

Biologiske effekter av vitamin K og forekomst i norsk kosthold

Sammendrag

Bakgrunn. Vitamin K har mange biologiske effekter. Kostens innhold er viktig siden biotilgjengeligheten av vitaminene fra colon synes meget begrenset.

Materiale og metode. Litteraturen ble funnet via PubMed. Data fra NORKOST II var grunnlag for matvareberegningene.

Resultater. Beregnet innhold av vitamin K tyder på at inntaket er under halvparten av nyere anbefalinger. Vitamin K absorberes og transporteres via lipoproteiner. Det er små lagre og kort halveringstid for vitamin K, som fungerer som en kofaktor ved karboksyleringsreaksjoner. Menakionin kan også være ligand for en transkripsjonsfaktor. Vitamin K påvirker koagulasjon, beindanning, nevrodegenerasjon og åreforkalkning. Antikoagulasjonsbehandling med warfarin bidrar til å hemme vitamin K-avhengige reaksjoner, og kan ha uheldige effekter på f.eks. beindanning.

Fortolkning. Høy forekomst av osteoporose i Norge kan muligens knyttes til lavt inntak av vitamin K. Det er antakelig gunstig å øke inntaket og bruke andre alternativer enn vitamin K-antagonister til antikoagulasjonsbehandling. Nye metoder tillater måling av plasma-vitamin K ved f.eks. malabsorpsjon, utilstrekkelig kosthold og osteoporose.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Christian A. Drevon
c.a.drevon@basalmed.uio.no

Hege Berg Henriksen
Marianne Sanderud
Thomas E. Gundersen
Rune Blomhoff

Avdeling for ernæringsvitenskap
Institutt for medisinske basalfag
Universitetet i Oslo
Postboks 1046 Blindern
0316 Oslo

Foruten å være en viktig faktor for blodets koagulering viser det seg at vitamin K også har en rekke andre interessante funksjoner spesielt relatert til beinvev, nervevev og blodårer. Vitaminets biologiske aktivitet synes å være knyttet til karboksylering av en rekke proteiner.

Struktur

Vitamin K er navnet på en stor gruppe kjemiske stoffer som alle inneholder en menadionring, men med forskjellige sidekjerder i 3. posisjon (e-fig 1). Fyllokinon (K_1) inneholder en 20-karbonfylgruppe. Denne formen dannes i planter, spesielt bladgrønne, og finnes naturlig bare i transkonfigurasjon. Fyllokinoner er vannløselige, gul og flytende olje ved romtemperatur, følsom for lys, alkaliske og reduserende betingelser, men relativt luft- og varmestabil.

I grampositive bakterier bindes en polyisoprenyl-sidekjede med 4–13 isoprenylgrupper til molekylet, og denne formen kalles menakionin (MK eller vitamin K_2). De umettede isoprenylsidekjedene varierer i lengde, og disse menakioninene benevnes MK-n. De naturlige forekommende menakioninformerne finnes kun i transkonfigurasjon. Ved $n = 0$ får vi menadion, som ofte benevnes vitamin K_3 . Menadion er syntetisk og har ingen effekt på karboksylering (1), men kan alkyleres til menakionin i animalsk vev (2) og dermed bli biologisk aktiv.

Kilder

Fyllokinon fra kosten utgjør den viktigste kilden til vitamin K hos mennesker (tab 1, tab 2), og menakioniner fra tarmbakterier er mindre viktige enn tidligere antatt (3), selv om dette er noe omdiskutert (4). Fyllokinon finnes i bladgrønnsaker, margarin og planteoljer, melkeprodukter, frukt, kjøtt og fisk (5). Fermenterte matvarer som ost og natto (gjærede soyabønner) inneholder også menakioniner. Det hevdes at man ikke bør spise surkål når man er på warfarinbehandling, men det er faktisk høyere innhold av vitamin K i andre typer grønnsaker enn surkål.

Det synes som om fyllokinon fra kostholdet er en kilde til MK-4 i brystmelk (6). De andre menakioninene syntetiseres kun i tarmen av noen få grupper anaerobe bakterier som *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Arachnia* og *E coli* (7).

Inntak i norsk kosthold

Tallene fra den landsrepresentative kostholdsundersøkelsen NORKOST II (1997)

viser gjennomsnittlig inntak av forskjellige matvarer hos 2 672 voksne menn og kvinner i alderen 16–79 år (8). Disse inntakstallene er sammenholdt så nøyaktig som mulig med fyllokinoninnholdet som er oppgitt for forskjellige matvarer i svenske (9) og amerikanske (10) undersøkelser. Resultatene viser at både kvinner og menn har et betydelig lavere inntak av vitamin K enn anbefalt. Daglig inntak utgjør 40–45 % av det anbefalte inntaket i de nyeste amerikanske anbefalinger (90–120 $\mu\text{g}/\text{d}$) (11). De nordiske anbefalingene angir 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvekt/d (12). Våre beregninger er beheftet med betydelig usikkerhet, kanskje særlig pga. begrensede analyser av matvarer, og i enkelte artikler er det kun angitt mengden av fyllokinon. Dette kan føre til for lave anslag av menakionin, fordi det finnes betydelige mengder av dette derivatet i fermenterte matvarer. Selv om menakionin ikke er tatt med ved analyse av mange matvarer, er det sannsynlig at inntaket av vitamin K er betydelig lavere enn optimalt.

Absorpsjon og transport

Absorpsjonen av vitamin K er avhengig av galle- og pancreasfunksjonen sammen med mengde fett i kosten. 40–70 % av vitamin K blir absorbert fra tynntarm, svært lite fra colon. Absorpsjon fra tarmen foregår sannsynligvis bare via kylomikroner fra enterocytter (13, 14) (tab 3). Det meste av vitamin K går via kylomikronrestpartikler til leveren (15). Opptaket viser stor variasjon og avhenger av vitaminets struktur og om vitaminet er løst i en fettfase. Fyllokinon i brokkoli absorberes

Hovedbudskap

- Vitamin K er fettløselig og inneholder en menadionring med ulike sidekjerder syntetisert i planter (K_1) eller bakterier (K_2)
- Vitamin K har rask halveringstid og mange biologiske effekter knyttet til karboksylering av proteiner og som ligand til transkripsjonsfaktorer
- Dagens inntak av vitamin K er tilstrekkelig for normal koagulasjonsaktivitet i blodet, men lavere enn det som er optimalt for f.eks. beinvevet
- Bladgrønnsaker og matoljer inneholder mye vitamin K_1 . Enkelte gjærede matvarer inneholder mye K_2

Tabell 1 Vitamin K-kilder i ulike matvarer (5)

Kilder	Fyllokinon (K ₁) (µg/100 g)	Menakinon, langkjedede (K ₂) (µg/100 g)
Bladgrønnsaker	100–700	
Margarin og planteoljer	50–200	
Melkeprodukter	0,5–15	0,2–50 (ikke ost)
Ost	0,5–10	40–90
Frukt	0,1–3	
Kjøtt	0,5–5	1–30
Fisk	0,1–1	0,2–4
Natto (fermentert soya)	20–40	900–1 200

betydelig bedre om det er løst i olje enn rett fra brokkoli (16).

Lagring

Mengden vitamin K lagret i kroppen er forbausende liten sammenliknet med de øvrige fettløselige vitaminer. Totalt kroppslager er beregnet til 1–10 µg/kg eller ca. 100 µg, hvilket tilsvarende omtrent en dagsdose (17, 18).

Menakinonnivået i human lever er høyere (90 %, mest MK-7–10) enn for fyllokinon (10 %), mens det i plasma er fyllokinoner og MK-7 som dominerer (3). Fyllokinon og MK-6–8 er også funnet i beinvev (19). Menakinon utgjør omtrent 85 % av total mengde vitamin K i tarmen (med tarminnhold), der MK-9–11 dominerer (4).

Omsetning

Vitamin K og dens metabolitter kan skilles ut fra kroppen ukonjugert i galle, de kan konjugeres til vannløselige metabolitter som så skilles ut i tarmen og noe skiller ut som vannløselige metabolitter i urinen.

Omsetningshastigheten av fyllokinon i kroppen er svært rask, med en beregnet halveringstid på 1–1,5 døgn (17). Omsetningen av langkjedede menakinoner i leveren er langsommere enn for fyllokinon. Ved herding av oljer herdes samtidig også vitamin K. Den hydrogenerte formen av vitamin K (2,3, dihydrofyllokinon) er biotilgjengelig og kan påvises i plasma etter inntak i kosten (20), men den biologiske effekten av dihydrovitamin K synes å være

mye mindre enn aktiviteten av vitamin K (21).

Virkningsmekanisme

Både fyllokinon og menakinon kan inngå i vitamin K-syklusen og bidra til karboksylering av proteiner. Vitamin K kan reduseres ved kinonreduktase til hydrokinon, og sammen med en karboksylase bidra til å karboksylere proteiner (fra glutaminsyre til γ -karboksyglutaminsyre eller glu til gla) (e-fig 2). Karboksylerte proteiner kan binde seg til membraner via en kalsiumavhengig reaksjon med seringruppen i fosfatidylserin (22). Vitamin K-epoksidet kan ved hjelp av en epoksidreduktase gjendanne kinonene, og syklusen er komplett. I tillegg til at vitamin K er en kofaktor ved karboksyleringsreaksjoner er det nylig vist at menakinon er ligand for steroidxenobiotisk reseptor (SXR), og kan dermed indusere syntesen av mRNA for osteoblastmarkører som alkalisk fosfatase, osteoprotegerin, osteopontin og matriks gla-protein (23).

Fysiologiske effekter

Koagulasjon

Vitamin K er nødvendig for produksjon av protrombin og en rekke andre proteiner som koagulasjonsfaktorer (II, VII, IX, X), og proteinene C, S og Z. Dette representerer den klassiske effekten av vitamin K, og da-

Tabell 2 Inntaket av vitamin K (µg/100 g) fra ulike matvarer (g/dag) basert på data fra NORKOST II (8) og verdier for vitamin K fra Livsmedelsverket (9)¹ og Booth & Suttie (10)²

Matvaregruppe	Matvare	Kvinner			Menn	
		Vitamin K-innhold (µg/100 g)	Matvare (g/dag)	Vitamin K (µg/dag)	Matvare (g/dag)	Vitamin K (µg/dag)
Grønnsaker	Blomkål/brokkoli/rosenkål ¹	145	0,6	0,87	0,4	0,58
	Løk/purre ^{1, 2}	23	0,1	0,02	0,1	0,02
	Kinakål/issalat/hodesalat ¹	80	4,7	3,76	3	2,40
	Agurk/squash ²	3	7	0,21	4,5	0,14
	Tomat ¹	4	7	0,28	4,5	0,18
	Paprika ¹	7	4,7	0,33	3	0,21
	Erter/bønner ¹	37	1,1	0,41	1,2	0,44
	Hodekål/rødkål ^{1, 2}	93	3,8	3,53	3,3	3,07
	Gulrot ²	10	36,5	3,65	26,4	2,64
	Poteter ²	1	93,7	0,94	137,6	1,38
	Grønnsakblanding, fryst ¹	17,5	20	3,50	22,6	3,96
	Surkål ¹	35	3,8	1,33	5,2	1,82
Frukt/bær ^{1, 2}		2	224,6	4,49	218,3	4,37
Kjøtt	Kjøtt, helt ¹	0,3	50,9	0,15	67,9	0,20
	Kjøtt, farseprodukter ¹	0,1	23,2	0,02	37	0,04
Fisk	Fisk, skalldyr ¹	0,3	57,6	0,17	72,5	0,22
Egg	Egg ¹	0,8	15,1	0,12	19,3	0,15
Melkeprodukter	Melk, fløte, is ¹	0,3	385,3	1,16	546,2	1,64
	Ost, hvit ¹	2	21,9	0,44	22,6	0,45
Fett	Soyamargariner ¹	49	4,1	2,01	9	4,41
	Andre margariner/lettmargin ¹	35	7,8	2,73	11,9	4,17
	Majones ¹	140	2,7	3,78	4,7	6,58
	Olje i dressing/salat (soya) ¹	260	1,5	3,90	2,97	7,72
	Matoljer (soya) ¹	260	0,5	1,30	0,6	1,56
Totalt inntak				39,10		48,34
Anbefalt inntak (USA)				90		120
Prosent av anbefalt daglig inntak				43,4		40,3

¹ Verdier for vitamin K fra Livsmedelsverket (9)

² Verdier for vitamin K fra Booth & Suttie (10)

Tabell 3 Absorpsjon, omsetning, funksjon, kilder og tilførsel av vitamin K

Absorpsjon/transport	40–70 % blir absorbert i tynntarm Transport i lymfe i kylomikroner, i fastende blod via VLDL, LDL og HDL
Omsetning/utskilling	Lite lager i kroppen Rask omsetning Skilles ut med urin, galle og avføring
Virkningsmekanisme	Karboksylering av proteiner Ligand for transkripsjonsfaktoren SXR
Biologiske effekter	Blodkoagulering Beindanning Forebygging av åreforkalkning og neurodegenerasjon?
Kilder	Bladgrønnsaker (K ₁) Noe i melk og meieriprodukter (K ₁) Vegetabiliske oljer (K ₁) Fermenterte matvarer (K ₂)
Anbefalt daglig tilførsel (USA, µg/d)	Barn 0–6 md.: 2,0 Barn 7–12 md.: 2,5 Barn 1–3 år: 30 Barn 4–13 år: 55–60 Barn 14–18 år: 75 Kvinner 19+ år: 90 Menn 19+ år: 120
Toksisk effekt	Lite toksisk 100 mg som enkeltinntak gir økt risiko for trombose
Mangeltilstand	Koagulasjonsforstyrrelser Osteoporose Aterosklerose? Neurodegenerativ sykdom?

gens inntak av vitamin K er utvilsomt tilstrekkelig for adekvat produksjon av nødvendige koagulasjonsfaktorer. Klinisk manipulering av koagulasjonsaktivitet har vært brukt i mange år ved antikoagulasjonsbehandling med warfarin, som hemmer aktiviteten av kinonreduktase og epoksidreduktase (e-fig 2).

Beindanning og osteoporose

Det er et nært samspill mellom vitamin K og vitamin D. Vitamin D regulerer transkripsjon av mange gener der genproduktene ved hjelp av vitamin K-karboksylering kan binde kalsium. I flere nyere studier vektlegges det på viktigheten av de vitamin K-avhengige proteinene osteokalsin og matriks gla-proteinene. Disse proteinene har sentrale roller i patogenesen av osteoporose og vaskulær kalsifisering (5, 24, 25). Osteokalsin utgjør ca. 80 % av den totale mengde α-karboksyglutamylmodifiserte proteiner i beinvev. Humant osteokalsin blir hovedsakelig syntetisert i osteoblastene, og karboksyliert osteokalsin inneholder 3 α-karboksyglutamylgrupper med høy affinitet for kalsiumionene i hydrokapatitt molekylet (5). Dermed økes mineraliseringen av beinvev og gir økt beintetthet og redusert risiko for osteoporotiske brudd (26, 27).

Graden av karboksyliert osteokalsin i serum synes i noen studier å være et mer sensitivt mål på vitamin K-status enn metoder som måler blodkoagulasjon (28). Tilførsel av menakinon kan hemme apoptose av osteoblaster (29) og øke apoptose av osteoklaster (30). Pasienter med malabsorpsjon er

utsatt for å få osteoporose, assosiert med lave plasmanivåer av vitamin K og underkarboksyliert osteokalsin (31). Det er gjennomført to intervensjonsstudier med fyllokinon (32, 33), og begge viser en positiv effekt på beinhelse når det gis i kombinasjon med vitamin D.

Neurodegenerasjon

Osteokalsin kan sammen med andre vitamin K-avhengige proteiner som Gas6 også fungere i nervevev (34). Gas6 er uttrykt i store deler av hjernen (35). Karboksylering av Gas6 er en forutsetning for at proteinet skal utøve sin effekt på vekst av både Schwannske celler og glatte muskelceller i sentralnervesystemet, og dette kan representere en patogenetisk mekanisme ved utvikling av Alzheimers sykdom (23). Dessuten er risikoen for misdannelser i sentralnervesystemet økt hos fostre båret av mødre som bruker vitamin K-antagonister (36). Warfarinbehandling kan i tillegg forårsake sterkt redusert syntese av sfingolipider i hjernen (37).

Åreforkalkning

Kalsifisering av åreveggene er assosiert med lavt nivå av det vitamin K-avhengige matriks gla-protein. Underkarboksyliert matriks gla-protein er biologisk inaktivt, og sammen med lav vitamin K-status kan disse faktorene føre til vaskulær kalsifisering (25). Det er usikkert hvilken betydning dette har for utviklingen av aterosklerose. En rekke studier viser at pasienter som har hatt hjerteinfarkt, kan forebygge nye kardiovaskulære

hendelser ved å bruke vitamin K-antagonisten warfarin (38). Derfor er mange utsatt for bivirkninger av vitamin K-mangel pga. interaksjon mellom warfarin og varierende inntak av vitamin K i kosten (39).

Behov

Beregnet inntak av vitamin K i norsk kosthold er lavere enn anbefalt (tab 2) (9, 10). Anbefalt inntak i Norge av fyllokinon er vurdert til 1 µg/kg kroppsvekt, mens inntak av menakinon ikke er vurdert (12). Anbefalt dose er mye omdiskutert og er i USA nylig foreslått hevet til 120 µg/dag for menn og 90 µg/dag for kvinner over 19 år (tab 2) (11).

Behovet for vitamin K avhenger av inntak fra kosten og nedbrytning/utskilling. Genetiske faktorer påvirker også behovet, og menn trenger mer per kilo kroppsvekt enn kvinner. Behovet differensieres også mellom ulike aldersgrupper, der 1 µg/kg kroppsvekt/dag kan være tilfredsstillende for yngre personer, mens det synes å være for lite for eldre til å danne karboksyliert osteokalsin. I en ny oversiktsartikkel konkluderes det med at det ikke finnes nok data til å kunne gi råd om hvordan fordelingen mellom fyllokinon og menakinon skal være, men at det muligens vil være optimalt for beinhelsen å ha et inntak på 200–500 µg/dag fra matvarer (40). Pga. økt tilgjengelighet fra kosttilskudd vil man antakelig kunne oppnå samme effekt med inntak på 100 µg/dag.

Toksisk effekt og mangeltilstand

Vitamin K er lite toksisk. Inntak av inntil 500 ganger anbefalte døgndose av fyllokinon synes ikke å ha noen toksisk effekt, men ved inntak på 100 mg kan trombose utvikles (40). Menadion kan binde til seg sulfhydrylgrupper i membraner og føre til hemolytisk anemi, hyperbilirubinemi og kjerneicterus hos nyfødte (41).

Nyfødte er særlig utsatt for vitamin K-mangel fordi placenta er lite effektiv i transport av vitamin K, nyfødte har lav hepatisk syntese av protrombin og brystmelk inneholder lite av vitaminet (42). Pga. disse faktorene får nyfødte, både fullbårne og premature, injeksjon av 1 mg vitamin K for å redusere risikoen for blødninger. Risikoen for utvikling av leukemi hos nyfødte som får tilført vitamin K intramuskulært er omdiskutert, men dagens praksis synes rimelig trygg (43, 44). Lav tilførsel av vitamin K fra kosten kan føre til forlenget koagulasjonstid og muligens redusert beindanning. Tilførsel av menakinon (45 µg/dag i to år) kombinert med vitamin 1αOHvitamin D₃ (1 µg/dag i to år) økte beinmineralitettheten hos kvinner med osteoporose og osteopeni (45).

Warfarin og vitamin K

Warfarin er en antagonist til vitamin K og blir gitt til et stort antall pasienter som av ulike grunner trenger antikoagulasjonsbehandling (39).

Det er usikkert om kronisk bruk av warfarin medfører økt risiko for osteoporose eller neurodegenerative skader. En rekke studier viser økt risiko for osteoporose (46–49), mens andre ikke viser noen endret risiko (50–52). Det er dyreeksperimentelle holdninger å tro at warfarin i klinisk relevante doser forårsaker redusert beinmineralitet (53). Med introduksjon av spesifikke trombinhemmere i antikoagulasjonsbehandlingen er det relevant å foreslå at den uspesifikke vitamin K-hemmeren warfarin utgår fordi det er sannsynlig at hemming av K-vitaminets funksjon vil føre til osteoporose.

Indikasjon for måling av vitamin K

Konsentrasjonen av serumfyllokinon og menakinoner er meget lav i forhold til andre lipider (0,3–2,6 nmol/l) og har vært vanskelig å måle (54). Ved hjelp av moderne høytrykksvækekromatografi (HPLC) kan man nå måle nivået av vitamin K i små mengder biologisk materiale med betydelig større nøyaktighet enn tidligere. Målingen kan gjøres i 1 ml serum (0,1 ml fra premature som spesialanalyse), og man behøver ikke å være fastende ved prøvetakingen. Ved rutineundersøkelser måles fyllokinon, men ved spesielle indikasjoner kan man også få målt ulike varianter av menakinon. Det er indisert å gjøre måling av vitamin K ved mistanke om dårlig ernæringsstatus, som ved malabsorpsjon eller mangelfullt kosthold. Vitamin K-måling bør også vurderes i forbindelse med mistanke om osteoporose. Referanseområdet for fyllokinon er 0,1–2,2 ng/ml, og verdier under nedre referanseområde ses ved f.eks. dårlig kosthold, cystisk fibrose, ulcerøs kolitt og pancreasinsuffisiens. Ved lave verdier anbefales økt inntak av vitamin K-rike matvarer som kål, spinat og brokkoli, ev. bruk av kosttilskudd hvis kosten er dårlig.

Oppgitte interessekonflikter: Christian A. Dre-
von har aksjer i et selskap som kan tjene på analyse av fettløselige vitaminer.

e-fig 1 og e-fig 2 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Buithuis HC, Soute BA, Vermeer C. Comparison of the vitamins K1, K2 and K3 as cofactors for the hepatic vitamin K-dependent carboxylase. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1034: 170–5.
- Dialameh GH, Yekundi KG, Olson RE. Enzymatic alkylation of menaquinone-o to menaquinones microsomes from chick liver. *Biochim Biophys Acta* 1970; 223: 332–8.
- Shearer MJ, Bach A, Kohlmeier M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. *J Nutr* 1996; 126: 1181S–6S.
- Ramotar K, Conly JM, Chubb H et al. Production of menaquinones by intestinal anaerobes. *J Infect Dis* 1984; 150: 213–8.
- Johansson L, Solvoll K. NORKOST 1997. Landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i alderen 16–79 år. Oslo: Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet, 1999.
- Becker W, Staffas A, Abbasi H. K-vitamin i livsmedel. 4/98. Stockholm: Livsmedelsverket, 1998.
- Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998; 128: 785–8.
- Trumbo P, Yates AA, Schlicker S et al. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 294–301.
- Sandström B, Aro A, Becker W et al. Nordiska näringsrekommendationer 1996. København: Nordisk ministerråd, 1996: 28.
- Saupe J, Shearer MJ, Kohlmeier M. Phylloquinone transport and its influence on gamma-carboxyglutamate residues of osteocalcin in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 204–8.
- Shearer MJ, McBurney A, Barkhan P. Studies on the absorption and metabolism of phylloquinone (vitamin K1) in man. *Vitam Horm* 1974; 32: 513–42.
- Schurgers LJ, Vermeer C. Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1570: 27–32.
- Booth SL, Lichtenstein AH, Dallal GE. Phylloquinone absorption from phylloquinone-fortified oil is greater than from a vegetable in younger and older men and women. *J Nutr* 2002; 132: 2609–12.
- Olson RE, Chao J, Graham D et al. Total body phylloquinone and its turnover in human subjects at two levels of vitamin K intake. *Br J Nutr* 2002; 87: 543–53.
- Shearer MJ, Bach A, Kohlmeier M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health. *J Nutr* 1996; 126: 1181S–6S.
- Hodges SJ, Bejui J, Leclercq M et al. Detection and measurement of vitamins K1 and K2 in human cortical and trabecular bone. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1005–8.
- Booth SL, Davidson KW, Lichtenstein AH et al. Plasma concentrations of dihydro-vitamin K1 following dietary intake of a hydrogenated vitamin K1-rich vegetable oil. *Lipids* 1996; 31: 709–13.
- Weiser H, Kormann AV. Biopotency of vitamin K. I. Antihemorrhagic properties of structural analogs of phylloquinone as determined by curative prothrombin time tests. *Int J Vitam Nutr Res* 1983; 53: 143–55.
- Huang M, Rigby AC, Morelli X et al. Structural basis of membrane binding by Gla domains of vitamin K-dependent proteins. *Nat Struct Biol* 2003; 10: 751–6.
- Tabb MM, Sun A, Zhou C et al. Vitamin K2 regulation of bone homeostasis is mediated by the steroid and xenobiotic receptor SXR. *J Biol Chem* 2003; 278: 43919–27.
- Olson RE. Osteoporosis and vitamin K intake. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1031–2.
- Schurgers LJ, Dissel PE, Spronk HM et al. Role of vitamin K and vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *Z Kardiol* 2001; 90 (suppl 3): 57–63.
- Booth SL, Tucker KL, Chen H et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1201–8.
- Craciun AM, Wolf J, Knapen MH et al. Improved bone metabolism in female elite athletes after vitamin K supplementation. *Int J Sports Med* 1998; 19: 479–84.
- Sokoll LJ, Sadowski JA. Comparison of biochemical indexes for assessing vitamin K nutritional status in a healthy adult population. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 566–73.
- Urayama S, Kawakami A, Nakashima T et al. Effect of vitamin K2 on osteoblast apoptosis: vitamin K2 inhibits apoptotic cell death of human osteoblasts induced by Fas, proteasome inhibitor, etoposide, and staurosporine. *J Lab Clin Med* 2000; 136: 181–93.
- Akiyama Y, Hara K, Tajima T et al. Effect of vitamin K2 (menatetrenone) on osteoclast-like cell formation in mouse bone marrow cultures. *Eur J Pharmacol* 1994; 263: 181–5.
- Szulec P, Meunier PJ. Is vitamin K deficiency a risk factor for osteoporosis in Crohn's disease? *Lancet* 2001; 357: 1995–6.
- Bolton-Smith C, Mole PA, McMurdo MET et al. Two-year intervention study with phylloquinone (vitamin K1, vitamin D and calcium: effect on bone mineral content. *Ann Nutr Metab* 2001; 45: 246.
- Braam LA, Knapen MH, Geusens P et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 21–6.
- Li R, Chen J, Hammonds G et al. Identification of Gas6 as a growth factor for human Schwann cells. *J Neurosci* 1996; 16: 2012–9.
- Prieto AL, Weber JL, Tracy S et al. Gas6, a ligand for the receptor protein-tyrosine kinase Tyro-3, is widely expressed in the central nervous system. *Brain Res* 1999; 816: 646–61.
- Pati S, Helmbrecht GD. Congenital schizencephaly associated with in utero warfarin exposure. *Reprod Toxicol* 1994; 8: 115–20.
- Sundaram KS, Lev M. Warfarin administration reduces synthesis of sulfatides and other sphingolipids in mouse brain. *J Lipid Res* 1988; 29: 1475–9.
- Reikvam A, Madsen S, Landmark K. Antitrombotisk profylakse etter hjerteinfarkt – acetylsalisylsyre, warfarin eller begge? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1838–40.
- Melien O, Johansen PW, Westergren T et al. Vitamin K i matvarer og effekt av warfarin. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 1862–3.
- Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A et al. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *Eur J Clin Nutr* 2004; Online First: 1–11.
- DiPalma JR, Ritchie DM. Vitamin toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17: 133–48.
- Greer FR. Are breast-fed infants vitamin K deficient? *Adv Exp Med Biol* 2001; 501: 391–5.
- Carr BI, Wang Z, Kar S. K vitamins, PTP antagonism, and cell growth arrest. *J Cell Physiol* 2002; 193: 263–74.
- Roman E, Fear NT, Ansell P et al. Vitamin K and childhood cancer: analysis of individual patient data from six case-control studies. *Br J Cancer* 2002; 86: 63–9.
- Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41: 211–21.
- Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1750–6.
- Monreal M, Olive A, Lafoz E et al. Heparins, coumarin, and bone density. *Lancet* 1991; 338: 706.
- Philip WJ, Martin JC, Richardson JM et al. Decreased axial and peripheral bone density in patients taking long-term warfarin. *QJM* 1995; 88: 635–40.
- Sato Y, Honda Y, Kunoh H et al. Long-term oral anticoagulation reduces bone mass in patients with previous hemispheric infarction and nonrheumatic atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28: 2390–4.
- Jamal SA, Browner WS, Bauer DC et al. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 829–32.
- Piro LD, Whyte MP, Murphy WA et al. Normal cortical bone mass in patients after long term coumadin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 470–3.
- Rosen HN, Maitland LA, Suttie JW et al. Vitamin K and maintenance of skeletal integrity in adults. *Am J Med* 1993; 94: 62–8.
- Simon RR, Beaudin SM, Johnston M et al. Long-term treatment with sodium warfarin results in decreased femoral bone strength and cancellous bone volume in rats. *Thromb Res* 2002; 105: 353–8.
- Sadowski JA, Hood SJ, Dallal GE et al. Phylloquinone in plasma from elderly and young adults: factors influencing its concentration. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 100–8.