

K₂-vitamin har betydning ved en række sygdomme

Henrik Hey¹ & Claus Lohman Brasen²

STATUSARTIKEL

1) Medicinsk Afdeling, Vejle Sygehus
2) Klinisk Immunologisk og Biokemisk Afdeling, Sygehus Lillebælt

Ugeskr Læger
2015;177:V12140700

I løbet af de seneste par år har K-vitamin vist sig at være interessant inden for en række sygdomme (**Tabel 1**).

Formålet med denne artikel er at skabe et overblik over effekten af K₂-vitamin ved en række sygdomme og redegøre for forekomsten af evidens for supplement til forskellige grupper af patienter.

Det er mere end 75 år siden, at biokemikeren *Henrik Dam* opdagede, at et fedtopløseligt stof havde betydning for blodets koagulationsevne, hvilket indbragte ham Nobelprisen i 1943 [1]. Pga. relationen til blodets koagulation døbte han stoffet K-vitamin. Efterfølgende forskning viste, at K-vitamin er en gruppe af stoffer, som inddeles i K₁-vitamin, K₂-vitamin og flere syntetiske varianter, hvor der i dag er kendt i alt 15 kemisk forskellige, men naturligt forekommende vitaminer (**Figur 1**). Alle K-vitaminerne indeholder en menadionring med en sidekæde af varierende længde. K₁-vitamin kaldes fytomenadion/fyllokinon/phyloquinone og findes overvejende i grøntsager,

frugt, bær, sojabønner, specielle ostetyper [2, 3] og i lægemidlerne Konaktion, Menadion og Vitalipid. K₂-vitamin har et varierende antal isoprengrupper (n = 1-14, MK-n), hvoraf menakinon-4/menaquinone-4 (MK4) og menakinon-7/menaquinone-7 (MK7) er de mest undersøgte. MK4 dannes dels af tarmbakterierne og dels i perifert væv [2-4], mens MK7 er resultatet af bakteriel fermentering af animalske produkter og især sojaproduktet natto.

Der optages kun en lille del af den indgivne mængde K₁-vitamin gennem kosten. Absorptionen foregår via kylomikronerne fra enterocytterne og er afhængig af fedtmængden i kosten samt galde- og pancreasfunktionen, da K-vitamin er et fedtopløseligt vitamin. Størstedelen optages i tyndtarmen og en mindre del af K₁-vitamin optages fra colon. Transporten til lever og det ekstrahepatiske væv foregår ved binding af K₁-vitamin til triglyceridholdige lipoproteiner, mens K₂-vitamin i højere grad transporteres bundet til lavdensitetslipoprotein og højdensitetslipoprotein [2, 4, 5]. K₁-vitamin og MK4 har kort halveringstid i størrelsesordenen få timer, mens halveringstiden for MK7 er få dage [2, 4, 5]. Biologisk indgår K-vitaminerne i karboxylering af glutaminsyre-kæder (GLU), hvorved der dannes gammakarboxyglutaminsyre-kæder (GLA) (**Figur 2**), hvilket er afgørende for aktivering af en række proteiner, heriblandt en række koagulationsfaktorer, osteocalcin og underkarboxyleret (uc) osteocalcin, matrix gammakarboxyglutaminsyre-kædeprotein (MGP) samt uc-MGP (**Figur 2**) [4-6]. Der findes stor variation i den anvendte nomenklatur, hvorfor det er vigtigt at have fokus på dette. I interventionsstudier med K₂-vitamin anvender man i dag hovedsageligt MK7, mens man tidligere hovedsageligt anvendte MK4.

K₂-VITAMIN OG ANTIKOAGULATION

I mere end 40 år har hæmning af koagulationssystemet ved behandling med K-vitaminantagonister som f.eks. warfarin været en meget vigtig profylaktisk behandling ved venøs tromboembolisk sygdom [2, 4, 5]. Resultaterne af flere studier tyder på, at behandling med K-vitaminantagonister hæmmer MGP-karboxyleringen, hvilket medfører forøgede kalcifikationer af den arterielle karvæg [7, 8]. Et dagligt supplement af K₁-vitamin er i nogle studier påvist at stabilisere international normaliseringsratio (INR)

TABEL 1

Risikofaktorer for udvikling af K₂-vitaminmangel.

Osteoporose
Hjerte-kar-sygdomme
Type 2-diabetes
Malabsorption/malnutriering
Kronisk inflammatoriske tarmsygdomme: Crohns sygdom, ulcerøs kolitis
Anoreksi, bulimi
Cøliaki
Usund levevis, småtspisende
Cancersygdomme, herunder levercancer (hepatocellulært karcinom)
Nyresygdom med hæmodialyse
Leversygdom
Alzheimers sygdom
Behandling med følgende lægemidler
Behandling med K-vitaminantagonist som f.eks. warfarin
Antibiotika, længerevarende behandling
Binyrebarkhormon
Afføringsmidler med mineralske olier (paraffinolie)
Colestyramin
Orlistat
Antihormonbehandling med leuprorelin og tamoxifen



FAKTABOKS

K-vitaminmangel ses ofte ved mange sygdomme.

Prævalensen af subklinisk K-vitaminmangel er høj.

Der findes endnu ikke en god biomarkør til måling af K-vitaminstatus.

K2-vitaminsubstitution har gavnlige effekt ved osteoporose, hjerte-kredsløb-sygdomme og cancer.

K2-vitamin er ligeledes påvist at kunne forbedre insulinsensitiviteten.

Der advares mod anvendelse af K2-vitamin under behandling med K-vitaminantagonister som f.eks. warfarin.

Ved supplement har et dagligt tilskud på 180 mikrogram/dag menakinon-7 vist effekt på flere sygdomme.

end et lavt indtag, hvilket resulterede i en *hazard ratio* på 0,91 pr. 10 mikrogram K₂-vitaminindtag pr. døgn. I dyreforsøg er det fundet, at K₂-vitamin fremmede aktivering og dannelse af karboxyleret MGP, som binder calcium i karvæggen for at transportere det videre til knoglerne. Derved vil kalcifikationen i blodkarrene mindskes, og arteriernes elasticitet bevares. I et review af *Vassale & Iervasi* [17] er det påvist, at uc-MGP er en risikomarkør for kardiovaskulær sygdom og død. Resultaterne er blevet bekræftet i en dobbeltblindet randomiseret undersøgelse med 244 postmenopausale kvinder, hvor 120 i tre år fik be-

handling med 180 mikrogram/dag K₂-vitamin (MK7) [18]. Der sås en reduktion af risikofaktoren uc-MGP med 50% i forhold til placebogruppen. Samtidig sås en vaskulær effekt, idet karstivhed og pulsbløghedsstighed forbedredes signifikant.

K₂-VITAMIN OG KRONISK INFLAMMATORISKE SYGDOMME

I Tabel 1 vises patientgrupper, der har øget risiko for at få K₂-vitaminmangel, der forekommer hos 54% af børn med Crohns sygdom og 43% af børn med colitis ulcerosa [19]. K₂-vitamin har ligesom D₃-vitamin betydning ved inflammatoriske processer [4, 5]. Hos patienter med colitis ulcerosa og især Crohns sygdom ses forhøjet niveau af uc-osteokalcin (Figur 2), hvilket kan tilskrives K₂-vitaminmalabsorption. Dette medfører hæmning af gammakarboxyleringen og kan føre til udvikling af bl.a. osteoporose [20]. Der findes ingen interventionsstudier, hvor effekten af K₂-vitamin er undersøgt ved kronisk inflammatorisk tarm-sygdom.

K₂-VITAMIN OG TYPE 2-DIABETES

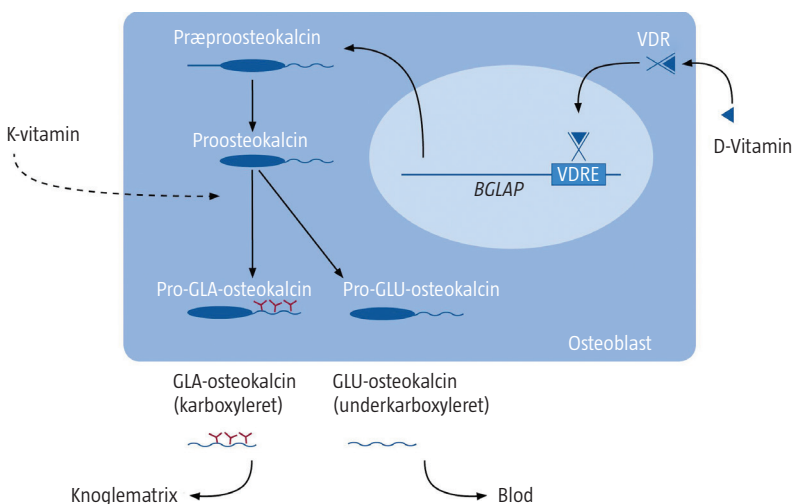
I en undersøgelse med 38.094 hollænderne i alderen 20-70 år, hvor K-vitaminindtag blev registreret vha. et kostspørgeskema, var højt indtag af både K₁- og K₂-vitamin associeret til en lavere risiko for udvikling af type 2-diabetes (T2D) i den efterfølgende opfølgningstid på ti år [21]. *Booth S et al* [6] har beskrevet osteokalcins betydning for reguleringen af glukosemetabolismen og opstillet en hypotese på baggrund af evidens fra forsøg med både dyr og mennesker. I denne hypotese stimulerer K₂-vitamin osteoblasternes dannelse af osteokalcin, som har en hormonlignende effekt. Osteokalcin stimulerer betacellerne i bugspytkirtlen til insulindannelse (Figur 3). Ved manglende dekarboxylering pga. for lidt K₂-vitamin øges ostoklastaktiviteten, hvilket kan medføre udvikling af osteoporose, som er velkendt hos patienter med T2D. *Choi et al* har påvist, at supplement med 30 mg K₂-vitamin (MK4) dagligt fører til lavere uc-osteokalcinniveau og forbedret insulinsensitivitet hos raske mænd [22]. Der mangler dog større interventionsstudier med patienter med T2D, for at man kan vurdere effektstørrelse.

K₂-VITAMIN OG KRÆFTSYGDOMME

Observationsundersøgelser har vist, at K-vitaminrig kost er associeret til en lavere forekomst af kræft end K-vitaminfattig kost. *Nimptsch et al* fulgte 24.340 raske personer i alderen 35-65 år gennem 14 år i en kostundersøgelse med registrering af indtagelse af K-vitaminer gennem kosten [23]. Resultaterne viste, at K₂, men ikke K₁-vitamin var associeret til reduceret

FIGUR 3

Syntesen af osteokalcin i osteoblaster. D-vitamin binder til D-vitaminreceptoren, som internaliseres i cellen og påvirker DNA-ekspressionen, hvorved cellen producerer præproosteokalcin, som omdannes til proosteokalcin. Afhængigt af tilstedeværelsen af K-vitamin kan der produceres såvel osteokalcin som underkarboxyleret osteokalcin.



GLA = karboxyglutaminsyre; GLU = glutaminsyre; VDR = D-vitaminreceptor; VDRE = D-vitaminresponselement.

cancerforekomst, specielt lunge- og prostatacancer. K₂-vitamin har en antikarcinogen effekt ved at hæmme væksten af cancerceller i leveren og gastro-intestinalkanalen samt ved specielle leukæmiformer [4]. Virkningsmekanismen er ukendt, men dyre- og celleforsøg [4] tyder på, at K₂-vitamin ved cancercellelinjer (levercancer, gastrointestinal cancer og leukæmi) samt cancer in vivo hos mus forhindrer celledeling og kan fremkalde apoptose samt blokere angiogenese, hvorved celleproliferationen reduceres [4]. Der er foretaget interventionsstudier med patienter med viral levercirrose, hvor en dosis på 45 mg K₂-vitamin (MK4) dagligt medførte nedsat incidens af hepatocellulært karcinom [24]. Derudover har behandling med en K₂-vitaminanalog vist sig at nedsætte hyppigheden af recidiv af hepatocellulært karcinom [25].

BETYDNING OG PERSPEKTIVER VED BEHANDLINGEN MED K₂-VITAMIN

Forskningens fokus har tidligere været på K₁-vitamin, hvor man i nyere forskning i højere grad fokuserer på K₂-vitamin, men mangfoldigheden af K-vitaminer gør emnet komplekst. Emnet kompliceres af, at K₁-vitamin i høj grad indgår i fødevarer, som normalt anses for at være sunde, hvorved patienter, der spiser meget grønt, ofte vil indtage større mængder K₁-vitamin end patienter, der spiser mindre mængder grønt. Så enkelt er det dog ikke for K₂-vitamin. Ovenstående gennemgang dokumenterer betydningen af behandling med K₂-vitamin ved osteoporose, hjerte-kredsløbs-sygdomme, enkelte typer af inflammatoriske sygdomme og cancer, samt at det har en mulig effekt hos patienter med T2D. Koncentrationerne i blodet af de forskellige typer K-vitaminer er normalt så lave, at det gør stofferne vanskelige at kvantificere. Det er teknisk lettere at måle niveauerne af MGP/uc-MGP og osteocalcin/uc-osteocalcin i blodet, hvilket dog medfører andre problemstillinger. Hyppigheden af K-vitaminmangel er i flere studier forsøgt undersøgt ved at identificere det K-vitaminindtag, som medfører en stigning i et uc-protein. Ved at gøre dette finder man ganske høje frekvenser for K-vitaminmangel på op til 43-78% ved malabsorption som ved inflammatoriske tarmsygdomme, lever-galdevej-sygdomme og cancersygdomme [26-28]. Da sundhedsmyndighederne i Danmark ikke har anbefalinger for dagligt indtag af K₂-vitamin, må de internationale anbefalinger, som har været gældende i mange år, anvendes. I Norge anbefaler man et K₂-vitaminindtag på 1 mikrogram pr. kg legemsvægt [2]. I USA er anbefalingerne 120 mikrogram pr. dag for mænd og 90 mikrogram for kvinder [29]. Imidlertid er behandling med K₂-vitamin relativt dyr, hvor den billigste pris for 90

mikrogram MK7 i dag er to kr. Eftersom både K- og D-vitamin tyder på at have en positiv effekt ved osteoporose, hjerte-kredsløb-sygdomme, diabetes og cancersygdomme kan man med fordel kombinere de to vitaminer, som kan købes i kombinationspræparater. I de nyeste studier, der viser en effekt, har man anvendt 180 mikrogram/dag MK7, hvorfor denne dosis synes at kunne anvendes. Der foreligger imidlertid kun få undersøgelser, som viser dosis-respons mellem indtagelse af K₂-vitamin og forbedringen af helbredet til trods for et stadigt stigende antal undersøgelser. Der er således brug for randomiserede interventionsstudier af høj kvalitet for at kunne konkludere sikkert på effekten af supplement med de forskellige typer K-vitaminer samt størrelsen af effektiv dosis.

SUMMARY

Henrik Hey & Claus Lohman Brasen:
Vitamin K₂ influences several diseases
Ugeskr Læger 2015;177:V12140700

In this paper we discuss the evidence of vitamin K₂ deficiency which is a factor in several chronic diseases like diabetes, osteoporosis, cancer, inflammatory and cardiovascular diseases. This deficiency is very common in the mentioned diseases although it is rarely treated by clinicians. Randomized clinical trials have shown that patients with osteoporosis, cardiovascular diseases and cancer can benefit from vitamin K₂ supplement. Further studies are needed to ascertain the effect of vitamin K₂ supplement in patients with diabetes and inflammatory bowel diseases.

KORRESPONDANCE: Henrik Hey, Medicinsk fdeling, Vejle Sygehus Sygehus Lillebælt, Kappeltoft 25, 7100 Vejle E-mail: henrik.hey@slb.syd.dk

ANTAGET: 15. april 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. august 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Dam H. The antihæmorrhagic vitamin of the chick. *Biochem J* 1935;29:1273-85.
2. Drevon CA, Henriksen HB, Sanderud M et al. Biologiske effekter av vitamin K og forekomst i norsk kosthold. *Tidsskr Nor Legeforen* 2004;124:1650-4.
3. Holmes MV, Hunt BJ, Shearer MJ. The role of dietary vitamin K in the management of oral vitamin K antagonists. *Blood Rev* 2012;26:1-14.
4. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008;100:530-47.
5. Shearer MJ, Newman P. Recent trends in the metabolism and cell biology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis. *J Lipid Res* 2014;55:345-62.
6. Booth SL, Centi A, Smith SR et al. The role of osteocalcin in human glucose metabolism: marker or mediator? *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:43-55.
7. Koos R, Krueger T, Westenfeld R et al. Relation of circulating matrix gla-protein and anticoagulation status in patients with aortic valve calcification. *Thromb Haemost* 2009;101:706-13.
8. Weijs B, Blaauw Y, Rennenberg RJ et al. Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: an observational study in low-risk atrial fibrillation patients. *Eur Heart J* 2011;32:2555-62.
9. Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D et al. Vitamin K for improved anticoagulation control in patients receiving warfarin. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD009917.
10. Theuvsen E, Teunissen KJ, Spronk HM et al. Effect of low-dose supplements of menaquinone-7 (vitamin K₂) on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationship in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2013;11:1085-92.
11. 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.
12. Knapen MH, Drummen NE, Smit E et al. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:2499-507.
 13. Fang Y, Hu C, Tao X et al. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Metab* 2012;30:60-8.
 14. Iwamoto J. Vitamin K(2) therapy for postmenopausal osteoporosis. *Nutrients* 2014;6:1971-80.
 15. 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;134:3100-5.
 16. Gast GC, de Roos NM, Sluijs I et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19:504-10.
 17. Vassalle C, Iervasi G. New insights for matrix Gla protein, vascular calcification and cardiovascular risk and outcome. *Atherosclerosis* 2014;235:236-8.
 18. Knapen MH, Braam LA, Drummen NE et al. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women: double-blind randomised clinical trial. *Thromb Haemost* 2015;113.
 19. Nowak JK, Grzybowska-Chlebowczyk U, Landowski P et al. Prevalence and correlates of vitamin K deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Sci Rep* 2014;4:4768.
 20. Ghishan FK, Kiela PR. Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;300:G191-G201.
 21. Beulens JW, van der A DL, Grobbee DE et al. Dietary phylloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1699-705.
 22. Choi HJ, Yu J, Choi H et al. Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism: a placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2011;34:e147.
 23. Nimptsch K, Rohrmann S, Kaaks R et al. Dietary vitamin K intake in relation to cancer incidence and mortality: results from the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am J Clin Nutr* 2010;91:1348-58.
 24. Habu D, Shiomi S, Tamori A et al. Role of vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. *JAMA* 2004;292:358-61.
 25. Zhong JH, Mo XS, Xiang BD et al. Postoperative use of the chemopreventive vitamin K2 analog in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013;8:e58082.
 26. Harrington DJ, Western H, Seton-Jones C et al. A study of the prevalence of vitamin K deficiency in patients with cancer referred to a hospital palliative care team and its association with abnormal haemostasis. *J Clin Pathol* 2008; 61:537-40.
 27. Stropole J, Lovell G, Heubi J. Prevalence of subclinical vitamin K deficiency in cholestatic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:78-84.
 28. Nowak JK, Grzybowska-Chlebowczyk U, Landowski P et al. Prevalence and correlates of vitamin K deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Sci Rep* 2014;4:4768.
 29. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S et al. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc* 2001;101:294-301.