



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Vitamin K, MGP og kalsifisering av kar hos pasienter i hemodialyse

En litteraturstudie

Cay Martin Moy

Masteroppgave i Medisin profesjon (MED-3950) Juni 2021



Forord

Da jeg skulle velge tema til masteroppgaven kom jeg i kontakt med min tidligere veileder fra 2. året, Stephen Hodges. Han er og har vært involvert i flere studier om vitamin K gjennom årene, og kjenner til mange av de forskerne som har vært aktivt opptatt av temaet de siste 30 årene.

Jeg vil gjerne takke Stephen Hodges, som har vært avgjørende for forståelse av temaet, og til hjelp med å finne gode artikler til å støtte opp om teorien. Han tok gladelig på seg oppgaven med å være veileder, og lese gjennom en oppgave skrevet på et språk han ikke selv behersker fullt ut. Dette har fungert relativt smertefritt med dagens oversettelsesprogrammer.

Jeg vil gjerne også takke biveileder Jon Viljar Norvik som har tatt på seg å lese gjennom oppgaven sett fra en klinikers perspektiv.

Forståelsen av vitamin K er et stort tema med mange innfallsvinkler. Jeg gikk inn for å undersøke vitamin K's korrelasjon med MGP og kalsifisering av kar, og kom frem til et knippe artikler som tok for seg temaet, innenfor de gitte rammer.

I søket etter materiale, og arbeidet med å begrense temaet, fikk jeg god hjelp av bibliotekar Eirik Reierth. Jeg retter en stor takk til ham for å hjelpe meg med å navigere søkemotorene og finne gode søkeord.

Temaet har vært utfordrende å konkretisere i sin avgrensede form, da mange av prosessene vitamin K er involvert i henger tett sammen, og kan være vanskelige å se på hver for seg. Det kan virke som at en til nå har satset på begrensede og kortvarige studier omkring vitamin K, og kanskje dette har utspilt sin rolle. En mulighet er at man i fremtiden fokuserer på mer langvarige og kanskje litt videre studier.

Tromsø, 29.05.21



Cay Martin Moy

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	IV
Forkortelser	V
1 Innledning	1
1.1 Introduksjon	1
1.2 Problemstilling	2
1.3 Formål	2
1.4 Teoretisk bakgrunn	2
1.4.1 Nyrenes fysiologi	2
1.4.2 Vaskulær fysiologi	3
1.4.3 Nyresykdom og svikt	4
1.4.4 Nyreerstattende behandling	5
1.4.5 Vitamin K	6
1.4.6 Avgrensninger	10
2 Materiale og metode	11
2.1 Søk etter litteratur	11
2.2 Begrepsavklaringer	12
3 Resultater	13
Mansour et al. 2017	13
Chen et al. 2017	14
Aoun et al. 2017	14
Wyskida et al. 2016	15
Wyskida et al. 2015	16
Fusaro et al. 2017	16
Wikstøm et al. 2020	17
4 Diskusjon	18
4.1 Sterke og svake sider ved oppgaven	23

4.1.1	Sterke sider.....	23
4.1.2	Svake sider	23
4.2	Mulige implikasjoner	23
5	Konklusjon.....	25
	Figur og tabell.....	27
	Referanseliste.....	36
	Vedlegg.....	40

Tabelliste

Tabell 1	Årsaker til Kronisk nyresvikt i Norge (6) p 401.....	30
Tabell 2	Vitamin K innhold i utvalgte matvarer (6)	30
Tabell 3	Vitamin K-avhengige proteiner (14)	31
Tabell 4	Oppsett av søk i Medline	31
Tabell 5	Oppsett av søk i Embase.....	33
Tabell 6	Artikler fra søket.....	34

Figurliste

Figur 1	Vitamin K ₁ , fyllokinon.....	27
Figur 2	Vitamin K ₂ , menakinon.....	27
Figur 3	Vitamin K ₃ , menadion.....	27
Figur 4	Katabolisering av vitamin K	27
Figur 5	Målinger av 7-karbon-metabolitt i fullblod og plasma etter 20mg dose med vitamin K ₁ . Den grønne sirkelen indikerer en mulig initiell binding til blodceller.....	28
Figur 6	Produksjon av 5-karbon- og 7-karbon-katabolitt etter økende dosering av MK-4.	29
Figur 7	Inhibering av kalsium-nedslag i humane umbilikale vaskulære glatte muskelceller, av 7-karbon-katabolitt.....	29

Sammendrag

Innledning: Vitamin K's funksjon i syntese av koagulasjonsfaktorer i leveren er velkjent. Imidlertid har forskning de siste 20 årene vist at vitamin K har mange oppgaver i ekstrahepatisk vev, blant annet i aktivering av protein som er viktig for regulering av kalsium nedslag i karveggen. Oppgavens problemstilling var å undersøke hva utvalgt litteratur kan tilføre av kunnskap om vitamin K og dets korrelasjon med matrix GLA-protein (MGP) og kalsifisering av kar hos pasienter i hemodialyse. Formålet med oppgaven var å gå systematisk gjennom utvalgt litteratur, for å utforske korrelasjon med MGP og kalsifisering av kar. Faktorer som ble belyst er inntak, opptak og tilskudd av vitamin K, og de fysiologiske effektene som vitamin K har, og de sammenhengene litteraturen finner mellom beregnede mengder vitamin K og beregnet stivhet i karene.

Metode: Oppgaven er en litteraturstudie. Datainnsamlingen ble gjort ved søk på internett, og det brukes et utvalg av artikler som tar utgangspunkt i pasientprøver. Utvalgt litteratur i denne studien er fra 2015 og senere.

Resultater: I forsøkene ble det vist at økt tilførsel av vitamin K minker mengden sirkulerende under-karboksylerte MGP i plasma. Ett av studiene viste også at mangel på vitamin K er assosiert med økt kalsifisering i kar.

Konklusjon: I litteraturen er det stort fokus på vitamin K sin rolle i aktivering av MGP, som regulerer prosessen med vaskulær kalsifisering. Disse proteinene er vist å ha en sammenheng med vitamin K-inntak, men det er ikke bevist at vitamin K har en direkte effekt på kalsifisering av kar hos pasienter i hemodialyse.

Forkortelser

Matrix GLA-protein (MGP)

Parathyreoidea hormon (PTH).

Mean arterial pressure (MAP)

Glomerulær filtrasjonsrate (GFR)

Parathyreoidea hormon (PTH).

Gamma-glutamyl carboxylase (GLA))

Menakinon-4 (MK-4)

UbiA prenyl- transferase domene-holder 1 (UBIAD1)

Steroid og xenobiotisk reseptor (SXR)

Matrix GLA-protein (mGLA)

Defosforilert ukarbonsylert matrix GLA-protein (dp-ucMGP) / (ucMGP)

Vitamin K avhengige proteiner (VKAP)

Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)

Osteocalcin (OC)

High- performance liquid chromatography (HPLC)

Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV)

Argumentasjonsindeks (Aix)

Coronary artery calcification (CAC)

Vaskulær kalsifisering (VK)

Hemodialyse (HD)

Limit of quantification (LOQ)

Coronary artery calcification (CAC)

Tryglycerid-rike lipoproteiner TRL

Triglycerider TG

Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS metode)

Vitamin K antagonist (VKA)

Confidense interval (CI)

High density lipoprotein (HDL)

1 Innledning

I denne oppgaven skal jeg utforske hva utvalgt litteratur kan tilføre av kunnskap om vitamin K og dets korrelasjon med matrix GLA-protein (MGP) og kalsifisering av kar hos pasienter i hemodialyse. Bakgrunnen for valg av tema kom ut av 2. års oppgaven, og det teamet jeg jobbet sammen med den gang. Forskerne jeg kom i kontakt med som veiledere, jobbet med flere prosjekter for å bedre forstå nyrenes funksjon og hva som skjer med nyrene ved akutt nyreskade, spesielt ved sepsis.

Da tiden kom for å bestemme 5.års oppgave snakket jeg med dem igjen angående videre arbeid med dem. Det ble avgjort at jeg skulle sjekke litteraturen rundt vitamin K og nyresvikt pasienter etablert i dialyse.

Ved søk i Munin finner jeg ikke andre masteroppgaver med et likt tema.

1.1 Introduksjon

Helt siden oppdagelsen av vitamin K på 1930-tallet (1) har vitamin K fått lite oppmerksomhet utover sin funksjon i dannelsen av koagulasjonsfaktoren. Godt ut i 1970-årene ble det sett på som vitamin K sin eneste oppgave (2). Søk etter «vitamin K» på PubMed viser en sterk vekst i antall artikler om vitaminet fra 2000-tallet og frem til i dag. Det er en økende konsensus at vitamin K har en rolle i en rekke sykdommer, og at dets funksjon tilsynelatende er lite klarlagt. I tillegg til vitaminets hepatiske funksjon under dannelsen av koagulasjonsfaktorer, synes forskningen å tyde på at vitamin K har flere oppgaver i kroppen (3, 4). Vitamin K er satt i sammenheng med aktiveringen, gamma-karboksylering, av en rekke proteiner som er viktige for kroppen, deriblant MGP (4). Kardio-vaskulær sykdom er en av de største dødsårsakene i verden. Det er både en forverrende uavhengig faktor for pasienter med nyresykdom, men kan også være et økende problem sekundært til nyresykdommen (5).

Det jeg ønsker å undersøke i denne oppgaven hva utvalgt litteratur kan tilføre av kunnskap om vitamin K og dets korrelasjon med MGP og kalsifisering av kar hos pasienter i hemodialyse.

1.2 Problemstilling

Hva kan utvalgt litteratur tilføre av kunnskap om vitamin K og dets korrelasjon med matrix GLA-protein og kalsifisering av kar hos pasienter i hemodialyse.

1.3 Formål

Formålet med oppgaven er å undersøke litteratur, for å utforske hva vitamin K og dets korrelasjon med MGP og kalsifiseringen av kar hos hemodialysepasienter. Kalsifisering av kar virker å være den funksjonen som påvirker pasientene i høyest grad, forverrer den generelle tilstanden og er den største dødsårsaken blant disse pasientene. Denne mekanismen blir forsøkt forklart ved å fokusere på vitamin K, og vitaminets interaksjon med MGP. Forsøk som i hovedsak omhandler osteocalcin, vitamin D og parathyroide hormon (PTH) kommer jeg ikke til å ta med i søket og oppgaven. Osteocalcin blir nevnt i oppgaven da det har sterk tilknytning til temaet, men blir ikke utforsket av meg. Det har vært flere studier gjennomført for å kartlegge vitamin K-status, og effekten av vitamin K-tilskudd hos nyresvikt pasienter. I oppgaven ønsker jeg å se på publiserte forsøk gjort på pasienter med nyresykdom under dialysebehandling, der fokus er målinger av relativt vitamin K nivå. For å få et lite innblikk i de nyeste tallene og metodene, avgrensers jeg søket til artikler publisert fra 2015 til i dag. Målet for oppgaven er å få utvidet kunnskap om dette temaet.

1.4 Teoretisk bakgrunn

1.4.1 Nyrenes fysiologi

Nyrene er plassert på hver side av ryggraden retroperitonealt og kaudalt for diafragma. De bønneformede nyrene står med den konkave delen vendt medialt inn mot abdominal aorta (6).

Inne i en nyre er det rundt 1 million nefroner. Nefronene består av tubulære strukturer bygd opp av et enkelt lag med epitelceller som hviler på en basalmembran. I begynnelsen av hvert nefron blir blodet filtrert gjennom en kapillærstruktur kalt glomerulus (6).

Prosessen i nefronene kan deles inn i 4 ledd:

1. Glomerulær filtrasjon
2. Tubulær reabsorpsjon
3. Tubulær sekresjon

4. Ekskresjon

Nyrenes spiller en sentral rolle i kroppens homeostase. Ved å filtrere plasma regulerer nyrene konsentrasjonen av vann, komposisjon av inorganiske ioner, syre-base balanse og væskevolum i kroppens indre miljø. Andre viktige oppgaver er selektiv avfall ekskresjon, urinproduksjon, produksjon av hormoner og gluconeogenese. Nyrene har rik blodforsyning grunnet sine viktige oppgaver (6).

Filtrasjon i glomeruli reguleres av afferente og efferente arterioler. Afferent arteriole leder blod fra nyrearterien inn i glomerulus for filtrasjon. Efferent arteriole går over i et kapillærsystem (vasa recta) som følger nefronet og tillater reabsorpsjon og sekresjon fra og til det tubulære systemet. Reguleringen av blodstrøm gjennom glomerulus skjer ved innskrenkning og utviding (konstriksjon og dilatasjon) av lumen i afferent og efferent arteriole. Denne reguleringen styres av nervesystemet og flere hormoner (6).

1.4.2 Vaskulær fysiologi

Det kardio-vaskulære systemet er ansvarlig for å transportere vitale stoffer og byggesteiner rundt til kroppens celler hvor de kan utnyttes. Selv om hjertet er selve drivkraften i systemet, spiller karene en viktig rolle i å regulere trykket og distribuere blod til vevene i kroppen (6).

Hjertet pumper syklisk hvor ventriklene tømmes ut i arteriene når hjertet trekker seg sammen (systolen), og ventriklene fylles med blod fra sine respektive atrier når hjertet slapper av (diastolen). Det gjennomsnittlige trykket som belaster arteriene kalles Mean arterial pressure (MAP), og regnes ut som et gjennomsnitt av systolisk og diastolisk trykk fordelt over tid i syklusen. MAP reguleres av hjerterytme, minuttvolum, vasodillasjon/konstriksjon (6).

Hele det kardio-vaskulære systemet har til felles et glatt singulært cellelag av endotel celler, endotelium, som kler innsiden av det kardio-vaskulære systemet. Kapillærene består kun av dette cellelaget og basalmembran referanse. Arterier har i tillegg flere lag med glatte muskelceller og bindevev som danner en tykk elastisk vegg. Fra arteriene ledes blodet av arterioler til kapillærnettene. Arteriolen består av endotellag, hvor sirkulære glatte muskelceller omkranser karene. Arteriolen spiller en sentral rolle i å distribuere blod til de forskjellige organsystemene ved å redusere eller øke sin indre diameter. Styrt av nerveimpulsen blir blodet på den måten ledet mot venene som i øyeblikket jobber mer og trenger mer blod (6).

Elastisiteten i arteriene er viktig i opprettholdelsen av blodtrykket gjennom hjertesyklusen. Under diastoler vil karene utvide seg under det høye trykket, og under diastoler vil karene passivt falle tilbake til sin originale form. På den måten fortsetter det å strømme blod til arteriolene også under diastolen. Når åreveggene får mindre elastisitet (reduisert compliance), vil derfor det systoliske trykket stige og trykket i diastolen synke (6).

Veggen i arteriene er inndelt i 3 hovedlag. Tunica intima som består av endotelceller på en elastisk membran. Tunica media som består av glatt ringmuskulatur med elastiske fibre. Tunica adventitia som består av løst bindevev som forankrer arterier i det omkringliggende vevet (6).

1.4.3 Nyresykdom og svikt

Vi skiller mellom akutt og kronisk nyresvikt. Akutt nyresvikt vil som oftest utarte i form av fallende diurese og økende kreatinin. Ved akutt nyresvikt skiller vi mellom pre-, intra- og postrenal svikt. Mulige årsaker er mange. Postrenalt er typisk avløpshinder, mens prerenalt oftest er knyttet til blodtilførsel. Intrarenalt oftest iskemisk betinget, eller som ledsagende konsekvens av sepsis, alvorlig lever/gallesykdom, hemolyse eller rbdomyolyse. Konsekvenser av akutt nyresvikt er f.eks. overhydrering, hyperkalemi, og alvorlig uremi. I første omgang behandles pasientene konservativt, ved forverring må dialysebehandling vurderes (7).

Kronisk nyresvikt er en gradvis fallende filtrasjons-funksjon forårsaket av frafall av nefroner. Etter hvert som filtrasjonsevnen avtar, øker slaggstoffer som karbamid og kreatinin i blodet (7). Analyse av blod og urin spiller en viktig rolle i utredningen av nyrefunksjon. Anamnesen er sentral i avdekking av predisponerbare tilstander som høyt blodtrykk, hjerte-karsykdom, diabetes eller arvelige forhold (10% i Norge). I den kliniske undersøkelsen inngår f.eks. palpasjon av nyrer og blære, rektaleksplorasjon, måle blodtrykk, lytte på hjerte og lunge, sjekke ødemer, væskestatus, symptomer på overhydrering. Radiologiske undersøkelser for å vurdere avløpshinder, størrelse nyre, tumorer, cyster eller steiner er viktig ledd i utredningen. CT og MR undersøkelser er supplerende ved funn på ultralyd. En perkutan nyrebiopsi kan være avgjørende for å stille en eksakt diagnose (8).

Nyresykdom graderes etter hvor høyt tapet av funksjon er. Basert på glomerulær filtrasjonsrate (GFR) deles nyresykdom inn i 6 stadier: Stadium 1, 2, 3a, 3b, 4 og 5. Pasienter med fallende nyrefunksjon er på kontroller årlig med økende intervall ved fallende

filtrasjonsrate. Behandlingen søker å optimalisere miljøet nyrene opererer i, for å lengst mulig utsette dialyse og transplantasjon. Albuminuri kontrolleres 1-4 ganger i året for å følge nyrenes funksjon. Studier har vist at nedgangen i funksjon utvikles saktere ved at proteinutskillelsen holdes nede. I behandling i dag ses proteinutskillelsen på som en selvstendig mekanisme som øker funksjonstapet. Økende protein i urinen er også et tegn på sviktende auto regulering, som fører til at det systemiske blodtrykket forplanter seg til glomerulus. I glomerulus er blodtrykket vanligvis ca. halvparten av det systemiske (7).

Ved $GFRT < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ser vi en reduksjon i aktivt D-vitamin som nyrene har som oppgave å levere. Dette igjen fører til redusert opptak av kalsium fra tarm og bein, noe som igjen frigjør PTH. PTH stabiliserer kalsiumnivået i blodet tross manglende opptak. Stadig sirkulerende PTH vil igjen kunne føre til en tertiær hyperparathyreoidisme, og omstrukturering av beinvev. Prosessen behandles med vitamin D. Det er viktig at fosfat er under kontroll før D-vitamin behandling. Høye nivåer av kalsium og fosfat kan bidra til kalsifisering av kar, og økende risiko for hjertekarsykdom (7).

Ved kronisk nyresvikt stiger fosfatverdiene i blodet grunnet manglende utskillelse av fritt fosfat. Dette skjer først i Stadium 4 med $GFR < 25-30 \text{ ml/min}$. Hyperfosfatemi behandles i hovedsak klinisk med redusert fosfat i kosten, pasienter som nærmer seg dialyse vil være avhengige av å ta orale fosfatbindere. Høye fosfat og kalsium verdier er forbundet med kalsifisering av bløtvev (7).

1.4.4 Nyreerstattende behandling

Når filtrasjonen avtar slik at pasienten begynner å nærme seg stadium 5, blir nyreerstattende behandling vurdert igangsatt. I Norge er det omkring 500 pasienter hvert år som mottar slik behandling. En økende tendens til fedme og diabetes sykdommer, gir utsikter for høyere tall også i Norge (tabell 1) (9).

Det kliniske sykdomsbildet ved kronisk nyresvikt kalles uremi. Økende urea i blodbanen har større sammenheng med sterke symptomer på uremi enn kreatinin nivået. Det uremiske sykdomsbildet vil være avgjørende indikasjon for nyreerstattende behandling, sammen med blodtrykkskontroll, hyperfosfatemi, overhydrering og metabolsk acidose. Metabolsk acidose forårsakes av at nyrene ikke klarer å opprettholde sin viktige funksjon i regulering av syre-base balansen i kroppen (9).

Ved økende symptombilde vurderes type nyreerstattende behandling. For de fleste vil nyretransplantasjon være beste alternativ. Men på grunn av mangel på nyrer vil alternativet oftest være dialyse. Det finnes 2 typer dialysemetoder; hemodialyse og peritoneal dialyse (9). I denne oppgaven er det kun hemodialyse som er innenfor problemstillingen.

1.4.4.1 Hemodialyse

Hemodialyse gjøres ved en maskin som fungerer som en kunstig nyre og rensr blodet. For å kunne gjøre hemodialyse, trenger man en god blodtilgang fra pasienten. De mest gunstige tilgangene er enten en arterio-venøs fistel på underarmen, eller et tunnelert kateter i vena jugularis som munner ut høyt oppe på brystet. Blodet går da fra den kunstige anlagte tilgangen, gjennom maskinen som rensr blodet, og tilbake i venesystemet i kroppen (9).

Hemodialyse tar flere timer og må gjennomføres mange ganger i uken. I dag gjøres hemodialyse kun på dialysesentre som ligger i tilknytning til, eller drives av de store sykehusene. Det er tidkrevende behandling for pasienten (9).

1.4.4.2 Nyretransplantasjon

Nyretransplantasjon kan gjennomføres med nyre fra levende giver eller avdød organdonor. I Norge utføres 250-300 nyretransplantasjoner hvert år ved Rikshospitalet. Generelt vil nyretransplantasjon være det beste alternativet for pasientene, gi lavere risiko for kardiovaskulær sykdom og bedre livskvalitet (10). Samtidig gjøres det grundig arbeid i forkant for å sørge for at de transplanterte nyrene varer lengst mulig. Pasienten blir satt på immunsupprimerende medikamenter. På tross av moderne medisiner skjer frastøtning i ca. 20% av tilfellene (9).

1.4.5 Vitamin K

Vitamin K har lenge vært kjent for sin funksjon i produksjon av koagulasjonsfaktorer. Koagulasjonsfaktorer som er avhengige av vitamin K er faktor II (protrombin), faktor VII, faktor IX og faktor X V (2). I tillegg har vitamin K en rekke andre funksjoner i kroppen. Det er relatert til beinvev, nervevev og blodårer, hvor den biologiske virkningen er knyttet til gamma-karboksylering av proteiner (4, 11).

Hovedtypene vitamin K er fyllokinon (vitamin K₁) (figur 1), menakinon (vitamin K₂) (figur 2) og menadion (vitamin K₃) (figur 3). Menadion er ikke biologisk aktiv, men kan omdannes

til menakinon i animalsk vev (3). Alle former for vitamin K har samme oppbygning, de skilles fra hverandre basert på lengde og mettetet av sidekjeden (12).

Vitamin K er et fettløselig vitamin som vi får i oss via kosten. Mindre mengder produseres også av bakterier i tarmen (6, 13). Biotilgjengeligheten av vitamin K i kolon virker å være lav (14), men det er usikkerhet rundt viktigheten av vitamin K syntetisert av mikrobiom (11, 13). I kosten er det estimerte andelene av vitamin K₁ og K₂ henholdsvis 90% og 10% (13). 40-70% av vitamin K opptaket skjer i tynntarmen ved hjelp av kylomikroner (11, 13). Fra tarmen transporteres vitamin K via lymfen videre til blodbanen innkapslet i kylomikroner (13).

Fyllokinoner (og antakelig menakinoner) i blodbanen transporteres i hovedsak av triglycerid-rike lipoproteiner (TRL) (13). Mindre mengder transporteres ved hjelp av LDL og HDL (15).

Alle former for vitamin K har en funksjon som er godt kjent. På grunn av den felles naftokinon-ringen, fungerer alle som kofaktor til enzyme gamma-glutamat karboksylase i dannelsen av gamma-glutamyl carboxylase (GLA) proteiner (12). Vitamin K er viktig i dannelsen av flere Gla-proteiner. Disse kalles Vitamin K-avhengige proteiner (tabell 3). I tillegg fungerer vitamin K som antioksidant (14).

Mesteparten av Vitamin K i kroppen akkumulerer i leveren reservert for koagulasjon, 90% langkjeder MK7-10 og 10% fyllokinoner (11).

Vitamin K gjenbrukes gjennom vitamin K-syklusen, og kan derfor holde et relativt stabilt nivå, selv med lav tilførsel gjennom kosten (11). Delvis av den grunn er det sjelden observert alvorlige bivirkninger av vitamin K mangel, men også fordi leveren har førsteretten på vitamin K til produksjon av koagulasjonsfaktorer (13).

1.4.5.1 Vitamin K₁

Fyllokinon produseres av planter og vi får det i oss via kosten fra grønnsaker og plantebaserte oljer (tabell 2). Ved romtemperatur er det en flytende, gul olje, ikke løselig i vann. 60% av fyllokinon inntaket i dietten kommer fra bladgrønnsaker. Siden fyllokinon er tett bundet til kloroplaster, er biotilgjengeligheten dårlig. Noen estimerer 10% opptak av fyllokinon fra grønnsaker sammenlignet med med fyllokinon fra planteoljer og vitamintilskudd, dog opptaket varierer etter type bladgrønnsak og mengde fett i måltidet (16).

Fyllokinon anses å være en kilde for menakinoner i kroppen. De er antatt og omdannes til menadion i tarmen og transporteres til vevene og blir lagret som menakinon-4 (MK-4) (17). Fyllokinon har kort halveringstid, og nivåene i plasma stabiliseres innen 24h post-prandialt (15).

1.4.5.2 Vitamin K₂

Menakinoner er ofte omtalt som vitamin K₂. Det finnes flere typer menakinoner. Grunnstrukturen er en metylert naftokoninrin (menadion) bundet til 4-15 isoprenylgrupper (14).

Menakinoner stammer hovedsaklig fra bakterier. MK-4, et sjeldent produkt fra bakterier, dannes ved at fyllokinon kløyves i enterocytter og transporteres til vevene hvor det lagres som MK-4 (15). MK-4 finnes kun i moderate mengder i maten til tross for å være til stede i produksjonsdyr, da MK-4 for det meste er avgrenset til organ som ikke er en del av en vanlig diett (16). Men det finnes i små mengder i produkter som egg, kjøtt, lever og melk (14).

UbiA prenyl- transferase domene-holder 1 (UBIAD1) er et protein med enzymatisk aktivitet i biosyntesen av MK-4. MK-4 konsentrasjonen er spesielt høy i tarmene, hjerne, nyrer og pankreas hos mennesker og rotter (18). Statiner er vist å hemme den enzymatiske aktiviteten til UBIAD1 (19), og det er derfor spekulert i om statiner akselererer kalsifikasjon ved nedgang i lokal produksjon av MK-4, og stigning i dp-ucMGP (20).

Det har også vært stor interesse for eksotiske (i vesten) matvarer som Natto, da retten inneholder store mengder levende bakterier som koloniserer tarmen og produserer MK-7, som et resultat av bakterienes aktivitet (16) (tabell 2). Studier fra Japan har vist til positiv korrelasjon mellom inntak av natto og hoftefraktur blant japanske kvinner, som også korrelerer til historisk vitamin K-manglende hemorragisk sykdom hos nyfødte (21).

Menakinoner har blitt vist å være en ligand for steroid og xenobiotisk reseptor (SXR), og kan oppregulere mRNA nivå for osteblastiske markører som alkalisk fosfatase, osteoprotegerin, osteopontin og MGP (22).

1.4.5.3 Målemetoder

Målinger av vitamin K status gjøres ved å måle vitamin K verdier (23), underkarboksyler osteocalcin (24) og underkarboksylerte Gla-proteiner, som defosforilert ukarboksylert matrix

GLA-protein (dp-ucMGP) ved ELISA metode. Det gir et mål på mangel hos en syk pasient sammenlignet med en frisk pasient, men gir ikke mål på hvor mye vitamin K som faktisk er i kroppen. Fyllokinon kan måles direkte ved hjelp av liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS metode) (25), ved hjelp av high- performance liquid chromatography (HPLC) metode utviklet for påvisning av Vitamin K i plasma (26, 27). HPLC brukes også til å måle menakinoner (27).

Proteinet dp-ucMGP anses å være den inaktive formen til mGLA. Studier har vist at høye verdier av dp-ucMGP peker på vitamin K mangel (10). Noen av studiene bruker også ucMGP som målestokk for inaktiv form av mGLA (28). MGLA promoteres som den viktigste regulatoriske faktoren av vaskulær kalsifisering. Det er en av de 17 vitamin K-avhengige proteiner (VKAP) som er oppdaget (tabell 3) (14, 29).

En annen markør for vitamin K mangel som er flittig sitert, er «protein induced by vitamin K absence or antagonist-II» (PIVKA-II). Proteinet syntetiseres i leveren og reflekterer nivå av vitamin K fra dietten, prinsipielt fyllokinon (28). PIVKA-II er en inaktiv forløper for protrombin, og brukes til å måle funksjonell hepatisk vitamin K mangel (30).

Osteocalcin (OC) er et beinspesifikt protein som også karboksyleres av vitamin K, og ucOC har derfor vært undersøkt som en markør for vitamin K status i flere studier (25, 30).

Signifikant kobling mellom ucOC og vitamin D har vært påvist. I tillegg er OC påvirket av PTH, og har derfor vist seg å være en mindre sikker markør for vitamin K (30).

MK-4 kan måles ved hjelp av high- performance liquid chromatography (HPLC) metode, utviklet for påvisning av Vitamin K i plasma (26, 27, 30).

Vaskulær kalsifisering måles blant annet ved carotid-femoral pulse wave (10), henholdsvis carotid og femoral arterie (7). Metoden benytter et tonometer som ved press (31) registrerer pulsølgen, og regner ut en verdi basert på avstanden mellom registreringene og tiden mellom bølgene (32). Argumentasjonsindeks (Aix) er også et mål for arteriell stivhet. Det måles ved hjelp av en brachial blodtrykksmåler som holder trykket under diastolen, og måler pulsølge-refleksjonen. Aix reflekterer endotelfunksjon (32).

Coronary artery calcification (CAC) score måler mengde kalsium deponert i karveggen i koronararteriene (33).

1.4.5.4 Kalsifisering av kar

Vaskulær kalsifikasjon er prosessen hvor kalsium akkumuleres i lamina intima og/eller media i karveggen. På tross av en flytende overgang mellom lagene, er kalsifisering av lamina media mer vanlig hos pasienter med nyresvikt (20). Vaskulær kalsifisering (VK), assosiert med aterosklerose, er en predikter for kardiovaskulær sykdom og mortalitet (34).

I litteraturen er det et skille mellom aterosklerose og vaskulær kalsifisering (20). Vaskulær kalsifisering er ofte ledsaget av forhøyede verdier av inflammatoriske biomarkører, og det har vært foreslått en kobling mellom inflammasjon og kalsifisering, det er derimot vist svak korrelasjon mellom disse (20). De etablerte risikofaktorene for kardiovaskulær sykdom, kan bare delvis forklare den økte risikoen hos pasienter med kronisk nyresvikt (28).

I behandlingen av kronisk nyresvikt, er lidelser knyttet til vaskulær kalsifisering og mineralisering av bein viktige elementer. Mangel på vitamin K gir dårlig aktivisering av MGP og BGP, og kan innvirke til forverring av kardio-vaskulær status og økt risiko for frakturer (35). Majoriteten av pasientene med ende-stadium nyresvikt lider av VK. På grunn av den forhøyede mortalitetsrisikoen som følger med, har flere behandlingsmetoder for VK vært undersøkt: statiner, ikke-kalsium-baserte fosfatbindere, og calcimimetics. Ingen av disse har vist seg effektive (36).

Pasienter på nyreerstattende behandling har betydelig høyere risiko for kardio-vaskulære sykdommer, enn resten av befolkningen. Transplantasjonspasienter har lavere risiko enn pasienter på nyreerstattende behandling, men de er også utsatt på grunn av den persisterende akselererende vaskulære kalsifiseringen (10).

Hovedteorien er at mangel på proteiner involvert i reguleringen av metabolismen av kalsium, har en akselererende effekt på prosessen med kalsifisering av kar. De antatte viktigste regulatorene for denne prosessen er MGP og osteocalcin (OC/BGP) (28). Ved mangel på vitamin K reduseres aktiviteten til disse regulatorene, spesielt MGP, og muliggjør en økning i kalsifisering av karveggen og glatt muskulatur celledød (10).

1.4.6 Avgrensninger

I denne litteraturstudien avgrenses det for studier eldre enn 2015. Dette begrunnes i at teoriene om vitamin K og kartleggingen av GLA-proteinet, har det vært økende konsensus om fra 2000-2010. Det synes som at tiden etter, har handlet om å finne evidens av teoriene fra

denne perioden. Dette, og omfanget på oppgaven, gjorde at jeg valgte å undersøke nyere litteratur for denne studien, og avgrenset derfor utvalget av litteratur til nyere enn 2015.

Det avgrenses i denne oppgaven også for forsøk som hovedsakelig omhandler osteocalcin, vitamin D og PTH. Det er ikke tatt med i søket og oppgaven. Osteocalcin blir ikke utforsket av meg, men blir nevnt i oppgaven fordi det har sterk tilknytning til temaet.. Årsaken er at det ikke er innenfor oppgavens problemstilling, og ville blitt for omfattende med tanke på oppgavens størrelse.

Studiene i utvalget er valgt for å kunne svare på problemstillingen. 6 av studiene i utvalget omhandler da pasienter i hemodialyse, og den siste undersøker tidligere HD pasienter med fungerende nyregraft. Det er grunnen for at jeg i oppgaven avgrenser for peritoneal dialyse. Vitamin K har også viktige funksjoner i kalsium homeostasen. Dette avgrenses det også for, da kalsium syklusen blir for omfattende for denne oppgaven.

Andre typer GLA-proteiner enn MGP blir ikke fokusert på, da de ikke er relevante for oppgaven.

Med kalsifisering av kar menes det i denne oppgaven nedslag av kalk i karveggen i blodkar.

2 Materiale og metode

Materialet for oppgaven er hentet fra litteraturen. Utgangspunktet var å foreta et systematisk søk etter informasjon om vitamin K og pasienter med nyresykdom, for å utforske vitamin K og dets korrelasjon med MGP og kalsifisering av kar hos pasienter i hemodialyse. Mange av prosessene som skjer hos pasienter på dialyse, er ikke fullt ut forstått (10). Mange av prosessene er sterkt knyttet til vitamin D (37), men for å begrense oppgaven er vitamin D utelukket fra søket. Det ble forsøkt å avgrense for kalsifisering av kar i søket, noe som resulterte i få artikler.

2.1 Søk etter litteratur

Ved å bruke synonymer til MeSH termen «Kidney Failure, Chronic» satte jeg opp et søk med alle termene for kronisk nyresvikt søkt i tittel, nøkkelord og abstrakt. Resultatene fra søket etter artikler omhandlende nyresykdom, satte jeg sammen med alle artikler fra søket med fokus på dialyse. Da var jeg relativt sikker på at jeg hadde funnet et omfattende utvalg av artikler om forskning på pasienter med nyresykdom.

Ved å legge til vitamin K i søkeprofilen, ble søket for stort. Jeg prøvde flere innfallsvinkler for å søke etter vitamin K. Alle metodene førte til at søkemotorene søkte etter «vitamin» og «K» hver for seg. Dette resulterte i at jeg også fikk mange artikler som omhandlet vitamin D, og søket ble uoverkommelig stort. Jeg fant derfor frem alle fagord for vitamin K, da både navn på forskjellige typer molekyl og navn på bestanddelen av molekylet. Jeg satte også opp UBIAD1 i søket. Alle disse termene søkte jeg også etter i tittel, nøkkelord og abstrakt. Deretter satte jeg sammen søket omhandlende nyresykdom og vitamin K, for å få frem de artiklene som overlappet begge temaer. Jeg begrenset søket til engelsk språk og til å omhandle mennesker, og kjørte søket i Medline og Embase. Søket er illustrert i tabell 4 og 5 i tabelloversikten. Resultatet ble 27 artikler fra Medline og 56 artikler fra Embase.

Etter å ha fjernet alle duplikater og triplikater satt jeg igjen med 52 artikler. Etter å ha lest gjennom abstraktene ble 16 artikler som handlet om blødning, leversvikt, antidot, menadione forgiftning, fedme, mm. silt bort.

For å begrense oppgaven og få et representativt innblikk i nyere forskning og metode, ble søket begrenset til artikler publisert fra 2015 frem til mai 2021. Deretter skilte jeg artiklene mellom forsøksbaserte og litteratur baserte artikler, og tok bort de litteratur baserte. Da satt jeg igjen med 11 artikler. Holden et al. (5) ble skilt ut da det var en publisert studieprotokoll uten resultater. Busch et al. (25), Lentz et al. (38) og Malgorzewicz et al. (39) har jeg ikke fått tilgang til i fulltekst, og ble derfor fjernet fra utvalget. Da satt jeg igjen med 7 artikler omhandlende vitamin K hos pasienter i hemodialyse. Artiklene som blir fokusert på i oppgaven, er illustrert i tabell 6.

2.2 Begrepsavklaringer

Vitamin K er et fettløselig vitamin, som er med i produksjon av koagulasjonsfaktorer. Det er en viktig faktor i dannelsen av flere GLA-proteiner.

MGP er et GLA-protein som karboxyleres ved hjelp av vitamin K.

Prosessen der kalsium akkumuleres i lamina intima og/eller media i karveggen, kalles kalsifisering av kar eller vaskulær kalsifikasjon.

Hemodialyse er når pasienter med nyresvikt kobles til en maskin som fungerer som en kunstig nyre.

Jf. oppgavens kapittel 1, der dette er beskrevet.

3 Resultater

Til bruk i diskusjonen har jeg tatt for meg de utvalgte artiklene og trukket ut de viktigste funnene fra dem. Dette for å kunne svare på problemstillingen. I gjennomgangen av artiklene har jeg utforsket hovedfunnene knyttet til formålet med studiet. I tillegg har jeg trukket ut noen bifunn som er relevante for problemstillingen.

Alle artiklene, utenom Mansour et al., er basert på populasjoner av pasienter i hemodialyse. Funnene er derfor relevante fordi de alle ser etter vitamin K's effekter, og de undersøker korrelasjonen mellom MGP og vitamin K i forskjellige settinger. Jeg observerte at artiklene omhandlet forskjellige bakgrunner for målingen av K vitamin og MGP. Diskusjonskapittelet legges opp slik at artiklene som ser på kalsifisering av kar kommer først. Deretter følger de artiklene som er mer generelle omkring inntak, opptak og kosthold.

Mansour et al. 2017 (10) ser på assosiasjoner mellom forandringer i vitamin K status og arteriell stivhet.

60 nyretransplantasjonspasienter med funksjonelle grefter, får 360mcg vitamin K₂, MK-7, 1 gang om dagen i 8 uker.

Pasienter med 3 måneder stabil graft ble inkludert i studien. Pasienter med trombose eller karido-varskulære hendelser siste måneden, kjent koagulopati, atriell flimmer, nåværende eller planlagt graviditet eller ammin, soya allergi, administrasjon av vitamin K-holdige tilskudd siste 6 måneder, aktiv warfarin behandling, kjente intestinale malabsorpsjoner og hypomotilitet ble ekskludert fra studien.

Baseline cfPWV, 24 timers blodtrykksmåling og sentral hemodynamikk (beregnet fra brachialt trykk), ble samlet ved studiestart.

Etter 8 uker kom pasienten tilbake for oppfølging av målinger, 2 dager etter at siste tilskudd ble tatt.

Terskelen for subklinisk vitamin K mangel settes til $dp\text{-}ucMGP > 500 \mu\text{mol/L}$. Ved baseline hadde 53.3% av subjektene i studien subklinisk vitamin K mangel.

Tilskudd ble assosiert med 14,2% nedgang i gjennomsnittlig cfPWV ved 8 uker ($p < 0,001$).

Denne forandringen ble forsterket av signifikant nedgang i brachial og sentral MAP: -2,3mmHg ($p = 0,014$), men ikke signifikant nedgang i argumentasjonsindeks ($p = 0,7$).

Gjennomsnittlig var dp-ucMGP redusert med 55,1% ($p < 0,001$) etter 8 uker med tilskudd av vitamin K. Det ble observert en nedgang i prevalens av subklinisk mangel på 40% ($p = 0,001$).

Etter å ha kontrollert for alder, durasjon av HD, transplantasjon og forandring i gjennomsnittlig 24 timer MAP, var arteriell stivhet alene assosiert med reduksjon i dp-ucMGP ($p = 0,014$). Videre ble det regulert for nedgangen i albumin og kreatinverdier $p = 0,026$.

Chen et al. 2017 (20) undersøkte assosiasjoner mellom koronararterie kalsifikasjon (CAC), inflammatoriske biomarkører, statiner og mortalitet hos pasienter med ende-stadium nyresykdom.

CT skann av koronararteriene ble utført på 240 voksne pasienter. CAC score ble beregnet fra bildene. Etersom CAC score > 100 AUs er assosiert med økt risiko for myokard infarkt, ble dette brukt som terskelverdi.

Blodprøven brukt i studien, ble samlet om morgenen etter en natt med faste. Verdier som er undersøkt: Plasma IL-6 og TNF, Pentraxin-3, høy-sensitivitet CRP, utbrakt parathyroidea hormon, serum lipider og lipoproteiner, mineraler og elektrolytter.

Vitamin K metabolisme ble målt in vitro, ved hjelp av humane aorta glatte muskelceller.

Fyllokinon og menadion ble tilført in vitro kulturen hver for seg. Kontroll-celler ble tatt ut for å kontrollere mengden vitamin K som allerede var i cellen før forsøket. Ved tilførsel av fyllokinon ble det ikke målt noen andre former for vitamin K. Ved tilførsel av menadion ble det målt en akkumulering av MK-4 i cellene. Ved å tilføre statin og menadion samtidig, ble det observert en signifikant nedgang i syntese av MK-4.

Studien fant signifikant korrelasjon mellom statinbruk og økning i CAC score, etter justering for alder, kjønn, BMI, diabetes og inflammasjon. Brukere av statin hadde en høyere absolutt forandring i CAC score, i løpet av oppfølgingsperioden. Men det ble ikke vist forskjell i mortalitet mellom brukere og ikke brukere.

Høyere CAC score var en signifikant predikter for mortalitet i utvalget, uavhengig av inflammasjon.

Aoun et al. 2017 (36) hadde som mål å se på fallet i dp-ucMGP i øst-middelhavs-kohort etter vitamin K₂ behandling, og å se på sammenhengen mellom dp-ucMGP og vitamin K score.

Alle pasientene ved dialysesenteret ble invitert med i studien. Pasienter på vitamin K antagonist, ble ekskludert.

50 pasienter som hadde gått på dialyse i mer enn 1 måned, ble med i studien. De fikk 360mcg MK-7 pr. dag i 4 uker.

98% hadde forhøyet dp-ucMGP ($>500\text{pM}$) ved baseline. Korrelasjon mellom VK score og baseline dp-ucMGP ble konstatert ($p=0,0002$). Alle pasienter med nylige frakturer hadde dp-ucMGP over 5000pM . Dette var det samme for de få pasientene som gikk på vitamin K antagonist 1 måned før baseline ble målt.

Mediannivået dp-ucMGP etter 4 ukers behandling, falt med 86%. 88% av pasientene hadde nivåer under 500pM etter behandling Det var ingen korrelasjon mellom fall i dp-ucMGP og baseline VK score.

Wyskida et al. 2016 (28) undersøkte nivået på funksjonell vitamin K mangel, og assosiasjon til inntak av vitamin K1 hos hemodialyse (HD) pasienter i Polen.

153 HD pasienter var med i studien. Pasienter som hadde vært under HD behandling mindre enn 6 måneder, pasienter innlagt på sykehus, pasienter på VKA og pasienter med tidligere historie med gastrointestinale forstyrrelser, ble ekskludert fra studien. Kontrollgruppen besto av 20 friske personer med normal nyrefunksjon, i representativ alder.

Alle pasientene fikk dialyse 3 ganger om uken. Blodprøver ble hentet før HD sesjon nr. 2 hver uke. De ble tatt etter nattfaste.

PIVKA-II og ucMGP normalverdier ble bestemt utfra blodprøver fra kontrollgruppen, med 95% CI.

Inntak av vitamin K1 i kosten, ble bestemt av spørreskjemaer.

Gjennomsnittlig plasma konsentrasjon av PIVKA-II var ikke signifikant forhøyet, sammenlignet med kontrollgruppen. Forhøyede verdier ble funnet hos 27,5%.

Gjennomsnittlig plasma konsentrasjon av ucMGP var signifikant forhøyet, sammenlignet med kontrollgruppen ($p<0,001$). Forhøyede verdier ble funnet hos 77,1%.

Gjennomsnittlig vitamin K1 inntak var 100mcg/d . Inntak relatert til inntak av protein, fiber og magnesium var respektivt ($p<0,001$). Daglig inntak av vitamin K1 var proporsjonalt med serum HDL ($p<0,05$).

Pasienter med forhøyede PIVKA-II verdier, ble koblet med lavere inntak av vitamin K1 (<40,2mcg/d). Pasienter med inntak over 98,1mcg/d, hadde lavere risiko for PIVKA-II økning.

Nivå av ucMGP hos pasienter med og uten funksjonell vitamin K-mangel var like. En relevant korrelasjon mellom ucMGP og PIVKA-II, ble ikke påvist. Plasma konsentrasjon ucMGP var signifikant høyere hos HD pasienter sammenlignet med kontrollgruppen.

Wyskida et al. 2015 (27) undersøkte inntak av vitamin K1 og MK-4, og relasjonen mellom inntaket og serum konsentrasjon av MK-4.

I studien er det 85 HD pasienter. Pasienter under HD behandling som hadde vært mindre enn 3 måneder, sykehusinnlagte, pasienter med antibiotika behandling siste 3 måneder og pasienter med gastrointestinale forstyrrelser, ble ekskludert fra studien. Kontrollgruppen besto av 22 tilsynelatende friske pasienter med normal nyrefunksjon.

HD pasienter hadde dialysebehandling 3 ganger i uken, 3-5 timer pr. behandling.

Blodprøver ble samlet månedlig før midt-uke behandlingen i fastende tilstand. I tillegg til standard målinger, ble serum MK-4 analysert.

Inntak av K1 og MK-4, kalsium, fosfat, natrium og kalium ble vurdert utfra spørreskjemaer, og støttet opp av diett-dagbøker. Gjennomsnittlig daglig inntak var sammenlignbare hos pasientene og kontrollgruppen, men det var under anbefalt inntak (Polen) i kontrollgrupper og 17% av HD gruppen. Daglig inntak MK-4 var 29% lavere i HD gruppen.

MK-4 inntak ble assosiert med både proteiner og fett i HD gruppen, og kun fett i kontrollgruppen. Daglig inntak av K1 og MK-4 korrelerte i kontrollgruppen ($p=0,005$), men ikke i HD gruppen ($p=0,5$).

Serum konsentrasjon var under grensen for kvantisering (LOQ), og ble funnet hos 41% av HD pasientene og 5% av kontrollgruppen. Undersøkelse av de målbare verdiene i HD gruppen, viste at 42% hadde lavere verdier av MK-4 enn i kontrollgruppen.

Inntak av K1 hos pasienter over og under LOQ var lik. Men inntaket av MK-4 i kosten var signifikant korrelerende med måling over og under LOQ. Inntaket var 28,5mcg/d.

Fusaro et al. 2017 (40) så på det generelle inntaket av vitamin K, og en rekke andre mineraler og vitaminer via kosten hos pasienter på hemodialyse. De ble sammenlignet med en kontrollgruppe av nyrefriske.

Til studien ble det samlet 12 måneder med data fra 91 pasienter på dialysebehandling, og fra 85 pasienter i alders-matchende kontroller med normal nyrefunksjon. Eksklusjonskriterier: forventet overlevelse under 6 måneder, malignitet, malabsorpsjon, nedsatt leverfunksjon, akutte infeksjøs sykdommer, psykiske tilstander og antibiotikabruk uken før diett-spørreskjema.

Inntak beregnet gjennom 7-dagers diett journal, ført av deltakerne.

Beregnet inntak hos pasienter og kontrollgruppen ble beregnet fra spørreskjema og intervju. Beregnet inntak sammenlignet med gjeldende standarder av anbefalt inntak, viser mangel hos hemodialyse pasientene ($p < 0.001$). Det ble observert mangel på vitamin K hos hemodialyse pasienter, sammenlignet med kontrollgruppen. Den var $p < 0,001$, regulert for BMI.

Wikstøm et al. 2020 (41) har sett på alternative forklaringer til mangelen på vitamin K hos pasienter med kronisk nyresykdom. Studien har 4 substudier:

- Vitamin K status og inntak
- Utvasking av vitamin K og dp-ucMGP under dialyse
- Kapasitet for absorpsjon av vitamin K i tynntarmen
- Effekten inntak har på dp-ucMGP

Pasienter over 18 som hadde hatt dialysebehandling i mer enn 3 måneder ble inkludert. Warfarin behandling, kjent malabsorpsjon og nylig inntak av vitamin K tilskudd var eksklusjonskriterier. Diabetes var eksklusjonskriterier i studie 3.

30 pasienter svarte på spørreskjema.

Blod ble analysert fra 16 pasienter, med blodprøver tatt før og etter dialyse. Dialysatet ble testet for dp-ucMGP. Dialysat ble testet for K₁-innhold hos 6 pasienter.

16 pasienter fikk tilskudd av vitamin K fra næringsdrikk. Resultatet analyserte de sammen med spørreskjemaer fra pasientene.

Med referanseverdi for dp-ucMGP på 750pmol/L (95%CI), hentet fra studie med friske pasienter, konstaterte studien vitamin K mangel hos alle deltakerne, med verdier fra 914 til 5635pmol/L.

Måling av serum dp-ucMGP, før og etter dialyse, konstaterer utvasking av dp-ucMGP ($p < 0.001$). Måling av dialysat konstaterer dp-ucMGP, men ikke vitamin K (fyllokinon).

Absorpsjonskapasitet målt med D-xylose viste ikke til en nedgang i absorpsjon som konsekvens av dialysebehandling, som teoretisert.

Inntak av energidrikk inneholdende 14mcg vitamin K i 14 dager, analysert sammen med data fra diett-spørreskjema, viste ikke signifikant nedgang i plasma dp-ucMGP. Kalkulert medialt inntak var 90mcg/d.

4 Diskusjon

I denne oppgaven har jeg ønsket å undersøke hva utvalgt litteratur kan tilføre av kunnskap om vitamin K og dets korrelasjon med MGP og kalsifisering av kar hos pasienter i hemodialyse. I min søken etter grunnlaget bak teoriene om vitamin K, sitter jeg igjen med inntrykket av at mye av teorien og kartleggingen av GLA-proteiner, var det enighet om allerede på begynnelsen av 2000-tallet med litt modifikasjoner frem mot omtrent 2010. Utfra litteraturen gjennomgått i utviklingen av oppgaven, ser det ut som tiden etter har handlet om å finne evidens for den teorien som ble lagt til grunn den gang. I denne litteraturstudien er det derfor valgt å undersøke nyere litteratur, og det er tatt utgangspunkt i artikler fra 2015 og senere.

Kardio-vaskulær sykdom er den ledende dødsårsaken blant pasienter med nyresykdom (5). Vaskulær kalsifikasjon har stor innvirkning på mortalitet (5, 37). Det virker som at nyresykdom og dialysebehandling forsterker effekten av VK og akselererer kalsifiseringen av karene (42). Forandring i elastisitet og compliance i karene får store konsekvenser for nyrenes funksjon. Behandling av vaskulær komorbiditet vil kunne gi bedre nyrefunksjon og overlevelse (7, 26). Det er en bred enighet blant flere av publikasjonene om at pasienter på dialyse har en subklinisk mangel på vitamin K (26, 28, 37, 43). Arbeidet har de siste årene derfor ligget i å undersøke hvorfor, hvilke konsekvenser det har for pasientenes helse, og hvordan å eventuelt behandle mangelen. Siden leveren har førsterett på vitamin K, ses ikke blødninger hos pasientene som direkte konsekvens av vitamin K mangel, utenom ved warfarin bruk (4), ettersom warfarin er en inhibitor av vitamin K reductase enzymet som resirkulerer vitamin K (3). I tillegg ses blødninger også ved vitamin K mangel hos nyfødte (13).

Den økende evidensen på at det i ekstrahepatisk vev finnes en subklinisk mangel på vitamin K i flere pasientgrupper, spesielt relatert til dialyse pasienter (34), kan få konsekvenser for rådene som gis med tanke på kosthold og diett for pasienter med nyresykdom (28). Det kan

også få konsekvenser for selve behandlingen. Medisiner som brukes i klinikk pr. dags dato må kanskje ut fra dette vike pga. uønskede effekter på vitamin K syklusen (20, 44).

Hvorfor pasientene har mangel på vitamin K er enda uklart. Enkelte presenterer kosthold, matlyst og diettrestriksjoner som hovedgrunn, spesielt knyttet til ønske om lavt kalium og fosfat i kosten ved nyresykdom (28, 45). Det er teoretisert at dialysebehandling og/eller selve nyresykdommen har en rolle i de lave nivåene av vitamin K (41). Wikstrøm et al. ønsker å utelukke at selve dialyseprosessen er grunnen til mangelen. De måler høye verdier av dp-ucMGP i blod før dialyse, og høyere verdier i dialysat etter dialyse, noe som kan tyde på at dp-ucMGP vaskes ut i dialysatet. Vitamin K er ikke til stede i dialysatet (41).

Studiene som analyserer nedgang i dp-ucMGP før og etter tilskudd-behandling, er alle basert på pasienter som har hatt dialysebehandling over lenger tid. Wikstrøm et al. sin konstatning av utvasking av dp-ucMGP i dialysatet skal derfor ikke ha noen innvirkning, med mindre baseline er målt lenge etter dialyse og resultat målt rett etter dialyse. Dette er ikke veldig godt beskrevet i artiklene.

Som tidligere diskutert, måles dp-ucMGP som et indirekte mål for tilgjengeligheten av vitamin K i kroppen. I forsøk har pasienter med nyresykdom med behov for dialysebehandling, høyere andel dp-ucMGP i blodet (5, 30). Flere av studiene undersøker status dp-ucMGP og andre ukarbonsylerte GLA-proteiner hos nyresvikt pasienter, ved å behandle med vitamin K tilskudd (10, 28, 36, 41). De kommer stort sett frem til samme konklusjon, at det kan påvises en mangel. Det har derimot vist seg vanskeligere å vise til en konkret endring i kroppens funksjoner, f.eks. kalsifiseringsprosessen, ved aktivering av inaktive Gla proteiner, på tross av tilsynelatende positive funn (46).

Wikstøm et al., Mansour et al., Aoun et al. og Wyskida et al. 2016 fant alle subklinisk vitamin K mangel hos henholdsvis 100%, 53,3%, 98%, og 77.1% hos HD pasienter, basert på dp-ucMGP verdier, og ucMGP hos Wyskida et al. 2016. Wikstrøm et al. bruker 750pmol/L som grense for mangel, Mansour et al. og Aoun et al. bruker 500pmol/L, Wyskida et al. 2016 bruker 9,2 mg/mL ucMGP som grense for vitamin K mangel. Det tyder på at mangelen er til stede, men dataene kan være vanskelige å trekke konklusjoner fra, selv når de sammenlignes med hverandre. Alle studiene bruker små populasjoner og går over relativt kort tid. Pasientene er satt på samme kosthold, og vil ha tilgang til lignende vitamin K-innhold i kosthold

ettersom studiene er lokale. Studien vil derfor ha varierende tall, med små grupper fra forskjellige land, på tross av at de studerer samme pasientgruppe.

Fusaro et al. fant mangel hos 49,5%, da basert på lavt inntak $<1\text{mcg/kg/dag}$. Her er det ikke målt markører, men mangel er beregnet ut fra HD pasienters inntak. Wyskida et al. 2015 viser til en ikke-målbare verdi MK-4 hos 41%, og mangel hos 42% av de med målbare verdier, og etterlyser derfor mer nøyaktige målemetoder (27, 40). I teoridelen har jeg beskrevet noen av de målemetodene som har kommet frem i litteraturen. En standardisert målemetode har vist seg å være utfordrende, da sirkulerende nivåer av vitamin K i plasma er veldig lave.

Mangelen på polaritet i molekylet og forstyrrelser fra lipider, er også viktige faktorer. Metoden som er mest anerkjent er HPLC (30).

I Wikstrøm et al. er det forsøkt å gi en lav dose med vitamin K tilskudd, 14mcg/dag i 2 uker. Analyse viser ikke signifikant reduksjon av dp-ucMGP. I Aoun et al. og Mansour et al. er det gitt en større dose vitamin K2 (360mcg/d MK-7). Mansour et al. kjørte eksperimentet i 8 uker, og viste signifikant nedgang i dp-ucMGP. Aoun et al. kjørte eksperimentet i 4 uker, og viste også en signifikant nedgang i dp-ucMGP. Det er ikke beskrevet sammensetningen av type molekyl i vitamin K tilskudd i Wikstrøm et al.. Forsøkene går over kort tid og med små populasjonsutvalg.

I Mansour et al. var 8 uker med tilskudd av vitamin K assosiert med signifikant forbedring i arteriell stivhet og MAP. De konstaterte nedgang i dp-ucMGP nivåer med positiv korrelasjon til arteriell stivhet, etter å ha regulert for andre påvirkninger. Pasienter med baseline vitamin K mangel hadde høyere fall i dp-ucMGP, og sterkest assosiasjon med redusert cfpWV (10). Mansour et al. har brukt den vidt publiserte ELISA assay metoden, en immunoassay metode for å måle dp-ucMGP. CfpWV er også en vidt brukt målemetode for arteriell stivhet. Resultatene kan gi indikasjon for at tilskudd med MK-7 kan redusere vaskulær kalsifikasjon og moderere risikoen for nyresviktpasienter.

Aoun et al. har vist til en sterk korrelasjon mellom baseline pd-ucMGP nivåer og CAC score. Det ble også påvist korrelasjon mellom MK-7 tilskudd og fall i dp-ucMGP verdier. CAC score er kun målt ved baseline, og det er derfor ikke beskrevet noen korrelasjon mellom fall i dp-ucMGP og fall i CAC score. Aoun et al. har selv påpekt at de har høyere tall enn i lignende studier med samme protokoll (36). Ettersom de har produsert overbevisende tall, er

det her en svakhet at de ikke har gjennomført en kontroll CAC score for å vurdere viktigheten av resultatene.

Chen et al. tar for seg CAC score, vitamin K og statin bruk. De viser til en statistisk korrelasjon mellom CAC score og mortalitet uavhengig av inflammasjon. De viser også at brukere av statin har en signifikant høyere økning i CAC score enn ikke brukere, men finner ingen forskjell i mortalitet mellom gruppene. Videre viser de ved in vitro eksperiment at statiner har en hemmende funksjon på syntese av MK-4 i humane glatte muskelceller (20). Ved å se på disse resultatene, kan det tyde på at brukere av statin har høyere økning i CAC score med bakgrunn i hemmingen av MK-4 syntese, og mangel på regulering av kalsifisering i glatte muskelceller. Andre publikasjoner støtter funnene (44).

Mansour et al. har også vist et signifikant fall i MAP og perifert diastolisk blodtrykk over 8 uker med vitamin K2 behandling. Hjerterytme og AIX forble lik (10). Ingen av de andre studiene har undersøkt disse verdiene. AIX er anerkjent som et mål for arteriell stivhet (32). Mansour et al. argumenterer for at det ikke stemmer ettersom cfPWV har signifikant nedgang, men ikke AIX. De forsterker funn ved å peke på tidligere studier som har funnet dissosiasjon mellom AIX og PWV (10).

Wikstrøm et al. ser også på mulige forstyrrelser av vitamin K opptak i tarmen. For å teste opptak ble det brukt en standard absorpsjonstest ved hjelp av suktermolekyl, D-xylose, uten å finne nedsatt funksjon hos pasientene (41). Wyskida et al. 2015 fant korrelasjon mellom MK-4 inntak og proteiner og fett i HD gruppen, og kun fett i kontrollgruppen, og knytter MK-4 opptaket direkte til redusert inntak av kjøtt hos dialysepasienter. Fusaro et al. finner korrelasjon mellom totalt kaloriinntak og vitamin K₁ inntak. Wyskida et al. 2016 ser korrelasjon mellom vitamin K₁ inntak og fett, proteiner og magnesium (27, 28, 40). Disse studiene, men også annen litteratur, viser en kobling mellom opptak av fett og proteiner, og opptaket av vitamin K (13). Wyskida et al. foreslår også at fosfatbinder forstyrrer opptak av fettløselige vitaminer, inkludert vitamin K, målt fosfor HD vs. kontroll $p < 0,001$ (27). Selv om vi kjenner mesteparten av teorien rundt opptak av vitamin K, kan det være mekanismer her som enda ikke er forstått. Det kan argumenteres for at en generell undersøkelse av tarmens evne til opptak, ikke reflekterer opptaket av fett-løselige vitaminer.

Både Wyskida et al. og Fusaro et al. peker på at innhold av vitamin K i kosten kan være vanskelig å bedømme (27, 40). Forskningen på innhold i matvarer er stort sett fra vest-

europiske land, og kan være vanskelige å oversette til en henholdsvis polsk diett og middelhavs-diett. Bruken av menadion i dyrefor er også forskjellig fra land til land, noe som vil endre mengden vitamin K i matvarene mellom landene (27, 28, 40). Det kan derfor fremheves at forskning på innhold av vitamin K i matvarer burde være vel så viktig som forsøk på pasienter. Da det ville gitt et konkret grunnlag til å sammenligne pasientgrupper fra forskjellige land, og gitt mer nøyaktige tall på faktisk inntak. Flere land har opprettet retningslinjer for vitamin K inntak basert på forskningen som foreligger, men litteraturen peker på at det konkrete innholdet av vitamin K i kosten kan være vanskelig å bedømme pga. manglende data (27, 28, 40).

Når resultatene som helhet gjennomgås, framkommer det noen interessante mulige slutninger. Wikstrøm et al. konkluderer med at selv om dp-ucMGP blir utskilt og måles i dialysatet, finner en ikke vitamin K i dialysatet. Dette tyder på at dialysen i seg selv ikke reduserer mengden K vitamin i pasienten. Mansour et al. 2017 viser at tilførsel av vitamin K reduserer brachialt og sentralt MAP og assosierer det med reduksjon av dp-ucMGP. Aoun et al. administrerer 360mcg MK-7 pr dag i 4 uker og har funnet et fall i dp_ucMGP på 86%, men her uten korrelasjon til VK score. Wyskida et al. 2016 fant ingen relevant korrelasjon mellom redusert ucMGP og PIVKA-II. Chen et al. viser at menadion tilført glatte muskel celler økte akumuleringen av MK-4, mens tilførsel av statin og mendadion sammen, reduserte MK-4 syntetisering. Samtidig rapporteres det om en signifikant korrelasjon mellom statin og økning i CAC score. Sammenstilt kan dette tolkes som at vitamin K har en funksjon i karboksylerings prosessen, men at kalsifiseringen styres av andre kilder.

Fusaro et al. 2017, Wyskida et al. 2016 og Wyskida et al. 2015 oppgir at det er satt opp en kontrollgruppe. De andre forsøkene, Wikstrøm et al. 2020, Mansour et al. 2017, Chen et al. 2017 og Aoun et al. 2017, er basert på målinger direkte mot pasientgruppen i behandlingsforløpet, uten at det gjøres sammenlikninger med kontrollgruppe. Videre er gruppene som undersøkes fra forskjellige land, og det oppgis ikke hvilke grunnleggende næringskilder relatert til K vitamin som er tilgjengelig i vanlig kosthold. Dermed kan variasjonene være større enn det som kommer fram i tallene i artiklene. Selve målingene gir et bilde av de enkelte små gruppenes reaksjoner over en forholdsvis kort tidshorisont (3 til 8 uker). Unntaket er Fusaro et al. som også har en liten gruppe, men som har samlet data over 12 måneder. Variasjonen i lengde på forsøkene, forskjellene i forskningsmetodikk og de små populasjonene, gjør at resultatene bør tolkes med forsiktighet.

4.1 Sterke og svake sider ved oppgaven

4.1.1 Sterke sider

Utvalget av artikler er sammensatt av forsøk som spenner over flere felt av forskningen omkring Vitamin K's funksjon, og de er alle knyttet til fellesnevneren som er pasienter i hemodialyse behandling. Dermed får oppgaven belyst forholdet til inntak av vitamin K gjennom ernæring, transport av vitamin K i organismen, og allerede kjente i tillegg til teoretiserte funksjoner. En litteraturstudie gir mulighet for å se på større og flere forskningsfelt enn om man selv skulle forsket. Studiene i denne oppgaven omfatter ca. 700 pasienter. Det er en styrke at man kan dra nytte av kunnskap fra flere forsøk. Det er også en sterk side ved oppgaven at man kan få belyst hva som er nyere kunnskap om temaet. Selv om utvalgt litteratur er fra små forsøk i flere land med ulikt kosthold, gir den likevel indikasjoner og øker kunnskapen om vitamin K sin effekt.

4.1.2 Svake sider

Det er gjort mye studier av Vitamin K i løpet av mange tiår. En oppgave av denne størrelsen vil ikke være stor nok til å inkludere og beskrive feltet fullstendig, og man må foreta et utvalg. I søket valgte jeg forsøksbaserte artikler fra nyere forskning, nærmere bestemt fra 2015 og senere. Litteraturbaserte artikler, samt artikler fra en videre tidsepoke, ville kunnet utdypet kunnskapen enda mer. Dette betyr at en svak side ved oppgaven er datamengden i utvalget ikke vil være stor nok for en slutning for hele temafeltet omkring korrelasjon mellom kalsifisering av kar og MGP, aktivisert ved vitamin K, selv om den kan gi nyttig informasjon fra nyere forskning. Siden en litteraturstudie er sekundærkunnskap, kan det også være en svak side ved oppgaven. Forsøkene er fra flere land med ulik kost, noe som man må ta høyde for når kunnskapen brukes i en annen setting.

4.2 Mulige implikasjoner

Det vil være mulig at fokus på denne problemstillingen øker interessen for nye studier om vitamin K, MGP og vaskulær kalsifisering. For klinikk vil det kunne bety mer systematisk forskning. På et mer pasientorientert plan ville man med informasjonen som kommer fram i oppgaven, kunne veilede pasienter til et kostregime som øker inntaket av matvarer som inneholder vitamin K.

Målingene som gjøres ved at mengden dp-ucMGP ses på som et mål på motstående mengde vitamin K, er i dag den mest utbredte metoden for måling av K vitamin. Det neste steget kan være høy sensitiv masse spectrometri, som kan identifisere katabolitter av vitamin K. Dette vil øke nøyaktigheten på målingene og gi bedre datagrunnlag.

Pasienter med nyresykdom har høyere mortalitet for kardio-vaskulær sykdom enn resten av befolkningen (37). Etter å ha gjennomgått en del litteratur med formål å forstå vitamin K og dets korrelasjon til MGP og kalsifisering av kar, virker det som vitamin K har en begrenset kapasitet til å regulere kalsifiseringsprosessen gjennom aktivering av GLA protein..

Funksjonen til MGP har vært diskutert her, men selv om MGP er viktig kan det også være sekundært til andre påvirkninger. Vermeer, som er en av de ledende drivkreftene bak MGPs rolle, har anerkjent at sammenlignet med proteinet Futein, er MGP en relativt svak regulator av vaskulær kalsifisering (47).

Jeg har fått tilgang til upublisert informasjon som kan gi en fremtidig pekepinn om hvor forskningen på vitamin K kan være på vei. Det er forskning som foreslår en annen biologisk aktivitet for vitamin K og vitamin K-lignende forbindelser. Ved å utvide rammen for forståelsen av litteraturen, og ved å tenke på kalsium-paradokset, at kalsium i bein avtar ettersom kalsifisering av kar øker (46), kan den kliniske erfaringen fra å behandle osteoporosepasienter med vitamin K gi en innsikt i de biologiske egenskapene til vitamin K-familien. I Japan behandles osteoporose sekundært med høy dose vitamin K (45mg/dag MK-4). En dose på 1mg/dag med vitamin K₁, er nok til å gamma-karboksylerer det vitamin K-avhengige proteinet osteocalcin hos tilsynelatende friske kvinner (48). Disse observasjonene peker mot hvordan 44mg/dag ekstra dose vitamin K, kan bidra til god skjelett-status hos japanske osteoporosepasienter. Vitamin K₁ og menakonin-formene blir alle katabolisert av samme enzym-system. Først en cytosolsk omega oksidasjon som genererer en hydroxyl-derivat på enden av side-kjeden til naftokonin-molekylet, deretter suksessive beta-oksidasjoner som repetitivt fjerner to karbon-atomer med en karboksylsyre-funksjon. Til slutt står det igjen et 5-karbon-karboksylsyre-vitamin K-metabolitt (figur 4). Laktonet er foreløpig ansett som et artefakt. Muligheten for at katabolitter av vitamin K har selvstendige biologiske funksjoner, har vært undersøkt (49). Aktiviteten er ikke relatert til gamma-karboksylering av proteiner ettersom katabolittene ikke er aktive kofaktorer for gamma-karboksylyase (50). I nyere tid har Soper et al. demonstrert at 5-karbon-katabolitten er relativt inaktivt i å regulere interleukin-6 utslipp in vitro, sammenlignet med den mer potente 7-karbon-katabolitten (51).

Dette igjen reiser spørsmål om katabolittene kan påvises i humane prøver etter vitamin K dosering. Observasjonen av katabolitter i urinprøver, hvor nivåene korresponderte med dosert vitamin K (52). Det var ikke mulig å måle nivåer i blod med teknologien brukt i disse studiene. Ved å bruke høy sensitiv masse spectrometri-utstyr, hadde bare ca. 5% av plasma prøver fra 100 kontroller lave nivåer av vitamin K katabolitter. I eksperiment gjort med en enkelt pasient, som tok 20mg vitamin K₁, ble 7-karbon-katabolitten påvist (figur 5). Utenom observasjonen om mulig initial cellebinding, samsvarer dataene med forståelsen av vitamin K katabolisme (53, 54). Det var derfor overraskende at i nylig gjennomført MK-4 dose-eksperiment, at katabolitt-produksjonen ikke lot seg påvise (figur 6). Når MK-4 gis i høye doser er alle 7-karbon-katabolittene assosiert med cellene i blodet, og finnes ikke i plasma (figur 6a). 5-karbon-katabolitten påvises i bein. En mulig forklaring av denne differansen mellom vitamin K₁ og MK-4 kan være proteinet UBIAD-1, beskrevet i teoridelen. Grunnen til at vitamin K₁ omdannes til MK-4 av UBIAD-1, hovedsakelig i tarmen, er uklar. Observasjonen av at høye doser MK-4 kan kataboliseres, er unike data som foreslår intestinal celleaktivitet og ikke metabolisme i leveren. 5-karbon data reflekterer mer lever-metabolisme, som kan bety at intestinale celler genererer 7-karbon-katabolitter. Disse dataene, sammen med temaet i denne oppgaven, kan peke på en mulig alternativ mekanisme enn gamma-karboksylering av vitamin K-avhengige proteiner i reguleringen av vaskulær kalsifisering (figur 7) (SJ Hodges, upublisert data).

5 Konklusjon

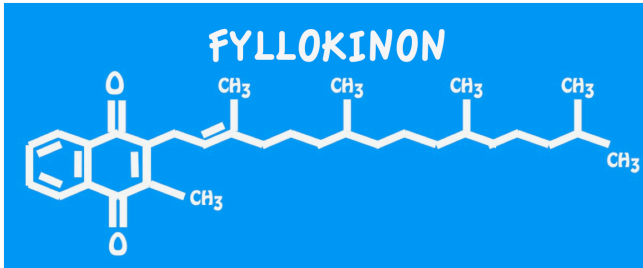
Det gjennomgående resultatet i mitt utvalg, angir en generell mangel på vitamin K i forsøksgruppene, basert på målinger av inaktivert MGP. Mangelen på vitamin K har lenge vært antatt å ha en direkte innvirkning på kalsifiseringen av blodkar, en antagelse som er grunnen for valgt problemstilling. Jeg har gjort et utvalg blant et større antall artikler, og sett på resultatene. Det synes å være konsensus i mitt materiale om korrelasjon mellom dp-ucMGP konsentrasjon i plasma og vitamin K inntak. Kausaliteten mellom manglende vitamin K og kalsifisering av kar, virker derimot ikke å være avklart. Det vises derimot at det er positive effekter av MK-7 på blodtrykk, noe som kan antyde en effekt på karstivhet.

I problemstillingen stiltes det spørsmål om hva utvalgt litteratur kan tilføre av kunnskap om vitamin K og dets korrelasjon med MGP og kalsifisering av kar hos pasienter i hemodialyse. Ut fra utvalgt materiale er svaret på problemstillingen at det ikke er en avgjort korrelasjon mellom vitamin K og kalsifisering av kar hos hemodialysepasienter, men at vitamin K har en

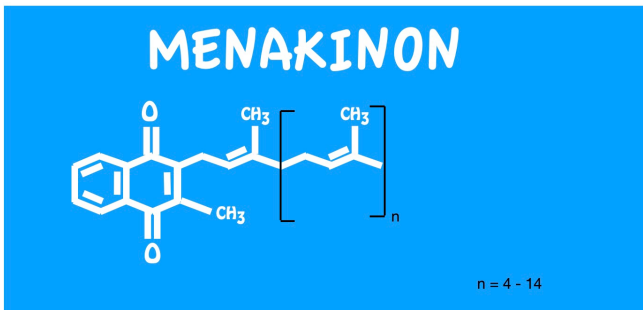
sekundærfunksjon i karboksyleringsprosessen av mGLA. De faktiske virkemekanismene omkring kalsifisering av kar er ikke klarlagt enda og bør forskes videre på. Økt fokus på vitamin K's funksjoner og inntak hos pasienter med hemodialyse kan være fordelaktig for pasienter i behandling.

Figur og tabell

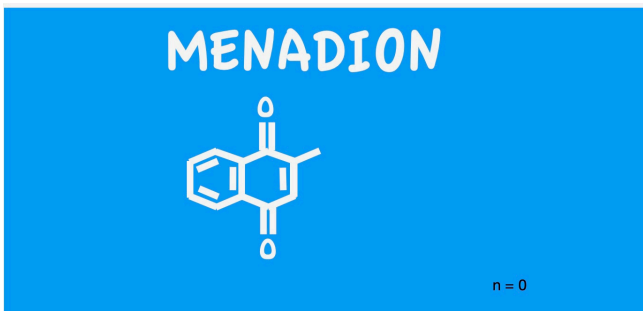
Figur 1 Vitamin K₁, fyllokinon



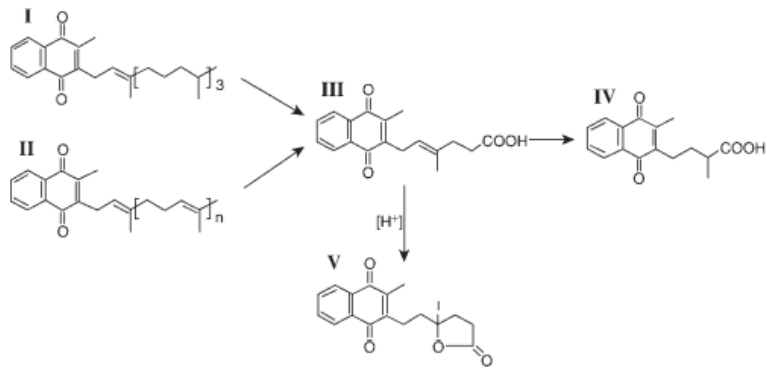
Figur 2 Vitamin K₂, menakinon



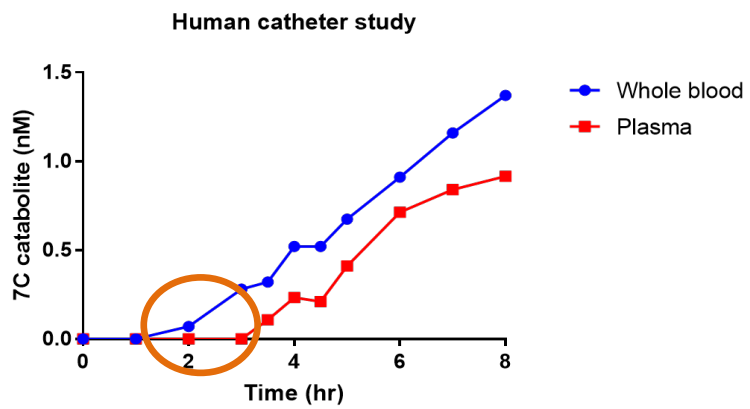
Figur 3 Vitamin K₃, menadion



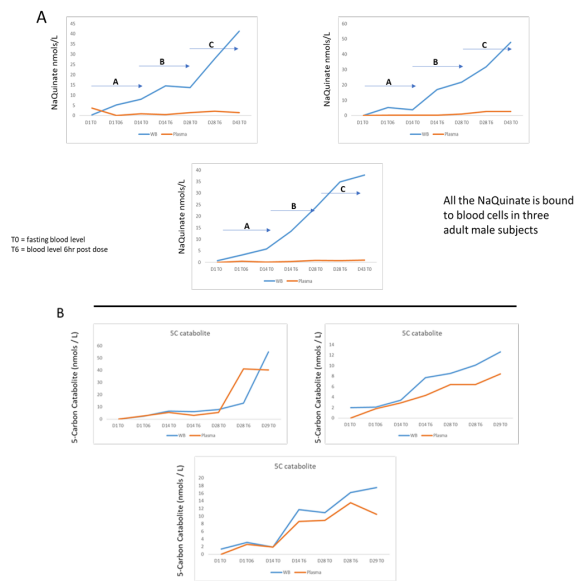
Figur 4 Katabolisering av vitamin K



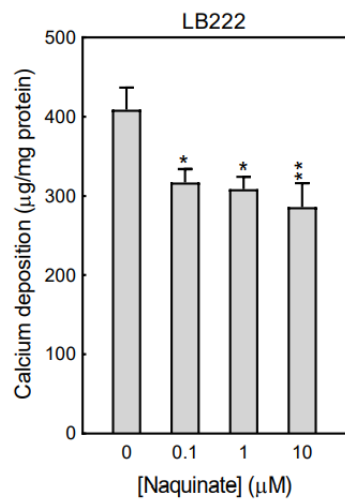
Figur 5 Målinger av 7-karbon-metabolitt i fullblod og plasma etter 20mg dose med vitamin K1. Den grønne sirkelen indikerer en mulig initiell binding til blodceller.



Figur 6 Produksjon av 5-karbon- og 7-karbon-katabolitt etter økende dosering av MK-4.



Figur 7 Inhibering av kalsium-nedslag i humane umbilikale vaskulære glatte muskelceller, av 7-karbon-katabolitt.



Tabell 1 Årsaker til Kronisk nyresvikt i Norge (6) p 401

NYRESYKDOM	MEKANISMER	EST ANDEL %
NEFROSKLEROSE	Vaskulær/hypertensjon	30%
DIABETES MELLITUS 1 OG 2	Mikrovaskulær/progressiv	15%
GLOMERULONEFRITT	Immunologisk	15%
POLYCYSTISK NYRESYKDOM	Arvelig autosomal dominant	10%
KRONISK INTERSTITIELL NEFRITT	Flere, infeksiøse, medikamentelt, ukjent	10%
ANDRE, SJELDNERE NYRES-SYKDOMMER	Malignitet, vaskulitter, amyloidose, fabry mfl.	20%

Tabell 2 Vitamin K innhold i utvalgte matvarer (6)

FOOD	MAJOR FORM OF VITAMIN K	CONCENTRATION (µG/100G)
COLLARDS	Phylloquinone	440
SPINACH	Phylloquinone	380
BROCCOLI	Phylloquinone	180
CABBAGE	Phylloquinone	145
ICEBERG LETTUCE	Phylloquinone	35
SOYBEAN OIL	Phylloquinone	193
CANOLA OIL	Phylloquinone	127
COTTONSEED OIL	Phylloquinone	60
OLIVE OIL	Phylloquinone	55
FAST FOOD FRENCH FRIES	Dihydrophylloquinone	59
FAST FOOD NACHOS	Dihydrophylloquinone	60

FROZEN, BREADED FISH STICKS	Dihydrophyloquinone	16
MARGARINE WITH HYDROGENATED OIL	Dihydrophyloquinone	102
NATTO	Menaquinone-7	998
HARD CHEESES	Menaquinone-9	51,1
SOFT CHEESES	Menaquinone-9	39,5

Tabell 3 Vitamin K-avhengige proteiner (14)

PROTEIN	FUNKSJON
FAKTORER II (PROTROMBIN), VII, IX, X	Prokoagulanter
PROTEINS C, S, Z	Antikoagulanter
OSTEOCALCIN	Regulator mineral depotsering
MATRIX GLA-PROTEIN	Inhibitor ektopisk calcifikasjon
GLA-RICH PROTEIN	Inhibitor ektopisk calcifikasjon, anti-inflammatorisk
PERIOSTIN	Inhibitor ektopisk calcifikasjon, vev regenerering
GROWTH ARREST-SPECIFIC PROTEIN 6	Celle proliferasjon
PROLINE-RICH Γ-CARBOXY GLUTAMYL PROTEINS 1 AND 2	Ikke godt kjent
Γ-GLUTAMYL CARBOXYLASE	γ -glutamyl carboxylation av Vitamin K-avhengige proteiner

Tabell 4 Oppsett av søk i Medline

NR	SØKEORD	ANTALL ARTIKLER
1	exp Kidney Failure, Chronic/	95417
2	End-Stage Kidney Disease.ti,kw,ab.	4006
3	Disease, End-Stage Kidney.ti,kw,ab.	18

4	End Stage Kidney Disease.ti,kw,ab.	4006
5	Kidney Disease, End-Stage.ti,kw,ab.	63
6	Chronic Kidney Failure.ti,kw,ab.	1470
7	End-Stage Renal Disease.ti,kw,ab.	33818
8	Disease, End-Stage Renal.ti,kw,ab.	139
9	End Stage Renal Disease.ti,kw,ab.	33818
10	Renal Disease, End-Stage.ti,kw,ab.	15
11	Renal Disease, End Stage.ti,kw,ab.	15
12	Renal Failure, End-Stage.ti,kw,ab.	40
13	End-Stage Renal Failure.ti,kw,ab.	6200
14	Renal Failure, End Stage.ti,kw,ab.	40
15	Renal Failure, Chronic.ti,kw,ab.	173
16	Chronic Renal Failure.ti,kw,ab.	23824
17	ESRD.ti,kw,ab.	16701
18	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	125111
19	Naphthoquinones.ti,ab,kw.	1304
20	Phytomenadione.ti,ab,kw.	50
21	phylloquinone.ti,ab,kw.	829
22	phytonadione.ti,ab,kw.	185
23	Menatetrenone.ti,kw,ab.	169
24	menaquinone.ti,ab,kw.	4023
25	Menadione.ti,kw,ab.	3086
26	Naphthoquinone.ti,ab,kw.	3464
27	UBIAD1.ti,kw,ab.	78
28	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	11786
29	haemodialysis.ti,kw,ab.	15337
30	peritoneal dialysis.ti,kw,ab.	26009
31	Dialyses, Peritoneal.ti,kw,ab.	2
32	Dialysis, Peritoneal.ti,kw,ab.	99
33	Peritoneal Dialyses.ti,kw,ab.	60
34	exp Peritoneal Dialysis/	26568
35	exp dialysis/	23755

36	hemodialysis.ti,kw,ab.	64414
37	18 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36	208291
38	28 and 37	39
39	limit 38 to (human and english language)	27

Tabell 5 Oppsett av søk i Embase

NR	SØKEORD	ANTALL ARTIKLER
1	exp Kidney Failure, Chronic/	116511
2	End-Stage Kidney Disease.ti,kw,ab.	6535
3	Disease, End-Stage Kidney.ti,kw,ab.	27
4	End Stage Kidney Disease.ti,kw,ab.	6535
5	Kidney Disease, End-Stage.ti,kw,ab.	117
6	Chronic Kidney Failure.ti,kw,ab.	2246
7	End-Stage Renal Disease.ti,kw,ab.	52620
8	Disease, End-Stage Renal.ti,kw,ab.	257
9	End Stage Renal Disease.ti,kw,ab.	52620
10	Renal Disease, End-Stage.ti,kw,ab.	31
11	Renal Disease, End Stage.ti,kw,ab.	31
12	Renal Failure, End-Stage.ti,kw,ab.	48
13	End-Stage Renal Failure.ti,kw,ab.	9125
14	Renal Failure, End Stage.ti,kw,ab.	48
15	Renal Failure, Chronic.ti,kw,ab.	352
16	Chronic Renal Failure.ti,kw,ab.	35378
17	ESRD.ti,kw,ab.	31273
18	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	189784
19	Naphthoquinones.ti,ab,kw.	1874
20	Phytomenadione.ti,ab,kw.	126
21	phylloquinone.ti,ab,kw.	1086
22	phytonadione.ti,ab,kw.	244
23	Menatetrenone.ti,kw,ab.	216
24	menaquinone.ti,ab,kw.	4384
25	Menadione.ti,kw,ab.	3721

26	Naphthoquinone.ti,ab,kw.	4790
27	UBIAD1.ti,kw,ab.	111
28	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	14624
29	haemodialysis.ti,kw,ab.	23301
30	peritoneal dialysis.ti,kw,ab.	37879
31	Dialyses, Peritoneal.ti,kw,ab.	4
32	Dialysis, Peritoneal.ti,kw,ab.	166
33	Peritoneal Dialyses.ti,kw,ab.	142
34	exp Peritoneal Dialysis/	47852
35	exp dialysis/	212756
36	hemodialysis.ti,kw,ab.	100856
37	18 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36	370697
38	28 and 37	72
39	limit 38 to (human and english language)	56

Tabell 6 Artikler fra søket

FORFATTER(E)	TITTEL	REF
WIKSTROM, S. ET AL	Causes of vitamin K deficiency in patients on haemodialysis	(41)
MANSOUR, A. G. ET AL	Vitamin K2 supplementation and arterial stiffness among renal transplant recipients-a single-arm, single-center clinical trial	(10)
FUSARO, M. ET AL	Low vitamin K1 intake in haemodialysis patients	(40)
CHEN, Z. ET AL	Does statins promote vascular calcification in chronic kidney disease?	(20)
AOUN, M. ET AL	High Dephosphorylated-Uncarboxylated MGP in Hemodialysis patients: risk factors and response to vitamin K2, A pre-post intervention clinical trial	(36)

WYSKIDA, K. ET AL | Functional deficiency of vitamin K in hemodialysis patients in Upper Silesia in Poland (28)

WYSKIDA, K. ET AL | Daily intake and serum concentration of menaquinone-4 (MK-4) in haemodialysis patients with chronic kidney disease (27)

Referanseliste

1. Dam H. The Antihæmorrhagic Vitamin of the Chick.: Occurrence And Chemical Nature. *Nature*. 1935;135(3417):652-3.
2. Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet*. 1995;345(8944):229-34.
3. Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A, Bolton-Smith C, Szulc P, Hodges S, et al. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *Eur J Nutr*. 2004;43(6):325-35.
4. Vermeer CV. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation - an overview. *Food Nutr Res*. 2012;56(1):5329-6.
5. Holden RM, Booth SL, Day AG, Clase CM, Zimmerman D, Moist L, et al. Inhibiting the progression of arterial calcification with vitamin K in HemoDialysis patients (iPACK-HD) trial: Rationale and study design for a randomized trial of vitamin K in patients with end stage kidney disease. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2015;2(1).
6. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. *Vanders human physiology: The mechanism of body function*, twelfth edition. New-York, USA: McGraw-Hill; 2011. 686 p.
7. Jenssen TG, Hartmann A. Akutt og kronisk nyresvikt. Lien M, editor. Drammen, Norway: Vett og Viten AS; 2017. 477 p.
8. Gøransson LG. Nyremedisin. Klinisk undersøkelse og utredning. Lien M, editor. Drammen, Norge: Vett og Viten AS; 2017. 477 p.
9. Hartmann A, Jenssen TG. Nyreerstattende behandling med dialyse eller transplantasjon. Lien M, editor. Drammen, Norge: Vett og Viten AS; 2017. 477 p.
10. Mansour AG, Hariri E, Daaboul Y, Korjian S, El Alam A, Protogerou AD, et al. Vitamin K2 supplementation and arterial stiffness among renal transplant recipients-a single-arm, single-center clinical trial. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(9):589-97.
11. Drevon CA, Henriksen HB, Sanderud M, Gundersen TE, Blomhoff R. Biologiske effekter av vitamin K og forekomst i norsk kosthold. *Tidsskriftet Norsk Legeforening*. 2004;124(12):1650-4.
12. Beulens JWJ, Booth SL, van den Heuvel EGHM, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C. The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *British Journal of Nutrition*. 2013;110(8):1357-68.
13. Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research. *Adv Nutr*. 2012;3(2):182-95.
14. Sato T, Inaba N, Yamashita T. MK-7 and Its Effects on Bone Quality and Strength. *Nutrients*. 2020;12(4):965.
15. Martin JS, Paul N. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost*. 2008;100(4):530-47.
16. Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary intakes. *Food Nutr Res*. 2012;56:10.3402/fnr.v56i0.5505.
17. Hirota Y, Tsugawa N, Nakagawa K, Suhara Y, Tanaka K, Uchino Y, et al. Menadione (vitamin K3) is a catabolic product of oral phylloquinone (vitamin K1) in the intestine and a circulating precursor of tissue menaquinone-4 (vitamin K2) in rats. *J Biol Chem*. 2013;288(46):33071-80.
18. Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, Yuge N, Watanabe M, Uchino Y, et al. Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. *Nature*. 2010;468(7320):117-21.

19. Hirota Y, Nakagawa K, Sawada N, Okuda N, Suhara Y, Uchino Y, et al. Functional characterization of the vitamin K2 biosynthetic enzyme UBIAD1. *Vitamins*. 2017;91(5.6):348-51.
20. Chen Z, Qureshi AR, Parini P, Hurt-Camejo E, Ripsweden J, Brismar TB, et al. Does statins promote vascular calcification in chronic kidney disease? *Eur J Clin Invest*. 2017;47(2):137-48.
21. Kaneki M, Hodges SJ, Hosoi T, Fujiwara S, Lyons A, Crean SJ, et al. Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition*. 2001;17(4):315-21.
22. Tabb MM, Sun A, Zhou C, Grün F, Errandi J, Romero K, et al. Vitamin K2 regulation of bone homeostasis is mediated by the steroid and xenobiotic receptor SXR. *J Biol Chem*. 2003;278(45):43919-27.
23. Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas PD. Circulating levels of vitamins K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res*. 1993;8(10):1241-5.
24. Emaus N, Nguyen ND, Almaas B, Berntsen GK, Center JR, Christensen M, et al. Serum level of under-carboxylated osteocalcin and bone mineral density in early menopausal Norwegian women. *Eur J Nutr*. 2013;52(1):49-55.
25. Busch M, Stein A, Lehmann G, Paul K, Stein G, Wolf G. Vitamin K¹ status in chronic kidney disease. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*. 2015;44(9):388-95.
26. Fusaro M, Noale M, Viola V, Galli F, Tripepi G, Vajente N, et al. Vitamin K, vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality: Vitamin K Italian (VIKI) dialysis study. *J Bone Miner Res*. 2012;27(11):2271-8.
27. Wyskida K, Zak-Golab A, Labuzek K, Suchy D, Ficek R, Pospiech K, et al. Daily intake and serum concentration of menaquinone-4 (MK-4) in haemodialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Biochem*. 2015;48(18):1246-51.
28. Wyskida K, Zak-Golab A, Wajda J, Klein D, Witkiewicz J, Ficek R, et al. Functional deficiency of vitamin K in hemodialysis patients in Upper Silesia in Poland. *International Urology & Nephrology*. 2016;48(5):765-71.
29. Willems BA, Vermeer C, Reutelingsperger CP, Schurgers LJ. The realm of vitamin K dependent proteins: shifting from coagulation toward calcification. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(8):1620-35.
30. Fusaro M, Gallieni M, Rizzo MA, Stucchi A, Delanaye P, Cavalier E, et al. Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(6):789-99.
31. Bahous SA, Stephan A, Blacher J, Safar ME. Aortic Stiffness, Living Donors, and Renal Transplantation. *Hypertension*. 2006;47(2):216-21.
32. Fried R. Chapter 2 - Measuring and Evaluating Function, Impairment, and Change with Intervention. In: Fried R, editor. *Erectile Dysfunction As a Cardiovascular Impairment*. Boston: Academic Press; 2014. p. 27-75.
33. Blaha MJ, Budoff MJ, Tota-Maharaj R, Dardari ZA, Wong ND, Kronmal RA, et al. Improving the CAC Score by Addition of Regional Measures of Calcium Distribution. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(12):1407-16.
34. Shea MK, Holden RM. Vitamin K status and vascular calcification: evidence from observational and clinical studies. *Adv Nutr (Bethesda)*. 2012;3(2):158-65.
35. Fusaro M, Crepaldi G, Maggi S, Galli F, D'Angelo A, Calò L, et al. Vitamin K, bone fractures, and vascular calcifications in chronic kidney disease: An important but poorly studied relationship. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(4):317-23.

36. Aoun M, Makki M, Azar H, Matta H, Chelala DN. High Dephosphorylated-Uncarboxylated MGP in Hemodialysis patients: risk factors and response to vitamin K2, A pre-post intervention clinical trial. *BMC Nephrol.* 2017;18(1).
37. Cozzolino M, Fusaro M, Ciceri P, Gasperoni L, Cianciolo G. The Role of Vitamin K in Vascular Calcification. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(6):437-44.
38. Lentz KA, Wikstrom S, Hansen D, Rasmussen LM, Jakobsen J, Hansen HP, et al. A Cross-over Trial of the Effects of Diet Rich in Vitamin K and Vitamin K Supplementation in Tablets in Patients with Vitamin K Deficiency in Hemodialysis. And the Effect of Boiling on the Content of Vitamin K in Broccoli. *Clin Nutr.* 2019;38 (Supplement 1):S228.
39. Malgorzewicz S, Kaczkan M, Puchalska-Reglin?ska E, Rutkowski P, Konieczna L, Baczek T, et al. Vitamin K1 Status in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clin Nutr.* 2019;38 (Supplement 1):S53.
40. Fusaro M, D'Alessandro C, Noale M, Tripepi G, Plebani M, Veronese N, et al. Low vitamin K1 intake in haemodialysis patients. *Clin Nutr.* 2017;36(2):601-7.
41. Wikstrom S, Lentz KA, Hansen D, Rasmussen LM, Jakobsen J, Hansen HP, et al. Causes of vitamin K deficiency in patients on haemodialysis. *Nutrients.* 2020;12(9):1-8.
42. Caluwe R, Vandecasteele S, Van Vlem B, Vermeer C, De Vriese AS. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2014;29(7):1385-90.
43. Holden RM, Morton AR, Garland JS, Pavlov A, Day AG, Booth SL. Vitamins K and D status in stages 3-5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4):590-7.
44. Fusaro M, Cozzolino M, Plebani M, Iervasi G, Ketteler M, Gallieni M, et al. Sevelamer Use, Vitamin K Levels, Vascular Calcifications, and Vertebral Fractures in Hemodialysis Patients: Results from the VIKI Study. *J Bone Miner Res.* 2021;36(3):500-9.
45. Caluwe R, Verbeke F, De Vriese AS. Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2020;35(1):23-33.
46. Theuwissen E, Smit E, Vermeer C. The role of vitamin K in soft-tissue calcification. *Adv Nutr.* 2012;3(2):166-73.
47. Ketteler M, Vermeer C, Wanner C, Westenfeld R, Jahnke-Dechent W, Floege J. Novel insights into uremic vascular calcification: role of matrix Gla protein and alpha-2-Heremans Schmid glycoprotein/fetuin. *Blood Purif.* 2002;20(5):473-6.
48. Binkley NC, Krueger DC, Engelke JA, Foley AL, Suttie JW. Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under-gamma-carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(6):1523-8.
49. Reddi K, Henderson B, Meghji S, Wilson M, Poole S, Hopper C, et al. Interleukin 6 production by lipopolysaccharide-stimulated human fibroblasts is potently inhibited by naphthoquinone (vitamin K) compounds. *Cytokine.* 1995;7(3):287-90.
50. Soper RJ. The synthesis and biological activities of natural quinone metabolites: University of Essex; 2004.
51. Soper RJ, Oguz C, Emery R, Pitsillides AA, Hodges SJ. Vitamin K catabolite inhibition of ovariectomy-induced bone loss: structure-activity relationship considerations. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(8):1658-66.
52. Harrington DJ, Soper R, Edwards C, Savidge GF, Hodges SJ, Shearer MJ. Determination of the urinary aglycone metabolites of vitamin K by HPLC with redox-mode electrochemical detection. *J Lipid Res.* 2005;46(5):1053-60.
53. Losito R, Owen CA, Jr., Flock EV. Metabolic studies of vitamin K1-14C and menadione-14C in the normal and hepatectomized rats. *Thromb Diath Haemorrh.* 1968;19(3):383-8.

54. Shearer MJ, McBurney A, Barkhan P. Studies on the absorption and metabolism of phylloquinone (vitamin K1) in man. *Vitam Horm.* 1974;32:513-42.

Vedlegg

- Grade skjema Wikstrøm et al.
- Grade skjema Fusaro et al.
- Grade skjema Aoun et al.
- Grade skjema Wyskida et al. 2016
- Grade skjema Wyskida et al. 2015

<p>Referanse: Wikstrom S, Lentz KA, Hansen D, Rasmussen LM, Jakobsen J, Hansen HP, et al. Causes of vitamin K deficiency in patients on haemodialysis. <i>Nutrients</i>. 2020;12(9):1-8.</p>		<p>Studiedesign: Kasus-kontroll</p>	
<p>Formål</p> <p>Undersøke mulige underliggende årsaker for lav vitamin K status hos pasienter på dialysebehandling. Og å undersøke om biomarkøren dp-ucMGP er påvirket hos pasientene.</p>		<p>Grade - kvalitet</p> <p>Diskusjon/kommentarer/sjekkliste C</p>	
<p>Materiale og metode</p>		<p>Resultater</p>	
<p>Populasjon</p> <p>-kasus (definisjon/valider?) Hemodialysepasienter ved dialysesenter i Herlev, Danmark. -kontroller («fri for sykdom») Referanseverdier hentet fra publisert litteratur. Inklusjonskritt: Over 18 år. Pasient ved senteret Dialysebehandling i mer enn 3 mnd</p>		<p>Hovedfunn</p> <p>Hvor stor er effekten? Dp-ucMGP vaskes ut i dialysat p<0.0001 Alle pasientene over referanseveri dp-ucMGP Median inntak vitamin K under anbefalt inntak. Ikke signifikant nedgang i dp-ucMGP ved inntak av energidrikk. CI Ikke relevant Bifunn Ikke beskrevet</p>	
<p>Konklusjon</p> <p>Alle pasientene hadde vitamin K mangel. Årsaken til mangelen er ikke at vitamin K filteres i dialysen eller nedsatt absorpsjon, men er trolig pga. lavt inntak av vitamin K i kosten. Dp-ucMGP blir vasket ut under dialyse, men påvirkningen av proteininntak er ikke relevant for klinikken.</p>		<p>Warfarinbehandling Kjent malabsorpsjon Nylig inntak vitamin K tilskudd Diabetes (absorpsjonsstudiet)</p>	
<p>Land</p> <p>Danmark</p>		<p>Hovedeksponering: Hemodialyse</p>	
<p>Ar data innsamling</p> <p>Ikke oppgitt</p>		<p>Viktige konfunderende faktorer Dårlige tall for innhold vitamin K i matvarer fra land til land. Absopsjon vitamin K Spørreskjema, selvrapportering</p>	
<p>Statistiske metoder</p> <p>Wilcoxon Rank-Sum Test</p>		<p>Sjekkliste: Er formålet klart formulert? Ja Er kasus-kontroll design egnet for formålet? Ja Er kasus rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidsperiode/grader av sykdom.) (seleksjonsbias)* Ja Diagnosen valider? (Classific. bias) (prev./nsl kasus?) Ja Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ikke kontrollert Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (classific. bias) Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* Usikkert, referanser brukt fra litteratur. Non-responder/s/nekter å delta – frafalls analyser? Forskjeller kasus/kontroll-gruppe?* Ikke rel Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer?* Ikke rel Er main exposure valider? (Classific. Bias?) Alle er dialysepasienter Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposure»? (deteksjonsbias?) Ikke rel Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Med tanke på estimering av inntak Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? (Classific bias) Ikke rel Var den som målte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? (Classific bias) Nei Tror du på resultatene? Resultatene er delvis i tråd med annen litteratur</p>	

Referanse: Fusaro M, D'Alessandro C, Noale M, Tripepi G, Piebari M, Veronese N, et al. Low vitamin K1 intake in haemodialysis patients. Clin Nutr. 2017;36(2):601-7.		Studiedesign: Kasus-kontroll	
Formål Evaluere inntaket av vitamin K ₁ i en kohort av pasienter som er under hemodialysebehandling.		Grade - kvalitet	
Materiale og metode		Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Populasjon - kasus (definisjon/validert?) 91 Hemodialysepasienter ved flere senter -kontroller («fri for sykdom») 85 Sykehusansatte, sykepleiere og pasient-partnere justert for alder, kjønn og rase. Inklusjonskriterium Over 18 år HD behandling i mer enn 12mnd Eksklusjonskriterium Forventet overlevelse < 6mnd Historie med eller nåværende malignitet. Gastrointestinale sykdommer med malabsorpsjon Lever insuffisiens Akutte infeksjøs sykdommer Psykkiatriske sykdommer Antibiotika bruk i uken før diett-spørreskjema.		Hovedfunn Hvor stor er effekten? (adjusted odds ratio) Lavere inntak av vitamin K; blant HD pasientene. p<0,0001 Lavere inntak enn anbefalt vanligere hos HD pas. enn hos kontroller. CI Bifunn Lavere totalt energinntak blant HD pasientene. Lavere inntak av vitaminer og mineraler blant HD pasientene. Ingen korrelasjon mellom inntak og markører for vitamin K status. Vit A og jern prediktorer for vitamin K mangel.	
Konklusjon Sammenlignet med anbefalt inntak presentert i litteraturen var prevalensen av manglende inntak høy (70-90%), som kan bidra til økt risiko for frakturer og vaskulær kalsifisering.		Sjekkliste: Er formålet klart formulert? Ja Er kasus-kontroll design egnet for formålet? Ja Er kasus rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidsperiode/grader av sykdom) (seleksjonsbias)* Ja Diagnosen validert? (Classific. bias) (prev./insl kasus?) HD pasienter Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ja, sammenlignbar på alder, kjønn og rase. Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (classific. bias) Fri fort behovet for dialyse Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper? * Ja Non-responders/nekter å delta – trafallos analyser? Forskjeller kasus/kontroll-gruppe? * Ikke beskrevet Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? * Ikke beskrevet Er main exposure validert? (Classific. Bias?) Ja Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposure»? (deteleksjonsbias?) Ja Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? (Classific bias) Ikke relevant Var den som målte eksponering/samlet inn data blindt mht hvem som var kasus/kontroll? (Classific. bias) Nei Tror du på resultatene?	
Italia Land			
Ar data innsamling 2013-2014			
Viktige konfunderende faktorer Beregnet inntak middelhavsdiett Selvrapportert inntak			

Referanse: Aoun M, Makki M, Azar H, Matta H, Chelala DN. High Dehydroxylated-Uncarboxylated MgP in Hemodialysis patients: risk factors and response to vitamin K2. A pre-post intervention clinical trial. BMC Nephrol. 2017;18(1).		Studiedesign: Ikke kontrollert før-etter studie
Formål Vurdere faller i dp-ucMGP i en Øst-Middelhavs-kohort etter vitamin K ₂ behandling, og korrelasjonen mellom baseline dp-ucMGP og vaskulær kalsifikasjons score.		Grade - kvalitet B
Materiale og metode Populasjon 50 pasienter ved dialysecenter over 18 år, kroniske HD pasienter under behandling i mer enn 1mnd.		Diskusjon/Kommentarer/sjekkliste
Konklusjon Vitamin K må hjelpe, definert av høye verdier dp-ucMGP, er utfalt blant HD pasienter fra øst-middelhavs regionen, og korrelerer signifikant med vaskulær kalsifikasjon.		Sjekkliste: Er formålet klart formulert? Ja Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? (seleksjons bias)* Egne pasienter Var inklusjonskriteriene klart definert? * Ja Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? * Alle var dialysetrengende Var responderaten høy nok? * Erfallsanal.? Ikke beskrevet
Land Libanon		Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/valdere endepunktene? (Classic. Bias) Ja
Ar data innsamling Ikke beskrevet		Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet? * Ikke relevant
Diabetes Andre komorbiditeter		Er prognostiske/konfunderende faktorer beskrevet/tratt hensyn til i design/anal? Ekskludert for sykdommer
Diatt Opptak		Var registreringen prospektiv? Ja Var oppfølgningen lang nok! Lang nok for å måle endring i dp-ucMGP Var oppfølgningen tilstrekkelig for å nå endepunktene? (attrition/follow-up bias) Ja
Statistiske metoder Beskrivende statistikk presenterer med Median og Interkvartil range Fisher's exact test - assosiasjon mellom dp-ucMGP nivåer Mann-Whitney U test – Assosiasjon med kontinuertlige variabler Multivariat regressjonsanalyse for å justere for potensielle kofunderende faktorer Logistisk regressjonsanalyse brukt for å vurdere assosiasjon mellom grupper med høyt og lavere fall i dp-ucMGP Korrelasjon mellom to kontinuertlige variabler med scatterplot og Spearman's rank corr coef		Stoler du på resultatene? Ja Kan resultatene overføres til praksis? Kan tyde på at pasientene har nytte av tilskudd. Annen litteratur som støtter resultatene? Ja

Referanse: Wyskida K, Zak-Golab A, Wajda J, Klein D, Witkowicz J, Fiolek R, et al. Functional deficiency of vitamin K in hemodialysis patients in Upper Silesia in Poland. International Urology & Nephrology. 2016;48(5):765-71.		Studiedesign: Kasus-kontroll	
Formål		Grade - kvalitet	
A determinere nivået for funksjonell vitamin K mangel og dets relasjon til vitamin K ₁ inntak blant HD pasienter.		Diskusjon/kommentarer/sjekkliste	
Populasjon - kasus (definisjon/validert?) 153 stabile prevalente HD pasienter (93 menn, 60 kvinner). - kontroll («fri for sykdom») 20 tilsynelatende friske personer med normal nyrefunksjon.		Hovedfunn Hvor stor er effekten? (adjustert odds ratio) PIVKA-II og ucMGP forhøyet i 27,5 og 77,1% av HD pasientene, sammenlignet med referanseverdier.	
Konklusjon Funksjonell vitamin K mangel er forklart ved lavt vitamin K ₁ inntak i mindre enn halvparten av HD pasientene.		CI 95%	
Land		Bifunn Inntak vitamin K ₁ under 40,2mcg/dag assosiert med forhøyede PIVKA-II nivåer. Ikke korrelasjon mellom plasma uc-MGP og inntak, eller PIVKA-II og ucMGP.	
Polen		Inntak av vitamin K ₁ strekt korrelert med inntaket av proteiner og magnesium. Dailig inntak vitamin K ₁ proporsjonalt med serum HDL nivåer.	
Ar data innsamling		Inntak vitamin K ₁ over 98.1mcg/dag lavere risiko for økt PIVKA-II nivå. Uc-MGP er ikke en surrogat-måker for funksjonell vitamin K mangel.	
Materiale og metode		Sjekkliste: Er formålet klart formulert? Ja Er kasus-kontroll design egnet for formålet? Ja Er kasus rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidsperiode/grader av sykdom) (seleksjonsbias)* Rekruttert fra dialysecentre Diagnosen validert? (Classific. bias) (prev./insl kasus?) Dialyserengende Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ikke utdypet Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (classific. bias) Ja Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* Sammenlignbare mtp. alder. Non-responder/nekter å delta – fratalls analyser? Forskjeller kasus/kontroll-grupper?* Ikke beskrevet Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? * Kontroller er nyrefriske	
Hovedeksponering: Hemodialyse		Er main exposure validert? (Classific. Bias?) Ja Er gruppene «behandlet» likt – kan påvirke «exposure»? (deteleksjonsbias?) Nei. Kontroller får ikke HD behandling.	
Viktige konfunderende faktorer Ikke standardisert metodikk		Har forfatterne tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/analyse? Ja Er eksponering for fare, skade, tiltak målt og gradert likt i begge gruppene? (Classific bias) Ikke utdypet	
Testkit Liten kontrollgruppe		Var den som måtte eksponering/samlet inn data blinda mht hvem som var kasus/kontroll? (Classific bias) Nei Tror du på resultatene? Js	
Diett		Kan resultatene overføres til praksis? Kan peke mot bedre diett-anbefalinger til pasienter under HD behandling. Støtter litteraturen resultatene? Ja	
Statistiske metoder Analyse utført med Statistica 10.0 PL Stat Soft Corporation Software. Kvantitative variabler sjekket med			

Referanse: Wysockida K, Zak-Golab A, Labuzak K, Suchy D, Ficek R, Pospiech K, et al. Daily intake and serum concentration of menaquinone-4 (MK-4) in haemodialysis patients with chronic kidney disease. Clin Biochem. 2015;48(18):1246-51.			Studiedesign: Kasus-kontroll
Formål			Grade - kvalitet B
Materiale og metode			Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Vurdere daglig inntak av vitamin K ₁ og MK-4 og relasjonen til serum konsentrasjon MK-4, hos HD pasienter.	Populasjon -kasus (definisjon/validert?) 85 stabile HD pasienter med kronisk nyresykdom. -kontroller («fri for sykdom») 22 tilsvarende friske kontroller, med normal nyrefunksjon.	Hovedfunn Hvor stor er effekten? (adjusted odds ratio) Lavere serumkonsentrasjon MK-4 (42% lavere enn kontroller) blant HD pasienter skyldes mest trolig lavere inntak av MK-4 (29% lavere enn kontroller). CI 95%	Sjekkliste: Er formålet klart formulert? Ja Er kasus-kontroll design egnet for formålet? Ja Er kasus rekruttert på en «god» måte? (Alle i en tidsperiode/grader av sykdom) (seleksjonsbias)* Rekruttert fra dialyseenheter i Polen Diangosen validert? (Classific. bias) (prev./nal kasus?) Dialysetrengende pasienter Er kontrollene rekrutterte på en «god» måte? Ja. Kan det utelukkes at kontrollgr. fri for aktuelle sykdom? (classific. bias) Ja Var kasus-kontrollgruppene hentet fra sammenlignbare befolkningsgrupper?* Ikke diskutert Non-responders/rekter å delta – fratalls analyser? Forskjeller kasus/kontroll-gruppe?* Ikke beskrevet Er gruppene sammenlignbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? * Ikke utdypet
Konklusjon Nedsett serum MK-4 konsentrasjon blant HD pasienter er forårsaket av lavere inntak av MK-4 i dietten, hovedsakelig grunnnet lavere inntak av kjøtt, og antakelig ved redusert omdannning av vitamin K ₂ .	Inklusjonskriterier Dialyse ved en av sentrene i mer enn 3mnd. Eksklusjonskriterier Dialyse i mindre enn 3mnd Innlagt på sykehus Antibiotikabehandling siste 3mnd Gastrointestinale forstyrrelser	Bifunn Daglig inntak av MK-4 var assosiert med inntak av fett og proteiner. Blant HD pasienter var serumverdier oftere under LOQ. Korrelasjon mellom serumkonsentrasjon og inntak svakere hos HD pasienter enn hos kontroller. Lik, men under anbefalt, inntak av vitamin K ₁ hos HD og kontroller. Daglig inntak av energy mm lavere hos HD, spesielt kalsium.	
Land	Antibiotikabehandling siste 3mnd Gastrointestinale forstyrrelser		
Polen	Hovedeksponering: Hemodialyse		
Ar data innsamling	Viktige konfunderende faktorer Diett dagbok, selvrapportert Liten kontrollgruppe. Opptak Målemetoder		
Statistiske metoder Statistisk analyse med STATISTICA 10.0 PL Stat Soft Corporation software.			Hva diskuterer forfatterne som: • Styrke – Få studier med målinger av MK-

