

# VITAMIN D3 + K2

a jejich vliv na dlouhověkost  
a prevenci civilizačních onemocnění

Komplexní přehled evidence • Meta-analýzy & RCT

Verze 1.10 | 2026-03-29 | Deep Research

## KLÍČOVÁ TÉMATA

Vitamin D3

Cholekalciferol

Vitamin K2

Menachinon

MK-7

Kostní zdraví

Fraktury

Komplexní přehled evidence o vitamínech D3 a K2 a jejich vlivu na dlouhověkost a prevenci civilizačních onemocnění. Přehled vychází z 92 zdrojů, včetně meta-analýz, RCT studií a oficiálních doporučení.

## Obsah

1. VITAMIN D3 + K2
2. GRADE hodnocení
3. Použitá literatura

## 1. VITAMIN D3 + K2

### 1.1 Základní charakteristika

Vitamin D3 a vitamin K2 zasahují do různých kroků téhož systému, ale biologická plausibilita jejich kombinace sama o sobě není důkazem klinického benefitu ani longevity. Pro samotný vitamin D jsou humánní data výrazně robustnější než pro K2; pro kombinaci D3 + K2 převažují malé až středně velké studie surrogate markerů a chybí robustní důkaz o prodloužení života nebo prevenci infarktu, cévní mozkové příhody, demence či rakoviny [[Manson et al., 2019](#); [Diederichsen et al., 2022](#); [Kuang et al., 2020](#)].

Vitamin D3 (cholecalciferol) je lipofilní sekosteroidní prohormon. Po enterální absorpci se v játrech převádí na 25-hydroxyvitamin D, hlavní cirkulující marker zásob, a následně v ledvinách i extrarenálních tkáních na 1,25-dihydroxyvitamin D, biologicky aktivní ligand receptoru pro vitamin D [[Kim et al., 2005](#); [Barthel et al., 2007](#)].

Vitamin K2 označuje skupinu lipofilních menachinonů. Jeho hlavní biologická role je kofaktorová: umožňuje  $\gamma$ -karboxylaci proteinů závislých na vitaminu K, zejména osteokalcinu a matrix Gla proteinu, tedy proteinů spojených s kostní mineralizací a inhibicí cévní kalcifikace [[Shioi et al., 2020](#); [Schurgers et al., 2007](#); [van Ballegoijen et al., 2017](#)].

### 1.2 Chemická struktura a hlavní formy

Vitamin D3 má chemický vzorec  $C_{27}H_{44}O$  a je odvozen od 7-dehydrocholesterolu; vitamin D2 (ergocalciferol) je srovnávací sekosteroidní forma používaná v RCT a meta-analýzách [[Tripkovic et al., 2012](#); [Heaney et al., 2011](#)].

Vitamin K2 tvoří skupina izoprenoidních derivátů 2-metyl-1,4-naftochinonového jádra. V klinických studiích dominují MK-7 a MK-4. MK-7 má delší biologický poločas než MK-4 a je nejčastější suplementační formou v evropských RCT; MK-4 je naopak často používán ve farmakologické dávce 45 mg denně v japonských osteoporotických studiích, což není ekvivalent běžných doplňků [[Sato et al., 2012](#); [Knapen et al., 2013](#); [Zhou et al., 2022](#)].

### 1.3 Farmakokinetika a biodostupnost

Absorpce vitaminu D je závislá na tuku; současný příjem tuku ji může zvýšit o ~32 %, zatímco malá absorpce tuků nebo léky blokující tukovou absorpci ji zhoršují [[Dawson-Hughes et al., 2015](#); [Borel et al., 2015](#)]. U obézních jedinců bývá vzestup sérového 25(OH)D při stejné dávce nižší, pravděpodobně i kvůli sekvestraci cholecalciferolu v tukové tkáni [[Tobias et al., 2023](#)].

Přímá srovnání a meta-analýzy konzistentně ukazují, že cholecalciferol zvyšuje sérové 25(OH)D účinněji než ergocalciferol, zejména při bolusovém podání; pro korekci deficitu je proto D3 obvykle preferovaná forma [[Tripkovic et al., 2012](#); [Heaney et al., 2011](#); [Balachandar et al., 2021](#); [Hammami et al., 2017](#)].

U vitaminu K2 se jednotlivé formy liší i farmakokineticky. Při dávce 60  $\mu$ g dosahoval MK-7 detekovatelných sérových hladin s  $C_{max}$  ~17  $\mu$ g/l a poločasem ~68 h, zatímco MK-4 při

stejně dávce nebyl v séru detekovatelný; tyto formy tedy nejsou farmakokineticky zaměnitelné [[Sato et al., 2012](#)]. MK-7 vykazuje 2,5× vyšší biodostupnost za 24 h a až 6× za 96 h ve srovnání s fyllochinonem [[Schurgers et al., 2007](#)].

#### 1.4 Typické studijní a suplementační režimy

Neexistuje jedna standardizovaná „anti-aging“ dávka a dávkování samo o sobě neřeší absenci robustních klinických dat pro longevity [[Kuang et al., 2020](#); [Diederichsen et al., 2022](#); [Hasific et al., 2023](#)].

- Vitamin D3 je ve studiích nejčastěji podáván v dávce 800–2 000 IU denně; v některých studiích 4 000 IU denně nebo v bolusových režimech [[Tripkovic et al., 2012](#); [Pittas et al., 2019](#)].
- U MK-7 se v kostních a cévních RCT nejčastěji objevují dávky 90–180 µg denně; ve studii AVADEC bylo použito 720 µg denně [[Knapen et al., 2013](#); [Diederichsen et al., 2022](#)].
- U MK-4 byla v japonských osteoporotických studiích používána dávka 45 mg denně, tedy farmakologický režim odlišný od běžné suplementace [[Zhou et al., 2022](#)].
- Pro kombinaci D3 + K2 se ve studiích často používá D3 20–25 µg + MK-7 90–180 µg; v AVADEC 25 µg + 720 µg [[Kuang et al., 2020](#); [Diederichsen et al., 2022](#); [Hasific et al., 2023](#)].

Mechanisticky dává kombinace D3 + K2 smysl zejména v kostní a cévní biologii: vitamin D zvyšuje transkripci některých proteinů účastnících se minerální homeostázy, zatímco vitamin K umožňuje jejich posttranslační aktivaci γ-karboxylací. To ale samo o sobě neimplikuje klinický přínos pro dlouhověkost [[Kim et al., 2005](#); [Shioi et al., 2020](#)].

Podsekcce	Hlavní dráhy	Cílové molekuly / receptory	Typ evidence	Kritický komentář
Antioxidační a vrozená imunita	VDR/RXR, TLR2/1, IL-1β-VDR cross-talk	Cathelicidin (CAMP), antimikrobiální peptidy	Humánní in vitro a ex vivo [ <a href="#">Liu et al., 2006</a> ; <a href="#">Liu et al., 2009</a> ]	Silná mechanistika pro antimikrobiální odpověď, ale klinický efekt je závislý na dávce, režimu a výchozí deficienci
Protizánětlivé	NF-κB inhibice, snížení přepisu prozánětlivých genů	Angiotensinogen, mediátory renin-angiotensinového systému	In vitro a in vivo [ <a href="#">Deb et al., 2009</a> ; <a href="#">Li et al., 2002</a> ]	Dobře prokázané molekulárně, slabší převod do tvrdých klinických end-pointů
Kardiovaskulární	VDR-CREB interference; γ-karboxylace MGP	Renin, angiotensinogen, matrix Gla protein	Zvířecí modely, buněčné modely, lidské biomarkery [ <a href="#">Li et al., 2002</a> ; <a href="#">Yuan et al., 2007</a> ; <a href="#">Shioi et al., 2020</a> ]	Mechanistika je robustní; RCT s cévní kalcifikací ale většinou neprokázaly významný klinický efekt

Podsekcce	Hlavní dráhy	Cílové molekuly / receptory	Typ evidence	Kritický komentář
Kostní metabolismus	VDR/RXR transkripce, FGF23 osa, RANKL	Osteokalcin, FGF23, RANKL, transportéry kalcia/fosfátu	In vitro / in vivo [Kim et al., 2005; Barthel et al., 2007]	Dobrá mechanistická opora pro kostní obrat; samotná přítomnost mechanismu nestačí k prevenci fraktur
Metabolické	VDR, NF-κB, renin-angiotensinový systém	Inzulínová signalizace, zánět, glukózový metabolismus	Hlavně preklinická a menší humánní data [Deb et al., 2009; Suksomboon et al., 2017]	Klinické efekty na diabetes jsou u vitamínu D omezené na vybrané vysoce rizikové skupiny; u K2 nekonzistentní
Neuroprotektivní	VDR signalizace, oxidativní stres, sfingolipidová homeostáza, MK-4 v mozku	Amyloidové biomarkery, neuropatologie Alzheimerovy nemoci	Observační a omezená RCT data [Jia et al., 2019; Booth et al., 2022]	Pro vitamin D existují konfliktní klinická data; pro K2 jsou humánní intervenční důkazy prakticky nulové

Mechanistický závěr: nejsilnější molekulární podklad existuje pro kostní metabolismus,  $\gamma$ -karboxylaci matrix Gla proteinu a osteokalcinu a pro imunomodulaci vitamínu D. Přesvědčivé molekulární dráhy však nepřeklopily kombinaci D3 + K2 do silného důkazu pro delší život nebo prevenci hlavních civilizačních onemocnění.

## 1.5 Kostní zdraví, pády a fraktury

### Vitamin D a fraktury

V běžné populaci bez selekce na deficit samotný vitamin D neprokazuje klinicky významnou prevenci fraktur. Přínos je nejlépe doložen pro kombinaci vitamínu D s vápníkem, zejména u starších a rizikovějších populací, nikoli pro univerzální monoterapii vitamínem D [Yao et al., 2019; LeBoff, 2022; Bolland et al., 2018].

Hlavní linie evidence pro fraktury a pády:

- Observační meta-analýza 11 studií s N = 39 141 ukázala asociaci vyššího 25(OH)D s nižším rizikem fraktur, ale šlo o observační design a nikoli o důkaz kauzality [Yao et al., 2019].
- IPD pooled analýza 11 dvojité zaslepených RCT s N = 31 022 byla celkově pro frakturu kyčle nesignifikantní; příznivější vyšla jen větev s nejvyšším skutečným příjmem kolem 800 IU denně [Bischoff-Ferrari et al., 2012].
- Meta-analýza RCT vitamínu D samotného s N = 34 243 neprokázala klinicky významný efekt na jakoukoli frakturu ani frakturu kyčle [Yao et al., 2019].
- Meta-analýza RCT vitamínu D + vápníku s N = 49 282 ukázala malý, ale reálný přínos, zejména pro frakturu kyčle [Yao et al., 2019].
- Meta-analýza National Osteoporosis Foundation s N = 30 970 rovněž podporuje spíše kombinaci vitamínu D s vápníkem než samotný vitamin D [Weaver et al., 2016].

- Široká meta-analýza 81 RCT s N = 53 537 neukázala přínos rutinní monoterapie vitamínem D pro fraktury ani pády [[Bolland et al., 2018](#)].
- Velká VITAL fracture RCT s N = 25 871 potvrdila nulový výsledek pro 2 000 IU D3 denně v běžné populaci [[LeBoff, 2022](#)].
- Roční bolus 500 000 IU byl ve studii u starších žen spojen s vyšším počtem pádů a fraktur [[Sanders et al., 2010](#)].
- Tříletá RCT vyšších denních dávek 4 000 a 10 000 IU neukázala vyšší benefit; naopak naznačila horší volumetrickou denzitu některých kostních lokalizací [[Burt et al., 2019](#)].

Souhrnně tabulka ukazuje konzistentně nulový nebo velmi malý efekt samotného vitamínu D na fraktury v běžné populaci. Nejlépe podložený signál zůstává pro kombinaci vitamínu D s vápníkem u rizikovějších starších osob, nikoli pro univerzální monoterapii.

### Klinická významnost

Efekt vitamínu D bez vápníku na kostní denzitu je podle dostupných dat nanejvýš malý a nepromítl se do konzistentní redukce fraktur. Reidova meta-analýza našla jen malý přínos v krčku femuru, weighted mean difference 0,8 % (95 % CI 0,2-1,4) při heterogenitě  $I^2 = 67$  %, bez efektu v ostatních lokalizacích [[Reid et al., 2014](#)].

### Pády

Evidence pro prevenci pádů zůstává konfliktní. Jedna aktualizovaná síťová meta-analýza naznačuje možný přínos denního dávkování 800–1 000 IU/den, zejména u osob s deficitem, zatímco novější přísněji omezená meta-analýza u komunitních seniorů vyšla nulově [[Tan et al., 2024](#); [Torres-Lopez et al., 2025](#)].

Aktualizovaná síťová meta-analýza 35 RCT s N = 58 937 udává pro 800–1 000 IU/den RR 0,85 (95 % CI 0,74–0,95) při nízké heterogenitě,  $I^2 = 11$  % [[Tan et al., 2024](#)].

Lepší efekt vycházel při denním podávání a u osob s deficitem  $\leq 50$  nmol/l [[Tan et al., 2024](#)].

Novější přísněji omezená meta-analýza komunitních seniorů s N = 23 211 však celkově vyšla nulově [[Torres-Lopez et al., 2025](#)].

Udávaný efekt byl OR 0,99 (95 % CI 0,95–1,03) při heterogenitě  $I^2 = 31$  % a ani korekce na publikační zkreslení závěr nezměnila [[Torres-Lopez et al., 2025](#)].

To snižuje jistotu o reálném anti-fall efektu v komunitní populaci.

### Vitamin K2 a kombinace D3 + K2

Přímá evidence pro kombinaci D3 + K2 na kost je podstatně slabší. Dostupná data ukazují spíše malé změny v BMD a biomarkerech, ale bez robustních dat o frakturách [[Kuang et al., 2020](#)].

Meta-analýza 8 RCT s N = 971 ukazuje malé zlepšení total BMD a výrazné snížení underkarboxylovaného osteokalcinu, ale bez robustních dat o frakturách [[Kuang et al., 2020](#)].

Tříletá RCT MK-7 180 µg/den u zdravých postmenopauzálních žen popsala pomalejší úbytek BMD v bederní páteři a krčku femuru, ale bez tvrdého frakturního end-pointu [[Knapen et al., 2013](#)].

Meta-analýza 16 RCT s N = 6 425 u postmenopauzálních žen našla zlepšení bederní BMD; frakturní signál se objevil až po vyloučení jednoho heterogenního outlieru, takže není plně robustní [[Ma et al., 2022](#)].

Dlouhodobá meta-analýza 9 RCT s N = 6 853 popsala příznivý směr pro bederní BMD, ale i vyšší výskyt lehkých nežádoucích účinků bez závažných příhod [[Zhou et al., 2022](#)].

### Srovnání konfliktních velkých studií a režimů pro kost/pády

Intervence/formulace	Dávka	Placebo	Populace	Primární endpoint	Výsledek	Pravděpodobné vysvětlení rozdílu
Vitamin D3 samotný [ <a href="#">LeBoff, 2022</a> ]	2 000 IU denně	Ano	Komunitní dospělí bez selekce na deficit	Fraktury	Nulový	Populace většinou bez těžkého deficitu; absence vápníku; nízké absolutní riziko
Vysoká roční bolusová dávka [ <a href="#">Sanders et al., 2010</a> ]	500 000 IU jednou ročně	Ano	Starší ženy	Pády a fraktury	Nepříznivý	Bolus, velké fluktuační hladiny, možná přechodná neuromuskulární dysregulace
Nejvyšší skutečný příjem v IPD pooled analýze [ <a href="#">Bischoff-Ferrari et al., 2012</a> ]	Medián 800 IU denně	Kontroly různých studií	Starší osoby, často i s vápníkem	Kyčel a neobratlové fraktury	Příznivý	Adherence, vyšší skutečný příjem, vyšší riziková populace
Vitamin D + vápník [ <a href="#">Yao et al., 2019</a> ; <a href="#">Weaver et al., 2016</a> ]	D 400–800 IU + Ca 1 000–1 200 mg denně	Ano / bez léčby	Starší dospělí	Fraktury	Mírně příznivý	Synergie přes kalciovou bilanci; efekt spíše v rizikových skupinách

## 1.6 Kardiovaskulární systém

### 1.6.1 Vitamin D a kardiovaskulární příhody

U vitamínu D je rozpor mezi observačními a intervenčními daty výrazný. Observační meta-analýzy i kohorty často ukazují asociaci nízkého 25(OH)D s vyšší kardiovaskulární a celkovou mortalitou, ale velké RCT tuto kauzalitu nepotvrdily [[Chowdhury et al., 2014](#); [Wan et al., 2021](#); [Barbarawi et al., 2019](#)].

Typ evidence	Studie / populace	Hlavní výsledek	Heterogenita / RoB / publikační zkreslení	Kritický komentář
Observační meta-analýza	73 kohort, N = 849 412	Při srovnání spodní vs. horní třetiny 25(OH)D: RR 1,35 pro kardiovaskulární úmrtí a RR 1,35 pro celkovou mortalitu [ <a href="#">Chowdhury et al., 2014</a> ]	Observační heterogenita; silné riziko residual confoundingu	Asociace jsou konzistentní, ale neprokazují kauzalitu
Kohorta u diabetu	6 329 dospělých s diabetem	>75 vs. <25 nmol/l: HR 0,50 pro kardiovaskulární mortalitu a HR 0,59 pro celkovou mortalitu [ <a href="#">Wan et al., 2021</a> ]	Observační	Může odrážet celkové zdraví, adipositu, funkci ledvin a zánět
Meta-analýza RCT	21 RCT, N = 83 291	Pro MACE, infarkt, CMP i KV mortalitu vyšel celkově nulový efekt [ <a href="#">Barbarawi et al., 2019</a> ]	Nízká až střední heterogenita; sekundární analýzy konzistentní	Vysoká jistota o absenci kardioprotektivního class effectu v běžné populaci
VITAL	25 871, D3 2 000 IU/den	MACE HR 0,97 (0,85-1,12) [ <a href="#">Mansourn et al., 2019</a> ]	Velké RCT, nízké RoB	Tvrký nulový výsledek
D-Health	21 302, 60 000 IU/měsíc, 5 let	MACE HR 0,91 (0,81-1,01) [ <a href="#">Thompson et al., 2023</a> ]	Velké RCT, nízké RoB	Trend k přínosu je nesignifikantní; nelze přikrášlovat
Finnish vitamin D Trial	2 495, 1 600 nebo 3 200 IU/den	MACE HR 0,97 a 0,84 vs. placebo, obojí nesignifikantní [ <a href="#">Virtanen et al., 2022</a> ]	Menší než VITAL/D-Health, dobré RoB	Výsledek konzistentně nulový
Krevní tlak, starší/hypertenze	11 RCT	SBP -3,6 mmHg (-8,0 až 0,7), nesignifikantní; DBP -3,1 mmHg (-5,5 až -0,6) [ <a href="#">Witham et al., 2009</a> ]	Malé a metodicky proměnlivé studie	Statisticky slabý, klinicky nejistý efekt na surrogate endpoint
Calcium + D a krevní tlak	8 RCT	SMD pro DBP -0,29 (-0,55 až -0,02), SBP nesignifikantní [ <a href="#">Morvaridzadeh et al., 2020</a> ]	Malé studie, surrogate endpointy	Klinická významnost nejistá

Na klinických endpointech tedy převažuje nulový výsledek. U krevního tlaku lze nanejvýš mluvit o malých a klinicky nejistých změnách na surrogate endpointech, navíc v malých a metodicky proměnlivých studiích [[Witham et al., 2009](#); [Morvaridzadeh et al., 2020](#)].

### 1.6.2 Vitamin K2 a cévní kalcifikace

Vitamin K2 má silnější observační než intervenční profil. V observačních datech se vyšší příjem menaquinonu opakovaně pojí s příznivějšími výsledky, ale jde stále o observační evidenci [[Geleijnse et al., 2004](#); [Gast et al., 2009](#); [Chen et al., 2019](#)].

V Rotterdam Study byla vyšší dieta bohatá na menaquinon spojena s nižší mortalitou na ischemickou chorobu srdeční i s nižší pravděpodobností těžké aortální kalcifikace [[Geleijnse et al., 2004](#)].

V Prospect-EPIC bylo u 16 057 žen na každých 10 µg/den vitamínu K2 HR 0,91 (95 % CI 0,85–1,00) [[Gast et al., 2009](#)].

Meta-analýza prospektivních studií ukázala pro vysoký vs. nízký příjem menachinonů pooled HR 0,70 (95 % CI 0,53–0,93) pro total CHD [[Chen et al., 2019](#)].

Pro vysoký dp-ucMGP ve stejné práci vyšlo HR 1,84 (95 % CI 1,48–2,28) pro celkovou mortalitu [[Chen et al., 2019](#)].

To je stále observační evidence a nelze ji číst jako kauzální důkaz.

Intervenčně je obraz mnohem méně přesvědčivý. MK-7 180 µg/den po 3 roky zlepšilo arteriální tuhost u zdravých postmenopauzálních žen, ale šlo o surrogate endpoint bez dat o infarktech nebo mortalitě [[Knapen et al., 2015](#)]. U nemocných s chronickým onemocněním ledvin bez dialýzy vedla kombinace MK-7 90 µg + cholekalciferolu 10 µg k pomalejšímu růstu intima-media tloušťky, ale ne k významnému zpomalení koronární kalcifikace [[Kurnatowska et al., 2015](#)]. Velké randomizované dvojitě zaslepené AVADEC u mužů s kalcifikací aortální chlopně neprokázalo žádný efekt MK-7 720 µg + vitamin D 25 µg na progresi kalcifikace: rozdíl 17 AU (95 % CI –86 až 53; p = 0,64) [[Diederichsen et al., 2022](#)]. Substudie stejného programu neprokázala efekt ani na epikardiální tuk nebo systémový zánět, ačkoli dp-ucMGP významně klesl [[Hasific et al., 2025](#)].

Ani následná data obraz zásadně nemění. V koronarograficky neischemických mužích v následné RCT s K2 + D byl celkový přírůstek koronární kalcifikace nesignifikantně nižší; příznivější vyšla jen post hoc podskupina s CAC ≥400 AU [[Hasific et al., 2023](#)].

To je hypothesis-generating, nikoli potvrzení účinku.

U hemodialyzovaných pacientů byly výsledky konzistentně nulové. Trevasc-HDK ukázal pro CAC relative mean difference 0,85 (95 % CI 0,55–1,31), bez efektu na aortální chlopně, pulse wave velocity či MACE; klesl jen dp-ucMGP [[Haroon et al., 2023](#)].

Meta-analýza 11 dialyzačních RCT s N = 830 potvrdila nulový efekt na kalcifikační skóre, ale současně ukázala snižování dp-ucMGP a jen „some concern with bias“ [[Andrian et al., 2023](#)].

Cochrane review pro primární prevenci kardiovaskulárního onemocnění vitaminem K navíc našlo pouze jednu malou RCT a uzavřelo, že důkazy jsou nedostatečné [[Hartley et al., 2015](#)].

### Srovnání konfliktních studií kombinace K2 + D na cévní kalcifikaci

Intervence/f ormulace	Dávka	Placebo	Populace	Primární endpoint	Výsledek	Pravděpodobné vysvětlení rozdílu
MK-7 + D3 [ <a href="#">Kurnatowska et al., 2015</a> ]	90 µg MK-7 + 10 µg D3 denně	Aktivní kontrola D3	Chronické onemocnění ledvin st. 3-5, N = 42	CCA-IMT a CACS	IMT příznivě, CACS nulový	Malý vzorek, krátké sledování, surrogate endpointy
MK-7 + D3, AVADEC [ <a href="#">Dieberichsen et al., 2022</a> ]	720 µg MK-7 + 25 µg D3 denně	Ano	Muži s AVC >300 AU, N = 365	Progrese AVC	Nulový	Pokročilé onemocnění, 2 roky mohou být krátké, endpoint tvrdší než biomarkery
MK-7 + D3, CAD men [ <a href="#">Hassific et al., 2023</a> ]	720 µg MK-7 + 25 µg D3 denně	Ano	Muži bez známé ICHS, N = 304	Progrese CAC	Celkově nulový, podskupina CAC ≥400 AU příznivá	Post hoc podskupina, riziko náhodného nálezu
MK-7 u dialýzy [ <a href="#">Haron et al., 2023</a> ]	360 µg MK-7 3x týdně	Ano	Hemodialýza, N = 178 rand omizovaných	CAC	Nulový	Extrémně vysoké kalcifikační riziko, možná pozdní intervence

Prakticky to znamená, že pro vitamin D existuje vysoká jistota o absenci klinicky významného kardioprotektivního přínosu v běžné, převážně vitamin D repletní populaci. Pro K2 a pro kombinaci D3 + K2 přetrvává biologická plausibilita a příznivé biomarkerové signály, ale robustní důkaz o snížení infarktu, cévní mozkové příhody nebo mortality není.

## 1.7 Imunitní a respirační zdraví

### 1.7.1 Akutní respirační infekce (ARI)

U akutních respiračních infekcí starší meta-analýzy pro vitamin D vycházely příznivě, ale novější aktualizace už nepotvrdila statisticky významný celkový efekt; příznivější signál zůstal jen v některých podskupinách, zejména při denním nebolusovém dávkování. To však nelze číst jako robustně prokázaný benefit pro běžnou populaci.

IPD meta-analýza 25 RCT s 10 933 účastníky ukázala snížení rizika alespoň jedné akutní respirační infekce, adjusted OR 0,88 (95 % CI 0,81-0,96). Výraznější efekt byl při denním nebo týdenním nebolusovém podání, adjusted OR 0,81 (0,72-0,91), a největší přínos se objevil u osob s baseline 25(OH)D <25 nmol/l, adjusted OR 0,30 (0,17-0,53) [[Martineau et al., 2017](#)].

Meta-analýza z roku 2021 na 37 studiích s 48 488 analyzovanými účastníky ještě uváděla menší, ale statisticky signifikantní efekt, OR 0,92 (95 % CI 0,86–0,99), při střední heterogenitě,  $I^2 = 35,6$  % [Jolliffe et al., 2021]. Aktualizace z roku 2025 po přidání nových RCT a celkem 61 589 účastníků už vyšla celkově nesignifikantně, OR 0,94 (95 % CI 0,88–1,00;  $p = 0,057$ ), bez přesvědčivého průkazu efektové modifikace podle věku, baseline 25(OH)D nebo dávkovacího režimu [Jolliffe et al., 2025].

Závažné nežádoucí příhody se v aktualizované meta-analýze nelišily, OR 0,96 (95 % CI 0,90–1,04),  $I^2 = 0,0$  % [Jolliffe et al., 2025]. Prakticky to znamená, že u běžné populace nelze tvrdit, že vitamin D prokazatelně snižuje akutní respirační infekce; pokud efekt existuje, je malý a může být omezen na některé podskupiny, zejména při denním nebolusovém dávkování. Přímá evidence pro vitamin K2 nebo kombinaci D3 + K2 v prevenci akutních respiračních infekcí chybí.

## 1.8 Metabolické zdraví, inzulinová rezistence a diabetes 2. typu

### Vitamin D

U prevence diabetu 2. typu jsou data pro vitamin D smíšená, ale poměrně zralá. Hlavní signál se týká osob s prediabetem, nikoli celé populace.

Studie D2d u 2 423 osob s prediabetem, bez výběru podle deficitu vitamínu D, neprokázala při dávce 4 000 IU D3 denně statisticky signifikantní efekt: HR 0,88 (95 % CI 0,75–1,04;  $p = 0,12$ ) [Pittas et al., 2019]. Meta-analýza 8 RCT s  $N = 4 896$  však ukázala RR 0,89 (95 % CI 0,80–0,99),  $I^2 = 0$  % pro vznik diabetu a RR 1,48 (95 % CI 1,14–1,92),  $I^2 = 0$  % pro návrat k normoglykemii [Zhang et al., 2020]. Ještě přesvědčivěji vyzněla IPD meta-analýza 3 RCT: HR 0,85 (95 % CI 0,75–0,96) a absolutní snížení tříletého rizika o 3,3 % (95 % CI 0,6–6,0 %) [Pittas et al., 2023].

Souhrnně jde o statisticky významný a pravděpodobně klinicky relevantní efekt pro dobře definovanou skupinu s prediabetem. Tento závěr ale nelze extrapolovat na obecnou populaci ani jej interpretovat jako důkaz prodloužení života. V populačních RCT zaměřených na nespecifické starší dospělé vitamin D prevenci diabetu přesvědčivě neprokázal.

### Vitamin K

U vitamínu K je evidence slabší a dostupná data jsou negativní. Dosavadní evidence proto nepodporuje jasný efekt na sledované metabolické parametry.

Meta-analýza 8 RCT s  $N = 1 077$  nenašla efekt suplementace vitamínem K na inzulinovou senzitivitu, glykemii nalačno, inzulin nalačno ani zánětlivé markery [Suksomboon et al., 2017]. Jde o důležité negativní zjištění. Přímé RCT pro kombinaci D3 + K2 v prevenci diabetu 2. typu chybí.

## 1.9 Mozek, kognice a Alzheimerova choroba

U kognice se opakovaně ukazuje rozpor mezi observačními asociacemi a kauzální či intervenční evidencí. V Cardiovascular Health Study bylo při průměrném follow-up 5,6 roku

těžké snížení 25(OH)D (<25 nmol/l) spojeno s HR 2,25 (95 % CI 1,23–4,13) pro demenci a HR 2,22 (1,02–4,83) pro Alzheimerovu chorobu [[Littlejohns et al., 2014](#)]. Starší systematická meta-analýza dále ukázala rozdíl v MMSE 1,2 bodu (95 % CI 0,5–1,9;  $I^2 = 65\%$ ;  $p = 0,002$ ) mezi skupinami s <50 vs  $\geq 50$  nmol/l [[Balion et al., 2012](#)], což je však pod hranicí minimal important difference pro MMSE, tedy 1,4 bodu. Jde tedy o statisticky signifikantní, ale klinicky pravděpodobně zanedbatelný rozdíl. Podobně meta-analýza Goodwill et al. potvrdila asociaci mezi nízkým vitaminem D a horším kognitivním výkonem, OR 1,24 (95 % CI 1,14–1,35), ale pro suplementaci vyšla SMD 0,21 (95 % CI –0,05 až 0,46), tedy nesignifikantní efekt [[Goodwill et al., 2017](#)].

Kauzální a randomizovaná data jsou převážně nulová. Mendelovská randomizace na 172 349 osobách nenašla důkaz kauzálního vztahu mezi 25(OH)D a globální nebo paměťovou kognicí [[Maddock et al., 2017](#)]. Jordeho RCT s bolusovým nasycením a poté 20 000 IU týdně po 4 měsíce neprokázala žádný rozdíl v kognitivních testech [[Jorde et al., 2019](#)]. Stejně tak studie D-Health u starších Australanů nenašla efekt: mean difference v TICS byla 0,04 (95 % CI –0,14 až 0,23) a OR pro kognitivní poruchu 1,00 (0,75–1,33) [[Pham et al., 2023](#)]. Z klinického hlediska jde o zcela zanedbatelný efekt.

Existují i menší pozitivní studie, ale jejich váha je omezená. U pacientů s Alzheimerovou chorobou vedlo 800 IU/den po 12 měsících ke zlepšení některých kognitivních a amyloidových biomarkerů [[Jia et al., 2019](#)]. Tyto výsledky však stojí proti větším nulovým RCT, používají méně standardní kognitivní outcome a samy o sobě nestačí na silný závěr.

U vitamínu K2 je humánní intervenční evidence prakticky nulová. Autoptická studie Rush Memory and Aging Project ukázala, že MK-4 je hlavní forma vitamínu K v mozku a vyšší mozková koncentrace MK-4 byla spojena s o 17–20 % nižšími odds demence nebo mírné kognitivní poruchy [[Booth et al., 2022](#)]. Jde ale stále jen o observační a patologickou evidenci bez RCT. Tvzení, že K2 nebo D3 + K2 prokazatelně brání Alzheimerově chorobě, současná klinická data nepodporují.

### 1.10 Svalová funkce a fyzická výkonnost

Evidence pro přínos vitamínu D na svalovou funkci a fyzickou výkonnost je méně přesvědčivá, než často naznačuje populární literatura. Meta-analýza 35 studií s  $N = 6\,628$  neprokázala efekt suplementace na appendikulární svalovou hmotu, handgrip ani Timed Up and Go [[Widajanti et al., 2024](#)]. Ve stejném směru vyznívá i širší musculoskeletální meta-analýza Bolland et al., která neukázala klinicky významný efekt na pády ani fraktury [[Bolland et al., 2018](#)].

Možný přínos se tak může týkat jen specifických podskupin, zejména osob s deficitem při denním podávání 800–1 000 IU. Síťová meta-analýza v tomto kontextu popsala nižší riziko pádů [[Tan et al., 2024](#)], novější restriktivnější meta-analýza komunitních seniorů ale tento efekt nepotvrdila [[Torres-Lopez et al., 2025](#)]. Pokud tedy nějaký přínos existuje, je pravděpodobně malý a podmíněný populací i dávkovacím režimem; rozhodně neospravedlňuje megadávky. Naopak roční bolus 500 000 IU byl škodlivý [[Sanders et al., 2010](#)].

Pro vitamin K2 nejsou kvalitní RCT se svalovou silou nebo sarkopenií, které by umožnily klinický závěr.

### 1.11 Onkologická a celková mortalita, dlouhověkost

Tvrzení o „dlouhověkosti“ na základě vitamínu D je vhodné rozdělit na tři samostatné otázky: incidenci rakoviny, úmrtnost na rakovinu a celkovou mortalitu. Pro celkovou mortalitu je intervenční evidence převážně nulová.

Meta-analýza 52 RCT s N = 75 454 ukázala RR 0,98 (95 % CI 0,95–1,02;  $I^2 = 0$  %) pro celkovou mortalitu, RR 0,98 (0,88–1,08;  $I^2 = 0$  %) pro kardiovaskulární mortalitu a RR 0,85 (0,74–0,97;  $I^2 = 0$  %) pro cancer death [[Zhang et al., 2019](#)]. D-Health tento obraz potvrdila nulovým efektem na all-cause mortality: HR 1,04 (95 % CI 0,93–1,18) [[Neale et al., 2022](#)].

Také pro incidenci rakoviny je důkaz konzistentně nulový. VITAL měla HR 0,96 (95 % CI 0,88–1,06) pro invazivní rakovinu [[Manson et al., 2019](#)]. Finská studie byla rovněž nulová [[Virtanen et al., 2022](#)]. D-Health v roce 2025 potvrdila HR 1,02 (95 % CI 0,95–1,10) pro celkovou incidenci rakoviny [[Neale et al., 2025](#)]. Aktualizovaná meta-analýza 13 RCT označila efekt na incidenci rakoviny za nulový, RR 0,99 (95 % CI 0,94–1,04;  $I^2 = 0$  %), a na celkovou mortalitu také nulový, RR 0,92 (0,82–1,04;  $I^2 = 36$  %), s vysokou kvalitou důkazů [[Cheema et al., 2022](#)].

U úmrtnosti na rakovinu je situace jemnější. Keumova meta-analýza 5 RCT našla RR 0,87 (95 % CI 0,79–0,96;  $p = 0,005$ ;  $I^2 = 0$  %) [[Keum et al., 2019](#)]. IPD meta-analýza 14 RCT už v hlavní analýze našla jen nesignifikantní RR 0,94 (95 % CI 0,86–1,02), ale při denním režimu RR 0,88 (95 % CI 0,78–0,98), zatímco bolusové režimy byly nulové až nepříznivé RR 1,07 (95 % CI 0,91–1,24) [[Kuznia et al., 2023](#)]. To je pravděpodobně reálný signál, ale absolutní efekt je malý a nelze z něj vyvozovat prokázané prodloužení života v populaci.

Observační a mendelovská data jsou opatrně příznivější. Chowdhury et al. ve 73 kohortách našli RR 1,35 pro all-cause mortality a RR 1,14 pro cancer death při srovnání nízkých vs vysokých koncentrací 25(OH)D [[Chowdhury et al., 2014](#)]. Afzalova mendelovská randomizace ukázala OR 1,30 (95 % CI 1,05–1,61) pro all-cause mortality a OR 1,43 (1,02–1,99) pro cancer mortality na geneticky podmíněných 20 nmol/l nižšího 25(OH)D, ale nikoli pro kardiovaskulární mortalitu [[Afzal et al., 2014](#)]. To však stále neřeší, zda suplementace v repletní populaci život prodlužuje. RCT říkají spíše „ne“.

Pro vitamin K2 chybí robustní RCT s onkologickou nebo celkovou mortalitou. Observační signály pro kardiovaskulární úmrtnost nelze přenášet na rakovinu či „longevity“ jako celek.

Neexistuje jedna „optimální dávka pro dlouhověkost“. Vhodný režim závisí na cíli suplementace, výchozím 25(OH)D, věku, renální funkci a na tom, zda jde o komunitní populaci, prediabetes nebo dokumentovaný deficit.

- **Korekce deficitu vitamínu D:** preferenčně vitamin D3; obvykle 800–2 000 IU denně, v prediabetu až 4 000 IU denně. D3 zvyšuje 25(OH)D účinněji než D2 [[Tripkovic et al., 2012](#); [Heaney et al., 2011](#); [Balachandar et al., 2021](#)]. Prakticky dává smysl preferovat D3 před D2.

- **Akutní respirační infekce:** starší meta-analýzy vycházely příznivě, ale aktualizace z roku 2025 už nepotvrdila statisticky významný celkový efekt; příznivější signál zůstal jen v některých podskupinách, zejména při denním nebolusovém dávkování [[Martineau et al., 2017](#); [Jolliffe et al., 2025](#)]. Prakticky tedy nejde o spolehlivě prokázanou indikaci pro rutinní suplementaci v běžné populaci.
- **Prediabetes:** v klinických studiích byly použity režimy 4 000 IU denně nebo 20 000 IU týdně. Data ukazují mírné snížení rizika diabetu u osob s prediabetem, nikoli v obecné populaci [[Pittas et al., 2019](#); [Pittas et al., 2023](#)]. Prakticky jde o přístup pro jasně definované rizikové pacienty a s monitorací.
- **Kostní prevence u rizikových starších osob:** nejlépe podložený je vitamin D3 800–1 000 IU denně spolu s vápníkem při nedostatečném příjmu. Samotný vitamin D nemá přesvědčivý efekt, kombinace s vápníkem má mírný efekt [[Yao et al., 2019](#); [Weaver et al., 2016](#)]. Bez vápníku je efekt na fraktury slabý.
- **Vitamin K2 pro kostní surrogate:** v dostupných studiích byly použity MK-7 180 µg denně nebo MK-4 45 mg denně v japonských studiích. Evidence ukazuje signály v biomarkerech a BMD, ale frakturní data jsou slabší [[Knapen et al., 2013](#); [Ma et al., 2022](#)]. Prakticky lze K2 zvažovat pro kostní biologii, ne však jako prokázanou anti-fracture léčbu.
- **K2 + D3 pro cévy:** ve studii AVADEC byl použit režim MK-7 720 µg + D3 25 µg denně. Výsledek na cévní kalcifikaci byl nulový [[Diederichsen et al., 2022](#)]. Vyšší dávka K2 tedy sama o sobě neznamena prokázaný cévní benefit.
- **Forma podání:** pro vitamin D i K je vhodné užívání s jídlem obsahujícím tuk, protože tím roste absorpce [[Borel et al., 2015](#)].
- **Galenická forma:** tekuté a kapslové olejové formy dávají biologický smysl, ale kvalitní head-to-head RCT s tvrdými end-pointy mezi galenickými formami prakticky nejsou.
- **Nasycovací režimy:** mají místo při dokumentovaném výrazném deficitu nebo při malabsorpci, nejsou však podloženy pro prevenci civilizačních onemocnění ani pro dlouhověkost.
- **Megadávky a dlouhé bolusové intervaly:** pro běžné užívání jsou spíše nevhodné, protože u pádů a kostních outcome mohou škodit [[Sanders et al., 2010](#)].

### 1.12 Nežádoucí účinky

- **Vitamin D3:** Hlavními nežádoucími účinky jsou hyperkalcémie a hyperkalciurie.
- Dlouhodobá meta-analýza RCT ukázala zvýšené riziko hyperkalcémie RR 1,54 (95 % CI 1,09–2,18) a hyperkalciurie RR 1,64 (1,06–2,53), bez robustního signálu pro nefrolitiázu [[Malihi et al., 2016](#)].
- V WHI byla při kombinaci kalcia s vitaminem D popsána vyšší incidence kamenů močových cest HR 1,17 (1,02–1,34), což nelze automaticky přenášet na samotný vitamin D [[Wallace et al., 2011](#)].
- Klinicky významná toxicita je vzácná, ale závažná; typicky se pojí s dlouhodobě excesivním příjmem a se sérovým 25(OH)D >150 ng/ml (375 nmol/l) [[Marcinowska-Suchowierska et al., 2018](#)].
- **Vitamin K2:** V RCT jsou nežádoucí účinky obvykle mírné a nespecifické a metaanalýzy neidentifikovaly závažné nežádoucí účinky [[Li et al., 2023](#); [Zhou et al., 2022](#)].
- Prakticky nejdůležitějším bezpečnostním problémem K2 zůstává interakce s antagonisty vitamínu K [[Dentali et al., 2016](#)].

### 1.13 Kontraindikace

- **Vitamin D3:** Nepodávat při dokumentované hyperkalcémii nebo zjevné intoxikaci vitamínem D; nejprve je nutné vyřešit příčinu hyperkalcémie [[Marcinowska-Suchowierska et al., 2018](#)].
- **Vitamin K2:** Bez úzké kontroly INR neužívat při léčbě warfarinem nebo jiným antagonistou vitamínu K, protože K2 může snížit INR a oslabit antikoagulační účinek [[Dentali et al., 2016](#); [Kurnik et al., 2004](#)].

### 1.14 Stav vyžadující zvýšenou opatrnost

- **Granulomatózní onemocnění (např. sarkoidóza):** extrarenální 1 $\alpha$ -hydroxylace může vést k hyperkalcémii i při běžných dávkách; vhodná je monitorace kalcémie, 25(OH)D a podle kliniky i 1,25(OH)2D [[Gianella et al., 2020](#); [Bolland et al., 2013](#)].
- **Primární hyperparatyreóza, hyperkalciurie nebo recidivující nefrolitiáza:** vyšší kalciová zátěž může zvýšit riziko komplikací; preferovat nižší dávky a laboratorní monitoring [[Malihi et al., 2016](#)].
- **Chronické onemocnění ledvin:** postup je vhodné individualizovat a monitorovat Ca, P a PTH; v pokročilé CKD je přínos i bezpečnost méně předvídatelná [[Haroon et al., 2023](#); [Andrian et al., 2023](#)].
- **Malabsorpce tuků, bariatrie nebo cholestáza:** může snižovat absorpci vitamínu D i K a tím i účinnost suplementace [[Borel et al., 2015](#)].
- **Myasthenia gravis, AV blok a ileus/střevní obstrukce:** nebyla předložena přesvědčivá evidence pro specifickou kontraindikaci D3 nebo K2; u ileu je problémem spíše nespolehlivá perorální absorpce.

### 1.15 Lékové interakce

- **Warfarin a další antagonisté vitamínu K (acenokumarol, fenpropakumon):** K2 farmakodynamicky oslabuje antikoagulační účinek, snižuje INR a může zvýšit tromboembolické riziko; každou změnu dávky je nutné provádět jen s úzkou kontrolou INR [[Dentali et al., 2016](#); [Kurnik et al., 2004](#)].
- **Orlistat, cholestyramin/kolestipol, sekvestranty žlučových kyselin a minerální oleje:** snižují absorpci vitamínu D i K; vhodný je odstup alespoň 4–6 hodin a ověření účinnosti suplementace podle kliniky či laboratorně [[Borel et al., 2015](#)].
- **Enzymové induktory, zejména fenytoin, fenobarbital, karbamazepin a rifampicin:** zvyšují katabolismus vitamínu D a mohou vést k nižším hladinám 25(OH)D; dávku je vhodné individualizovat podle monitorace [[Marcinowska-Suchowierska et al., 2018](#)].
- **Thiazidová diuretika:** zvyšují retenci kalcia a při vyšších dávkách vitamínu D mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie; vhodná je monitorace kalcémie, zvláště u starších pacientů a při CKD [[Marcinowska-Suchowierska et al., 2018](#)].
- **Digoxin:** riziko je nepřímé přes hyperkalcémii indukovanou vitamínem D, která může zvýšit arytmogenní toxicitu; vysoké dávky vitamínu D bez monitorace kalcémie nejsou vhodné [[Marcinowska-Suchowierska et al., 2018](#)].

### 1.16 Poznámka k absorpčním interakcím

- **Čisté D3/K2:** nevstupují do klinicky relevantních chelatačních interakcí typu levothyroxin, tetracykliny, fluorochinolony nebo bisfosfonáty. Tyto rozestupy se týkají především vápníku; pokud je vitamin D součástí kombinovaného přípravku s kalcem, platí standardní časové

odstupy pro kalcium.

- Největší vitamin D RCT rekrutovaly převážně osoby bez těžkého deficitu, takže testovaly spíše suplementaci „repletních“ než léčbu skutečného nedostatku. To zvyšuje riziko falešně negativního závěru pro deficitní podskupiny, ale zároveň dobře odpovídá běžné populaci doplňků stravy [[Manson et al., 2019](#); [LeBoff, 2022](#); [Thompson et al., 2023](#)].
- Vitamin D outcome jsou silně heterogenní podle režimu. Denní dávky a bolusy se nechovají stejně a starší signály pro ARI se v aktualizaci z roku 2025 oslabily do celkově nesignifikantního výsledku; příznivější zůstaly jen některé podskupinové signály, zejména denní nebolusové režimy. Vysoké bolusy mohou být nulové nebo škodlivé [[Martineau et al., 2017](#); [Jolliffe et al., 2025](#); [Sanders et al., 2010](#)].
- U vitaminu K2 je zásadní problém dominance surrogate endpointů. Pokles dp-ucMGP nebo underkarboxylovaného osteokalcinu není automaticky klinický benefit. RCT s tvrdými end-pointy jsou málo početné, krátké a často zahrnují pokročile nemocné populace, u nichž může být intervence příliš pozdní [[Diederichsen et al., 2022](#); [Haroon et al., 2023](#); [Andrian et al., 2023](#)].
- Mnoho K2 osteoporotických studií je z Japonska a používá MK-4 45 mg/den, což je farmakologický režim s omezenou přenositelností na běžné doplňky s MK-7 90–180 µg/den. Směšování MK-4 a MK-7 vytváří falešný „class effect“ [[Zhou et al., 2022](#); [Ma et al., 2022](#)].
- Publikační zkreslení a malé studie zůstávají problémem. U restriktivní meta-analýzy pádů bylo publikační zkreslení detekováno, i když trim-and-fill nulový výsledek nezměnil [[Torres-Lopez et al., 2025](#)]. U K2 PMOP meta-analýzy nebylo publikační zkreslení pro 10 BMD studií průkazné, Egger  $p = 0,134$ , ale frakturní výsledek byl citlivý na vyloučení jednoho heterogenního outlieru [[Ma et al., 2022](#)].
- Kognitivní oblast je zatížena nízkou standardizací outcome a konfliktem mezi malými, často pozitivními studiemi a velkými nulovými RCT. Navíc i observační MMSE rozdíl 1,2 bodu je pod MID 1,4 bodu [[Balion et al., 2012](#); [Pham et al., 2023](#)].
- Chybějící důkazy: nejsou k dispozici robustní RCT, které by přímo testovaly kombinaci D3 + K2 na délku života, Alzheimerovu chorobu, infarkt, cévní mozkovou příhodu nebo celkovou mortalitu v běžné populaci. Pro většinu „anti-aging“ tvrzení tedy evidence jednoduše neexistuje.

Nejspolehlivější závěr z dostupných studií je, že přínos této látky je obvykle jen v části indikací a nejvíc závisí na správné populaci, dávce a délce užívání. Tam, kde jsou data konzistentní z kvalitních randomizovaných studií, lze intervenci brát jako rozumný doplněk standardní péče. Tam, kde jsou výsledky smíšené nebo stojí hlavně na observačních studiích, je potřeba zůstat opatrný a nepovažovat to za náhradu léčby. Prakticky: věřit hlavně tomu, co opakovaně potvrdily kvalitní klinické studie se smysluplným dopadem na pacienta.

Nejsilnější závěr je negativní: současná vysoce kvalitní evidence nepodporuje tvrzení, že samotný vitamin D3 prodlužuje život nebo rutinně brání infarktu, cévní mozkové příhodě, rakovině či zlomeninám u běžné, převážně vitamin D repletní populace. Pro kardiovaskulární příhody a celkovou mortalitu je jistota o absenci klinicky významného přínosu vysoká. U rakoviny je incidence konzistentně nulová; pro úmrtnost na rakovinu existuje malý signál ve prospěch denního D3, ale absolutní efekt je skromný a zdaleka neznamená „longevity efekt“ [[Barbarawi et al., 2019](#); [Zhang et al., 2019](#); [Cheema et al., 2022](#)].

Praktický význam má vitamin D3 především ve třech situacích: při dokumentovaném deficitu, u vybraných starších osob v kombinaci s vápníkem pro kostní prevenci a u osob s prediabetem, kde může mírně snížit riziko rozvoje diabetu 2. typu. U akutních respiračních infekcí novější aktualizace nepotvrdila statisticky významný celkový efekt; příznivější signál zůstal jen v některých podskupinách, zejména při denním nebolusovém dávkování [[Martineau et al., 2017](#); [Jolliffe et al., 2025](#)]. Megadávky ani dlouhé bolusy nelze doporučit.

Vitamin K2, zvláště MK-7, má zajímavou biologii a určitou podporu pro kostní a cévní biomarkery, ale tvrdé klinické důkazy zůstávají slabé. Pro prevenci cévní kalcifikace, infarktu, demence nebo prodloužení života důkaz nestačí. Přímá evidence pro kombinaci D3 + K2 je rovněž slabá a neumožňuje tvrdit, že jde o prokázanou strategii dlouhověkosti. U warfarinu je K2 prakticky kontraindikováno bez pečlivého sledování mezinárodního normalizovaného poměru [[Dentali et al., 2016](#); [Kurnik et al., 2004](#)].

Prakticky tedy platí: u člověka s deficitem vitamínu D, rizikem osteoporózy nebo prediabetem může být suplementace racionální. Pokud je cílem „anti-aging“, prevence Alzheimerovy choroby nebo ochrana cév u jinak zdravého člověka, současná evidence taková očekávání nepodporuje. Kombinované přípravky D3 + K2 je proto rozumné chápat spíše jako nutriční než jako prokázaně dlouhověký zásah.

Tento systematický přehled byl vypracován jako akademická analýza s cílem kriticky zhodnotit dostupnou evidenci. Nenahrazuje individuální lékařské doporučení. Poslední aktualizace prohledávání literatury: březen 2026.

## 2. GRADE hodnocení

A - Silná evidence		B - Střední evidence		C - Omezená evidence		D - Slabá evidence	
Oblast / Outcome	Gr.	Směr efektu	Orientační velikost	Typ důkazů			
<b>KOSTI</b>							
Riziko jakékoli zlomeniny při samotném vitaminu d Zdroje: <a href="#">[29]</a> <a href="#">[30]</a> <a href="#">[31]</a>	<b>A</b>	Neutrální	Relativní riziko (RR) 1,06 (0,98-1,14)	11 Randomizované kontrolované studie, n = 34 243			
Riziko celkových fraktur (vitamin d3 samotný u seniorů v komunitě) Zdroje: <a href="#">[31]</a>	<b>A</b>	Nulový - vysoká jistota o absenci klinicky významného přínosu	Relativní riziko (RR) 1,00 (0,93-1,07)	36 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 44 790			
Riziko zlomeniny kyčle při vápníku + vitaminu d3 Zdroje: <a href="#">[29]</a> <a href="#">[33]</a>	<b>B</b>	Příznivý	Riziko fraktur kyčle sníženo o 16 %, relativní riziko (RR) 0,84 (0,72-0,97)	6 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 49 282			

Denzita kostního minerálu bederní páteře (vitamin k2 u postmenopauzálních žen) Zdroje: [39]	<b>B</b>	Příznivý	Průměrný rozdíl (MD) 1,02 (0,30-1,75)	10 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 6 425
Denzita kostního minerálu bederní páteře (vitaminy d3 + k2 v kombinaci) Zdroje: [3]	<b>C</b>	Příznivý	Průměrný rozdíl (MD) 0,32 (0,03-0,60) na celkové bmd	1 Metaanalýza, n = 614
Riziko fraktur (vitamin k2 u postmenopauzálních žen) Zdroje: [39]	<b>C</b>	Smíšený	Relativní riziko (RR) 0,96 (nesignifikantní); po senzitivní analýze relativní riziko (RR) 0,43 (p = 0,01)	6 Randomizovaných kontrolovaných studií
Riziko pádů (vitamin d u seniorů - denní dávkování) Zdroje: [83][84]	<b>C</b>	Příznivý	Snížení o 19 % u aktivních forem, nulový efekt u bolusových dávek	Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií
Riziko pádů při vitamínu d Zdroje: [37][38]	<b>C</b>	Smíšený	Relativní riziko (RR) 0,85 (0,74-0,95) v síťové meta-analýze, ale poměr šancí (OR) 0,99 (0,95-1,03) v restriktivní meta-analýze	35 Randomizované kontrolované studie, n = 58 937; a 10 randomizované kontrolované studie, n = 23 211
<b>KARDIOVASKULÁRNÍ ZDRAVÍ</b>				
Hlavní kardiovaskulární příhody (vitamin d3) Zdroje: [1][42]	<b>A</b>	Nulový - vysoká jistota o absenci klinicky významného přínosu	Relativní riziko (RR) 1,00 (0,95-1,06)	21 Randomizovaných kontrolovaných studií, n > 83 000
Krevní tlak - systolický a diastolický (vitamin d3) Zdroje: [85]	<b>A</b>	Nulový - vysoká jistota o absenci klinicky významného efektu	Systolický tlak 0,0 mmHg (-0,8 až 0,8) a diastolický tlak -0,1 mmHg (-0,6 až 0,5) v ipd meta-analýze	46 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 4 541; individuální data z 27 studií, n = 3 092
Progrese kalcifikace aortální chlopně (vitaminy k2 + d3) Zdroje: [2]	<b>B</b>	Nulový	Rozdíl 17 au (95 % interval spolehlivosti (CI) -86 až 53; p = 0,64)	1 Randomizovaná kontrolovaná studie, n = 365
Arteriální tuhost (vitamin k2 mk-7 u postmenopauzálních žen) Zdroje: [50]	<b>C</b>	Příznivý	Signifikantní zlepšení karotido-femorální rychlosti pulzové vlny	1 Randomizovaná kontrolovaná studie, n = 244, 3 roky
Progrese kalcifikace koronárních tepen u vysoce rizikových (vitaminy k2 + d3) Zdroje: [19]	<b>C</b>	Příznivý	6288 Vs. 6380 au (p = 0,047) - explorativní subanalýza	Subanalýza 1 randomizované kontrolované studie
Vaskulární kalcifikace celkově (vitaminy k1/k2) Zdroje: [78]	<b>C</b>	Příznivý	Zpomalení progrese koronární kalcifikace ve 4 studiích, 424 účastníků	14 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 1 533

Progrese koronární kalcifikace při vitamínu k2 Zdroje: <a href="#">[53]</a>	<b>C</b>	Neutrální	Rmd 0,85 (0,55–1,31)	1 Randomizované kontrolované studie, n = 178 randomizovaných
<b>RESPIRAČNÍ ZDRAVÍ</b>				
Akutní respirační infekce (vitamin d3) Zdroje: <a href="#">[56]</a> <a href="#">[57]</a> <a href="#">[58]</a>	<b>C</b>	Smíšený až nejistý	Poměr šancí (OR) 0,94 (0,88–1,00; p = 0,057) v aktualizované meta-analýze; starší ipd naznačila příznivější efekt při denním nebolusovém podání	40 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 61 589
<b>ONKOLOGIE</b>				
Incidence nádorů (vitamin d3) Zdroje: <a href="#">[1]</a> <a href="#">[68]</a> <a href="#">[69]</a> <a href="#">[70]</a> <a href="#">[71]</a> <a href="#">[72]</a> <a href="#">[73]</a>	<b>A</b>	Nulový – vysoká jistota o absenci efektu	Relativní riziko (RR) 0,98 (0,93–1,03; i <sup>2</sup> = 0 %)	10 Randomizovaných kontrolovaných studií
Incidence autoimunitních onemocnění (vitamin d3) Zdroje: <a href="#">[86]</a>	<b>C</b>	Příznivý	Hazard ratio (HR) 0,78 (0,61–0,99; p = 0,05)	1 Randomizovaná kontrolovaná studie, n = 25 871
<b>DLOUHOVĚKOST</b>				
Celková mortalita (vitamin d3) Zdroje: <a href="#">[43]</a> <a href="#">[69]</a> <a href="#">[87]</a>	<b>C</b>	Možný velmi malý přínos, klinická relevance nejistá	Poměr šancí (OR) 0,95 (0,91–0,99; p = 0,013), ale výsledky velkých randomizované kontrolované studie jsou převážně nulové	80 Randomizovaných kontrolovaných studií, n = 163 131
<b>DIABETES</b>				
Riziko rozvoje diabetu 2. typu Zdroje: <a href="#">[20]</a> <a href="#">[59]</a> <a href="#">[60]</a>	<b>B</b>	Příznivý	Hazard ratio (HR) 0,85 (0,75–0,96)	3 Randomizované kontrolované studie, n = 4 190 přibližně
Prevence diabetu 2. typu u prediabetiků (vitamin d3) Zdroje: <a href="#">[20]</a> <a href="#">[59]</a> <a href="#">[88]</a>	<b>C</b>	Příznivý (hraniční)	Hazard ratio (HR) 0,88 (0,75–1,04; p = 0,12) v d2d; metaanalyticky relativní riziko (RR) 0,89 (0,80–0,99)	8 Randomizovaných kontrolovaných studií
Glykovaný hemoglobin u diabetu 2. typu (vitamin d3) Zdroje: <a href="#">[89]</a>	<b>C</b>	Příznivý – statisticky signifikantní, ale klinicky pravděpodobně zanedbatelný (pod hranici minimálního důležitého rozdílu)	Vážený průměrný rozdíl –0,30 % (–0,43 až –0,18)	39 Randomizovaných kontrolovaných studií
Index inzulinové rezistence homa-ir u diabetu 2. typu (vitamin d3) Zdroje: <a href="#">[89]</a>	<b>C</b>	Příznivý	Vážený průměrný rozdíl –0,39 (–0,64 až –0,14)	39 Randomizovaných kontrolovaných studií
<b>SVALOVÁ HMOTA A SÍLA</b>				

Svalová hmota a síla stisku ruky (vitamin d3 u seniorů) Zdroje: [67]	<b>B</b>	Nulový	Nesignifikanční efekt na appendikulární svalovou hmotu, sílu stisku ruky ani timed up and go	35 Studií, n = 6 628
Síla kvadricepsu a riziko pádů (aktivní analoga vitamínu d) Zdroje: [90]	<b>C</b>	Příznivý	Snížení rizika pádů o 19 %	Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií
<b>KOGNICE A NEUROLOGIE</b>				
Incidence demence (vitamin d - observační data) Zdroje: [91]	<b>C</b>	Příznivá asociace, nikoli prokázána kauzalita	Hazard ratio (HR) 0,60 (0,55-0,65) - kohortová studie	Observační, n = 12 388
Kognice u starších dospělých s deficitem vitamínu d (intervenční data) Zdroje: [92]	<b>C</b>	Nulový	Nesignifikanční efekt v randomizované kontrolované studii vitamínu d (24 měsíců)	1 Randomizovaná kontrolovaná studie
Kognitivní výkon při suplementaci vitamínem d Zdroje: [63][65][66]	<b>C</b>	Smíšený	Standardizovaný rozdíl průměrů (SMD) 0,21 (-0,05 až 0,46); ve velké randomizované kontrolované studii průměrný rozdíl (MD) 0,04 (-0,14 až 0,23)	3 Intervenční studie + 1 velká randomizovaná kontrolovaná studie
Kognitivní rozdíl mezi nízkým a vyšším vitamínem d Zdroje: [62]	<b>C</b>	Příznivý	Vážený průměrný rozdíl (WMD) MMSE 1,2 (0,5-1,9)	8 Observačních studií
<b>BEZPEČNOST</b>				
Riziko hyperkalcémie a hyperkalciurie Zdroje: [75]	<b>B</b>	Nepříznivý	Relativní riziko (RR) 1,54 (1,09-2,18) a relativní riziko (RR) 1,64 (1,06-2,53)	48 Randomizované kontrolované studie, n = 19 833

### 3. Použitá literatura

- [1] Manson JE, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine*. 2019. PMID 30415629. DOI 10.1056/nejmoa1809944.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415629/>
- [2] Diederichsen ACP, et al. Vitamin K2 and D in Patients With Aortic Valve Calcification: A Randomized Double-Blinded Clinical Trial. *Circulation*. 2022. PMID 35465686. DOI 10.1161/circulationaha.121.057008.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35465686/>
- [3] Kuang X, et al. The combination effect of vitamin K and vitamin D on human bone quality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food & function*. 2020. PMID 32219282. DOI 10.1039/c9fo03063h.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219282/>
- [4] Kim S, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates cyclic vitamin D receptor/retinoid X receptor DNA-binding, co-activator recruitment, and histone acetylation in intact osteoblasts. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005. PMID 15647825. DOI 10.1359/jbmr.041112.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15647825/>
- [5] Barthel TK, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3/VDR-mediated induction of FGF23 as well as transcriptional control of other bone anabolic and catabolic genes that orchestrate the regulation of phosphate and calcium mineral metabolism. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007. PMID 17293108. DOI 10.1016/j.jsbmb.2006.12.054.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17293108/>
- [6] Shioi A, et al. The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification. *Nutrients*. 2020. PMID 32102248. DOI 10.3390/nu12020583.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102248/>
- [7] Schurgers LJ, et al. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood*. 2007. PMID 17158229. DOI 10.1182/blood-2006-08-040709.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17158229/>
- [8] van Ballegooijen AJ, et al. The Synergistic Interplay between Vitamins D and K for Bone and Cardiovascular Health: A Narrative Review. *International journal of endocrinology*. 2017. PMID 29138634. DOI 10.1155/2017/7454376.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29138634/>
- [9] Tripkovic L, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2012. PMID 22552031. DOI 10.3945/ajcn.111.031070.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22552031/>
- [10] Heaney RP, et al. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011. PMID 21177785. DOI 10.1210/jc.2010-2230.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21177785/>
- [11] Sato T, et al. Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutrition journal*. 2012. PMID 23140417. DOI 10.1186/1475-2891-11-93.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140417/>
- [12] Knapen MH, et al. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013. PMID 23525894. DOI 10.1007/s00198-013-2325-6.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23525894/>
- [13] Zhou M, et al. Efficacy and safety of vitamin K2 for postmenopausal women with osteoporosis at a long-term follow-up: meta-analysis and systematic review. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2022. PMID 35711002. DOI 10.1007/s00774-022-01342-6.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35711002/>
- [14] Dawson-Hughes B, et al. Dietary fat increases vitamin D-3 absorption. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2015. PMID 25441954. DOI 10.1016/j.jand.2014.09.014.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25441954/>
- [15] Borel P, et al. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2015. PMID 24915331. DOI 10.1080/10408398.2012.688897.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24915331/>

- [16] Tobias DK, et al. Association of Body Weight With Response to Vitamin D Supplementation and Metabolism. *JAMA network open*. 2023. PMID 36648947. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2022.50681. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36648947/>
- [17] Balachandar R, et al. Relative Efficacy of Vitamin D(2) and Vitamin D(3) in Improving Vitamin D Status: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021. PMID 34684328. DOI 10.3390/nu13103328. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34684328/>
- [18] Hammami MM, et al. Differential effects of vitamin D2 and D3 supplements on 25-hydroxyvitamin D level are dose, sex, and time dependent: a randomized controlled trial. *BMC endocrine disorders*. 2017. PMID 28231782. DOI 10.1186/s12902-017-0163-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231782/>
- [19] Hasific S, et al. Effects of Vitamin K2 and D Supplementation on Coronary Artery Disease in Men: A RCT. *JACC. Advances*. 2023. PMID 38938724. DOI 10.1016/j.jacadv.2023.100643. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38938724/>
- [20] Pittas AG, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2019. PMID 31173679. DOI 10.1056/nejmoa1900906. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31173679/>
- [21] Liu PT, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science (New York, N.Y.)*. 2006. PMID 16497887. DOI 10.1126/science.1123933. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16497887/>
- [22] Liu PT, et al. Convergence of IL-1beta and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses. *PloS one*. 2009. PMID 19503839. DOI 10.1371/journal.pone.0005810. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19503839/>
- [23] Deb DK, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses high glucose-induced angiotensinogen expression in kidney cells by blocking the NF- $\kappa$ B pathway. *American journal of physiology. Renal physiology*. 2009. PMID 19193728. DOI 10.1152/ajprenal.00002.2009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19193728/>
- [24] Li YC, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *The Journal of clinical investigation*. 2002. PMID 12122115. DOI 10.1172/jci15219. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12122115/>
- [25] Yuan W, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *The Journal of biological chemistry*. 2007. PMID 17690094. DOI 10.1074/jbc.m705495200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690094/>
- [26] Suksomboon N, et al. Effect of vitamin K supplementation on insulin sensitivity: a meta-analysis. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2017. PMID 28496349. DOI 10.2147/dmso.s137571. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496349/>
- [27] Jia J, et al. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood A $\beta$ -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2019. PMID 31296588. DOI 10.1136/jnnp-2018-320199. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31296588/>
- [28] Booth SL, et al. Association of vitamin K with cognitive decline and neuropathology in community-dwelling older persons. *Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)*. 2022. PMID 35475263. DOI 10.1002/trc2.12255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35475263/>
- [29] Yao P, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*. 2019. PMID 31860103. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2019.17789. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860103/>
- [30] LeBoff MS. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *The New England journal of medicine*. 2022. PMID 35939577. DOI 10.1056/nejmoa2202106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35939577/>
- [31] Bolland MJ, et al. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2018. PMID 30293909. DOI 10.1016/s2213-8587(18)30265-1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293909/>
- [32] Bischoff-Ferrari HA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *The New England journal of medicine*. 2012. PMID 22762317. DOI 10.1056/nejmoa1109617. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22762317/>

- [33] Weaver CM, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016. PMID 26510847. DOI 10.1007/s00198-015-3386-5.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510847/>
- [34] Sanders KM, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010. PMID 20460620. DOI 10.1001/jama.2010.594.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20460620/>
- [35] Burt LA, et al. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019. PMID 31454046. DOI 10.1001/jama.2019.11889.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31454046/>
- [36] Reid IR, et al. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2014. PMID 24119980. DOI 10.1016/s0140-6736(13)61647-5.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24119980/>
- [37] Tan L, et al. Effect of vitamin D, calcium, or combined supplementation on fall prevention: a systematic review and updated network meta-analysis. *BMC geriatrics*. 2024. PMID 38698349. DOI 10.1186/s12877-024-05009-x.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38698349/>
- [38] Torres-Lopez R, et al. Efficacy of Vitamin D Supplementation on the Risk of Falls Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*. 2025. PMID 40943885. DOI 10.3390/jcm14176117.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40943885/>
- [39] Ma ML, et al. Efficacy of vitamin K2 in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in public health*. 2022. PMID 36033779. DOI 10.3389/fpubh.2022.979649.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36033779/>
- [40] Chowdhury R, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2014. PMID 24690623. DOI 10.1136/bmj.g1903.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24690623/>
- [41] Wan Z, et al. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Individuals With Diabetes. *Diabetes care*. 2021. PMID 33168652. DOI 10.2337/dc20-1485.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33168652/>
- [42] Barbarawi M, et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA cardiology*. 2019. PMID 31215980. DOI 10.1001/jamacardio.2019.1870.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31215980/>
- [43] Thompson B, et al. Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2023. PMID 37380191. DOI 10.1136/bmj-2023-075230.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37380191/>
- [44] Virtanen JK, et al. Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2022. PMID 34982819. DOI 10.1093/ajcn/nqab419.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34982819/>
- [45] Witham MD, et al. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2009. PMID 19587609. DOI 10.1097/hjh.0b013e32832f075b.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19587609/>
- [46] Morvaridzadeh M, et al. Effect of Calcium and Vitamin D Co-supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical therapeutics*. 2020. PMID 32067744. DOI 10.1016/j.clinthera.2020.01.005.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32067744/>
- [47] Geleijnse JM, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *The Journal of nutrition*. 2004. PMID 15514282. DOI 10.1093/jn/134.11.3100.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15514282/>

- [48] Gast GC, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD. 2009. PMID 19179058. DOI 10.1016/j.numecd.2008.10.004.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19179058/>
- [49] Chen HG, et al. Association of vitamin K with cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. European journal of nutrition. 2019. PMID 31119401. DOI 10.1007/s00394-019-01998-3.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119401/>
- [50] Knapen MH, et al. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women. A double-blind randomised clinical trial. Thrombosis and haemostasis. 2015. PMID 25694037. DOI 10.1160/th14-08-0675.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25694037/>
- [51] Kurnatowska I, et al. Effect of vitamin K2 on progression of atherosclerosis and vascular calcification in nondialyzed patients with chronic kidney disease stages 3-5. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2015. PMID 26176325. DOI 10.20452/pamw.3041.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26176325/>
- [52] Hasific S, et al. Effects of vitamin K2 and D3 supplementation on epicardial adipose tissue and systemic inflammation: A substudy of the AVADEC trial. Atherosclerosis. 2025. PMID 41100911. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2025.120540.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41100911/>
- [53] Haroon S, et al. Randomized Controlled Clinical Trial of the Effect of Treatment with Vitamin K2 on Vascular Calcification in Hemodialysis Patients (Trevasc-HDK). Kidney international reports. 2023. PMID 37705910. DOI 10.1016/j.ekir.2023.06.011.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37705910/>
- [54] Andrian T, et al. Vitamin K supplementation impact in dialysis patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Clinical kidney journal. 2023. PMID 38046003. DOI 10.1093/ckj/sfad255.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38046003/>
- [55] Hartley L, et al. Vitamin K for the primary prevention of cardiovascular disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2015. PMID 26389791. DOI 10.1002/14651858.cd011148.pub2.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26389791/>
- [56] Martineau AR, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ (Clinical research ed.). 2017. PMID 28202713. DOI 10.1136/bmj.i6583.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28202713/>
- [57] Jolliffe DA, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. The lancet. Diabetes & endocrinology. 2021. PMID 33798465. DOI 10.1016/s2213-8587(21)00051-6.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798465/>
- [58] Jolliffe DA, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of stratified aggregate data. The lancet. Diabetes & endocrinology. 2025. PMID 39993397. DOI 10.1016/s2213-8587(24)00348-6.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39993397/>
- [59] Zhang Y, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes care. 2020. PMID 33534730. DOI 10.2337/dc19-1708.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33534730/>
- [60] Pittas AG, et al. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes : A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. Annals of internal medicine. 2023. PMID 36745886. DOI 10.7326/m22-3018.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36745886/>
- [61] Littlejohns TJ, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. Neurology. 2014. PMID 25098535. DOI 10.1212/wnl.0000000000000755.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25098535/>
- [62] Balion C, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. Neurology. 2012. PMID 23008220. DOI 10.1212/wnl.0b013e31826c197f.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23008220/>

- [63] Goodwill AM, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of The Effect of Low Vitamin D on Cognition. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017. PMID 28758188. DOI 10.1111/jgs.15012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28758188/>
- [64] Maddock J, et al. Vitamin D and cognitive function: A Mendelian randomisation study. *Scientific reports*. 2017. PMID 29038561. DOI 10.1038/s41598-017-13189-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29038561/>
- [65] Jorde R, et al. Vitamin D supplementation has no effect on cognitive performance after four months in mid-aged and older subjects. *Journal of the neurological sciences*. 2019. PMID 30472553. DOI 10.1016/j.jns.2018.11.020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30472553/>
- [66] Pham H, et al. Vitamin D supplementation and cognition-Results from analyses of the D-Health trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2023. PMID 36715270. DOI 10.1111/jgs.18247. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36715270/>
- [67] Widajanti N, et al. The Effect of Vitamin D Supplementation to Parameter of Sarcopenia in Elderly People: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian geriatrics journal : CGJ*. 2024. PMID 38433884. DOI 10.5770/cgj.27.694. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38433884/>
- [68] Zhang Y, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2019. PMID 31405892. DOI 10.1136/bmj.l4673. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31405892/>
- [69] Neale RE, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2022. PMID 35026158. DOI 10.1016/s2213-8587(21)00345-4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026158/>
- [70] Neale RE, et al. The effect of vitamin D supplementation on cancer incidence in the randomised controlled D-Health Trial: Implications for policy and practice. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2025. PMID 40096917. DOI 10.1016/j.jsbmb.2025.106738. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40096917/>
- [71] Cheema HA, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of total cancer incidence and mortality: An updated systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2022. PMID 36345522. DOI 10.1016/j.heliyon.2022.e11290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36345522/>
- [72] Keum N, et al. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019. PMID 30796437. DOI 10.1093/annonc/mdz059. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30796437/>
- [73] Kuznia S, et al. Efficacy of vitamin D(3) supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing research reviews*. 2023. PMID 37004841. DOI 10.1016/j.arr.2023.101923. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37004841/>
- [74] Afzal S, et al. Genetically low vitamin D concentrations and increased mortality: Mendelian randomisation analysis in three large cohorts. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2014. PMID 25406188. DOI 10.1136/bmj.g6330. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25406188/>
- [75] Malihi Z, et al. Hypercalcemia, hypercalciuria, and kidney stones in long-term studies of vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2016. PMID 27604776. DOI 10.3945/ajcn.116.134981. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604776/>
- [76] Wallace RB, et al. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *The American journal of clinical nutrition*. 2011. PMID 21525191. DOI 10.3945/ajcn.110.003350. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21525191/>
- [77] Marcinowska-Suchowierska E, et al. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Frontiers in endocrinology*. 2018. PMID 30294301. DOI 10.3389/fendo.2018.00550. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30294301/>
- [78] Li T, et al. Vitamin K supplementation and vascular calcification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in nutrition*. 2023. PMID 37252246. DOI 10.3389/fnut.2023.1115069. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37252246/>

- [79] Dentali F, et al. Effect of Vitamin K Intake on the Stability of Treatment with Vitamin K Antagonists: A Systematic Review of the Literature. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2016. PMID 27232386. DOI 10.1055/s-0036-1581105.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27232386/>
- [80] Kurnik D, et al. Over-the-counter vitamin K1-containing multivitamin supplements disrupt warfarin anticoagulation in vitamin K1-depleted patients. A prospective, controlled trial. *Thrombosis and haemostasis*. 2004. PMID 15543329. DOI 10.1160/th04-06-0346.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15543329/>
- [81] Gianella F, et al. The role of vitamin D in sarcoidosis. *Faculty reviews*. 2020. PMID 33659946. DOI 10.12703/b/9-14.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33659946/>
- [82] Bolland MJ, et al. Randomised controlled trial of vitamin D supplementation in sarcoidosis. *BMJ open*. 2013. PMID 24157819. DOI 10.1136/bmjopen-2013-003562.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24157819/>
- [83] Bischoff-Ferrari HA, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2009. PMID 19797342. DOI 10.1136/bmj.b3692.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797342/>
- [84] Waterhouse M, et al. Vitamin D supplementation and risk of falling: outcomes from the randomized, placebo-controlled D-Health Trial. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2021. PMID 34337905. DOI 10.1002/jcsm.12759.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34337905/>
- [85] Beveridge LA, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data. *JAMA internal medicine*. 2015. PMID 25775274. DOI 10.1001/jamainternmed.2015.0237.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25775274/>
- [86] Hahn J, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2022. PMID 35082139. DOI 10.1136/bmj-2021-066452.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35082139/>
- [87] Ruiz-García A, et al. Vitamin D Supplementation and Its Impact on Mortality and Cardiovascular Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis of 80 Randomized Clinical Trials. *Nutrients*. 2023. PMID 37111028. DOI 10.3390/nu15081810.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37111028/>
- [88] Pittas AG, et al. Vitamin D Supplementation for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: To D or Not to D? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2020. PMID 32844212. DOI 10.1210/clinem/dgaa594.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32844212/>
- [89] Chen W, et al. Efficacy of vitamin D supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2024. PMID 39355942. DOI 10.1111/dom.15941.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39355942/>
- [90] Xiong A, et al. Effects of active vitamin D analogues on muscle strength and falls in elderly people: an updated meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2024. PMID 38362274. DOI 10.3389/fendo.2024.1327623.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38362274/>
- [91] Ghahremani M, et al. Vitamin D supplementation and incident dementia: Effects of sex, APOE, and baseline cognitive status. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 2023. PMID 36874594. DOI 10.1002/dad2.12404.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36874594/>
- [92] Corbett A, et al. Impact of Vitamin D Supplementation on Cognition in Adults With Mild to Moderate Vitamin D Deficiency: Outcomes From the VitaMIND Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2025. PMID 40480279. DOI 10.1016/j.jamda.2025.105711.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40480279/>