



K Vitamini ve Glukoz Homeostazı

Vitamin K and Glucose Homeostasis

Ebru KOPTAGEL, Hülya KAMARLI ALTUN

Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Diyetetik Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Hülya KAMARLI ALTUN
Akdeniz Üniversitesi Sağlık
Bilimleri Fakültesi, Beslenme
ve Diyetetik Bölümü, Diyetetik
Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
E-posta: hkamarli@akdeniz.edu.tr

Geliş tarihi \ Received : 07.11.2019
Kabul tarihi \ Accepted : 13.01.2020
Elektronik yayın tarihi : 04.03.2021
Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:
Cite this article as:
Koptagel E, Kamarlı Altun H.
K vitamini ve glukoz homeostazi.
Akd Tıp D 2021; 7(1):12-7.

Ebru KOPTAGEL
ORCID ID: 0000-0001-8238-4455
Hülya KAMARLI ALTUN
ORCID ID: 0000-0001-9878-9297

ÖZ

Diyabet ve prediyabet dünya çapında görülme sıklığı gün geçtikçe artan, morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinen endokrin bir bozukluktur. Diyabetin patogeneğinde bozulmuş insülin duyarlılığı ve glukoz intoleransı önemli bir role sahiptir. Dünya genelinde diyabet prevalansının artmasıyla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar hastalığın önlenmesi ve yönetiminde K vitamini glukoz homeostazındaki potansiyel etkilerini göstermiştir. Kan pıhtılaşmasındaki işleviyle bilinen K vitamininin insülin duyarlılığını ve glukoz intoleransını iyileştirmede, insülin direncini önlemede ve tip 2 diyabet riskini azaltmada yararlı rolünün olduğu bildirilmektedir. Hem hayvan hem de insan çalışmalarında K vitaminine bağlı protein osteokalsinin, adiponektin seviyesini düzenlemek suretiyle bu süreçle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte antiinflamatuar ve lipit düşürücü etkisiyle K vitamininin glukoz homeostazı üzerindeki olumlu etkileri de dikkat çekmektedir. Bu derlemede K vitamininin glukoz homeostazına etkisinin değerlendirilmesi ve olası etki mekanizmalarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: K vitamini, Glukoz metabolizması, Diyabet, Lipid metabolizması, İnflamasyon

ABSTRACT

Diabetes and prediabetes are endocrine disorders that are known to be associated with morbidity and mortality, with an increasing incidence worldwide. Impaired insulin sensitivity and glucose intolerance play an important role in the pathogenesis of diabetes. Upon the increasing worldwide prevalence of diabetes, recent studies have shown the potential effects of vitamin K on glucose homeostasis in the prevention and management of the disease. Known for its function in blood clotting, vitamin K has been reported to have a beneficial role in improving insulin sensitivity and glucose intolerance, preventing insulin resistance, and reducing the risk of type 2 diabetes. Both animal and human studies have shown that the vitamin K-related protein osteocalcin is associated with this process by regulating adiponectin levels. However, with its anti-inflammatory and lipid-lowering effects, the positive effects of vitamin K on glucose homeostasis are also noteworthy. In this review, we aimed to evaluate the effects of vitamin K on glucose homeostasis and to investigate the possible mechanisms of action.

Keywords: Vitamin K, Glucose metabolism, Diabetes, Lipid metabolism, Inflammation

GİRİŞ

Diyabet insülin hormonunun üretilmemesi veya insülin hormonunun etkili bir şekilde kullanılmaması sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Küresel prevalansının 2040 yılına kadar %10,4'e yükselmesi beklenen diyabet dünya çapında mortalite ve morbiditenin yaygın nedenleri arasında yer almaktadır. Diyabet prevalansının artmasıyla birlikte diyabet ve diyabetin komplikasyonlarını azaltmak, klinik bulgularını iyileştirmek ve hastalığın yönetimini sağlamak için K vitamini ve glukoz homeostazı arasındaki ilişki de araştırılmaya başlanmıştır (1).

Yağda çözünen bir vitamin olan K vitamini glutamat kalıntılarını γ -karboksilglutamata dönüştüren γ -glutamil karboksilaz enzimi için kofaktör olarak işlev görmektedir (2). Fillokinon (K1 vitamini) ve Menakinon (K2 vitamini) K vitamininin iki formudur. K1 vitamini besinlerle alınan K vitamininin çoğunluğunu %75-90'ını oluşturmaktadır. K1 vitamininin en iyi kaynağı yeşil yapraklı sebzeler iken orta kaynakları kuşkonmaz, lahanası ve brüksel lahanasıdır. Üzüm, kivi gibi meyvelerde de düşük miktarda bulunmaktadır. K2 vitamini ise bağırsakta bakteriler tarafından sentezlenmekte ve absorbe olmaktadır. K2 vitamininin en iyi kaynağı soya fasulyesi, orta kaynakları ise peynir, lahanası turşusu, kırmızı ve beyaz etir (3).

K1 ve K2 vitamininin biyoyararlanımında bazı farklılıklar görülmektedir. K2 vitamininin yan zincir uzunluğu K1 vitamininden fazla olduğu için dolaşımında daha uzun süre kalmaktadır. K2 vitamini dolaşımında günlerce kalırken, K1 vitamini dolaşımında 24 saate kadar kalabilmektedir. Bu farklılıklara rağmen K vitamininin her iki formu da vitamin aktivitesi göstermektedir. K vitamininin karaciğer, beyin, böbrek, pankreas gibi birçok organda önemli fonksiyonları bulunmaktadır (3). Kofaktör olarak birçok fonksiyonda görev alsa da pıhtılaşma, osteoporoz, vasküler kalsifikasyon, kanser, glukoz metabolizması ve insülin direncinde de rol oynadığı bilinmektedir (4).

Dünya genelinde diyabet prevalansının artmasıyla birlikte son yıllarda K vitamini ve glukoz homeostazi arasındaki ilişki de araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda K vitamininin insülin duyarlılığı, metabolik sendrom, glukoz homeostazi ve diyabet üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (5-8). K vitamininin glukoz homeostazına etkisi incelendiğinde bu etkinin osteokalsin, inflamasyon ve lipit metabolizması ile ilişkisi dikkat çekmektedir. Bu derlemede de K vitamininin glukoz homeostazi üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi ve olası etki mekanizmalarının incelenmesi amaçlanmıştır.

K vitamini ve Osteokalsin

Osteokalsin (OC), osteoblastlar tarafından üretilen K vitamini bağımlı bir proteindir. K vitamini, osteokalsin içindeki üç glutamik asit kalıntısını, γ -karboksilglutamik asit'e dönüştüren γ -karboksilaz kofaktörüdür. Bu nedenle, K vitamini osteokalsinin karboksilasyonu için gerekli bir faktördür. K vitamini eksikliği veya warfarin kullanımı nedeniyle, osteokalsinin yapısal bütünlüğü ve hidroksiapatite bağlanma yeteneği bozulmaktadır (9).

Osteokalsinin karboksillenmiş (cOC) ve karboksillenmemiş (ucOC) olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Serum ucOC konsantrasyonlarının artması K vitamini depolarının azaldığını göstermektedir. K vitamini takviyesine cevap ucOC yüzdesi azalmaktadır (10). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada OC'nin glukoz metabolizmasındaki rolü

araştırılmış olup; bu çalışmada OC'nin siklin D1 ve insülin genlerini eksprese ederek β -hücrelerini, adipositleri eksprese ederek adiponektini uyardığı belirlenmiştir (11).

Diyabetik olmayan yaşlı kadın ve erkekler (n=348) üzerinde yapılan başka bir çalışmada serum total OC, cOC ve ucOC ile insülin direnci arasındaki ilişki incelenmiştir. Serum cOC düzeyi düşük olan bireylerde insülin direnci testi (HOMA-IR) değerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0.02). Yüksek cOC seviyesinin, adiponektin seviyesi ile pozitif korelasyon gösterirken açlık glukozu ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (her ikisi için de p=0.03) (12).

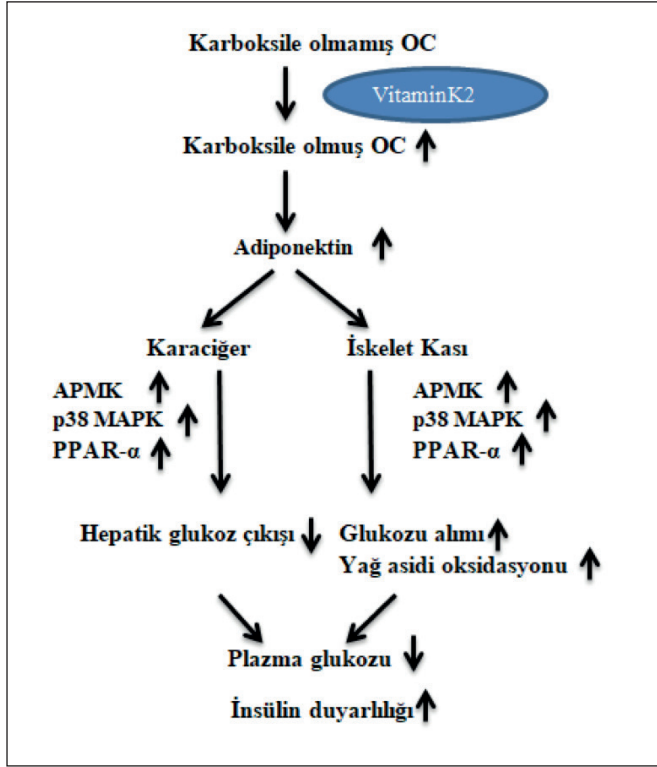
K vitamini OC yolu üzerinden adiponektin düzeyini etkileyebilmektedir. Yapılan bir çalışmada K2 vitamini takviyesinden sonra serum adiponektin düzeyinin arttığı bulunmuştur (13). Adiponektin ve insülin direnci arasında ise negatif korelasyon görülmektedir (14). Adiponektinin insülin duyarlılığını ve yağ asidi oksidasyonunu artırdığı ve hepatik glukoz üretimini inhibe ettiği belirtilmektedir (15).

Yamauchi ve ark. bu yolağı şu şekilde özetlemiştir; K2 vitamini osteokalsin yolu üzerinden adiponektin sentezini arttırmaktadır. Adiponektin reseptörü (AdipoR1) karaciğeri ve iskelet kasını uyararak 5-AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPK), peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptörleri (PPAR-a) ve p38 mitojenle aktive olan protein kinazı (MAPK) aktive etmektedir. Bunun sonucunda kasta glukoz alımı ve yağ asidi oksidasyonu artarken, karaciğerde hepatik glukoneojenik enzimlerin ekspresyonu azalmaktadır. Buna bağlı olarak da glukoz üretimi inhibe olmakta ve plazma glukoz seviyesi azalmaktadır. Böylece insülin duyarlılığında artış görülmektedir (Şekil 1) (16).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde OC'nin her iki formunun da glukoz metabolizmasında etkileri olduğu söylenebilir ancak bu etkiler net değildir. Ratlarda yapılan çalışmalarda ucOC'nin glukoz metabolizmasındaki rolü daha etkin görülmektedir. Bu durumun birincil nedeni insanda tek osteokalsin geni bulunurken farelerde üç osteokalsin geni bulunması sonucu fareler ve insanlar arasındaki genetik farklılıklardır (17). İkincisi, insanlarda serum OC düzeyi gün içinde değişkenlik göstermekte ve yaşlanma, büyüme, kemik olgunlaşması, menapoz gibi durumlar OC düzeyini artırmaktadır (18). Üçüncüsü, insan dolaşımındaki ucOC iki sürecin sonucunda oluşmaktadır. Bunlar; osteoklast rezorpsiyonu sırasında dekarboksilasyon ve yetersiz K vitamini alımıdır (19). Bu nedenle de, glukoz metabolizmasında kullanılan OC formlarını tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

K vitamini ve İnflamasyon

İnflamasyon; mikroorganizmaların veya toksinlerin hücrelere verdiği hasarı önlemek için organizmanın geliştirdiği



Şekil 1: K2 vitamininin osteokalsin-adiponektin yoluyla insülin duyarlılığına etkisi (15).

OC: Osteokalsin, **AMPK:** 5-AMP ile aktive olan protein kinaz, **p38 MAPK:** p38 mitojenle aktive olan protein kinaz, **PPAR- α :** peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptörler.

koruyucu bir yanıtır (20). Kronik inflamasyon durumunda C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinlerin seviyesinde artış görülmekte ve vücutta hücre, doku ve organ hasarı oluşmaktadır (21,22). Oksidatif stres, protein glikasyonu ve endotel disfonksiyonu gibi inflamatuvar süreçler diyabetik olayları etkilemektedir. İleri glikasyon son ürünleri (AGE'ler), reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak nükleer faktör kapp B hücrelerinin (NF- κ B) transkripsiyonunu uyarmaktadır (23). Nükleer faktör kapp B gen aktivasyonu ise birçok inflamatuvar sitokinin üretimini artırarak insülin direnci oluşumuna zemin hazırlamaktadır. K vitamininin proinflamatuvar sitokin üretimine karşı faydalı rolünün altında yatan mekanizmalar ise belirsizdir. Bununla birlikte, K vitaminin c-AMP bağımlı protein kinazı aktive ederek NF- κ B aktivasyonunu düzenlediği ve böylece proinflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ettiği belirtilmektedir (24,25). Yapılan bir çalışmada K1 vitamini takviyesinin diyabetik ratların adacık dokusunda NF- κ B aktivasyonunu azalttığı bulunmuştur (26).

İspanya'da yapılan başka bir çalışmada K1 vitamininden sonra (70 mcg/gün) serum IL-6 (%27,9) ve TNF- α (%26,9) düzeylerinin önemli oranda azaldığı gösterilmiştir (27). Yapılan diğer çalışmalarda K vitamini takviyesinin, IL-6 ve

CRP düzeyini azalttığı ve K vitamini ile dolaşımdaki inflamasyon belirteçleri arasında ters bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (28,29). Menapoz dönemindeki kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise verilen K1 vitamini takviyesinin serum CRP düzeylerini azalttığı belirtilmiştir (30). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda K vitamininin inflamatuvar sitokinleri azaltmak suretiyle glukoz homeostazını iyileştirebileceği belirtilmektedir.

K vitamini ve Lipid Metabolizması

İnsülin direnci ve bozulmuş glukoz metabolizması yüksek total kolesterol, düşük HDL seviyesi ile yakından ilişkilidir (31). K vitamininin dislipidemiyenin önlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada K2 vitamin takviyesinin hiperkolesterolemik tavşanlarda plazma toplam kolesterol seviyesini düşürdüğü belirtilmiştir. Ayrıca K2 vitamin tedavisinin aterosklerotik plak oluşumunu, intima kalınlaşmasını ve pulmoner aterosklerozun ilerlemesini geciktirdiği de gözlenmiştir (32). Bu bulguya paralel olarak ratlarda yapılan bir çalışmada ise K1 ve K2 vitamin takviyesinin, kontrol grubuna kıyasla toplam yağ birikimini ve serum trigliserit düzeylerini sırasıyla %48 ve %29 oranında azalttığını saptanmıştır (33).

Sürekli ayaktan periton diyaliz alan hastalar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise K2 vitamininin kolesterol sentez basamağında bir metabolit olan *geranyl difosfat* baskılayarak lipid düşürücü etkisinin olduğu belirtilmektedir (34). Bu çalışmalar doğrultusunda K vitamininin lipid düşürücü etkisi görülmektedir ancak plazma lipid profili üzerindeki işlevi henüz tam olarak çözülememiştir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

K vitamini ve İnsülin Duyarlılığı

Bugüne kadar, K vitamini ve glukoz homeostazı arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda geniş ölçekli çalışma bulunmaktadır. K vitamininin pre-diyabet ve diyabet komplikasyonlarına etkisinin değerlendirildiği sistematik bir derlemede glisemik kontrol üzerinde olumlu etkisinin olduğu, HbA1c seviyesini düşürdüğü, HOMA-IR'yi iyileştirdiği ve açlık serum insülin seviyesini ve β hücre fonksiyonunu artırdığı rapor edilmiştir. Ayrıca K vitamini takviyesi sonrası kan glukozu seviyesinde önemli bir azalma olduğu bildirilmiştir (1).

Yapılan bir çalışmada (n=2719), 12 hafta boyunca diyetle K1 vitamini alımının (10-1975 μ g/day) bireylerde insülin duyarlılığını artırdığı bildirilmiştir (5). Yapılan başka bir çalışmada, 38.094 Hollandalı bireyin diyetle K1 (200 \pm 98 μ g/day) ve K2 vitamini (31 \pm 7 μ g/day) alımının azalmış tip 2 diyabet riski ile ilişkili olduğu ve K2 vitamininin daha iyi lipid profilleri ve daha düşük CRP seviyeleri ile korele olduğu belirtilmiştir (35).

Hussein ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise K2 vitamin takviyesinin tip 2 diyabetik ratlarda glisemik durumu iyileştire-

bileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubu, diyabet grubu ile diyabet grubu+K2 takviyesi alan grup karşılaştırılmıştır. Diyabet grubuyla kıyaslandığında diyabet+K2 grubunda HbA1c ve HOMA-IR düzeyinde bir azalma, açlık insülini ve HOMA-B (β hücre fonksiyonu belirteci) seviyesinde bir artış bulunmuştur (36). Sağlıklı genç erkekler (n=42) üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise insülin duyarlılığı ile K2 vitamini takviyesi (30 mg/4 hafta) arasında bir ilişki olduğu ve takviye alan grupta plasebo grubuna göre insülin duyarlılık indeksinde anlamlı bir artış olduğu belirtilmiştir (5).

K vitamini takviyesinin kardiyometabolik risk faktörleri üzerinde etkisinin değerlendirildiği sistematik derleme ve meta-analizde K vitamini takviyesinin total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein, IL-6, kan basıncı, açlık plazma glukozu ve açlık plazma insülinine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken insülin duyarlılık indeksi üzerindeki olumlu etkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (37). K vitamini takviyesinin glikemik kontrol üzerindeki etkisinin incelendiği başka bir sistematik derleme ve meta-analizde ise açlık kan glukozu, açlık plazma insülini, HOMA-IR ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir (38).

K vitaminine bağımlı protein ailesinin bir üyesi olan Gas6 (growth arrest specific 6) proteini bozulmuş glukoz homeostazi ve insülin direnci üzerindeki olumlu rolü ile dikkat çekmektedir. Çeşitli çalışmalar artan Gas6 seviyesinin tip 2

diyabet ve obez bireylerde düşük plazma glukozu ve düşük insülin direnci ilişkili olduğunu göstermiştir (39-41). Yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetli bireylerde sağlıklı bireylere göre Gas6 ve K vitamini seviyesinin daha düşük, açlık kan glukoz seviyesinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada K vitamininin Gas6 proteinini ekspresyonunu artırarak tip 2 diyabetli bireylerde glukoz homeostazının korunmasında önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (42).

SONUÇ

Diyabet oluşumunda inflamasyonun ve lipit metabolizmasının rolü bilinmektedir. K vitamininin glukoz homeostazına etkisi hem bu yollarla hem de osteokalsin üzerinden gerçekleşmektedir. Bu derlemede yapılan çalışmalara dayanarak K vitamininin K1 ve K2 formlarının tip 2 diyabet riskini azaltmada etkili olduğu görülmektedir. Bu nedenle K vitamini kaynağı olan besinsel kaynaklarının yeterli ve dengeli tüketimine özen gösterilmelidir. Ayrıca gelecekte K vitamininin terapötik bir strateji olarak kullanılabilmesi de öngörülmektedir. Diyabetin önlenmesi ve tedavisinde K vitamini ile ilgili yapılacak araştırmalar, diyabetten korunma stratejilerinin gelişimine katkı sağlayacağı için bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almamışlardır.

KAYNAKLAR

1. Karamzad N, Maleki V, Carson-Chahhoud K, Azizi S, Sahebkar A, Gargari BP. A systematic review on the mechanisms of vitamin K effects on the complications of diabetes and pre-diabetes. *Biofactors* 2020; 46(1):21-37.
2. Stafford DW. The vitamin K cycle. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1873-8.
3. Halder M, Petsophonsakul P, Akbulut AC, Pavlic A, Bohan F, Anderson E, Maresz K, Kramann R, Schurgers L. Vitamin K: Double bonds beyond coagulation insights into differences between vitamin K1 and K2 in health and disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20(4):896.
4. Dinicolantonio JJ, Bhutani J, O'keefe JH. The health benefits of vitamin K. *Open Heart* 2015; 2(1):e000300.
5. Choi HJ, Yu J, Choi H, An JH, Kim SW, Park KS, Jang HC, Kim SY, Shin CS. Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism: A placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2011; 34:e147.
6. Yoshida M, Booth SL, Meigs JB, Saltzman E, Jacques PF. Phylloquinone intake, insulin sensitivity, and glycemic status in men and women. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:210-5.
7. Ibarrola-Jurado N, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Bulló M. Dietary phylloquinone intake and risk of type 2 diabetes in elderly subjects at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2012; 96:1113-8.
8. Dam V, Dalmeijer GW, Vermeer C, Drummen NE, Knapen MH, van der Schouw YT, Beulens JW. Association between vitamin K and the metabolic syndrome: A 10-year follow-up study in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:2472-9.
9. Iwamoto J, Seki A, Sato Y, Matsumoto H, Takeda T, Yeh JK. Vitamin K(2) prevents hyperglycemia and cancellous osteopenia in rats with streptozotocin-induced type 1 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2011; 88:162-8.
10. Booth SL. Roles for vitamin k beyond coagulation. *Annu Rev Nutr* 2009; 29:89-110.

11. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130:456-69.
12. Shea MK, Gundberg CM, Meugs JB, Dallal GE, Saltzman E, Yoshida M, Jacques PF, Booth SL. Gamma-carboxylation of osteocalcin and insulin resistance in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:1230-5.
13. Zhang Y, Ma C, Zhao J, Xu H, Hou Q, Zhang H. *Lactobacillus casei* zhang and vitamin K2 prevent intestinal tumorigenesis in mice via adiponectin elevated different signaling pathways. *Oncotarget* 2017; 8:24719-27.
14. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD, Khan SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459-69.
15. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: Action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obesity Reviews* 2005; 6:13-21.
16. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423:762-9.
17. Veldhuis-Vlug AG, Fliers E, Bisschop PH. Bone as a regulator of glucose metabolism. *Neth J Med* 2013; 71:396-400.
18. Sokoll LJ, Booth SL, Davidson KW, Dallal GE, Sadowski JA. Diurnal variation in total and undercarboxylated osteocalcin: Influence of increased dietary phyloquinone. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:447-52.
19. Booth SL, Centi A, Smith SR, Gundberg C. The role of osteocalcin in human glucose metabolism: Marker or mediator? *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9:43-55.
20. Şentürk N. Kütanöz inflamasyon. *Türkderm* 2013; 47(1):28-36.
21. Baştürk B. İnflamasyonda İmmün Yanıt. *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics* 2017; 10(3):161-4.
22. Akdoğan M, Yöntem M. Sitokinler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2018; 3(1):36-45.
23. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho M, De Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2016; 30:738-45.
24. Shea MK, Cushman M, Booth SL, Burke GL, Chen H, Kritchevsky SB. Associations between vitamin K status and haemostatic and inflammatory biomarkers in community-dwelling adults. The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2014; 112:438-44.
25. Otsuka M, Kato N, Shao RX, Hoshida Y, Ijichi H, Koike Y, Taniguchi H, Moriyama M, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M. Vitamin K2 inhibits the growth and invasiveness of hepatocellular carcinoma cells via protein kinase a activation. *Hepatology* 2004; 40:243-51.
26. Varsha MK, Thiagarajan R, Manikandan R, Dhanasekaran G. Vitamin K1 alleviates streptozotocin-induced type 1 diabetes by mitigating free radical stress, as well as inhibiting nf-kappab activation and inos expression in rat pancreas. *Nutrition* 2015; 31:214-22.
27. Juanola-Falgarona M, Salas-Salvado J, Estruch R, Portillo MP, Casas R, Miranda J, Martinez-Gonzales MA, Bullo M. Association between dietary phyloquinone intake and peripheral metabolic risk markers related to insulin resistance and diabetes in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Cardiovascular Diabetology* 2013;12:7.
28. Ohsaki Y, Shirakawa H, Miura A, Giriwono PE, Sato S, Ohashi A, Iribe M, Gota T, Komai M. Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells via the inhibition of the activation of nuclear factor kappa through the repression of IKK α / β phosphorylation. *J Nutr Biochem* 2010; 21:1120-6.
29. Shea MK, Dallal GE, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, O'Donnell CJ, Gundberg CM, Peterson JW, Booth SL. Vitamin K, circulating cytokines, and bone mineral density in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:356-63.
30. Kristensen M, Kudsk J, Bügel S. Six weeks phyloquinone supplementation produces undesirable effects on blood lipids with no changes in inflammatory and fibrinolytic markers in postmenopausal women. *Eur J Nutr* 2008; 47:375-9.
31. Vollenweider P, Von Eckardstein A, Widmann C. Diabetes, and metabolic syndrome. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 224:405-21.
32. Kawashima H, Nakajima Y, Matubara Y, Nakanowatari J, Fukuta T, Mizuno S, Takahashi S, Tajima T, Nakamura T. Effects of vitamin K2 (menatetrenone) on atherosclerosis and blood coagulation in hypercholesterolemic rabbits. *Jpn J Pharmacol* 1997; 75:135-43.
33. Sogabe N, Maruyama R, Baba O, Hosoi T, Goseki-Sone M. Effects of long-term vitamin K1 (phyloquinone) or vitamin K2 (menaquinone-4) supplementation on body composition and serum parameters in rats. *Bone* 2011; 48:1036-42.

34. Nagasawa Y, Fujii M, Kajimoto Y, Imai E, Hori M. Vitamin K2 and serum cholesterol in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1998; 351:724.
35. Beulens, Joline WJ, Van Der A, Grobbee DE, Spijkerman AM, Van Der Schouw YT. Dietary phylloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:1699-705.
36. Hussein AG, Mohamed RH, Shalaby SM, Abd El Motteleb DM. Vitamin K2 alleviates type 2 diabetes in rats by induction of osteocalcin gene expression. *Nutrition* 2018; 47:33-8.
37. Verma H, Garg R. Effect of vitamin K supplementation on cardiometabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019; 19:13-25.
38. Shahdadian F, Mohammadi H, Rouhani MH. Effect of vitamin K supplementation on glycemic control: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Horm Metab Res* 2018; 50:227-35.
39. Hung YJ, Lee CH, Chu NF, Shieh YS. Plasma protein growth arrest-specific 6 levels are associated with altered glucose tolerance, inflammation, and endothelial dysfunction. *Diabetes Care* 2010; 33:1840-4.
40. Lee CH, Shieh YS, Hsiao FC, Kuo FC, Lin CY, Hsieh CH, Hung YJ. High glucose induces human endothelial dysfunction through an Axl-dependent mechanism. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13:53.
41. Kuo FC, Hung YJ, Shieh YS, Hsieh CH, Hsiao FC, Lee CH. The levels of plasma growth arrest-specific protein 6 is associated with insulin sensitivity and inflammation in women. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103:304-9.
42. Dihingia A, Ozah D, Borah T, Kalita J, Manna P. Gamma-glutamyl-carboxylated Gas6 mediates positive role of vitamin K on lowering hyperglycemia in type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2020; 1462(1):104-17.