

# Vitamina D e associazione con vitamina K: è necessaria?

Olivia Di Vincenzo, Silvia Migliaccio

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università Sapienza di Roma

## INTRODUZIONE

L'osteoporosi, conseguente alla riduzione della qualità e/o della densità ossea, è una patologia metabolica osservabile in donne dopo la menopausa, così come in altre condizioni legate all'invecchiamento, a malattie infiammatorie o autoimmuni, all'uso prolungato di farmaci (ad es. glucocorticoidi, chemioterapici ecc.) o a deficit nutrizionali. Tale condizione comporta la diminuzione della resistenza scheletrica con aumento del rischio di fratture da fragilità, in costante aumento a livello globale tale da essere un importante problema per il sistema socio-sanitario.

Sulla base di queste problematiche si sta cercando di ottimizzare interventi terapeutici farmacologici e di stile di vita atti a prevenire le conseguenze di tale patologia. La vitamina D, nota per la sua capacità di favorire l'assorbimento intestinale del calcio e di regolare il metabolismo scheletrico, è stata estensivamente studiata anche per i suoi effetti sul sistema immunitario, cardiovascolare e muscolare. Tuttavia, nonostante la possibilità di sintesi endogena a livello cutaneo per l'esposizione alla luce solare, l'ipovitaminosi D è largamente diffusa in molte fasce della popolazione, in particolare tra gli anziani, nei quali si osserva una combinazione di ridotta sintesi cutanea, scarsa esposizione solare e insufficiente apporto alimentare. Tale carenza si associa a un aumentato rischio di osteoporosi, fratture, debolezza muscolare e iperparatiroidismo secondario<sup>1</sup>.

Oltre alla vitamina D, anche per la vitamina K è stato evidenziato un ruolo importante nel mantenimento della salute dell'osso. In particolare, la forma K2 partecipa all'attivazione di proteine vitamina K-dipendenti, fondamentali sia per la regolazione della mineralizzazione ossea che per la prevenzione di calcificazioni vascolari<sup>2</sup>.

In particolare, molteplici evidenze mostrano come vitamina D e vitamina K agiscano in modo sinergico contribuendo, con meccanismi complementari, all'equilibrio tra deposizione minerale ossea e inibizione della

calcificazione ectopica. In questo contesto, uno stato subottimale di una delle due vitamine può compromettere l'efficacia dell'altra, evidenziando la possibilità di considerarne la contemporanea integrazione nella prevenzione e nel trattamento di patologie legate alla fragilità ossea e al rischio cardiovascolare.

Sulla base di queste premesse, il presente lavoro si propone di analizzare il ruolo della vitamina D e della vitamina K sulla salute dell'osso, approfondendone le fonti, il metabolismo e lo stato nutrizionale, con un focus particolare sulla loro interazione e sulle implicazioni cliniche di una loro eventuale integrazione combinata.

## VITAMINA D

La vitamina D promuove l'assorbimento intestinale del calcio facilitandone il trasporto attivo attraverso la mucosa intestinale. È una vitamina liposolubile che può essere assunta con la dieta attraverso alimenti come pesce grasso, olio di fegato di merluzzo, uova e, in misura minore, prodotti lattiero-caseari, ma viene principalmente sintetizzata a livello cutaneo in seguito all'esposizione solare. Una volta assorbita o sintetizzata, viene idrossilata nel fegato a 25(OH)D, il principale metabolita circolante utilizzato per valutare e classificare lo stato vitaminico. La 25(OH)D viene poi convertita a livello renale nella sua forma biologicamente attiva, la 1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], anche nota come calcitriolo, che esercita un'azione sia sul metabolismo osseo che sulla funzione immunitaria<sup>1,3</sup>. Storicamente, l'interesse clinico per la vitamina D si è concentrato sulla prevenzione del rachitismo nei bambini; tuttavia, negli ultimi decenni è emersa con crescente evidenza la sua rilevanza anche per la salute dell'adulto e, in particolare, dell'anziano. Una carenza prolungata di vitamina D porta a una riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio, innescando un aumento compensatorio del paratormone (PTH). Questo ormone stimola il riassorbimento osseo attraverso l'attivazione degli osteoclasti, con conseguente acce-

### Corrispondenza

Silvia Migliaccio

[silvia.migliaccio@uniroma1.it](mailto:silvia.migliaccio@uniroma1.it)

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Di Vincenzo O, Migliaccio S. Vitamina D e associazione con vitamina K: è necessaria? *Vitamin D – Updates* 2025;8(2):9-12. <https://doi.org/10.30455/2611-2876-2025-4>

© Copyright by Pacini Editore srl



Open Access

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

lerazione del rimodellamento scheletrico e progressiva riduzione della densità minerale ossea (BMD), aumentando così il rischio di fratture. Anche il sistema cardiovascolare risente della carenza di vitamina D, sebbene le evidenze siano ancora preliminari. Studi osservazionali hanno associato bassi livelli di vitamina D a disfunzione endoteliale, ipertensione, infiammazione cronica e aumento del rischio cardiovascolare <sup>4</sup>. In particolare, la vitamina modulare l'espressione genica di vari componenti del sistema renina-angiotensina e svolgere un ruolo protettivo contro i danni vascolari attraverso effetti antinfiammatori e antiproliferativi a livello endoteliale <sup>4</sup>.

La carenza di vitamina D rappresenta oggi un problema di salute pubblica diffuso a livello globale e interessa ampie fasce di popolazione. L'anziano è particolarmente vulnerabile alla carenza di vitamina D, a causa della ridotta esposizione solare, della diminuita capacità di sintetizzarla e della riduzione degli apporti di alimenti, compresi quelli che ne sono ricchi.

La valutazione dello stato della vitamina D è facilmente documentabile attraverso il dosaggio sierico di 25(OH)D, considerato il miglior indicatore dello stato di questa vitamina nell'organismo, e in Italia le Linee Guida per il trattamento dell'ipovitaminosi D della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) indicano una condizione di "insufficienza" quando i valori di 25(OH)D sono compresi tra 20 e 30 ng/ml e di "carenza" con una concentrazione inferiore a 20 ng/ml <sup>5</sup>.

I livelli di assunzione di riferimento per gli adulti variano tra 5 e 20 µg/die nei diversi documenti internazionali. I livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana (LARN) indicano un'assunzione raccomandata per la popolazione (PRI) pari a 15 µg per gli adulti fino a 74 anni e 20 µg per la fascia di età ≥ 75 anni <sup>6</sup>. Tuttavia, l'apporto alimentare spesso non è sufficiente per raggiungere tali livelli, rendendone necessaria la supplementazione. Numerose evidenze scientifiche supportano la supplementazione di vitamina D per la prevenzione di fratture <sup>1</sup>. Tuttavia, sono ancora limitate le evidenze sugli effetti a lungo termine, e alcuni studi suggeriscono la possibilità di effetti avversi, come la precipitazione del calcio a livello vascolare <sup>1</sup>.

## VITAMINA K

La vitamina K, anch'essa vitamina liposolubile, è disponibile in due principali forme: la vitamina K1 (fillochinone), presente principalmente nelle verdure a foglia verde (cavoli, broccoli, spinaci), e la vitamina K2 (menachinone), contenuta nei latticini fermentati e prodotta dai batteri lattici intestinali. Originariamente identificata come fattore indispensabile per la coagulazione del sangue, attualmente si ritiene svolga anche altre funzioni quali la regolazione del metabolismo dell'osso, dell'infiammazione, l'inibizione dei processi di calcificazione vascolare e la riduzione del rischio cardiovascolare <sup>7</sup>.

La biodisponibilità di vitamina K è relativamente bassa e influenzata da fattori legati alla matrice alimentare e alle caratteristiche individuali. La vitamina K1 introdotta con la dieta viene assorbita nel duodeno e nel digiuno e trasportata prevalentemente al fegato, dove regola la sintesi dei fattori della coagulazione, mentre la vitamina K2 è diretta ai tessuti extraepatici, come l'osso e la parete vascolare, dove regola l'attività delle principali proteine vitamina K-dipendenti, la proteina Gla della matrice (MGP) e l'osteocalcina (OC). Quest'ultima, prodotta dagli osteoblasti, subisce un'attivazione post-traduzionale attraverso un processo di carbosilazione enzimatica. Una delle principali funzioni dell'osteocalcina carbosilata (cOC) sembra essere quella di facilitare il trasporto del calcio dal sangue e altri tessuti all'osso favorendone l'incorporazione nell'idrossiapatite <sup>8</sup> (Fig. 1).

A differenza della vitamina D, la carenza di vitamina K è meno diffusa nella popolazione generale e tende a manifestarsi in situazioni specifiche, come nelle patologie da malassorbimento (ad esempio celiachia e fibrosi cistica), in seguito all'uso cronico di antibiotici o anticoagulanti antagonisti della vitamina K (come il warfarin), o in caso di dieta fortemente sbilanciata <sup>9</sup>.

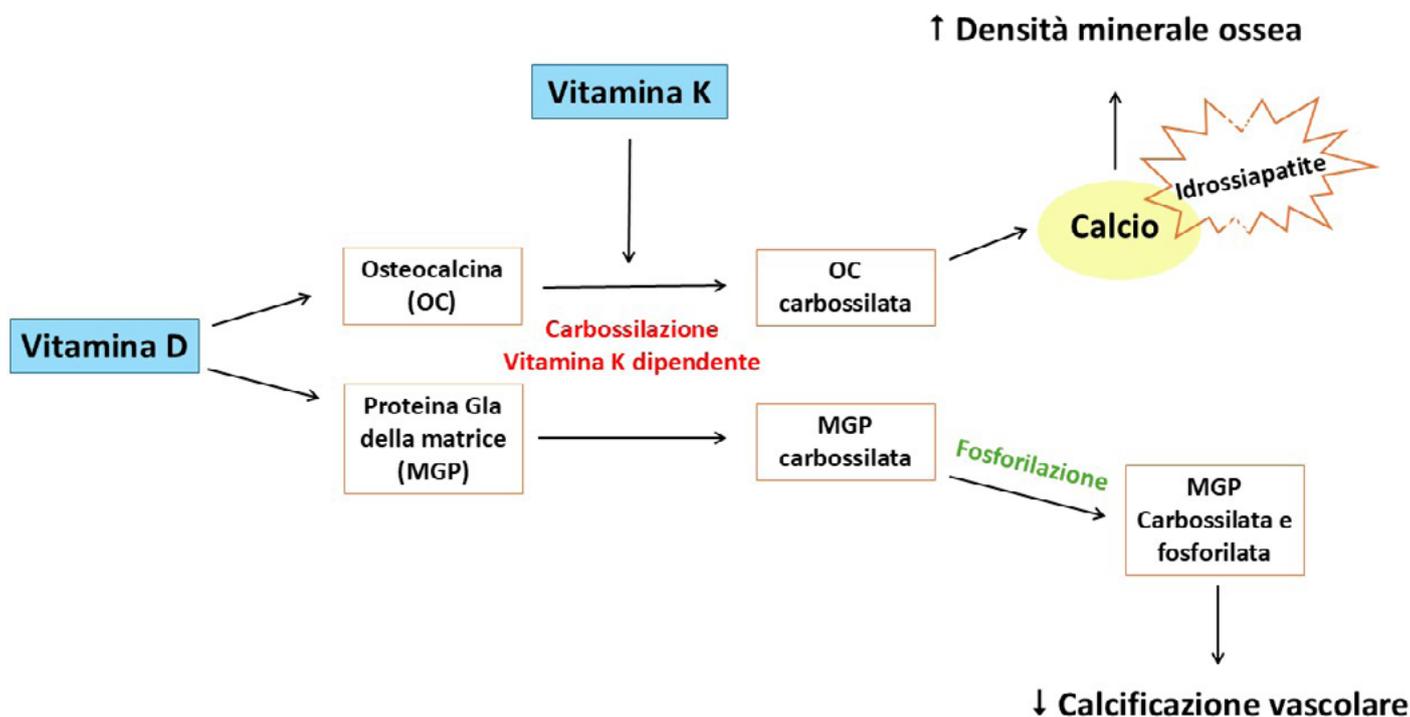
La documentazione dello stato di vitamina K è più complessa rispetto alla vitamina D, poiché non esiste, ad oggi, un marcatore specifico universalmente riconosciuto. Attualmente la valutazione si basa sull'analisi integrata di marcatori specifici, distinti per tessuto bersaglio. A livello del tessuto osseo, i principali indicatori di carenza funzionale di vitamina K sono l'osteocalcina non carbosilata (ucOC) e il rapporto ucOC/cOC, entrambi associati a ridotta attività degli osteoblasti, aumentato riassorbimento osseo e aumentato rischio di fratture di femore <sup>2</sup>.

Invece, le concentrazioni plasmatiche di proteina Gla della matrice non carbosilata (ucMGP) e di proteina Gla della matrice non carbosilata e non fosforilata (dp-ucMGP) rappresentano biomarcatori sensibili dello stato di vitamina K a livello vascolare. Una ridotta attività della vitamina K, evidenziata da elevati livelli di dp-ucMGP, si ritiene possa contribuire alla progressione di calcificazioni arteriose e al deterioramento della funzione vascolare, soprattutto in pazienti con malattia renale cronica o diabete, in cui il metabolismo della vitamina K risulta spesso alterato <sup>7</sup>.

Gli attuali livelli di assunzione raccomandati per gli adulti variano tra 60 e 170 µg/die nei diversi documenti internazionali. In Italia nella popolazione adulta e anziana i LARN indicano un'assunzione adeguata (AI) di 135 µg/die per gli uomini e 125 µg/die per le donne <sup>6</sup>.

Numerosi studi hanno mostrato come bassi apporti dietetici di vitamina K, ridotte concentrazioni plasmatiche di K1 e livelli elevati di ucOC siano fortemente correlati a un aumento del rischio di fratture da fragilità, ma la correlazione con la BMD risulta meno evidente <sup>10</sup>. Una meta-analisi di studi osservazionali condotta su 80.982 individui ha evidenziato una correlazione inversa tra l'assunzione dietetica di vitamina K e il rischio di fratture <sup>10</sup>. All'opposto, gli studi randomizzati controllati (RCT) mostrano risultati contrastanti. Infatti, una recente meta-analisi di studi condotti in donne in postmenopausa affette da osteoporosi ha confermato tali difformità <sup>11</sup>, suggerendo che l'integrazione di vitamina K non sia al momento raccomandata <sup>11</sup>. Negli anziani, supplementazioni giornaliere di K1 per periodi di 12-48 mesi sono risultate efficaci nel ridurre le concentrazioni di ucOC, pur non riuscendo a prevenire in modo significativo la perdita di massa ossea <sup>11</sup>. Altri risultati suggeriscono che la supplementazione di K1 per 2-4 anni possa esercitare un effetto protettivo nella prevenzione delle fratture in donne in postmenopausa affette da osteoporosi <sup>11</sup>.

Evidenze inerenti la supplementazione di vitamina K2 riportano un aumento del contenuto minerale osseo del femore e un miglioramento della resistenza ossea in donne in postmenopausa <sup>11</sup>. Un altro studio ha confermato come l'integrazione giornaliera di MK-4 riduca i livelli sierici di ucOC, e rallenti la perdita minerale ossea a livello dell'avambraccio <sup>11</sup>. Infine, una meta-ana-

**FIGURA 1.**

Ruolo sinergico della vitamina D e K sulla salute dell'osso e cardiovascolare.

lisi su 19 RCT ha mostrato come la vitamina K2 possa contribuire al mantenimento e al miglioramento della BMD, nonché alla prevenzione delle fratture nelle donne in postmenopausa con osteoporosi, mentre tali effetti non sono stati osservati in assenza di osteoporosi <sup>11</sup>.

Diversi studi osservazionali hanno documentato un'associazione inversa tra l'assunzione di K2 e calcificazioni vascolari, sia a livello coronarico che aortico <sup>12</sup>. In uno studio condotto su donne in menopausa, livelli di assunzione più elevati di K2 sono risultati correlati a una minor prevalenza di calcificazioni a livello delle coronarie <sup>12</sup>. Gli studi d'intervento volti a esplorare gli effetti della supplementazione di vitamina K nella prevenzione di alcune malattie cardiovascolari e nella modulazione di alcuni marcatori cardiometabolici sono però limitati e presentano risultati contrastanti, come anche dimostrato da recenti meta-analisi <sup>12,13</sup>. In particolare, mentre alcuni studi hanno evidenziato come l'integrazione per 36 mesi di MK-7 migliorasse la rigidità delle arterie in donne in postmenopausa <sup>13</sup>, al contrario altre evidenze non hanno riportato benefici in pazienti anziani affetti da patologie cardiovascolari <sup>13</sup>.

### COMBINAZIONE DI VITAMINA D E VITAMINA K: È NECESSARIA?

Un numero crescente di evidenze suggerisce come l'interazione sinergica tra vitamina D e vitamina K possa apportare benefici per la salute scheletrica e cardiovascolare. Infatti, un recente studio ha evidenziato che bassi livelli plasmatici di entrambe le vitamine sono associati a un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause rispetto a soggetti con livelli adeguati <sup>14</sup>.

In questo contesto, la supplementazione combinata di vitamina D e K è proposta come strategia protettiva nella prevenzione dell'osteoporosi. A supporto, recenti meta-analisi <sup>15,16</sup> indicano come tale combinazione risulti più efficace della sola vitamina D nella protezione scheletrica. Tuttavia, diversi altri studi non hanno riscontrato un'associazione significativamente positiva tra i livelli di entrambe le vitamine e la BMD o la qualità dell'osso trabecolare in donne in postmenopausa <sup>17</sup>. La maggior parte delle evidenze disponibili deriva da studi condotti nella popolazione generale, comprendenti sia analisi osservazionali sullo stato delle vitamine D e K in relazione a diversi "outcomes" clinici, sia studi clinici d'intervento che prevedono la somministrazione di entrambe le vitamine. Nonostante le raccomandazioni suggerisca-

no di valutare lo stato vitaminico prima di iniziare la supplementazione, diverse evidenze supportano l'integrazione combinata di vitamina D<sub>3</sub> e K anche in assenza di una valutazione preliminare, soprattutto in soggetti anziani.

È stato osservato come l'integrazione combinata di vitamina D<sub>3</sub> con vitamina K2, incrementi la BMD nelle donne in postmenopausa <sup>2</sup>. In uno studio caso-controllo condotto su pazienti anziani con frattura dell'anca e controlli, ridotti livelli sierici di 25-idrossivitamina D e vitamina K1 nei pazienti rispetto ai controlli, sono risultati associati a un aumentato rischio di frattura dell'anca <sup>2</sup>.

Una recente meta-analisi su 8 RCT (971 partecipanti), ha confermato che la supplementazione combinata di vitamina D<sub>3</sub> e vitamina K incrementi significativamente la BMD <sup>2</sup>. Analogamente, in un altro RCT con placebo in donne in postmenopausa con osteopenia è stata somministrata MK-7 insieme a vitamina D<sub>3</sub> e calcio per tre anni. I risultati hanno mostrato che un aumento significativo della carbossilazione dell'osteocalcina rispetto al placebo (che riceveva solo vitamina D<sub>3</sub> e calcio), sebbene i cambiamenti nei biomarcatori del turnover osseo siano risultati simili nei 2 gruppi <sup>2</sup>.

In un altro RCT è stato valutato l'effetto della

somministrazione di K1 o MK-4 in aggiunta a bifosfonati, calcio e vitamina D (quest'ultima combinazione considerata come placebo) in donne con osteoporosi in postmenopausa con stato subottimale di vitamina K<sup>2</sup>, non evidenziando miglioramenti nella BMD o nei marcatori del turnover osseo.

Infine, in un altro RCT, 122 donne in postmenopausa sono state assegnate in modo randomizzato a quattro gruppi d'intervento<sup>2</sup>. Tre gruppi hanno consumato salmone di allevamento arricchito rispettivamente con: 1) alti livelli di vitamina D e K1, 2) alti livelli di vitamina D e bassi di K1, o 3) bassi livelli di vitamina D e alti di K1. Tutti e tre i gruppi ricevevano anche supplementazione di calcio. Il quarto gruppo ha ricevuto invece solo vitamina D e calcio. È stato osservato un effetto positivo sui marcatori dell'osso in tutti i gruppi, senza tuttavia differenze significative nei diversi gruppi.

## CONCLUSIONE

Le evidenze disponibili suggeriscono un potenziale effetto sinergico tra la vitamina D e la vitamina K nella protezione della salute scheletrica, mentre i dati sulla loro interazione nella prevenzione delle malattie cardiovascolari restano ancora limitati e contrastanti. Sebbene gli studi osservazionali abbiano suggerito un'associazione tra bassi livelli plasmatici di entrambe le vitamine a un aumentato rischio di fratture e mortalità, i risultati degli studi di intervento risultano meno consistenti. La supplementazione combinata di vitamina D<sub>3</sub> e vitamina K2 sembra favorire il miglioramento della densità minerale ossea, soprattutto nelle donne in postmenopausa, anche se l'effetto sui biomarcatori del metabolismo osseo non è sempre evidente. Inoltre, l'eterogeneità dei protocolli di studio, dei dosaggi utilizzati e delle popolazioni analizzate richiede ulteriori studi per chiarire gli effettivi benefici della supplementazione combinata e per identificare gli individui che potrebbero maggiormente beneficiarne.

## Ringraziamenti

ODV è assegnista di ricerca su co-funding of the OnFoods project funded under the National Recovery and Resilience Plan (NRRP), Mission 4 Component 2 Investment 1.3 - Call for proposals No. 341 of 15

March 2022 of Italian Ministry of University and Research funded by the European Union - NextGenerationEU; Award Number: Project code PE00000003, Concession Decree No. 1550 of 11 October 2022 adopted by the Italian Ministry of University and Research, CUP D93C22000890001, Project title "ON Foods - Research and innovation network on food and nutrition Sustainability, Safety and Security - Working ON Foods".

## Bibliografia

- Fantini C, Corinaldesi C, Lenzi A, et al. Vitamin D as a Shield against Aging. *Int J Mol Sci* 2023;24:4546. <https://doi.org/10.3390/ijms24054546>.
- Aaseth JO, Finnes TE, Askim M, et al. The Importance of Vitamin K and the Combination of Vitamins K and D for Calcium Metabolism and Bone Health: A Review. *Nutrients* 2024;16:2420. <https://doi.org/10.3390/nu16152420>
- Cianferotti L, Bifulco G, Caffarelli C, et al. Nutrition, Vitamin D, and Calcium in Elderly Patients before and after a Hip Fracture and Their Impact on the Musculoskeletal System: a Narrative Review. *Nutrients* 2024;16:1773. <https://doi.org/10.3390/nu16111773>.
- Pilz S, Verheyen N, Grübler MR, et al. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:404-417. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.73>.
- Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Linee guida su prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D con colecalciferolo. *Reumatismo* 2011;63:129-147.
- Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). V Revisione dei Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana (LARN). *V. Bio-media* 2025.
- Tsugawa N, Shiraki M. Vitamin K Nutrition and Bone Health. *Nutrients* 2020;12:1909. <https://doi.org/10.3390/nu12071909>.
- Maresz K. Proper Calcium Use: Vitamin K2 as a Promoter of Bone and Cardiovascular Health. *Integr Med (Encinitas)* 2015;14:34-39.
- Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr* 2012;3:182-195. <https://doi.org/10.3945/an.111.001800>.
- Hao G, Zhang B, Gu M, et al. Vitamin K intake and the risk of fractures: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6725. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006725>.
- Mott A, Bradley T, Wright K, et al. Effect of vitamin K on bone mineral density and fractures in adults: an updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoporos Int* 2019;30:1543-1559. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-04949-0>.
- Lees JS, Chapman FA, Witham MD, et al. Vitamin K status, supplementation and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2019;105:938-945. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313955>.
- Vlasschaert C, Goss CJ, Pilkey NG, et al. Vitamin K Supplementation for the Prevention of Cardiovascular Disease: Where Is the Evidence? A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients* 2020;12:2909. <https://doi.org/10.3390/nu12102909>.
- van Ballegooijen AJ, Beulens JWJ, Kieneker LM, et al. Combined low vitamin D and K status amplifies mortality risk: a prospective study. *Eur J Nutr* 2021;60:1645-654. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02352-8>
- Ma ML, Ma ZJ, He YL, et al. 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;10:979649. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.979649>
- Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, et al. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2015;26:1175-1186. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2989-6>
- Zelzer S, Meinitzer A, Enko D, et al. Vitamin D and vitamin K status in postmenopausal women with normal and low bone mineral density. *Clin Chem Lab Med* 2024;62:1402-1410. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-1443>