

**VITAMIN K2,
OSTEOPOROSE
OG
HJERTE- OG
KARSYKDOMMER**

EN LITTERATURSTUDIE SKREVET AV

HILDE VORPENES ELLEVOLD. H-03.

FORORD

Ideen til å skrive om vitamin K2 fikk jeg av veilederne mine. Jeg synes at forebyggende medisin er en meget viktig del av medisinen, og etter flere søk i diverse databaser fant jeg ut at vitamin K2 og effekter på osteoporose og hjerte- og karsykdommer ville egne seg til en oppgave. Prosessen har vært veldig lærerik på ulike områder.

Jeg vil rette en spesiell takk til:

- Min veileder Anne Johanne Sjøgaard som med sine raske tilbakemeldinger og gode kommentarer har hjulpet meg gjennom de ulike delene av oppgaven.
- Espen Bjertness som introduserte meg til en oppgave om vitamin K2 som et forebyggingspotensiale og gav meg gode råd og tilbakemeldinger.

ABSTRACT

Vitamin K is best known as an essential factor for blood clotting. During the last years we have also seen that vitamin K may protect against osteoporosis/fractures, atherosclerosis, hepatocarcinoma development and dementia. Vitamin K acts as a cofactor in an enzymatic reaction that converts glutamate residues (glu) into γ -carboxyglutamate residues (gla) in vitamin K-dependent proteins. Without the carboxylation-reaction, the proteins do not have any function.

The purpose of this project was to systematically review published papers about the effect of vitamin K2 on bone mineral density/fractures and atherosclerosis – and to assess K2's role in prevention and treatment of these diseases.

The search included the words: "vitamin K2"; "menatetrenone"; "menakinon" in the combination with one of the following: "atherosclerosis"; "coronary disease"; "heart disease"; "vascular disease", "vascular calcification"; "cardiovascular disease"; "blood vessel"; "osteoporosis"; "bone mass"; "bone mineral density" and "fractures". The search was done in Pubmed, Medline/Ovid and Cochrane until 1. November 2007. Human randomized controlled trials (RCT) that gave the participants only vitamin K2 were included in this project. The studies with BMD or fractures and arterial calcification or coronary heart disease as the main outcome were included. There was not found any RCT about the association between vitamin K2 and calcification/coronary heart disease, thus other study types were included. In total 49 potentially relevant RCT about BMD/fractures were found, but only 15 fulfilled the criteria for inclusion. In total 58 studies were found that concerned calcification/ coronary heart disease, but only 3 were included in this project. The others did not have calcification/ coronary heart disease as endpoint.

Several studies demonstrated that a high vitamin K2 intake, 45 mg pr day, could maintain or increase bone mineral density and a few studies showed reduced risk of fractures in osteoporotic women. It is suggested that vitamin K2 reduces bone loss in osteoporotic women through the vitamin K-dependent protein osteocalcin. Only a few studies, mostly animal studies, are published about vitamin K2 and atherosclerosis. The vitamin K-dependent protein MGP is assumed to inhibit the calcification in arteries. The studies suggested that intake of

adequate doses of vitamin K2 may prevent atherosclerosis, but the effect and the role of vitamin K2 in this connection need further investigation.

We conclude that vitamin K2 prevents bone loss/fractures in osteoporotic women. Since most of the studies are from Japan using doses of 45 mg K2, we do need more large-scale, randomized clinical trials in Caucasian and Scandinavian women and men also with other doses, to figure out if we should change our osteoporosis treatment or decide on a recommended daily dose of vitamin K2 in Norway. Vitamin K2 may also prevent arterial calcification, but we need more studies in humans, particularly randomized clinical trials with different doses of vitamin K2.

INNHOOLD

FORORD.....	2
ABSTRACT.....	3
1 Innledning.....	6
1.1 Bakgrunn.....	6
1.2 Problemstilling.....	6
1.3 Vitamin K.....	6
1.3.1 Struktur og kilder.....	6
1.3.2 Lagring.....	7
1.3.3 Funksjon.....	8
2 Metode.....	9
2.1 Søkeord.....	9
2.2 Avgrensninger.....	9
2.2.1 Osteoporose/brudd.....	9
2.2.2 Hjerte- kar.....	10
2.3 Fremgangsmåte.....	10
3 Resultater.....	10
3.1 Osteoporose/brudd.....	10
3.1.1 Studier av friske kvinner.....	10
3.1.2 Studier av kvinner med osteoporose.....	10
3.1.3 Studier av pasienter med ulike sykdommer.....	12
3.2 Hjerte og -karsykdommer.....	13
4 Diskusjon.....	14
4.1 Osteoporose/brudd.....	14
4.1.2 Andre typer studier som omhandler vitamin K2 og osteoporose/brudd.....	15
4.2 Hjerte- og karsykdommer.....	17
4.3 Konklusjon.....	18
5 Referanser.....	20
Tabell 1. Vitamin K2 og benmineralitetthet/brudd.....	25
Randomiserte kontrollerte forsøk med vitamin K2.....	25
Tabell 2: Vitamin K2 og hjerte/kar- sykdommer.....	31

1 Innledning

1.1 Bakgrunn.

Vitamin K er nødvendig for optimal blodkoagulasjon. Dette er den klassiske og mest kjente funksjonen til vitamin K. I de senere årene har det også blitt forsket mer på vitamin Ks undergrupper og at de muligens også har andre funksjoner. Effekter på benmasse og hjerte – og karsykdommer har særlig vært i fokus – to av de sykdommene som i størst grad rammer eldre personer i Norge.

Årlig brykker ca 9000 nordmenn hoften og 15000 underarmen, mens ca 140 000 norske kvinner har ryggvirvelbrudd (1). Frakturer medfører smerte og nedsatt livskvalitet for pasientene, og kostnadene for samfunnet er store. Blant annet har 1/3 av hoftebruddpasientene over 85 år behov for sykehjemsplass 1 år etter bruddet, og hos kvinner over 45 år forårsaker brudd flest døgn på sykehus (2, 3).

I 2004 var hjerte- og karsykdommer årsak til 38 % av dødsfallene i Norge. Dette tallet var enda høyere tidligere. Det har vært en nedgang i dødsfall grunnet iskemiske hjertesykdommer på 35 % fra 1996 til 2004 (4, 5). Til tross for dette viser tall fra 1992-2001 at innleggelsesraten grunnet hjerte – og karsykdommer øker (4,5).

Begge sykdomsgrupper har alvorlige konsekvenser for dem som rammes. Primær og sekundær forebygging av disse lidelsene vil derfor ha stor betydning for individ og samfunn.

1.2 Problemstilling

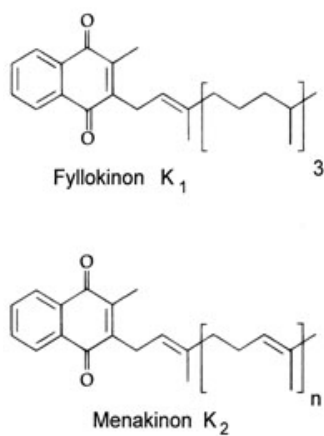
Hensikten med denne oppgaven er en systematisk gjennomgang av publiserte artikler om vitamin K2 og dets virkninger på ben og hjerte- og karsystemet, samt en diskusjon og vurdering av resultatene.

1.3 Vitamin K

1.3.1 Struktur og kilder

Vitamin K er en stor gruppe kjemiske forbindelser som karakteriseres av en felles menadionring (2-metyl-1,4-naftokinongruppe) og i tillegg har de en alifatisk sidekjede i 3. posisjon. Fyllokinon (vitamin K1) består av en menadionring og en sidekjede som består av fire isoprenylgrupper. Menakinon (vitamin K2, MK-n) består av en menadionring og

isoprenylsidekjeder. Lengden på isoprenylkjedene varierer med 4-13 isoprenylgrupper. Dette er bakgrunnen for undergruppeinndelingen av menakinonene.



Figur 1 Strukturformler til vitamin K.

I Norge er inntaket av fyllokinon langt høyere enn inntaket av menakinon (6,7). Fyllokinoner finner vi blant annet i blomkål, brokkoli, rosenkål, kinakål, issalat, hodesalat, spinat og soyaolje (6,7). Menakinoner finner vi i fermentert ost, fermenterte soyabønner (natto) og noe i kjøtt, særlig lever (6,7). I tillegg danner tarmbakterier, da særlig *E.coli*, *Bacterioides fragilis*, *Eubacterium*, *Propionibacterium* og *Arachnia*, menakinoner, hovedsakelig MK-7, MK-8, MK-10 og MK-11, men av dette er det antakelig svært lite som er tilgjengelig for absorpsjon. Det er blant annet gjort forsøk på rotter som viser at kun en liten del av menakinoner som er syntetisert i colon, taes opp i blodet (8, 10, 11).

1.3.2 Lagring

Vitamin K lagres hovedsakelig i lever (12). Menakinonene utgjør 90 % av lagret, mest MK-7 -10 (13). I tarm utgjør menakinonene (MK-9 -11) 85 % av mengden vitamin K (14). I plasma derimot finner vi mest fyllokinoner, samt MK-7 (10). Det er også funnet fyllokinon og MK6 -8 i benvev (15).

1.3.3 Funksjon

Både vitamin K1 og K2 virker som en kofaktor der glutanylenheten (glu) i vitamin K-avhengige proteiner γ -karboksyleres (CO_2 tilføres) til γ -karboksy glutanyl (gla) (6, 9, 16). Ved mangel på vitamin K vil proteinene ikke γ -karboksyleres og de vil heller ikke være biologisk aktive. Karboksyleringen innebærer at proteinene kan binde kalsiumioner (17). Noen kjente proteiner som er avhengige av vitamin K er koagulasjonsfaktor II, VII, IX, X, protein S, protein C, protein Z, osteokalcin, MGP (matrix gla protein) og Gas-6.

For at proteiner skal kunne karboksyleres må vitamin K først reduseres ved kinonreduktase til hydrokinon. Denne reduserte formen sammen med karboksylase sørger for karboksyleringen. Når karbondioksid inkorporeres som γ -karboksil på glutaminsyre, vil redusert vitamin K oksideres til et epoksid, og deretter tilbakedannes til redusert vitamin K vha to ulike vitamin K-reduktaser, og syklusen er dermed fullført.

Koagulasjonsfaktor II, VII, IX, X, protein S og C har alle funksjoner i koagulasjonsprosessen, og dette er vitamin Ks best og lengst kjente funksjon. Osteocalcin finnes i benvev og produseres av osteoblaster ved dannelse av benvev (18). Den utgjør 80 % av alfa-karboksyglutamylmodifiserte proteiner i benvev. Fullt karboksylert osteokalsin (gla-enhetene) har stor affinitet for kalsiumioner i hydroksoapatitt molekylene. Karboksylert osteokalsin bindes derfor til dette, og inngår og øker på denne måten benmatrix (19, 20). Mange mener derfor at underkarboksylert osteocalcin (uOC) er den beste og mest sensitive markøren på vitamin K-status (21,22).

MGP finnes i ben, brusk og akkumuleres på steder med forkalkning og i glatt muskulatur i blodkar (23). Man har sett en sammenheng mellom underkarboksylert MGP og vaskulær forkalkning (24, 25, 26). I tillegg er MGP også viktig i benmetabolismen (19, 24, 25). Gas-6 er en regulator av celleproliferasjon og apoptose (27). Gas-6 er funnet i nervesystemet og det ser ut til at den har betydning for vekst av schwannske celler og glatt muskulatur i hjernen. Man tror at Gas-6 kan være med i patogenesen ved Alzheimers sykdom (28).

I tillegg er menakinonene (vitamin K2) ligander for steroidxenobiotisk reseptor (SXR). Det vil si at de kan indusere syntesen av mRNA for blant annet alkalisk fosfatase, osteoprotegrin, osteopontin og MGP (28).

Deleted: ydroksoapatitt

2 Metode

2.1 Søkeord.

Denne oppgaven baserer seg hovedsaklig på artikler hentet fra Pubmed, Medline/Ovid og Cochrane fram til 1. november 2007. Jeg brukte hver av søkeordene: "vitamin K2"; "menatetrenone"; "menakinon" - i kombinasjon med en av de følgende: "atherosclerosis"; "coronary disease"; "heart disease"; "vascular disease", "vascular calcification"; "cardiovascular disease"; "blood vessel"; "osteoporosis"; "bone mass"; "bone mineral density" og "fractures".

2.2 Avgrensninger

Søket ble i utgangspunktet begrenset til studier på mennesker, da slike studier gir de sikreste og mest interessante resultatene. Det ville dessuten sprengt omfanget av denne oppgaven å ta med dyrestudier i tillegg. I diskusjonsdelen i oppgaven vil det imidlertid bli vist til enkelte dyrestudier, da disse kan være med på å underbygge resultater av studier gjort på mennesker. Søket ble videre begrenset til studier som bare ser på K2 alene, ikke studier som bruker vitamin K1 og K2 sammen, da disse ikke kan konkludere om det er K1, K2 eller kombinasjonen som eventuelt har effekt. Dette gjelder også for studier som bruker vitamin K2 sammen med andre virkestoffer og/eller vitaminer. Studier som har flere intervensjonsgrupper som får ulike virkestoffer eller kombinasjoner av slike, men der én gruppe bare får K2, er imidlertid inkludert.

2.2.1 Osteoporose/brudd

Det er brukt mange ulike endepunkter i osteoporosestudiene – for eksempel nivå av ulike markører i blodet som beskriver benomsättning. I denne oppgaven har jeg begrenset søket til studier som bruker benmineraltetthet (BMD) og/eller frakturer som endepunkt. BMD og/eller frakturer ble valgt som endepunkt fordi BMD kan gi en god indikasjon på frakturrisiko, og frakturer er det man ønsker å forebygge. Søket er videre avgrenset til randomiserte kontrollerte forsøk, RCT.

2.2.2 Hjerte- og karsystemet

I denne delen ble søket avgrenset til studier som hadde åreforkalkning og/eller coronar-hjerte sykdom som endepunkt. I første omgang søkte jeg bare på RCT, men fordi det ikke ble noen treff, utvidet jeg søkekriteriene slik at også andre studietyper ble inkludert.

2.3 Fremgangsmåte

På begynnelsen av arbeidet med denne oppgaven foretok jeg et generelt søk i Pubmed, Medline/Ovid og Cochrane. Jeg brukte søkeordene som nevnt ovenfor (2.1) uten noen avgrensninger – og fikk hundrevis av treff. Vi fastsatte deretter de avgrensningene som er nevnt ovenfor (2.2) og gjorde nye søk i de nevnte databaser. Når det gjaldt osteoporose fikk jeg 49 treff. Av disse ble 34 ekskludert fordi de likevel ikke hadde benmineraltetthet eller brudd som endepunkt. De resterende 15 er listet opp i tabell 1. I hjerte- og kar søket ble det som nevnt ingen treff ved avgrensning til RCT, men 58 treff uten denne avgrensningen. 55 av disse artiklene tilfredsstilte ikke våre krav til endepunkt. De resterende 3 studiene er presentert i tabell 2.

3 Resultater

3.1 Osteoporose/brudd

Tabell 1 viser RCT-er som studerer effekten av vitamin K2-inntak på BMD og/eller frakturer. Størsteparten av studiene som er inkludert i denne oppgaven er fra Japan, og de fleste deltakerne er middelaldrende og eldre kvinner.

3.1.1 Studier av friske kvinner

Det ble bare funnet en studie av bruk av vitamin K2 på friske kvinner uten osteoporose eller annen kjent sykdom. Iwamoto et al fant ingen signifikant forskjell i benmasse mellom friske postmenopausale kvinner som ble behandlet med 45 mg MK-4 i 12 måneder og friske kvinner som ikke ble behandlet (29).

3.1.2 Studier av kvinner med osteoporose

Orimo et al viste allerede i 1998 at vitamin K2 øker BMD hos kvinner med osteoporose. 90 mg vitamin K2 ble gitt til 39 kvinner i 6 måneder, mens 41 kvinner fikk placebo (30). Dette er

dobbelt så stor dose som i de senere utførte studier. Men fordi dosen ble gitt i en hard kapsel, noe som halverer absorpsjonsraten, ble opptaket av vitamin K2 omtrent den samme som er vist i de senere studiene. Kvinnene som fikk vitamin K2 økte BMD med $2,20\% \pm 2,48$, mens placebogruppen hadde en nedgang på $-7,31 \pm 3,65$ ($p=0,037$).

Ishiada et al utførte en studie med 396 kvinner med kjent osteoporose. Kvinnene ble delt i ulike behandlingsgrupper, hvorav en gruppe på 66 kvinner fikk 45 mg MK-4 hver dag i 2 år, mens 66 ikke fikk noen behandling (31). BMD ble redusert signifikant mer i kontrollgruppen enn i vitamin K2-gruppen, hhv $3,3\%$ og $-1,9\%$ ($p = 0,03$). 17 vertebrale frakturer ble observert i løpet av studietiden i kontrollgruppen og 9 i vitamin K2 gruppen. RR = 0,44 for vertebralfraktur i vitamin K2 gruppen (95% konfidensintervall 0,2-0,99). I tillegg så man 3 ikke-vertebrale frakturer i kontrollgruppen og 0 i vitamin K2 gruppen.

Iwamoto et al gav 22 osteoporotiske kvinner 45 mg menatetrenone /dag. Sammenlignet med en kontrollgruppe fant de en signifikant forskjell etter 2 år (32). Endring i BMD fra baseline var $-0,20\%$ og $+0,90\%$ for intervensjonsgruppen 1. og 2. år, - og $-0,53\%$ og $-0,79\%$ for kontrollgruppen. Forskjellen i BMD mellom gruppe intervensjon- og kontrollgruppe var signifikant etter 2 år, $p < 0,05$.

Ushiroyama et al utførte en lignende RCT (33), og fant at BMD-differansen mellom intervensjon- (45 mg K2 pr dag) og kontrollgruppen var $0,278 \pm 6,55\%$ ($p < 0,05$) etter 18 måneder og $0,135 \pm 5,44\%$ ($p < 0,05$) etter 24 måneder.

Shiraki et al viste også at MK-4 gitt til osteoporotiske eldre kvinner, forhindrer tap av benmasse og signifikant reduserte insidensen av nye frakturer (34). Under observasjonstiden på 24 måneder ble det observert totalt 35 frakturer i kontrollgruppen (30 vertebralfrakturer, 2 underarmsfrakturer, 2 hoftefrakturer og 1 metacarpalfraktur) og 14 frakturer i vitamin K2 gruppen (13 vertebralfrakturer og 1 underarmsfraktur) ($p = 0,027$).

Iwamoto et al fant i sin studie, som pågikk i 24 måneder, at de 23 kvinnene som fikk vitamin K2 hadde en signifikant høyere BMD målt i radius sammenlignet med de kvinnene som ikke fikk vitamin K2 tilskudd ($p < 0,0001$) (35). De fant i midlertidig ingen signifikant forskjell i insidensen av nye frakturer i vertebra mellom gruppene etter 2 år.

Det er også gjort en studie i Indonesia blant kvinner med osteoporose. 66 kvinner deltok og 33 fikk 45 mg MK-4 hver dag i ett år (36). Målinger etter et år viste signifikant forskjell i BMD målt i lumbale ryggvirvler mellom gruppene ($p < 0,05$).

3.1.3 Studier av pasienter med ulike sykdommer

I 1998 viste Sato et al at vitamin K2 forhindret tap av benmasse hos pasienter med hemiplegi. BMD-endringen etter 12 måneder i MK-4 gruppen og kontrollgruppen på hemiplegisk side var henholdsvis $+4,3\% \pm 9,9\%$ og $-4,7\% \pm 7,6\%$ ($p < 0,0001$) (37). Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell på insidensen av nye frakturer mellom gruppene.

Sato et al utførte også en studie hvor de gav 45 mg MK-4 i 1 år til kvinnelige pasienter med Parkinson (38). Her så de at pasientene som fikk MK-4 forhindret tap av benmasse, gjennomsnittlig $+0,9\%$ i intervensjonsgruppen vs $-4,3\%$ i kontrollgruppen ($p < 0,0001$). Risikoen for nye ikke-vertebrale frakturer var signifikant høyere i kontrollgruppen enn i MK-4 gruppen, odds ratio 11,5 (95 % konfidensintervall 3,5;38,1).

Også kvinner med mild Alzheimer som fikk 45 mg MK-4 opprettholdt benmassen sammenlignet med kvinner med samme sykdom som ikke fikk MK-4 (39). Etter 24 måneder var BMD-endring fra baseline henholdsvis $+2,3\% \pm 0,4\%$ og $-5,2\% \pm 0,7\%$ i vitamin K2-gruppen og i ubehandlet gruppe. Insidensen av nye ikke-vertebrale frakturer var også lavere blant dem som fikk vitamin K2 daglig. Odds ratio for brudd i ubehandlet gruppe var 7,5 (95% konfidensintervall; 5,6;10,1).

Shiomi et al viste at inntak av 45 mg MK-4 blant kvinnelige pasienter med levercirrose forhindret signifikant tap av benmasse både ved måling etter 1 og 2 år sammenlignet med en kontrollgruppe (40).

Tap av benmasse grunnet leuprolide og glukokortekoider ble forhindret ved samtidig behandling med 45 mg vitamin K2. Dette ble vist av henholdsvis Somekawa et al og Sasaki et al (41, 42). Det deltok 110 kvinner i den første studien, men bare 20 pasienter av begge kjønn i den andre. K2 gruppen ble sammenlignet med grupper som bare tok leuprolide hhv glukokortekoider.

Yonemura et al viste og at pasienter som ble behandlet med prednisolon og vitamin K2 samtidig opprettholdt BMD sammenlignet med pasienter som kun fikk prednisolon (43). Denne studiepopulasjonen bestod også kun av 20 pasienter og varte kun i 10 uker. Etter 10 uker hadde BMD endret seg fra $1,09 \pm 0,09$ g/cm² til $1,07 \pm 0,07$ g/cm² (p=0,153 i prednisolon+vitamin K2-gruppen) og fra $1,14 \pm 0,12$ til $1,10 \pm 0,11$ g/cm² (p=0,0029) i prednisolon-gruppen.

3.2 Hjerte og -karsykdommer

Tabell 2 viser sammenheng mellom vitamin K2 og hjerte og karsykdommer.

Studiepopulasjonen i alle studiene består av middelaldrende personer fra Nederland, men ulike typer studier er gjennomført. Studiene målte inntak av vitamin K2 på litt forskjellige måter. I Rotterdamstudien (44) ble vitamin K2 inntaket estimert vha spørreskjemaer. Deltakerne skulle krysse av for matvarer de spiste mer enn 1x pr måned. Dette dannet grunnlaget for et intervju om matvaner som ble utført av trent personell. Vitamin K2 inntaket ble så justert etter totalt energi-inntak, alder, kjønn, BMI, røyk, diabetes mellitus, utdanning og andre matfaktorer. Vitamin K2 inntaket i studien utført av Maas et al (46) ble estimert vha et spørreskjema om 178 matvarer. Gjennomsnittlig daglig inntak ble beregnet ut fra spørreskjemaet. Det ble justert for alder, røyk, diabetes mellitus og inntak av mettet og umettet fett. Schurger et al (45) brukte karboksylert MGP i serum som mål på vitamin K2 inntak.

Studien med flest deltagere og lengst oppfølgingstid er Rotterdamstudien, en populasjonsbasert prospektiv kohort studie, som ble gjennomført i Nederland fra 1990- 1993 til 2000 (44). Over 4800 personer deltok i studien. Studien fant assosiasjoner mellom høyt vitamin K2-inntak og lav insidens av koronarsykdommer. RR for koronarsykdom i midtre og øvre tertil av vitamin K2 inntak sammenlignet med nedre tertil var hhv 0,73 (95% konfidensintervall 0,45; 1,17) og 0,43 (95% konfidensintervall 0,24; 0,77). Studien fant også ut at inntaket av vitamin K2 var inverst relatert til forkalkning på aorta, OR 0,71 (95% konfidensintervall 0,5; 1,0) og 0,48 (95% konfidensintervall 0,32; 0,71) i midtre og øvre tertil, sammenlignet med nedre.

Tverrsnittstudier er også blitt utført. Schurger et al utførte i 2006 en studie hvor man i del to målte karboksylert MGP hos 172 personer med kjent koronarsykdom som skulle gjennomføre

en PCI og hos 172 koronarfriske mennesker (45). Serum MGP var lavere i gruppen med kardiovaskulær sykdom, dette gjaldt både 1,5 og 7,5 mnd etter utført PCI. I den friske gruppen var gjennomsnittlig karboksylert MGP målt i nM $11,5 \pm 4,0$. De med koronarsykdom og utført PCI hadde $6,6 \pm 1,9$, 7,5 mnd etter PCI. De fant ingen holdepunkter eller signifikans for at medikamenter gitt etter PCIen påvirket nivået av karboksylert MGP.

Maas et al fant at forkalkning på brystarteriene var hyppigere hos kvinner med lavt vitamin K2 inntak, odds ratio 0,7 (95% konfidensintervall 0,5; 1,1), men etter justering for alder, røyk, diabetes mellitus og matfaktorer var denne assosiasjonen ikke lenger signifikant (46). 1689 kvinner deltok i denne tverrsnittstudien hvor brystarterieforkalkning ble målt og vitamin K2 inntak ble estimert.

4 Diskusjon

4.1 Osteoporose/brudd

I denne litteraturgjennomgangen har vi sett at 45 mg vitamin K2 pr dag kan opprettholde og øke benmassen, og redusere antall brudd hos pasienter med primær og sekundær osteoporose. Alle studiene av kvinner med kjent osteoporose viste signifikant forskjell i BMD mellom kontrollgruppen og intervensjonsgruppen, dog etter noe ulik tid. Studien som så på BMD hos friske kvinner viste ingen forskjell mellom kontrollgruppen og intervensjonsgruppen.

4.1.1 Metodisk kvalitet

Resultatene for brudd var ikke entydige. Syv studier hadde med frakturer som endepunkt, og fem av disse viste en signifikant redusert frakturinsidens etter inntak av vitamin K2. Det er flere forhold som gjør det vanskelig å si sikkert om vitamin K2 virkelig reduserer insidensen av brudd hos osteoporotiske pasienter. For det første var ikke noen av studiene primært designet for å vise effekten av vitamin K2 på fraktur-insidens. For det andre var det ikke oppgitt i noen av studiene om bruddene kun var lav-energi brudd, eller om det både var lav-energi brudd og høy-energi brudd. For det tredje rapporterer en del av studiene kun en frakturtype (f.eks. vertebrale brudd), men oppga ikke resultater for andre typer frakturer. En

fjerde årsak til at resultatene må tolkes med forsiktighet, er studiested og studiepopulasjon. Alle studiene er gjort i Japan og på japanesere, bortsett fra en som er utført i Indonesia. Det kan hende at det er forskjeller – f.eks når det gjelder kosthold eller livsstil for øvrig, eller det kan være genetiske forskjeller. som gjør at resultatene kun er gyldige i Japan. For eksempel vet vi at det japanske kostholdet inneholder mer kalsium enn det norske (47). For det femte var det stor variasjon i deltakerantallet og frafall av deltakere i studiene. Det største antall deltakere når det gjaldt osteoporose var 396, og to studier hadde kun 20 deltakere. Deltakelsesprosenten (50-94%) var stort sett akseptabel, med unntak av studien til Iwamoto et al (29) hvor kun 43% fullførte. En siste årsak er randomiseringsprosedyren og hvordan de plukket ut deltakerne. I flere av studiene (for eksempel i 30, 31, 34) var dette ikke tilstrekkelig godt beskrevet.

4.1.2 Andre typer studier som omhandler vitamin K2 og osteoporose/brudd

I tillegg til RCTene som er omtalt i denne prosjektoppgaven, finnes det andre typer studier gjort på mennesker, som viser lignende assosiasjoner mellom vitamin K2 og BMD/brudd. Det er for eksempel gjort kasus-kontroll studier fra ulike land hvor de har målt serum konsentrasjoner av MK-4, MK-7, MK-8 hos kvinner med brudd grunnet osteoporose og friske postmenopausale kvinner. Resultatene viste at kvinnene med osteoporose hadde signifikant lavere nivåer i serum av vitamin K2 enn kontrollene (48, 49). Kawana et al utførte en lignende studie (50) der MK-4 og MK-7 nivåer ble målt hos 23 friske postmenopausale kvinner og hos 51 kvinner med osteoporose som hadde hatt lav-energi brudd. Det ble i denne studien ikke funnet signifikant forskjell i nivåene av MK-4 eller MK-7 mellom gruppene. Resultatene var imidlertid preget av at en betydelig andel av deltakerne hadde ikke-målbare verdier av både MK-4 og MK-7. En nokså stor kohortstudie er også utført i Japan. 1628 kvinner deltok og studien varte i 3 år. Der ønsket de å finne ut om natto (fermenterte soyabønner) kunne være med på å opprettholde BMD og forebygge osteoporose. Kvinnene som spiste mest natto opprettholdt BMD sammenlignet med dem med et lavt natto-inntak. Forskjellene var statistisk signifikant. Forfatterne av studien konkluderte med at natto og MK-7, som natto inneholder mye av, kan være med på å hindre tap av benmasse (51). I en annen studie ble MK-7 nivået målt hos kvinner i Tokyo, Hiroshima og London (52). Det var signifikant forskjell på MK-7 nivåene i gruppene. Kvinnene i Tokyo hadde høyest konsentrasjon etterfulgt av kvinnene i Hiroshima, mens kvinnene i London hadde lavest konsentrasjon. Dette gjenspeilet natto-inntaket til kvinnene. Deretter sammenlignet man disse

resultatene med fraktur insidensen i områdene. Forskerne fant en positiv assosiasjon mellom natto-inntak og MK-7 nivå og lav risiko for brudd. Men en slik analyse på aggregat nivå er beheftet med en rekke svakheter.

De fleste studiene som omhandler vitamin K2 og osteoporose/brudd har også med endringer i benmetabolismen som endepunkt. Flere av studiene viste at osteocalcin (OC), som er en markør på bendannelse, økte signifikant ved inntak av vitamin K2 (33, 34, 38, 40). I to studier hvor pasientene fikk steroidbehandling, så vi ingen nedgang av OC i gruppen som i tillegg fikk vitamin K2, mens pasientene som kun fikk steroider hadde en nedgang i OC-verdier (42, 43). I de noen av disse studiene ble det også målt underkarboksylert osteocalcin (uc-OC), og studiene viste at verdiene falt signifikant i gruppene som fikk vitamin K2 (34, 38, 40). Dette kan tyde på at vitamin K2 tilskuddet har økt karboksyleringen av uc-OC til Gla-OC. Økte uc-OC nivåer er rapportert til å være en indikator på frakturrisiko (53, 54, 55, 56). I tillegg er det også studier som kun har endring i benmarkører som endepunkt. Ozuru et al og Katsuyama et al viste i sine studier at OC og ben alkalisk fosfatase (BAP), som begge er markører på bendannelse, økte signifikant hos kvinnene som fikk vitamin K2 i forhold til kvinnene som ikke mottok vitamin K2 (57, 58). I studiene til Yasui et al og Miki et al (59, 60) så man imidlertid ingen signifikant økning i disse markørene. Årsakene til dette kan være at den ene studien kun varte i 14 dager og den andre studien hadde ingen kontrollgruppe å sammenligne seg med. Alle studiene viste imidlertid et signifikant fall i uc-OC.

En del studier som er gjort har også undersøkt om det er en sammenheng mellom inntak av grønne grønnsaker og benhelse. Knag T så blant annet på sammenhengen mellom inntak av brokkoli og BMD i Helseundersøkelsen i Oslo (8). Hun fant at postmenopausale kvinner som spiste brokkoli sjelden eller aldri hadde en signifikant høyere risiko for selvrapporterte brudd enn kvinnene som spiste brokkoli en til to ganger per uke. Kvinnene som spiste brokkoli 3x pr uke eller mer hadde også høyere BMD enn kvinnene som spiste brokkoli sjeldnere. En svakhet ved denne studien er at man ikke vet hvor mye K1 i forhold til K2 som ble spist.

Cockayne et al publiserte i 2006 en metaanalyse basert på studier av sammenhengen mellom vitamin K og frakturer (61). Forfatterne konkluderte med at både phytonadione og MK-4 reduserer bentap og minker risikoen for frakturer hos osteoporotiske kvinner. 13 studier tilfredsstilte kravene og ble inkludert i metaanalysen. Som forfatterne av studien selv skriver, må resultatene tolkes med forsiktighet. Det var blant annet opptil 80% reduksjon i hoftebrudd,

noe som er mye høyere enn med annen behandling, og forfatterne av studien tenker at en slik stor reduksjon kan skyldes tilfeldigheter. I tillegg har ikke alle de inkluderte studiene tilfredsstillende kvalitet, de er alle utført på japanske kvinner og nesten alle deltakerne i studiene har sekundær osteoporose. På bakgrunn av dette konkluderer forfatterne med at pasienter med osteoporose bør anbefales å ha et vitamin K-rikt kosthold, men at vitamin K ikke kan bli en del av et standard behandlingsopplegg enda.

Vitamin K2 kan kanskje være med å opprettholde benmasse og forebygge brudd hos osteoporotiske kvinner, men flere store, randomiserte kliniske intervensjonsstudier utført på kaukasere og skandinaver er nødvendig før vi kan endre dagens standard når det gjelder forebygging og behandling av osteoporose i Norge. I tillegg er det nødvendig med flere studier for å få svar på mange andre viktige spørsmål: Hvilken dose vitamin K2 er den optimale i forebygging/ behandlingen av osteoporose? Når bør man begynne å ta ekstra tilskudd av vitamin K2? I Norden er det ikke oppgitt noen dose for anbefalt daglig inntak av menakinon. Bør dette vurderes og hva bør dosen være? Hva skjer på molekylert nivå i ben ved vitamin K2 inntak?

4.2 Hjerte- og karsykdommer

Det finnes få publiserte studier som tar for seg kun vitamin K2 og dets virkning på hjerte- og karsystemet hos mennesker. Studiene viser ulike resultater og i tillegg er studiene av ulike typer og har ulike endepunkt. Dette gjør det vanskelig å sammenligne studiene og å komme med en sikker konklusjon.

Rotterdamstudien viste at et høyt vitamin K2 inntak gjennom kosten hadde en signifikant beskyttende effekt mot forkalkning på aorta og koronarsykdom (44). Maas et al fant derimot ingen signifikant sammenheng mellom et lavt vitamin K2 inntak og forkalkning på brystarterier (46). Shurgers et al fant ut at koronarsyke hadde en betydelig lavere konsentrasjon av karboksylert MGP, som er et vitamin K- avhengig protein, enn hjertefriske personer (45). Det er også gjort en studie på dialysepasienter med endepunkt s-kolesterol der tilskudd av 45 mg MK-4 senket s-kolestrolet signifikant (62).

Det finnes imidlertid en rekke interessante studier på dyr og cellekulturer som ser på karboksylert MGP og atherosklerose, og vitamin K2 inntak og atherosklerose. Hos warfarinbehandlede rotter og kaniner med hyperkolestrolemi så man at rottene og kaninene som fikk vitamin K2 utviklet signifikant mindre atherosklerose i aorta og karotider enn dyrene som ikke fikk tilført vitamin K2 i kosten (63, 64). Luo et al gjorde en studie på knock-out mus, dvs de manglet genet for MGP (65). I denne studien døde alle musene to måneder etter fødsel grunnet massiv forkalkning i aorta og i koronararteriene.

Disse dyrestudiene viser at vitamin K2 kan være med på å forhindre forkalkning i aorta hos rotter og kaniner. Man kan ikke direkte overføre funn gjort i dyrestudier på mennesker. Det trengs det flere, metodologisk bedre og større studier på mennesker. I tillegg trengs det studier som kan gi svar på noen av disse spørsmålene: Hvis det er en forebyggende effekt av K2 på hjerte- og karsykdommer hos mennesker, hvilken dose av vitamin K2 er den optimale? Bør det anbefales daglig inntak av vitamin K2 – og hvordan er forholdet mellom inntak som kan forebygge bentap/brudd og inntak som kan forebygge hjerte-kar sykdom? Er det samme effekt på koronar-hjertesykdom som på slag? Hvordan fungerer vitamin K2 på molekylært nivå i forhold til atherosklerose ?

Et annen klinisk viktig problemstilling når det gjelder vitamin K2, er rundt bruken av warfarin. Warfarin er som kjent en vitamin K-antagonist og hindrer γ -karboksylasjon av koagulasjonsfaktor II, VII, IX og X. Det vil si at warfarin hindrer blodkoagulasjon og tromboembolisk sykdom. Dette er basis for den kliniske bruken av preparatet. Samtidig er det vist at også karboksyleringen av andre vitamin K-avhengige proteiner hindres. Fører langtidsbehandling med warfarin til økt atherosklerosedannelse? Eller økt risiko for brudd og nedsatt BMD?

4.3 Konklusjon

Denne oppgaven viser at det er sterke indikasjoner på at vitamin K2 opprettholder og øker bentettheten, samt forebygger brudd hos pasienter med primær og sekundær osteoporose. Færre studier, både på dyr og mennesker, er gjort for å undersøke om det er en assosiasjon mellom høyt vitamin K2 inntak og forebyggende effekter på hjerte- og karsykdommer. De

som finnes viser imidlertid at vitamin K2 kan være en potensiell beskytter mot atherosklerosedannelse i arterier.

Kildematerialet til denne oppgaven består av vitenskapelige artikler hentet fra anerkjente referansedatabaser. Artikkelfomfanget ble avgrenset og det kan tenkes at et systematisk søk med andre avgrensninger ville ha gitt en klarere indikasjon om hvorvidt vitamin K2 har eller ikke har en forebyggende effekt ved osteoporose/brudd og hjerte- og karsykdommer. Hva vitamin K2 gjør eksakt på molekylært nivå er foreløpig ukjent. Det samme er de eksakte forskjellene mellom vitamin K1 og K2s funksjon. Dette kan være en årsak til at det er vist så sprikende resultater i studier som omhandler vitamin K.

Før vi endrer dagens osteoporosebehandling og anbefaler daglig inntak i Norge, trenger vi imidlertid flere randomiserte kontrollerte forsøk utført på kaukasere og skandinavere.

5 Referanser

1. Falch JA, Meyer HE. Osteoporose og brudd i Norge. Forekomst og risikofaktorer. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118:568-572.
2. Kanis JA, Delmas P, Burchhardt P. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone disease. Osteoporosis Int 1997;7:390-406.
3. Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE et al. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. Osteoporosis Int 2004; 15:567-74.
4. Øyen N, Nygård O, Iglund J et al. Sykehusinnleggelse for hjerte og karsykdom i Helse Vest i perioden 1992-2001. Tidsskr Nor Lægeforen 2008; 128:17-23.
5. Statistisk sentralbyrå: www.ssb.no/emner/03/01/10/dodsarsak (Frigitt 27. juni 2008)
6. Drevon CA, Henriksen HB, Sanderud M et al. Biologiske effekter av vitamin K og forekomst i norsk kosthold. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 1650-4.
7. Askim M. Vitamin K i norsk kosthold og beinskjørhet. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2614-6.
8. Knag T. Har grønne grønnsaker betydning for beinmassen? Cand. Scient. oppgave i klinisk ernæring. Avdeling for ernæringsvitenskap, Universitet i Oslo, 2006.
9. Blomhoff R. Vitamin K. I: Drevon CA, Bjørneboe GE red. Mat og medisin. Høyskoleforlaget AS 1999: 270-277.
10. Ichihashi T, Takagishi Y, Uchida K et al. Colonic absorption of menaquinone-4 and menaquinone-9 in rats. J Nutr 1992; 122:506-12.
11. Vermeer C, Thijssen HW, Hamulyak K. Vitamin K and tissue mineralization. Emerging Scientific Evidence 2001; 55: 159-170.
12. Shearer MJ. Vitamin K. Lancet 1995; 345: 229-234.
13. Shearer MJ, Bach A, Kohlmeier M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. J Nutr 1996; 126: 1181S - 6S.
14. Ramotar K, Conly JM, Chubb H et al. Production of menaquinones by intestinal anaerobes. J Infect Dis 1984; 150: 213-8.
15. Hodges SJ, Bejui J, Leclercq M et al. Detection and measurement of vitamins K1 and K2 in human cortical and trabecular bone. J Bone Miner Res 1993; 8: 1005 -8.

16. Singasaas E. Vitamin K, osteoporose og warfarin. Prosjektoppgave. Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, 2006.
17. Shearer MJ. Vitamin K metabolism and nutrition. *Blood reviews* 1992; 6, 92-104.
18. Hauscka PV, Lian JB, Cole DE et al. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 69: 990-1047.
19. Weber P. Vitamin K and bone health. *Nutrition* 2001;17: 880-7.
20. Poser JW, Price PA. A method for decarboxylation of γ -glutamic acid in proteins. *J Biol Chem* 1979; 254: 431-436.
21. Shearer MJ. Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3:433-438.
22. Price PA. Role of vitamin K-dependent proteins in bone metabolism. *Annu Rev Nutr* 8:565-583.
23. Shanahan CM, Proudfoot D, Farzaneh-Far A et al. The role of Gla-proteins in vascular calcification. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*; 100:8: 357-375.
24. Olson RE. Osteoporosis and vitamin K intake. *Am J Clin Nutr* 2000;71: 1031-2
25. Schurgers LJ, Dissel PE, Spronk HM et al. Role of vitamin K and vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *Z Kardiol* 2001; 90: 57-63.
26. Berkner KL, Runge KW. The physiology of vitamin K nutrition and vitamin K dependent proteins function in atherosclerosis. *J Thromb Haemost*; 2004: 2:2118-32.
27. Prieto AL, Weber JL, Tracy S et al. Gas6, a ligand for the receptor protein-tyrosine kinase tyro-3, is widely expressed in the central nerve system. *Brain Res* 1999; 816: 646- 61.
28. Tabb MM, Sun A, Zhou C et al. Vitamin K2 regulation of bone homeostasis is mediated by the steroid and xenobiotic receptor SXR. *J Biol Chem* 2003; 278: 43919-27.
29. Iwamoto I, Kosha S, Noguchi S et al. A longitudinal study of the effect of vitamin K2 on bone mineral density in postmenopausal women a comparative study with vitamin D3 and estrogen-progestin therapy. *Maturitas* 1999; 31: 161-164.
30. Orimo H, Shiraki M, Tomita A et al. Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: A double blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Metab* 1998; 16: 106-112.

31. Ishida Y, Kawai S. Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronate, calcitonin, alfacalcidol and vitamin K in postmenopausal women with osteoporosis: The Yamaguchi osteoporosis Prevention Study. *Am J Med* 2004; 117: 549-555.
32. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci* 2000; 5:546-551.
33. Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K2 and vitamin D3 on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41; 211-221.
34. Shiraki M, Yumiko S, Aoki C et al. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 515-521.
35. Iwamoto J, Takeda T, Shoichi I. Effect of menatetrenone on bone mineral density and incidence of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a comparison with the effect of etidronate. *J Orthop Sci* 2001; 6: 487-492.
36. Purwosunu Y, Ishramsyah A, Rachman , Reksoprodjo S, Sekizawa A. Vitamin K2 treatment for postmenopausal osteoporosis in Indonesia. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 230-234.
37. Sato Y, Honda Y, Kuno H et al. Menatetrenone ameliorates osteopenia in disuse-affected limbs of vitamin D- and K-deficient stroke patients. *Bone* 1998; 3: 291-296.
38. Sato Y, Honda Y, Kaji M et al. Amelioration of osteoporosis by menatetrenone in elderly female patients with vitamin D deficiency. *Bone* 2002; 1: 114-118.
39. Sato Y, Kanoko T, Satoh K et al. Menatetrenone and vitamin D2 with calcium supplements prevent nonvertebral fracture in elderly women with Alzheimers disease. *Bone* 2005; 36: 61-68.
40. Shiomi S, Nishiguchi S, Kubo S et al. Vitamin K2 (menatetrenone) for bone loss in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 2002; 4: 978-981.
41. Yoshiaki S, Miki C, Harada M et al. Use of vitamin K2 (menatetrenone) and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the prevention of bone loss induced by leuprolide. *J Clin Endo Met* 1999; 8: 2700-2704.
42. Sasaki N, Kusano E, Takahashi H et al. Vitamin K2 inhibits glucocorticoid- induced bone loss partly by preventing the reduction of osteoprotegerin (OPG). *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 41-47.

43. Yonemura K, Kimura M, Miyaji T et al. Short term effect of vitamin K administration on prednisolone-induced loss of bone mineral density in patients with chronic glomerulonephritis. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 123-128..
44. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam study. *J Nutr* 2004; 134:3100-3105.
45. Shurgers LJ, Teunissen KJF, Knapen MJ et al. Novel conformation-specific antibodies against matrix γ -carboxyglutamic acid (Gla) protein. Undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25 :1629-1633.
46. Maas AM, Van der Schouw Y, Beijerinck D et al. Vitamin K intake and calcification in breast arteries. *Mat* 2007; 56: 273-279.
47. Vermeer C, Shearer MJ, Zitterman A et al. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *Eur J Nutr* 2004; 43: 325-335.
48. Hodges SJ, Pilkington MJ, Catterall A et al. Depressed levels of circulating menaquinones in patients with osteoporotic fractures of the spine and femoral neck. *Bone* 1991; 12: 387-389.
49. Kaneki M, Mizuno Y, Hosoi T et al. Serum concentration of vitamin K in elderly women with involutional osteoporosis. *Nippon Ronen Igakki Zasshi* 1995; 32: 195-200.
50. Kawana K, Takahashi M, Hoshino H et al. Circulating levels of vitamin K1, menaquinone-4 and menaquinone-7 in healthy elderly Japanese women and patients with vertebral fractures and patients with hip fractures. *Endo Resear* 2001; 27:337-343.
51. Ikeda Y, Iki M, Morita A et al. Intake of fermented soybeans, Natto, is associated with reduced bone loss in postmenopausal women: Japanes population-based osteoporosis (JPOS) study. *J Nutr* 2006; 136: 1323-1328.
52. Kaneki M, Hedges SJ, Hosoi T et al. *J Nutr* 2001; 17:315-321.
53. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ et al. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 1993; 91:1769-1774.
54. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP. Serum undercarboxylated osteocalcin and the risk of hip fracture. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82; 717-718.

55. Vergnaud P, Garneo P, Meunier PJ et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women in the EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:719-724.
56. Szulc P, Arlot M, Chapuy MC et al. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1994;9:1591-1595.
57. Ozuru R, Sugimoto T, Yamaguchi T et al. Time-dependent effects of vitamin K2 (menatetrenone) on bone metabolism in postmenopausal women. *J Endo* 2002; 49:363-370.
58. Katsuyama H, Ideguchi S, Fukunaga M et al. Promotion of bone formation by fermented soybean (natto) intake in premenopausal women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2004; 50: 114-120.
59. Yasui T, Miyatani Y, Tomita J et al. Effect of vitamin K2 treatment on carboxylation of osteocalcin in early postmenopausal women. *Gyn Endocr* 2006; 22: 455-459.
60. Miki T, Nakatsuka K, Kitatani K et al. Vitamin K2 (menaquinone) reduces serum undercarboxylated osteocalcin level as early as 2 weeks in elderly with established osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2003; 21:161-165.
61. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S et al. Vitamin K and the prevention of fractures. *Arch Intern Med*; 2006: 1256-1261.
62. Nagasawa Y, Fujii M, Kajimota Y et al. Vitamin K2 and serum cholesterol in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1998; 351:724
63. Spronk HMH, Soute BAM, Schurgers LJ et al. Tissue specific utilization of menaquinone-4 results in the prevention of arterial calcification in warfarin treated rats. *J Vasc Res* 2003; 40:531-537.
64. Kawashima H, Nakajima Y, Maubara Y et al. Effects of vitamin K2 (menatetrenone) on atherosclerosis and blood coagulation in hypercholesterolemic rabbits. *J Pharmacol* 1997; 75: 135-143.
65. Luo G, Ducey P, McKee MD et al. Spontaneous calcification in arteries and cartilage in mice lacking matrix MGP protein. *Nature* 1997; 386:76-81.

Tabell 1. Vitamin K2 og benmineraltetthet/brudd

Randomiserte kontrollerte forsøk med vitamin K2

Forfattere	Studie sted	Studie-populasjon	Alder i år	Dosering	Maksimal observasjonstid i mnd	Hovedkonklusjon
Iwamoto et al, ¹ 1999	Japan	72 friske postmenopausale kvinner.	52-57	Fire grupper: Vitamin K2 gruppe: 45 mg MK-4 pr dag. HRT-gruppe: østrogentilskudd. Vitamin D gruppe: Vitamin D3 Kontrollgruppe.	12	Gjennomsnittlig BMD endring i lumbale ryggvirvler fra baseline var i vitamin K2 gruppen $0,23\% \pm 0,47\%$ og i kontrollgruppen $-2,87\% \pm 0,51\%$, men forskjellen i endring var ikke statistisk signifikant.
Orimo et al, ² 1998	Japan	80 kvinnelige pasienter med kjent osteoporose	70-74	39 pasienter fikk 90 mg vitamin K2 pr dag, 41 fikk placebo.	6	BMD (målt i andre metacarpal) i gruppen som fikk vitamin K2 økte med $2,20\% \pm 2,48\%$, mens placebogruppen hadde en nedgang i BMD på $-7,31\% \pm 3,65\%$, $p=0,037$.

Ishhida et al, ³ 2004	Japan	396 kvinner med kjent osteoporose.	50-75	66 kvinner fikk 45 mg MK-4 pr dag. 66 kvinner i fikk ingen behandling. Resten ble behandlet med HRT, etidronate, calcitonin og alfacalcidol.	24	BMD i distale radius hadde en gjennomsnittlig nedgang på -1,9% i gruppen som fikk MK-4 og -3,3% i kontrollgruppen, p= 0,03. Sammenlignet med kontrollgruppen var RR for vertebralfraktur 0,44 i vitamin K2 gruppen (95% konf.int 0,2- 0,99).
Iwamoto et al, ⁴ 2000	Japan	92 kvinner med osteoporose.	55-81	Gruppe K: n=22. 45 mg menatetrenone pr dag. Gruppe D: n=29. 0,75 ug vitamin D3 pr dag. Gruppe DK: n= 21. 45 mg menatetrenone + 0,75ug vitamin D3 pr dag. Gruppe C (kontroll): n=20. 2 g kalsiumlaktat pr dag.	24	Gruppe K: BMD endringer i lumbale ryggvirvler var etter 1 og 2 år, sammenlignet med baseline, -0,20 % og +0,90%. Gruppe C: Gjennomsnittlig BMD endring i lumbale ryggvirvler var -0,53 % og -0,79 % etter 1 og 2 år. Forskjellen i BMD mellom gruppe K og C var signifikant etter 2 år, p< 0,05.

Ushiroyama et al, ⁵ 2001	Japan	172 kvinner med osteoporose.	Gj.snitt 43	Fire grupper, 43 kvinner i hver gruppe: Vitamin K2 gruppe: 45mg/dag. Vitamin D3 gruppe. Vitamin K2+ D3 gruppe. Kontrollgruppe: ingen behandling.	24	BMD målt lumbalt viste ingen signifikant økning over baselinivået etter 18 og 24 mnd behandling med vitamin K2. BMD var signifikant høyere i vitamin K2 gruppen sammenlignet med kontrollgruppen ved 18 mnd (0,278 ± 6,55 %) (p< 0,05) og 24 mnd (0,135 ± 5,44 %). (p<0,05).
Shiraki et al, ⁶ 2000	Japan	241 kvinner med osteoporose.	Gj.snitt 68	120 kvinner fikk 45mg/dag MK-4. 121 kvinner i kontrollgruppen. Begge grupper fikk kalsium.	24	BMD i lumbale vertebra ble målt etter 6, 12 og 24 mnd. Endringene mellom intervensjon og kontrollgruppe var signifikant forskjellige ved alle målingene, p= 0,001 ved 6 mnd, p=0,0153 ved 12 mnd og p= 0,0339 ved 24 mnd. Antall frakturer totalt observert etter 24 mnd i vitamin K2 gruppen var signifikant lavere enn i kontrollgruppen, 14 vs 35. X ² = 10,935; P= 0,027.
Iwamoto et al, ⁷ 2001	Japan	72 kvinner med osteoporose.	53-78	E-gruppe: 25 kvinner fikk etidronate. M-gruppe: 23 kvinner fikk 45mg vitamin K2/dag. C-gruppe: 24 kvinner i kontrollgruppen. Fikk 2 g kalsium pr dag.	24	Hos kontrollgruppen fant man en signifikant nedgang i BMD målt distalt på radius; -1,7%, mens i gruppen som fikk vitamin k2 var det ingen endring; -0,1%. Signifikant forskjell mellom de to gruppene. P<0,0001.

Purwosunu et al, ⁸ 2006	Indonesia	63 kvinner med osteoporose	60-75	33 kvinner fikk 45 mg menatetrenone og 1500 mg calcium karbonat pr dag. Kontrollgruppen (n=30) fikk placebo og 1500 mg calcium karbonat pr dag.	12	BMD-endring, målt lumbalt, sammenlignet med baseline var 1,74% ± 0,43% i vitamin k2 gruppen, og -0,18% ±0,24% i gruppen som fikk placebo. Signifikant forskjell mellom gruppene. P<0,05.
Sato et al, ⁹ 1998	Japan	108 pasienter med hemiplegi etter slag	60-72	54 pasienter (25 kvinner og 29 menn fikk 45mg MK-4 pr dag. 54 pasienter (23 K og 31 M) i kontrollgruppen.	12	Lumbal BMD økte med 4,3 % ± 9,9% på hemiplegisk side, men hadde en nedgang på 4,7 % ±7,6% i kontrollgruppen. p< 0,0001. På frisk side hadde BMD en nedgang på 0,9% ±3,6% og 2,7% ±2,9% henholdsvis hos MK-4 gruppen og kontrollgruppen. p<0,0001. 1 hoftefraktur i den ubehandlete gruppen og 0 i MK-4 gruppen. P=0,48. NS.
Sato et al, ¹⁰ 2002	Japan	120 kvinnelige pasienter med parkinsons sykdom.	Gj.snitt 72	60 pasienter fikk 45 mg/dag vitamin K2. 60 pasienter forble ubehandlet.	12	Hos pasientene som fikk vitamin K2 fant man en økning i BMD i andre metacarpal med 0,9%. Pasientene som ikke fikk behandling hadde gjennomsnittlig en nedgang i BMD med 4,3%. p<0,0001. 1 ikke-vertebralt brudd i gruppen som fikk vitamin K2 og 10 i den ubehandlete gruppen. p=0,0082. Odds Ratio for brudd i ubehandlet gruppe var 11,5 (95% konfidensintervall 3,5, 38,1).

Sato et al, ¹¹ 2004	Japan	200 kvinner med Alzheimers sykdom.	72-84	100 pasienter fikk: 45 mg menatetrenone, 1000IU ergocalciferol og 600 mg kalsium daglig. 100 pasienter: ubehandlet.	24	BMD i andre metacarpal økte med 2,3% ±0,4% i gruppen som fikk behandling, BMD i den ubehandlete gruppen hadde en gjennomsnittlig nedgang på 5,2% ±0,7%. Signifikant forskjell mellom gruppene. P< 0,0001. 3 ikke-vertebrale frakturer i gruppen som fikk behandling og 22 ikke-vertebralefrakturer i gruppen uten behandling. p=0,0003. Odds ratio=7,5 (95% konf.int 5,6-10,1) for brudd i ubehandlet gruppe.
Shiomi et al, ¹² 2002	Japan	50 kvinner med levercirrhose.	42-72	25 kvinner fikk 45 mg menatetrenone pr dag. Kontrollgruppen fikk ingen behandling.	24	Signifikant differanse i BMD, målt lumbalt, mellom gruppene etter 12 mnd: +0,1 ± 2,6% i vitamin K2 gruppen og -2,2 ±2,4% i kontrollgruppen, p= 0,008. Etter 24 mnd: endring i vitamin K2 gruppen; -0,5 ±3,5% og i kontrollgruppen; -4,6± 3,9%, p= 0,002.
Somekawa et al, ¹³ 1999	Japan	110 kvinner som mottok leuprolide.	24-52	Gruppe A: leuprolide og 45 mg/dag vitamin K2. n= 28. Gruppe B: kun leuprolidebehandling. n=28.	6	BMD målt i lumbale vertebra viste nedgang i begge gruppene. Gruppe A -3,72% ±0,61% og gruppe B - 5,25% ±0,52 %. Signifikant forskjell mellom gruppene, p< 0,05.

Sasaki et al, ¹⁴ 2004	Japan	20 pasienter (12 menn og 8 kvinner) med kronisk glomerulonefritt som tok glukokortekoider.	32-45	Gruppe A: Glukokortekoider og 45 mg/dag vitamin K2. n=10. Gruppe B: Kun glukokortekoider. n=10.	12	BMD lumbalt hadde ingen nedgang i gruppe A verken ved 6 eller 12 mnd. I gruppe B var det en signifikant nedgang etter 6 mnd, fra $0,66 \pm 0,04$ g/cm ² til $0,58 \pm 0,04$ g/cm ² (p<0,01). Ved 12 mnd var BMD $0,55 \pm 0,04$ g/cm ² (p<0,001) i forhold til baseline. Ingen fraktur i gruppe A, 1 fraktur i gruppe B.
Yonemura et al, ¹⁵ 2000	Japan	20 pasienter med kronisk glomerulonefritt. 14 menn og 6 kvinner.	15-49	Gruppe A: 10 pasienter. Prednisolon og 45 mg vitamin K2 pr. dag. Gruppe B: 10 pasienter. Kun prednisolon.	2,5	Gruppe A: BMD lumbalt ble ikke lenger signifikant redusert – fra $1,09 \pm 0,09$ til $1,07 \pm 0,07$ g/cm ² , p= 0,153. Gruppe B: BMD ble redusert lumbalt fra $1,14 \pm 0,12$ g/cm ² til $1,10 \pm 0,11$ g/cm ² , p=0,0029.

Tabell 2: Vitamin K2 og hjerte/kar- sykdommer.

Kohort- og tverrsnittstudier med vitamin K2.

Forfattere	Stuedsted	Type Studie-design	Alder i år	Studie-populasjon	Studien	Daglig vitamin K2- inntak, målt i ug.	Hoved-konklusjon
Geleijnse et al. ¹⁶ 2004	Nederland	Kohort	55+	4807 friske personer, 1836 menn og 2971 kvinner	Studiestart 1990-1993, studieslutt 1.1.2000. Man så på sammenhengen mellom inntak av vitamin K2 og insidensen av koronar hjertesykdom, mortalitet og aorta forkalkning.	Tertiler: - <21,6 - 21,6-32,7 - >32,7	RR for koronar hjertesykdom var redusert i midtre og øvre tertil av vitamin K2 inntak sammenlignet laveste tertil. RR= 0,73 (95% konfidensintervall 0,45, 1,17) og 0,43 (95% konfidensintervall 0,24, 0.77) Inntaket av vitamin K2 var lavere hos de med alvorlig forkalkning på aorta (25,6ug/dag) enn hos de med moderat eller mild forkalkning på aorta. (28,6 og 28,8 ug/dag). p=0,001.

Schurgers et al. ¹⁷ 2005	Nederland	Tverrsnitt	Frisk gr.: 36-60. Hjerteop: 46,5-61.	172 pasienter som hadde gjennomgått PCI. 150 friske personer.	Fase to av studien tar for seg en frisk gruppe og en gruppe pasienter med kardiovaskulær sykdom som hadde fått gjort en PCI. Målte karboksylert MGP status i de to gruppene.		Nedsatt karboksylering av MGP er assosiert med intima og media sklerose, og tyder også på vitamin K2 mangel. Serum MGP var betydelig lavere i gruppen med kardiovaskulær sykdom, dette gjaldt både 1,5 og 7,5 mnd etter utført PCI. Frisk gruppe: gjennomsnittlig karboksylert MGP målt i nM $11,5 \pm 4,0$. Gruppen med koronarsykdom og utført PCI; 7,5 mnd etter PCI: $6,6 \pm 1,9$. Signifikant forskjell mellom gruppene.
Maas et al. ¹⁸ 2006	Nederland	Tverrsnitt	49-70	1689 kvinner	Undersøkte om det var en assosiasjon mellom lavt vitamin K2 inntak og brystarterieforkalkning.	Kvartiler: - 15+/-3,7 - 23,7+/-2,2 - 31,2+/-2,3 - 46,5+/-10,8	Forkalkning av brystarterier var mindre vanlig i den høyeste kvartilen av vitamin K2- inntak sammenlignet med den laveste. Etter justeringer for alder, røyk, diabetes mellitus mm var denne assosiasjonen ikke lenger signifikant.

