تكسر العظام مما سرّع عملية الهدم , وبالتالي زادت سرعة فقدان العظام و ضعفها مما سبب هشاشة العظام . و للوقاية من تأثير فرط نشاط الغدة الدرقية على العظام و يجب ضبط هرمونات الغدة و اللجوء إلى مكملات العلاج المشترك بين فيتامين د و الكالسيوم (39), كما بينت دراسة حديثة أن مكملات فيتامين د و الكالسيوم ضرورية كجزء من بروتوكول علاج فرط نشاط الغدة الدرقية , للأشخاص الذين يعانون من انخفاض في كثافة العظام, حيث أن المكملات كانت فعالة في تحسين كثافة العظام و تأخير هشاشتها(40) , ما تعارض مع دراسة تم فيها استخدام مكملات فيتامين د على مرضى يتلقون علاجاً بمضاد

الدرقية و لم تظهر أي فائدة معنوية و لم تتصح بمكملات فيتامين د(41) و نتعارض مع هذه الدراسة لأن سرعة الهدم العظمي التي تحصل , تحتاج دعم أكبر لبناء لعظام , و نقص فيتامين د في هذه الحالة يفاقم فقدان الكالسيوم و يضعف العظام أكثر , مما ينشط هرمون جارات الدرق الذي يسحب الكالسيوم من العظم بينما وجود فيتامين د يقلل الحاجة إلى ذلك لأنه يزيد امتصاص الكالسيوم من الأمعاء بدلا من سحب الكالسيوم من العظام , و ندعم أيضا فكرة إضافة فيتامين ك2 للمكملات بالرغم من الحاجة لمزيد من الدراسات السريرية لكنه يدعم سير عملية الوقاية من هشاشة العظام .

إن الجمع بين الكالسيوم و فيتامين د و فيتامين ك , أظهر تأثير إيجابي كبير كل منهما في عمل الآخر , و لم تظهر ذات الفائدة عندما تم استخدام كلا منهما على حدا بل ظهرت من خلال الجمع بينهم و هذا ما وجدناه من خلال دراسة تم التحقق فيها مما إذا كانت مكملات فيتامين د (بدون كالسيوم و فيتامين ك) تقلل من خطر هشاشة العظام و الكسور لدى الرجال و النساء و لم يلاحظ أي فائدة ذات دلالة إحصائية في تقليل الكسور عند من تناولوا مكملات فيتامين د مقارنة بمن تناولوا الدواء الوهمي , مما توافقت مع دراسة حديثة التي أكدت أن تناول فيتامين د وحده لا يكفي لتقليل خطر الكسور(42), بينما الجمع بين فيتامين د و الكالسيوم و فيتامين ك أظهر فائدة واضحة(43), كما نتوافق مع هذه الدراسة لأن فيتامين د يزيد امتصاص الكالسيوم من الأمعاء لكن لا يوفره بالتالي إذا لم يكن هناك كمية كافية من الكالسيوم فإن فيتامين د غير قادر على القيام بوظيفته الأساسية , و عند وجود الكالسيوم و فيتامين د و يزداد امتصاص الكالسيوم يكمل فيتامين ك مسار العملية و يوجه الكالسيوم إلى العظام بشكل صحيح , هذا ما أكدته دراسة حديثة تم فيها التأكد من أهمية الدمج بين فيتامين د و فيتامين ك2 , حيث أظهر هذا الاندماج تأثير فعال في تحسين كثافة العظام , حيث أن فيتامين د يحفز إنتاج البروتينات المعتمدة على فيتامين ك (مثل الأوستيوكالسين و بروتين مصفوفة غال) بينما فيتامين ك2 ضروري لتفعيل هذه البروتينات و توجيه الكالسيوم إلى مكانه الصحيح في العظام. مما أكد تكامل الأدوار بين كلا من فيتامين د و فيتامين ك2 (44), و نجد أن هذه النتائج لا تقربنا فقط من كشف العلاقة بين فيتامين ك2 و فيتامين د و صحة العظام , بل تمهد الطريق لاستراتيجيات علاجية و وقائية مبكرة.

2. التوصيات

استشارة الطبيب

اختيار الشكل المناسب : هناك نوعان رئيسيان من فيتامين ك2 كما ذكرنا سابقا (ميناكينون-7 , ميناكينون -4) و يعتبر ميناكينون-7 أكثر فعالية بسبب فترة نصف حياته الطويلة , مما يعني أنه يبقى في الجسم لفترة أطول .
الجرعة المناسبة : (الجرعة الموصى بها)

البالغون : النساء (90 ميكروغرام يوميا) , الرجال (120 ميكروغرام يوميا)
الأطفال: الرضع حتى 6 أشهر : 2 ميكروغرام يوميا , الأطفال من 1 إلى 3 سنوات : 30 ميكروغرام يوميا , الأطفال من 4 إلى 8 سنوات : 55 ميكروغرام يوميا , الأطفال من 9 إلى 13 سنة : 60 ميكروغرام يوميا المراهقون : المراهقات من 14 إلى 18 سنة : 75 ميكروغرام يوميا , المراهقون من 14 إلى 18 سنة : 75 ميكروغرام يوميا الحوامل و المرضعات : ينصح بزيادة الجرعة إلى حوالي : الحامل : حوالي 90 ميكروغرام يوميا , المرضعة : حوالي 120 ميكروغرام يوميا

تناول الفيتامين مع وجبة دهنية : يفضل تناول فيتامين ك2 مع وجبة تحتوي على دهون صحية لتعزيز امتصاصه , حيث أن الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون تحتاج إلى وجود دهون لتسهيل امتصاصها مراقبة التفاعلات مع الأدوية : التأكد من إبلاغ الطبيب عن جميع الأدوية و المكملات الأخرى التي يتناولها المريض تقييم النظام الغذائي : حاول الحصول على فيتامين ك2 من مصادر غذائية غنية مثل منتجات الألبان و اللحوم و البيض و الأطعمة المخمرة مثل الناتو , هذا يساعد في تقليل الحاجة للمكملات .

مراقبة الآثار الجانبية : يجب على المريض أن يكون واعي لأي أثر جانبي كاضطراب المعدة أو أي تبدل حاصل في صحته بعد البدء بتناول المكملات .
المتابعة الدورية : يجب على المريض القيام بفحوصات دورية لمستويات الفيتامينات و المعادن في حال كان يتناول المكملات لفترة طويلة , للتأكد من عدم وجود زيادة أو نقص فيها .

الخاتمة :

لقد أسس فيتامين ك الآن منصة قوية داخل المجتمع العلمي كمركب يعبر عن خصائص مفيدة يمكن الاستفادة منها في المجال الطبي . في الوقت الحالي , يركز البحث الأساسي على تأثيراته على العظام و تشكيلها و أمراضها و أهمها هشاشة العظام و علاجها بمكملات تشمل فيتامين ك² , فهو عنصر مهم في عملية التمثيل الغذائي للعظام حيث تم وصف قدرته على تقليل فقدان كثافة المعادن في العظام و خطر الكسر , فضلا عن تحسين جودة العظام.

3. المراجع

- [1]. V.; Ng, K.W. Cell lines (Kartsogiannis and primary cell cultures in the study of bone cell biology. Mol.Cell.Endocrinol. 2004, 228, 79–102.
- [2]. Teti, A. Bone development: Overview of bone cells and signaling. Curr. Osteoporos. Rep. 2011, 9, 264–273.
- [3]. Depalle, B.; McGilvery, C.M.; Nobakhti, S.; Aldegaiter, N.; Shefelbine, S.J.; Porter, A.E. Osteopontin regulates type I collagen fibril formation in bone tissue. Acta Biomater. 2021, 120, 194–202.
- [4]. Passeri, G.; Vescovini, R.; Sansoni, P.; Galli, C.; Franceschi, C.; Passeri, M. Calcium metabolism and vitamin D in the extreme longevity. Exp. Gerontol. 2008, 43, 79–87.
- [5]. Dang, M.; Koh, A.J.; Jin, X.; McCauley, L.K.; Ma, P.X. Local pulsatile PTH delivery regenerates bone defects via

enhanced bone remodeling in a cell-free

scaffold. Biomaterials 2017, 114, 1–9.

[6]. Khosla S, Melton LJ III, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of Osteoporosis: is a revision needed? J Bone Miner Res. 2011;26(3):441–451.

[7]. Cummings SR, et al. Risk factors for hip fracture in white women. N Engl J Med. 1995 Mar 23;332(12):767–773.

[8]. Peacock M, et al. Genetics of osteoporosis. Endocr Rev. 2002 Apr;23(3):303–326.

[9]. Cosman F, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25(10):2359–2381

Natsheh M, et al. Vitamin D deficiency and bone health in Middle Eastern populations. Osteoporos Int. 2018;29(9):2187–2195

[10]. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. Menopause .2007;14(3 Pt 2):567–571

- [11]. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in Postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2011.
- [12]. Kanis JA, et al. Cigarette smoking and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2005;16(2):155–162.
- [13]. Turner RT. Skeletal response to alcohol. Alcohol Clin Exp Res. 2000;24(11):1693–1701
- [14]. Ensrud KE, et al. Low body weight and weight loss are associated with increased fracture risk in Older women. J Am Geriatr Soc. 2003;51(12):1740–1747.
- [15]. Yu EW, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. Am J Med. 2011;124(6):519–526.
- [16]. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and Type 2 diabetes—a meta-analysis. Osteoporos Int. 2007;18(4):427–444.
- [17]. Willey JS, et al. Radiation-induced osteoporosis: mechanisms and potential countermeasures. Curr Osteoporos Rep. 2011;9(4):135–140.

- [18]. Sans–Salvador L, et al. Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to Osteoporosis and fracture. Eur J Endocrinol. 2015;172(2):R53–R65.
- [19]. Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and bone strength. Thyroid. 2000;10(10):749–756
- [20]. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: a global perspective for health. Dermatoendocrinol. 2013;5(1):51–108.
- [21]. Alourfi Z, et al. Prevalence and factors associated with low bone mass and osteoporosis in Syrian postmenopausal women. Mathews J Med Sci. 2022
- [22]. Z khalil, B Alam, AR Abari The Medical Benefits of Vitamin K2 on Calcium–Related Disorders Nutrients 2021,13, 691
- [23]. Ashrafi, M. Ghalich, F.; Mirzakouchaki, B.; Doblare, on the effect of antiresorptive drugs on the bone remodeling of the Mandible after dental implantation: A mathematical model. Sci. Rep. 2021, 11, 2792.
- [24]. SL et al. “Effect of vitamin K supplementation on bone loss in elderly Men and women.” J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(4):1217–1223.

[25]. Yingfeng Zhang et al. Calcif Tissue Int.Effect of Low-Dose Vitamin K2 Supplementation on Bone Mineral Density in Middle-Aged and Elderly Chinese: A Randomized Controlled Study .2020

[26]. Kannegaard PN, et al. Excess mortality in men compared with Women following a hip fracture: National analysis of comedications,Comorbidity and survival. Age Ageing,(2010),39(2), 203–209.

[27]. Ito A, Shirakawa H, Takumi N, Minegishi Y, Ohashi A, Howlader ZH, Ohsaki Y, Sato T, Goto T, Komai M. Menaquinone-4 enhances Testosterone production in rats and testis-derived tumor cells. Lipids Health Dis. 2011 Sep 13;10:158.

[28]. Shigehara K, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A. Testosterone and bone Health in men: A narrative review. J Clin Med. 2021 Feb 2;10(3):530.

[29]. Knapen MHJ, Braam LAJLM, Drummen NEA, Bekers O, Hoeks APG, Vermeer C. The effect of vitamin K2 (MK-7) supplementation on Osteocalcin carboxylation and bone mineral

density in postmenopausal Women: A 3–year randomized controlled trial. Osteoporos Int. 2020;31(3):429–438.

[30]. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of combined administration of Vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in Postmenopausal women with osteoporosis. J Orthop Sci. 2000;5(6): 546–51.

[31]. Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, Ning L, Liu C, Fan SW. Efficacy of vitamin K2 in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A Systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials. Front Public Health. 2022 Aug 11;10:979649.

[32]. Miller K, et al. "Impact of hormone therapy on bone mineral density in Breast cancer patients." *J Bone Oncol.* 2021;29:100371

[33]. Fusaro M, et al. "Vitamin K and Bone Health." Nutrients. 2020;12(4):1083

[34]. Iwasaki M, et al. "Effects of Vitamin K2 supplementation on bone Metabolism in patients undergoing radiotherapy."Osteoporosis International.2020;31(4):733–741.

- [35]. Smith AM, et al. "Vitamin K2 lacks significant antioxidant activity in Vitro." J Nutr Biochem. 2017;40:1-7.
- [36]. Huang Z, et al. "Effects of vitamin K2 supplementation during pregnancy On bone metabolism and fetal development in rats." *Journal of Nutritional Biochemistry.* 2018;55:12-19.
- [37]. Liu, X., Wang, S., Chen, H., Qian, N., Wu, L., Liu, Y., Hou, Z., Bai, Y., & Jiang, H. (2025). Association Between Maternal Vitamin K2 Levels in Late Pregnancy and Newborn Bone Metabolism. Food Science & Nutrition, 13(6),7765
- [38]. Zhang X, et al. "Early treatment of hyperthyroidism reduces bone loss And fracture risk: A longitudinal cohort study." Bone. 2022;156:116272.
- [39]. Wang Z, et al. "Early intervention with calcium and vitamin D Supplementation improves bone mineral density in patients treated for Hyperthyroidism." *Endocrine Connections.* 2023;12(4):e210123
- [40]. Bilezikian JP, et al. "Management of osteoporosis in hyperthyroid Patients." *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):e540-e549.

- [41]. Hwang JY, et al. "No additional benefit of vitamin D supplementation in Bone mineral density for patients with hyperthyroidism." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2023;108(2):e123–e130.
- [42]. Cockayne S, Adamson J, Lanham–New S, et al. "Vitamin K and the Prevention of fractures: systematic review and meta–analysis of Randomized controlled trials." *Arch Osteoporos.* 2012;7:187–208.
- [43]. Kanellakis S, Moschonis G, Manios Y. "Combined supplementation of Vitamin D, calcium, and vitamin K2 improves bone mineral density and Bone metabolism markers in osteoporotic patients: a randomized controlled Trial." *Nutrients.* 2020;12(8):2435
- [44]. Fusaro M, et al. "Combined supplementation with calcium, vitamin D, And vitamin K improves bone mineral density and reduces fracture risk: a Systematic review and meta–analysis." *Nutrients.* 2021;13(8):2644
- [45]. Aaseth JO, Finnes TE, Askim M, Alexander J. The importance of vitamin K and the combination of vitamins K and D

for calcium metabolism and bone health: a review.

Nutrients.2024 Jul;2420.