

## K VİTAMİNİNİN İNSÜLİN DİRENCİNE ETKİSİ

Yahya ÖZDOĞAN<sup>1</sup>  
Kerim Kaan GÖKÜSTÜN<sup>2</sup>  
Öykü Peren TÜRK<sup>3</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Günümüzde diyabet prevalansının artış göstermesi ile diyabetin önlenmesi ve tedavisinde besin öğelerinin rolleri ile ilgili yeni araştırma konuları ortaya çıkmaktadır. Diyet, insülin direnci ve diyabet patofizyolojisindeki önemli faktörlerden biridir. Diyetle makro besin öğelerinin yeterli ve dengeli alınmasının önemi kadar, mikro besin öğesi gereksinimlerinin karşılanması da hastalıklarda koruyucu ve iyileştirici rol oynamaktadır. Literatür incelendiğinde, mikro besin öğelerinden kan pıhtılaşmasındaki rolüyle bilinen K vitamininin, diyabet oluşumuna yol açan bir durum olan insülin direncine potansiyel etkileri üzerinde de durulmaktadır. Bu derleme çalışmanın amacı; K vitamininin insülin direncine etkisinin değerlendirilmesi ve olası etki mekanizmalarının incelenmesidir. **Yöntem:** Çalışmanın veri kaynağı oluşturulurken, Türkçe ve yabancı elektronik bilimsel veri tabanlarında yapılan taramalar sonucunda elde edilen benzer konuda yapılmış birincil araştırmalardan ortaya çıkan ikincil veriler kullanılmıştır. **Bulgular:** K vitamininin inflamasyon, osteokalsin ve lipit metabolizması olmak üzere üç yol üzerinden insülin direncine etki gösterebileceğine dair yayınlara rastlanmıştır. K vitamininin inflamasyon ve kan lipitlerini düşürerek insülin direncini ve glikoz toleransını iyileştirebileceği vurgulanmaktadır. Ayrıca K vitaminine bağımlı bir protein olan osteokalsinin beta hücre fonksiyonunu ve insülin hassasiyetini etkileyebileceği kaydedilmiştir. **Sonuç:** İnsülin direncinin önlenmesi ve tedavisinde K vitamininin rolü ile ilgili yapılacak araştırmaların, sağlığı tehdit eden ve ekonomik yük oluşturan bir hastalık olan diyabetten korunma stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** İnflamasyon, filokinon, menakinon, insülin direnci, lipit metabolizması

<sup>1</sup> Yrd.Doç.Dr. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, yozdogan@ybu.edu.tr

<sup>2</sup> Arş.Gör. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, kgokustun@ybu.edu.tr

<sup>3</sup> Arş.Gör. Uz. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, oykuperenturk@gmail.com

## Effect of Vitamin K on Insulin Resistance

### Abstract

**Objective:** Nowadays, as the prevalence of diabetes increases, new research topics are emerging about the roles of nutrients in the prevention and treatment of diabetes. Diet is one of the important factors of insulin resistance and diabetes pathophysiology. Dietary intake of micronutrients are protective and curative for the diseases as well as adequate and balanced intake of macro-nutrients. In the literature review, the potential effects of vitamin K, known with its blood clotting role among micronutrients, to insulin resistance, a condition leading to diabetes, have been determined. The purpose of this review is to evaluate the effect of vitamin K on insulin resistance and to examine possible mechanisms. **Method:** While creating the data source of the study, secondary data emerged from the primary researches made on the same subject obtained as a result of the scans made in Turkish and foreign electronic scientific databases were used. **Results:** Publications about effects of vitamin K on insulin resistance in three ways that are inflammation, osteocalcin and lipid metabolism have been found. It is emphasized that vitamin K may improve insulin resistance and glucose tolerance by lowering inflammation and blood lipids. It has also been noted that osteocalcin, a vitamin K-dependent protein, may affect beta-cell function and insulin sensitivity. **Conclusion:** Investigations about the role of vitamin K in the prevention and treatment of insulin resistance are thought to contribute to the development of prevention strategies from diabetes, a disease that threatens health and creates an economic burden.

**Keywords:** Inflammation, phylloquinone, menacinone, insulin resistance, lipid metabolism

### GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM) insülinin salınımının azalması, işlevini yerine getirememesi veya her iki durumun da ortaya çıkması sonucu kan glikozunun artmasıyla (hiperglisemi) karakterize olan ve özellikle göz, böbrek, sinir, kalp ve kan damarları gibi birçok doku veya organa zarar veren ciddi bir hastalıktır.<sup>1</sup> Diyabetin önemli risk faktörleri arasında şehirleşme ve yaşam tarzı değişiklikleri yer almaktadır. Bu risk faktörlerinin artışı dünyada ve Türkiye'deki diyabet prevalansının hızlı bir şekilde artmasına neden olmaktadır. Uluslararası Diyabet Federasyonu dünyadaki diyabet prevalansının yaklaşık %8.8, Türkiye'de ise yaklaşık %12.1 olduğunu bildirmiştir.<sup>2</sup>

Diabetes Mellitus Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Tip 1 DM, kronik hiperglisemi ve insülin eksikliğine

bağlı karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasındaki bozukluklarla tanımlanan, organa özgü bir otoimmün ve endokrin bozukluktur. Önleme ve erken tedavi önemlidir; çünkü diyabet çocuklarda normal gelişimi engelleyebilir ve hayatın daha aktif dönemlerinde ciddi komplikasyon tehdidi oluşturabilir. Birincil tedavisi insülin replasmanıdır.<sup>3</sup>

Tip 2 DM gelişimi ile ilgili faktörler obezite, azalmış fiziksel aktivite ve diyetel alışkanlıklardaki değişiklikleri içermektedir. Diyet ve fiziksel aktivitenin glikoz metabolizmasını etkileyen iki ana faktör olduğu bilinmektedir. Ayrıca bozulmuş lipit metabolizmasının da önemi üzerinde durulmaktadır. Hem kaslarda hem karaciğerde hücre içi aşırı trigliserit birikimi insülin direncine yol açabilmektedir. Tip 2 DM'nin glikoz metabolizmasında olduğu gibi lipit metabolizmasındaki bozukluktan da kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>4</sup>

Diyabetin patofizyolojisinde yer alan insülin direnci ise insülinin dolaşımında var olmasına rağmen etkinliğini gösterememesi olarak tanımlandığı bilinmektedir. Dokuların glikoz kullanımını azaltması ve karaciğer glikoz yapımının artması insülin direncinin temel mekanizmasını oluşturmaktadır. İnsülin direncine yol açan unsurlardan biri olan obezitede, adipoz dokuda fonksiyon bozukluğu oluşması ile dolaşıma serbest yağ asitleri ve inflamatuvar sitokinler salınmaktadır. Dolaşımda yüksek düzeyde serbest yağ asitleri bulunması lipotoksitite oluşumuna yol açabilmektedir. Bu durum insülin sinyalizasyonunun bozulmasına ve böylece insülin direnci oluşmasına neden olmaktadır. Son yıllarda beta hücre ölümünden lipotoksitite ve inflamasyonun sorumlu olabileceği düşünülmektedir.<sup>5</sup>Hiperglisemi de insülinin etkinliğindeki bozukluğu artırabilmektedir ve bu tablo glikoz toksititesi olarak adlandırılabilir. Hipergliseminin düzeltilmesiyle pankreas beta hücre yanıtı düzeltilebileceği bilinmektedir.<sup>6</sup>

Diyabet ve komplikasyonlarının kontrol ve tedavi edilebilmesi oldukça önemlidir. Özellikle diyabetik bireylerde hipergliseminin kontrol edilememesi bu bireylerin kalp ve böbrek fonksiyonlarında bozulmalara neden olmaktadır.<sup>7</sup>Bu komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde diyetle alınan mikro besin öğeleri önemli bir rol oynamaktadır.<sup>8</sup>Yapılan çalışmalarda diyetle alınan magnezyum, çinko, krom, bakır, C, D, ve K vitamini gibi mikronutrientlerin diyabet komplikasyonlarını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir.<sup>9,10</sup> Bu derleme çalışmada ise;K vitamininin insülin direncine etkisinin değerlendirilmesi ve olası etki mekanizmalarının incelenmesi amaçlanmıştır.

## Yöntem

Bu çalışmanın veri kaynağı oluşturulurken, benzer konuda yapılmış birincil araştırmalardan ortaya çıkan ikincil veriler kullanılmıştır. Bu veriler “insülin direnci, K vitamini, diabetes, vitamin K, insülin resistance, lipid metabolism, phylloquinon and diabetes and insulin resistance, osteocalcin and insulin resistance” gibi anahtar kelimeler kullanılarak Türkçe ve yabancı dilde elektronik bilimsel veri tabanlarında yapılan taramalar sonucunda elde edilmiş ve betimlenmiştir.

### 1. K Vitamini ve İnsülin Direnci

Mikro besin öğelerinden biri olan K vitamini kan pıhtılaşmasındaki rolüyle bilinmektedir. K vitamininin doğada bulunan fillokinon (K1) ve menakinon (K2) olmak üzere 2 formu vardır. Fillokinon bitkiler tarafından sentezlenmektedir. En çok yonca, ıspanak, yeşil yapraklı sebzeler, çay ve kahvede bulunmaktadır. Menakinon ise hem insan bağırsağında bulunan bazı bakteriler tarafından sentezlenmektedir hem de fermente ve hayvansal besinlerde bulunmaktadır. K vitamininin her iki formu da vitamin aktivitesi göstermektedir.<sup>11</sup>K vitamininin inflamasyon ve kan lipitlerini düşürdüğü, insülin direncini ve glikoz toleransını iyileştirdiği bildirilmiştir.<sup>8</sup>K vitamininin insülin direncine etkisi inflamasyon, osteokalsin ve lipit metabolizması olmak üzere üç şekilde incelenebilir.

#### 1.1. İnflamasyon

İnsülin direnci ve Tip 2DM fazla miktarda inflamatuvar sitokin üretimiyle ve inflamatuvar sinyal yollarıyla yakından ilişkilidir. Yapılan birçok çalışmada inflamasyonun Tip 2DM ve komplikasyonlarının gelişimine katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır.<sup>12,13</sup>Özellikle tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP) gibi moleküllerin ve nükleer faktör kapp beta (NF-kB), gibi transkripsiyonel faktörlerin inflamatuvar yanıtta önemli rollerinin olduğu bildirilmiştir.<sup>12,14,15</sup>TNF- $\alpha$  insülinin hücreler üzerindeki etkisini inhibe ederek direnç oluşumuna zemin hazırlamakta, IL-6 ve CRP gibi moleküller insülin direncini tetikleyerek glisemik kontrolü zorlaştırmakta, NF-kB gen aktivasyonu ise birçok inflamatuvar sitokinin üretimini arttırarak insülin direnci oluşumuna neden olmaktadır.<sup>13,16-18</sup>K vitamininin inflamatuvar yanıtı arttıran

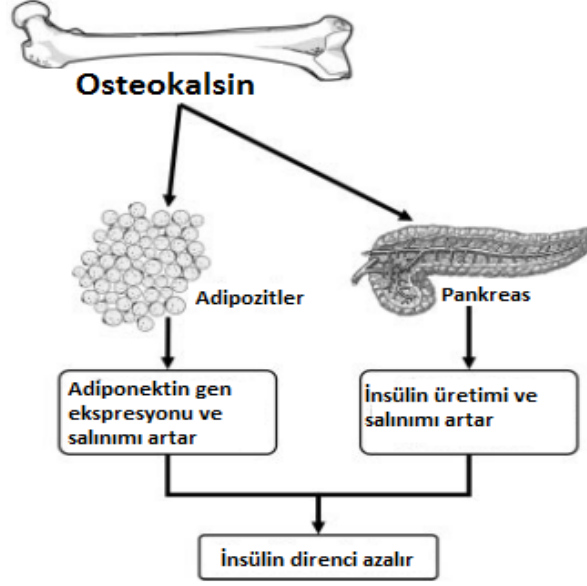
sitokinlerin üretimini baskıladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>19,20</sup> Menopoz sonrası dönemdeki kadınlar ile yapılan bir çalışmada 6 hafta boyunca fillokinon takviyesinin serum CRP düzeylerini %32 oranında azalttığı saptanmıştır. Ancak diğer inflamatuvar sitokinler üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki gözlemlenmemiştir.<sup>21</sup> Shea ve ark.'nın<sup>22</sup>yaptığı bir çalışmada K vitamini alımının artması serum IL-6 ve CRP düzeylerinin azalmasına neden olduğu rapor edilmiştir. İspanya'da yapılan PREDIMED çalışmasında da 1 yıldan daha fazla bir süre boyunca 70 mcg/gün fillokinon alımının serum IL-6 (%27.9) ve TNF- $\alpha$  (%26.9) düzeylerini önemli oranda azalttığı belirtilmiştir.<sup>23</sup> Ayrıca in vitro ve hayvan çalışmalarında menakinon ve fillokinonun c-AMP bağımlı protein kinazı aktive ederek NF-kB'nin nükleer translokasyonunu ve gen ekspresyonunu inhibe ettiği ve bu durumun inflamatuvar sitokin üretimini baskıladığı bildirilmiştir.<sup>24,25</sup> Diğer bir çalışmada ise insan hücrelerinde K vitamini formlarının NF-kB aktivasyonunu inhibe ederek IL-6 ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir.<sup>26</sup>

K vitamininin otoimmün bir hastalık olan Tip 1 DM üzerine olumlu etkilerinin olduğu rapor edilmiştir. Tip 1 DM ile ilişkili patolojik değişikliklerin NF-k $\beta$  aktivasyonundan kaynaklandığı belirtilmektedir. Fillokinon ise NF-k $\beta$  aktivasyonunu inhibe ederek pankreasta bulunan insülin salınımından sorumlu islet hücrelerinin nekroze olmasını engellemektedir. Streptozotosinle diyabet geliştirilmiş sıçanlara 3 ay boyunca 5 mg/kg (haftada iki kez) fillokinon verilmiş ve fillokinonun pankretik islet hücrelerindeki NF-k $\beta$  aktivasyonunu baskıladığı kaydedilmiştir.<sup>27</sup> Literatür incelendiğinde K vitamininin inflamatuvar yolaklar üzerinden insülin direnci ve beta hücre fonksiyonları üzerine iyileştirici rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.

## 1.2. Osteokalsin

K vitamininin diyabet ile ilişkisinde rol alan diğer bir etki mekanizması ise osteokalsindir. K vitamini protrombin gibi pıhtılaşma faktörlerinin yanında kemik olgunlaşmasında rol alan osteokalsinin karboksilasyonunda da görevlidir.<sup>28</sup> Osteokalsin (OC) K vitaminine bağımlı bir protein olup enerji metabolizmasını, adiponektin ekspresyonunu, beta hücre fonksiyonunu ve insülin hassasiyetini etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu protein hidroksiapatite bağlanan 3 tane gama karboksillenmiş glutamik asit kalıntısından oluşmaktadır. Osteokalsinin karboksillenmiş (cOC) ve karboksillenmemiş (ucOC)

olmak üzere iki formu vardır. Serum karboksillenmemiş osteokalsin konsantrasyonlarının artması K vitamini depolarının tükendiğini göstermektedir.<sup>29-31</sup>



**Şekil 1** :Osteokalsin ve adiponektin etkileşiminin insülin direnci üzerine etkisi.<sup>32</sup>

Ferron ve ark.'nın.<sup>33</sup> fareler ile yaptığı bir çalışmada nanomolar OC konsantrasyonunun adiponektin salınımını uyardığı, glikoz metabolizmasını ve insülin hassasiyetini etkilediği gösterilmiştir. Pittas ve ark.'nın.<sup>34</sup> 65 yaş ve üzeri 380 birey üzerinde yaptığı bir araştırmada serum OC konsantrasyonlarının artışının açlık glikoz, açlık insülin, CRP, IL-6 düzeylerini ve insülin direncini azalttığı rapor edilmiştir. Orta yaşlı (20-65 yaş) 199 erkek birey ile yapılan bir araştırmada yüksek cOC ve ucOC konsantrasyonlarının HOMA-IR ve HOMA-B% değerlerinde azalmaya neden olduğu kaydedilmiştir.<sup>35</sup> Ayrıca hafif şişman çocuklar (N:140) ile yapılan bir çalışmada cOC'nin ve ucOC'nin artışı sırasıyla insülin hassasiyeti ve beta hücre fonksiyonuyla ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>36</sup> Literatürde yer alan bu çalışmalara bakıldığında zaman K vitaminine bağımlı olan OC'nin her iki formunun da insülin direnci, inflamatuvar sitokinler ve glikoz metabolizması üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu söylenebilir.

### 1.3. Lipit Metabolizması

K vitamininin insülin duyarlılığı ve glikoz toleransı üzerine olumlu etki mekanizmalarından bir diğeri ise lipit düşürücü özelliğidir. Toplam kolesterol ve LDL düzeylerinin artması ile HDL kolesterolün düşmesi insülin direnci ve bozuk glikoz metabolizması ile ilişkilendirilmektedir.<sup>8</sup> Diyabette hipergliseminin ateroskleroz riskini artırabilen bir faktör olmasında dolayı, kan lipitlerinin kontrol edilmesi diyabetik bireyler için oldukça önemlidir.<sup>37</sup> K vitamininin ise kan lipit düzeylerinin kontrol edilmesinde önemli bir ajan olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada menakinonun periton diyalizi alan hastalarda total kolesterolü azalttığı bulunmuştur. Çalışmada bu durumun sebebi olarak menakinonun, kolesterol sentez basamaklarında oluşan bir ara metabolit olan *geranyldiphosphate* sentezini baskılaması gösterilmiştir.<sup>38</sup> Ayrıca ratlarda K2 vitamini farmakolojik dozda suplementasyonun aterosklerotik plak oluşum sürecini, intima kalınlaşmasını ve pulmoner aterosklerozu geciktirdiği yada önlediği kaydedilmiştir.<sup>39</sup> Öte yandan romatoid artritli kadınlarda yapılan bir çalışmada ise, K1 vitaminin kan lipit profiline anlamlı bir etkisi bulunmamıştır.<sup>40</sup>

K vitamini ile karboksile olmamış osteokalsinin (ucOC) azaldığı ve bunun da yağ kütlesini azalttığına dair bir hipotez ratlarda desteklenmiştir.<sup>33,41</sup> Postmenopozal kadınlarda ise, 3 yıl menakinon-7 formunda K2 vitamini takviyesinin bel çevresi, vücut kompozisyonu (yağ kütlesi-yağsız kütle) ve iç organ yağlanmasına etkisini incelendiği bir çalışmada K2 vitaminin alımının, cOC artışına iyi cevap verenlerde vücut ağırlığı, abdominal ve viseral yağı azalttığı kaydedilmiştir.<sup>42</sup> K vitamininin plazma lipid profiline etkileri ve sebeplerini ortaya koyabilmek için yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Sonuç ve Öneriler

İnsülin direnci oluşumunda inflamasyonun ve lipit metabolizmasının rolü bilinmektedir.<sup>5,16-18</sup> K vitamininin insülin direncine etkisini, hem bu yollarla hem de osteokalsin üzerinden gerçekleştirebileceği düşünülmektedir.<sup>19,20,28,30,31,43</sup> K vitaminin bir formu olan menakinon insan bağırsağında sentezlenebilse de, K vitamini yetişkin kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla 90 mcg, 120 mcg'lık gereksinimin karşılanması için besinsel kaynaklarının yeterli ve dengeli tüketimine özen gösterilmelidir.<sup>11,44</sup> İnsülin direncinin

önlenmesi ve tedavisinde K vitamininin rolü ile ilgili yapılacak araştırmalar, ölkemizde sağlığı tehdit eden ve ekonomik yük oluşturan bir hastalık olan diyabetten korunma stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabileceği düşünölmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(1):81-90
- 2- IDF Atlas, (2017). 8th. Ulaşım Adresi: <http://www.diabetesatlas.org/>, Ulaşım Tarihi: 10.11.2017.
- 3- Singh N, Palmer JP. Therapeutic targets for the prevention of type 1 diabetes mellitus *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 2005;5(2):227-236.
- 4- Taylor R. Causation of type 2 diabetes-the Gordian knot unravels. *N Engl J Med* 2004;350(7):639-640.
- 5- Türkiye Diyabet Vakfı (TDV). İnsülin Direnci Çalıştayı sonuç Raporu (2017). Ulaşım adresi: [www.turkdiab.org/Insulin%20Direnci%20Calistayi%20Baski%20Hali.pdf](http://www.turkdiab.org/Insulin%20Direnci%20Calistayi%20Baski%20Hali.pdf) , (Ulaşım tarihi: 4.11.2017).
- 6- Atmaca MH. Tip 2 Diabetes Mellitusta insülin tedavisi. *J. Exp. Clin. Med* 2012;29:44-48.
- 7- Siddiqui FJ, Avan BI, Mahmud S, Nanan DJ, Jabbar A, Assam PN. Uncontrolled diabetes mellitus: Prevalence and risk factors among people with type 2 diabetes mellitus in an Urban District of Karachi, Pakistan. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;107(1):148-156.
- 8- Manna P, Kalita J. Beneficial role of vitamin K supplementation on insulin sensitivity, glucose metabolism, and the reduced risk of type 2 diabetes: a review. *Nutrition* 2016;32(7):732-739.
- 9- Kaur B, Henry J. Micronutrient status in type 2 diabetes: a review. *Adv Food Nutr Res* 2014;71:55-100.
- 10- Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Micronutrients in diabetology: complementary medicine update 2014. *Med Monatsschr Pharm* 2014;37(8):284-92.
- 11- Ünal G, Özenođlu A., (2016). Vitaminler, Edit. A. Özenođlu, İçinde; Beslenmenin esasları ve sağlığın korunmasında beslenme. Ankara: Hatiboğlu Yayıncılık, 2016;135-201.
- 12- Löbner K, Füchtenbusch M. Inflammation and diabetes. *MMW Fortschr Med* 2004;146(35-36):32-33.



- 13- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444(7121):860-867.
- 14- Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options. *World J Diabetes* 2014;5(5):697.
- 15- Dihingia A, Ozah D, Kumar Baruah P, Kalita J, Manna P. Prophylactic role of Vitamin K supplementation on vascular inflammation in type 2 diabetes by regulating NF- $\kappa$ B/Nrf2 pathway via activating Gla proteins *Food Funct* 2017. Ulaşım Adresi:<http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/fo/c7fo01491k#ldivAbstract>, Ulaşım Tarihi:30.10.2017.
- 16- Correa FO, Goncalves D, Figueredo C, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 2010;37(1):53-58.
- 17- Quan W, Jo EK, Lee MS. Role of pancreatic  $\beta$ -cell death and inflammation in diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15(3):141-151.
- 18- Garza AL, Etxeberria U, Palacios-Ortega S, Haslberger AG, Aumuller E, Milagro-Yoldi. FI, et al. Modulation of hyperglycemia and TNF [alfa]-mediated inflammation by helichrysum and grapefruit extracts in diabetic db/db mice, *Food Funct* 2014;5:2120-2128.
- 19- Ohsaki Y, Shirakawa H, Miura A, Giriwono PE, Sato S, Ohashi, A, et al. Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells via the inhibition of the activation of nuclear factor kappaB through the repression of IKKalpha/beta phosphorylation. *J Nutr Biochem* 2010;21:1120-1126.
- 20- Harshman SG, Shea MK. The role of vitamin K in chronic aging diseases: Inflammation, cardiovascular disease, and osteoarthritis. *Curr Nutr Rep* 2016;5(2):90-98.
- 21- Kristensen M, Kudsk J, Bügel S. Six weeks phylloquinone supplementation produces undesirable effects on blood lipids with no changes in inflammatory and fibrinolytic markers in postmenopausal women. *Eur J Nutr* 2008;47(7):375-379.
- 22- Shea MK, Booth SL, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino Sr RB, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 2007;167(3):313-320.
- 23- Juanola-Falgarona M, Salas-Salvadó J, Estruch R, Portillo MP, Casas R, Miranda J, et al. Association between dietary phylloquinone intake and peripheral metabolic risk markers related to insulin resistance and

- diabetes in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:7.
- 24- Otsuka M, Kato N, Shao RX, Hoshida Y, Ijichi H, Koike Y, et al. Vitamin K2 inhibits the growth and invasiveness of hepatocellular carcinoma cells via protein kinase A activation. *Hepatology* 2004;40:243–251.
  - 25- 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.
  - 26- Li Y, peng Chen J, Duan L, Li S. Effect of Vitamin K2 on Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *Diabetes Res Clin Pract* 2017. Ulaşım Adresi: <http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/action/showFullTextImages?pii=S0168-8227%2817%2931256-1>, Ulaşım Tarihi: 01.11.2017.
  - 27- Sai Varsha MKN, Thiagarajan R, Manikandan R, Dhanasekaran G. Vitamin K1 alleviates streptozotocin-induced type 1 diabetes by mitigating free radical stress, as well as inhibiting NF-kB activation and iNOS expression in rat pancreas. *Nutrition* 2015;31:214-222
  - 28- Rasekhi H, Karandish M, Jalali MT, Mohammad-Shahi M, Zarei M, Saki A, et al. The effect of vitamin K1 supplementation on sensitivity and insulin resistance via osteocalcin in prediabetic women: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2015;69(8):891.
  - 29- Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007;130:456-469.
  - 30- Shea MK, Gundberg CM, Meigs JB, Dallal GE, Saltzman E, Yoshida M, et al.  $\gamma$ -Carboxylation of osteocalcin and insulin resistance in older men and women. *Am J Clin Nutr* 2009;90(5):1230-1235.
  - 31- Beulens JW, Grobbee DE, Sluijs I, Spijkerman AM, Van Der Schouw YT. Dietary phylloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(8):1699-1705.
  - 32- Saleem U, Mosley TH, Kullo IJ. Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30(7):1474-1478.
  - 33- Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci, USA* 2008;105:5266-5270.

- 34- Pittas AG, Harris SS, Eliades M, Stark P, Dawson-Hughes B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:827-832.
- 35- Hwang Y, Jeong I, Ahn K, Chung HY. The uncarboxylated form of osteocalcin is associated with improved glucose tolerance and enhanced  $\beta$ -cell function in middle-aged male subjects. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:768-72.
- 36- Pollock NK, Bernard PJ, Gower BA, Gundberg CM, Wenger K, Misra S, et al. Lower uncarboxylated osteocalcin concentrations in children with prediabetes is associated with  $\beta$ -cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1092-9.
- 37- Alphan ET. (2013). *Diabetes Mellitus ve Beslenme Tedavisi* Edit. Alphan ET, İçinde; *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*, Ankara: Hatiboğlu Yayınları, 2013;415-508.
- 38- Nagasawa Y, Fujii M, Kajimoto Y, Imai E, Hori M. Vitamin K2 and serum cholesterol in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *The Lancet* 1998;351(9104):724.
- 39- Kawashima H, Nakajima Y, Matubara Y, Nakanowatari J, Fukuta T, Mizuno S, et al. Effects of vitamin K2 (menatetrenone) on atherosclerosis and blood coagulation in hypercholesterolemic rabbits. *Jpn J Pharmacol* 1997;75(2):135-143.
- 40- Kolahi S, Pourghassem Gargari B, Mesgari Abbasi M, Asghari Jafarabadi M, Ghamar zad Shishavan N. Effects of phylloquinone supplementation on lipid profile in women with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Nutr Res Pract* 2015;9(2):186-191.
- 41- Ferron M, McKee MD, Levine RL, Ducy P, Karsenty G. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. *Bone* 2012;50:568-575.
- 42- Knapen MHJ, Jardon KM, Vermeer C. Vitamin K-induced effects on body fat and weight: results from a 3-year vitamin K2 intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2017;1-6.
- 43- Sakamoto N, Nishiike T, Iguchi H, Sakamoto K. Relationship between acute insulin response and vitamin K intake in healthy young male volunteers. *Diabetes Nutr Metab* 1999;12(1):37-41.
- 44- Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER, 2015)(2016). "T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara.

