

Bloktoets : **5BMW Inleiding biomedische wetenschappen**
Datum : 28 september 2007
Aanvang : 10.00 uur

**Deze tentamenset kunt u na afloop meenemen
Het ANDERE deel ingevuld inleveren bij uw surveillant(e)**

Het betreft een GESLOTEN BOEK tentamen: alleen het gebruik van schrijfmateriaal en het tijdens de toets uitgereikte artikel uit Voedingstijdschrift is toegestaan.

ALGEMENE AANWIJZINGEN:

- Dit tentamen bestaat uit **16** open vragen.
- De beschikbare tijd is **2** uur.
- Controleer of uw tentamenset compleet is.
- Vermeld op het antwoordformulier duidelijk uw naam en studentnummer.
- Beantwoord de vragen op de antwoordformulieren in de daarvoor open gelaten ruimten.
- Lees de vragen zorgvuldig alvorens uw antwoord te formuleren.
- Beantwoord de vragen volledig, maar zo beknopt mogelijk; vermijd onnodige uitweidingen.
- Voor beantwoording van de vragen eventueel de achterkant van het formulier gebruiken, niet het commentaarformulier!
- Schrijf duidelijk leesbaar en gebruik geen afkortingen.
- Onleesbaar beantwoorde vragen worden fout gerekend.

VEEL SUCCES!

LET OP !!

ZET EERST UW NAAM EN STUDENTNUMMER OP ELK ANTWOORDFORMULIER!

Tentamen 5BMW

Datum: 28 september 2007

Docent: prof.dr. G.A. Zielhuis

Discipline: Epidemiologie

1. Geef een nauwkeurige formulering van de vraagstelling van het onderzoek van Knapen e.a. dat in dit artikel centraal staat. (max. 10 punten)

Docent: dr. B. Gordijn

Discipline: EFG

- 2a. Beschrijf de verschillende fasen van de empirische cyclus. (max. 5 punten)
- 2b. Is er een empirische cyclus te herkennen in het onderzoek naar het gunstige effect van vitamine K2 op botgeometrie en -sterkte? Zo ja, beschrijf deze. Zo nee, beargumenteer waarom niet. (max. 5 punten)

Docent: dr. R.P. Bos

Discipline: Farmacologie/Toxicologie

3. In het artikel van W. van Koningsbruggen wordt onderzoek beschreven naar het effect van vitamine K2 op botgeometrie en botsterkte.
 - 3a. Schets in een determinantenmodel de gesuggereerde relatie tussen vitamine K en botsterkte. (max. 4 punten)
 - 3b. Geef in dit schema de postmenopausale periode van vrouwen een plaats. (max. 3 punten)
 - 3c. Noem één endogene - en één exogene determinant. (max. 3 punten)
- 4a. Beschrijf het mechanisme waarmee vitamine K een rol heeft op botgeometrie en -sterkte. (max. 4 punten)
- 4b. Is het mogelijk onderzoek naar het mechanisme van vitamine K in vitro uit te voeren? Beargumenteer je antwoord. (max. 3 punten)
- 4c. Is het mogelijk proefdieren als modelsysteem te gebruiken? Beargumenteer je antwoord. (max. 3 punten)

Docent: dr. B. Gordijn

Discipline: EFG

- 5a. Wat is causaliteit? (max. 5 punten)
- 5b. Is er bij de verbetering van botgeometrie door vitamine K2 sprake van causaliteit? Zo ja, is dit singuliere of algemene causaliteit? Zo nee, beargumenteer waarom niet. (max. 5 punten)

Docent: dr. Th. Oostendorp

Discipline: Cognitive Neuroscience

6. In het artikel wordt een experiment beschreven waarbij proefpersonen over langere tijd óf wel een vitamine K-supplement krijgen, óf wel een placebo. Eén van de simpelste modellen om het verloop van de concentratie $c(t)$ vitamine K in het lichaam te voorspellen is het ééncompartimentmodel. Daarbij is naast de dosissnelheid $D(t)$

een beschrijving nodig voor de klaring van vitamine K uit het lichaam. In het onderstaande gaan we ervan uit dat die klaring $\Psi(t)$ evenredig is met de concentratie: $\Psi(t) = kc(t)$, waarbij k de klaringconstante is.

- 6a. Laat zien dat de systeemvergelijking voor dit model luidt

$$V \frac{d}{dt} c(t) = D(t) - kc(t),$$

waarbij V het verdelingsvolume is. (max. 4 punten)

- 6b. Is in dit model het verdelingsvolume een parameter of een variabele? Verklaar uw antwoord. (max. 3 punten)
- 6c. Welke parameters of variabelen zijn verschillend in de systeemvergelijking voor de interventiegroep en de placebogroep? Verklaar uw antwoord. (max. 3 punten)
7. De nulrespons van de systeemvergelijking van vraag 6 luidt

$$c(t) = c_0 e^{-t/\tau},$$

waarbij c_0 de concentratie is op tijdstip 0, en τ de karakteristieke tijd.

- 7a. Omschrijf wat wordt bedoeld met de nulrespons. (max. 5 punten)
- 7b. Laat, door invullen in de systeemvergelijking, zien dat dit inderdaad de nulrespons is, en dat $\tau = V/k$. (max. 5 punten)
8. In het kader met de titel "Hoge dosis noodzakelijk?" wordt gesproken over de biologische halfwaardetijd van verschillende soorten vitamine K. Onder andere wordt daar opgemerkt dat de biologische halfwaardetijd 1 tot 2 uur bedraagt voor MK-4, en 3 dagen voor MK-7.
- 8a. Welk van de parameters van het model van vraag 6 is/zijn verschillend voor MK-4 en MK-7? Verklaar uw antwoord. (max. 4 punten)
- 8b. Omschrijf wat wordt bedoeld met de stationaire oplossing van de systeemvergelijking. (max. 3 punten)
- 8c. Laat zien dat voor de stationaire oplossing geldt dat $c(t) = D(t)/k$. (max. 3 punten)
- 9a. Is de gemiddelde concentratie in de stationaire situatie voor het model van vraag 6 hetzelfde voor MK-4 en MK-7? Verklaar uw antwoord. (max. 4 punten)
- 9b. Schets kwalitatief het verloop van de concentratie in de stationaire situatie bij een dagelijkse dosis van 45 mg verdeeld over 3 capsules voor MK-4 en voor MK-7. Zorg ervoor dat in de schets vooral de verschillen tussen MK-4 en MK-7 goed te zien zijn. (max. 6 punten)

Docent: prof.dr. G.A. Zielhuis

Discipline: Epidemiologie

10. Stel dat u geïnteresseerd bent in de schadelijke bijwerking van MK-4, met welke onderzoeksvorm zou u die vraag trachten te beantwoorden? Beargumenteer uw antwoord. (max. 10 punten)
11. Op pagina 23 (linkerkolom bovenaan, tabel 1 en figuur 1d) wordt o.a. de relatie tussen vitamine K2 en indicatoren voor botsterkte beschreven (max. 2 punten per subvraag).
- a. Wat is (zijn) in deze analyse de onafhankelijke variabele(n)?

een beschrijving nodig voor de klaring van vitamine K uit het lichaam. In het onderstaande gaan we ervan uit dat die klaring $\Psi(t)$ evenredig is met de concentratie: $\Psi(t) = kc(t)$, waarbij k de klaringconstante is.

- 6a. Laat zien dat de systeemvergelijking voor dit model luidt

$$V \frac{d}{dt} c(t) = D(t) - kc(t),$$

waarbij V het verdelingsvolume is. (max. 4 punten)

- 6b. Is in dit model het verdelingsvolume een parameter of een variabele? Verklaar uw antwoord. (max. 3 punten)
- 6c. Welke parameters of variabelen zijn verschillend in de systeemvergelijking voor de interventiegroep en de placebogroep? Verklaar uw antwoord. (max. 3 punten)
7. De nulrespons van de systeemvergelijking van vraag 6 luidt

$$c(t) = c_0 e^{-t/\tau},$$

waarbij c_0 de concentratie is op tijdstip 0, en τ de karakteristieke tijd.

- 7a. Omschrijf wat wordt bedoeld met de nulrespons. (max. 5 punten)
- 7b. Laat, door invullen in de systeemvergelijking, zien dat dit inderdaad de nulrespons is, en dat $\tau = V/k$. (max. 5 punten)
8. In het kader met de titel "Hoge dosis noodzakelijk?" wordt gesproken over de biologische halfwaardetijd van verschillende soorten vitamine K. Onder andere wordt daar opgemerkt dat de biologische halfwaardetijd 1 tot 2 uur bedraagt voor MK-4, en 3 dagen voor MK-7.
- 8a. Welk van de parameters van het model van vraag 6 is/zijn verschillend voor MK-4 en MK-7? Verklaar uw antwoord. (max. 4 punten)
- 8b. Omschrijf wat wordt bedoeld met de stationaire oplossing van de systeemvergelijking. (max. 3 punten)
- 8c. Laat zien dat voor de stationaire oplossing geldt dat $c(t) = D(t)/k$. (max. 3 punten)
- 9a. Is de gemiddelde concentratie in de stationaire situatie voor het model van vraag 6 hetzelfde voor MK-4 en MK-7? Verklaar uw antwoord. (max. 4 punten)
- 9b. Schets kwalitatief het verloop van de concentratie in de stationaire situatie bij een dagelijkse dosis van 45 mg verdeeld over 3 capsules voor MK-4 en voor MK-7. Zorg ervoor dat in de schets vooral de verschillen tussen MK-4 en MK-7 goed te zien zijn. (max. 6 punten)

Docent: prof.dr. G.A. Zielhuis

Discipline: Epidemiologie

10. Stel dat u geïnteresseerd bent in de schadelijke bijwerking van MK-4, met welke onderzoeksvorm zou u die vraag trachten te beantwoorden? Beargumenteer uw antwoord. (max. 10 punten)
11. Op pagina 23 (linkerkolom bovenaan, tabel 1 en figuur 1d) wordt o.a. de relatie tussen vitamine K2 en indicatoren voor botsterkte beschreven (max. 2 punten per subvraag).
- a. Wat is (zijn) in deze analyse de onafhankelijke variabele(n)?

- b. Wat is (zijn) in deze analyse de afhankelijke variabele(n)?
 - c. Noem een voorbeeld van een versturende variabele in deze analyse.
 - d. Op welke wijze heeft men voor de versturende invloed van deze variabele (vraag 11c) teruggedrongen?
 - e. Noem een voorbeeld van een achtergrondvariabele in deze analyse.
12. In de laatste alinea van het artikel wordt gesuggereerd een kosten-effectiviteitsonderzoek te doen, waarmee kan worden aangetoond dat door vitamine K2-suppletie van alle post-menopauzale vrouwen de effecten (minder botbreuken) ruimschoots opwegen tegen de kosten.
Beschrijf in maximaal 5 regels een globale opzet voor zo'n kosten-effectiviteitsonderzoek.
(max. 10 punten)

Docent: dr. J.C. Maltha
Discipline: OOB/THK

13. (max. 10 punten)

Hieronder staan 5 **tekstfragmenten** uit een primaire wetenschappelijke publicatie. Geef voor elk van de fragmenten aan in het welk onderdeel van een primaire publicatie het fragment thuis hoort. Geef in enkele woorden een argumentatie.

Onderdeel	Waarom
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

1. During the 10 years of follow-up a total of 360 women sustained a fracture; 163 participants sustained a fracture between baseline and year 5 and 240 participants sustained a fracture between year 5 and year 10. Among those 240 participants, 43 had also sustained a fracture between baseline and year 5, i.e., 197 participants sustained their first fracture (after inclusion in the study) between year 5 and year 10. The number of fractures included vertebral as well as peripheral fractures (including fractures in the hands and feet). For each fracture case we selected four subjects from the population that had not sustained a fracture during the study period (controls).

2. In bone, vitamin K may directly reduce bone resorption, as prostaglandin E2 synthesis and osteoclast-like cell formation is decreased by vitamin K [2, 3]. In addition, vitamin K functions as a co-factor in the post-translational carboxylation of glutamyl residues on several bone proteins, including osteocalcin, matrix Gla protein, and protein S [4]. In vitamin K deficiency there is an increase in plasma concentrations of under-carboxylated osteocalcin (ucOC) [5]. High plasma concentrations or relative proportions of ucOC, as well as a low plasma phylloquinone concentration, have been associated with decreased bone mineral density (BMD) [6, 7], and increased fracture risk [8–13]. In addition, treatment with vitamin K antagonists has been shown to decrease BMD and increase fracture risk in some [14–17], but not all [18, 19] studies.

3. The most obvious difference between our studied subjects and the subjects included in previous studies is that the median vitamin K1 intake in our population (median 67 µg/day at baseline and 60 µg/day at year 5) was only around one-third of the average vitamin K1 intake in previously studied groups of subjects (approximately 150–170 µg/day). This may be due to different dietary habit in the USA compared to Europe, as the vitamin K1 intake in our population is close to the estimated intake in 1,152 freelifving British people aged

65 years, in whom 4 days' weighed-diet records showed a mean intake of 65 µg/day (95% CI 62–67 µg/day) [30].

4. The study included 335 men and 553 women (mean age 75.2 years) with a mean baseline vitamin K1 intake of approximately 150 µg/day, as assessed by a food-frequency questionnaire. During the 7 years of follow-up, 44 subjects sustained a hip fracture. The study showed that individuals in the highest quartile of vitamin K1 intake (median 254 µg/day) had a significantly lower relative risk (RR 0.35; 95% CI 0.13, 0.94) of hip fracture than those in the lowest quartile of intake (median 56 µg/day) after adjustment for age, gender, smoking status, calcium and vitamin D intake, alcohol consumption, body mass index (BMI), energy intake, and physical activity score.

5. The present study was performed within DOPS, which is a population-based, prospective, multi-center (four centers), comprehensive, cohort study on the effect of hormone replacement therapy (HRT) on BMD and fracture risk [23]. In the cohort, 2,016 perimenopausal women were included. The study design and recruitment of participants has previously been detailed [24]. In brief, eligible women were first allocated to one of two arms of HRT, randomized or nonrandomized, according to their own choice. All women were encouraged to participate in the randomized part of the study, but those who had made a firm decision on whether or not to take estrogens were allowed to participate in the non-randomized part of the study. In the randomized arm participants were randomly allocated to either HRT or no treatment.

14. (max. 10 punten)

Hieronder staan 5 **samenvattingen** van wetenschappelijke publicaties. Geef voor elk van de samenvattingen aan of hij behoort bij een primaire, een secundaire of een tertiaire publicatie. Geef in enkele woorden een argumentatie

1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

1. Vitamin K functions as a co-factor in the post-translational carboxylation of several bone proteins, including osteocalcin. The aim of this study was to investigate the relationship between vitamin K1 intake and bone mineral density (BMD) and fracture risk in a perimenopausal women. The study included a population-based cohort of 2,016 perimenopausal women. Associations between vitamin K1 intake and BMD were assessed at baseline and after 5-years of follow-up. Moreover, fracture risk was assessed in relation to vitamin K1 intake (nested case-control design). Cross-sectional and longitudinal analyses showed no associations between intake of vitamin K1 and BMD of the femoral neck or lumbar spine. Neither did BMD differ between those 5% that had the highest vitamin K1 intake and those 5% that had the lowest.

2. Osteoporosis is the most frequent adverse effect of glucocorticoids. Management guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis have been established in the United States, the United Kingdom, and many other countries. The 2004 edition of the guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis have been proposed by The Japanese Society for Bone and Mineral Research. The criterion for starting treatment was patients with prior fragility fracture and with new fractures during treatment, patients with less bone mineral density (BMD) than 80% of young adult mean, and patients with using as a dose of 5mg/day or higher (mean daily dose) as prednisolone equivalent. The bisphosphonates have been recommended as first-line drugs and active vitamin D(3) and vitamin K(2) have been recommended as second-line drugs.

3. Intake of vitamin K1 in many populations may be insufficient to cover the requirements for optimal bone metabolism. Therefore, the objective of the present study was to investigate the effect of increasing vitamin K intakes above the usual dietary intake for 6 weeks on biochemical markers of vitamin K status and bone turnover in postmenopausal women. Thirty-one postmenopausal women completed this 3 x 6-week randomised cross-over study, in which volunteers were supplemented with 0 (placebo), 200, and 500 microg vitamin K/d. In addition, the volunteers were given 10 microg vitamin D3/d throughout the study period. Mean serum vitamin K concentration was significantly (P < 0.001) higher with daily supplementation with 500 microg vitamin K/d compared with the placebo periods. Serum total osteocalcin was significantly (P < 0.001) increased in response to daily supplementation with 500 (but not 200) microg vitamin K compared with placebo. In conclusion, while daily supplementation with 200 and 500 microg vitamin K/d for 6 weeks increased vitamin K status in postmenopausal women, it had no effect on bone turnover

4. Calcium and vitamin D are the mainstays of nutritional intervention for the prevention and treatment of osteoporosis. However, conditions that alter nutritional status as well as other nutrients should be considered when diagnosing and treating osteoporosis and osteopenia. Current research supports the early diagnosis and treatment of anorexia nervosa to prevent associated bone loss and increased risk of fracture. Weight restoration in patients with anorexia nervosa is central to bone mass stabilization. Other nutritional considerations include nutrients such as vitamin B-12 and vitamin K that may reduce fracture risk by increasing bone mineral density as well as the improvement of bone microarchitecture. Diets high in fruits and vegetables contribute nutrients such as magnesium associated with bone health and may also produce an alkaline environment, reducing calcium excretion and thus improving bone density.

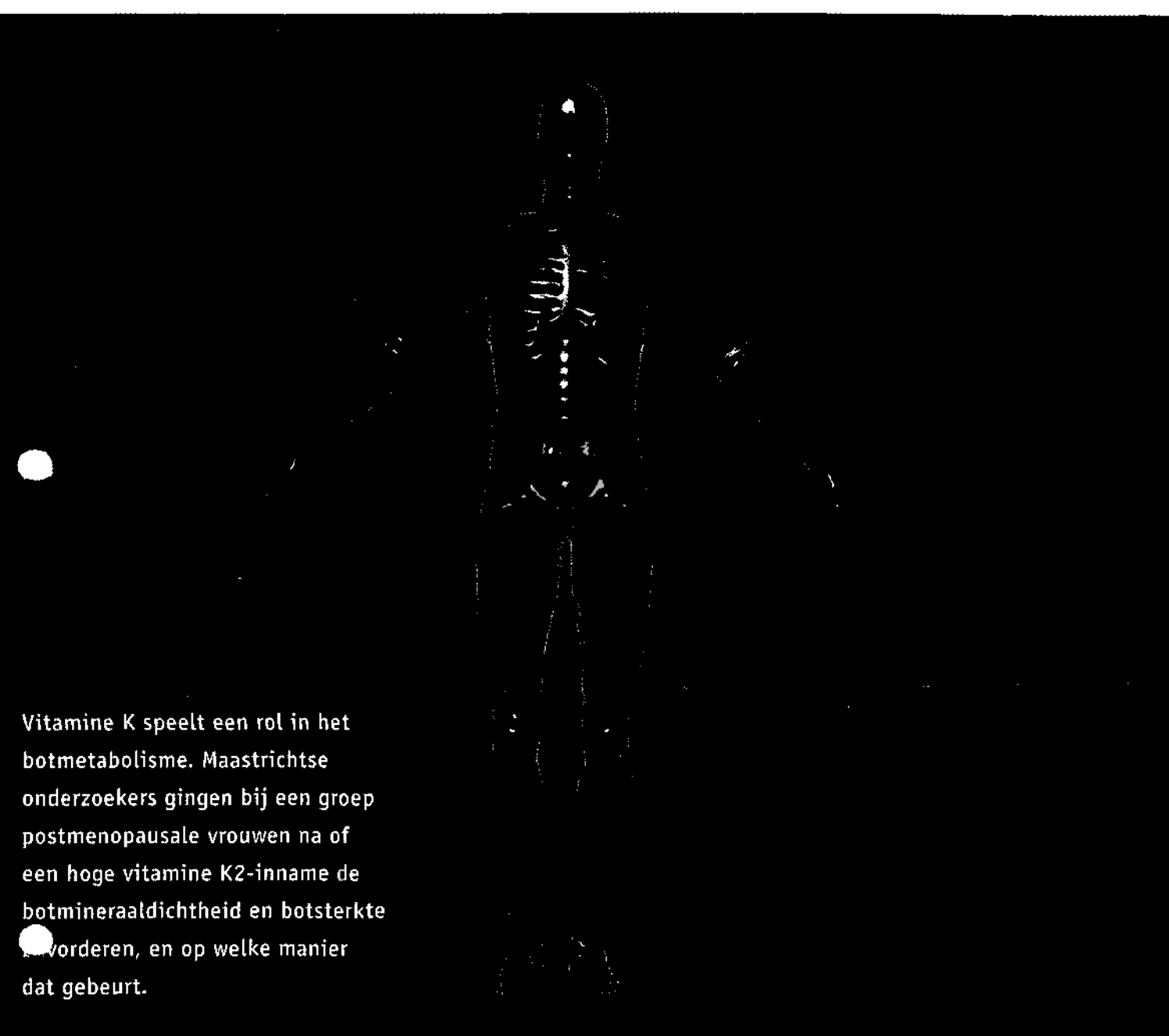
5. Vitamin K is an essential co-factor for the synthesis of several coagulation factors. The purpose of this study is to evaluate the potential interaction of dietary vitamin K and coagulation stability, particularly in the elderly patient. Recent prospective evidences suggest that dietary vitamin K plays an essential role in anticoagulation stability. Vitamin K intake of more than 250 microg/day was shown to decrease warfarin sensitivity in anticoagulated patients consuming regular diets. In a randomized crossover study, brief periods of changes on vitamin K intake also had significant effects on coagulation parameters. Similarly, it was estimated by dietary records that for each increase in 100 microg of vitamin K intake, the INR would be reduced by 0.2. A recent study also demonstrated that over-the-counter multivitamin supplements contain enough vitamin K to significantly alter coagulation parameters. So, contemporary data strengthen the concept that the interaction between dietary vitamin K and coumarin derivatives is clinically relevant and plays a major role in INR fluctuations in chronic anticoagulated patients.

Docent: dr.ir. F. de Vegt

Discipline: Epidemiologie

- 15a. Uit het onderzoek van Knapen blijkt dat vitamine K2 een positief effect heeft op de botsterkte. Welke informatie is nodig alvorens tot implementatie van deze bevindingen kan worden overgegaan? Noem twee belangrijke informatievragen. (max. 5 punten)
- 15b. De huidige dagelijkse aanbevolen hoeveelheid voor vitamine K2 (100-120 µg per dag) is veel lager dan de in dit onderzoek toegepaste dosis van 45 mg. Moet deze aanbeveling nu worden aangepast op rond van de resultaten van het artikel? Geef een korte toelichting bij uw antwoord. (maximaal 5 punten)
- 16a. Stel dat de overheid besluit om de vitamine K2 inname van postmenopausale vrouwen te stimuleren. Welke beleidsmaatregelen kan de minister van VWS hiervoor nemen? Noem 3 verschillende maatregelen en geef van elk een voorbeeld. (maximaal 4 punten)
- 16b. Wat verwacht u van deze maatregelen? Geef voor elk van de door u genoemde maatregelen een positief en een negatief punt. (maximaal 6 punten)





Vitamine K speelt een rol in het botmetabolisme. Maastrichtse onderzoekers gingen bij een groep postmenopausale vrouwen na of een hoge vitamine K2-inname de botmineraaldichtheid en botsterkte vorderen, en op welke manier dat gebeurt.

MAASTRICHTS ONDERZOEK ONDER 325 POSTMENOPAUSALE VROUWEN TOONT AAN:

Gunstig effect vitamine K2 op botgeometrie en -sterkte

Vitamine K in de voeding

Vitamine K uit de voeding komt voor in verschillende vormen: K1, ook wel bekend als phylloquinone, en K2. K2 is de verzamelnaam voor een groep van verwante verbindingen, ook wel bekend als menaquinonen. Deze menaquinonen verschillen in structuur door de lengte van hun isoprenyl-zijketen. In menaquinon-4 (MK-4) zijn dat er 4, en dat kan oplopen tot 10 (MK-10). Er zijn nog hogere menaquinonen beschreven, maar die zijn in de voeding zeldzaam.

Kaas en kwark bevatten vooral MK-8, MK-9 en MK-10.

Vitamine K1 in de voeding is voornamelijk afkomstig van groene bladgroenten. De menaquinonen worden gevormd door bacteriën en komen vooral voor in gefermenteerde

producten zoals kaas, kwark en het Japanse product natto (gefermenteerde sojabonen). Synthetische vormen van vitamine K zoals die voorkomen in voedingssupplementen en farmaceutische preparaten zijn K1 en MK-4. Sinds kort is ook MK-7 beschikbaar. De dagelijks aanbevolen hoeveelheid vitamine K (in alle vormen) is tussen de 100 en 120 µg per dag. Dit is echter gebaseerd op de vitamine K-behoefte van de lever en nodig voor de synthese van bloedstollingscomponenten. De behoefte van ander weefsel is nog niet vastgesteld, maar is vermoedelijk hoger. Alhoewel het aandeel van K2 in de Westerse voeding slechts 10 tot 20% uitmaakt van de totale vitamine K-inname wordt het veel beter

geabsorbeerd dan K1. Van het totaal geabsorbeerde vitamine K is het aandeel van K2 ongeveer 50%. Verder is aangetoond (10) dat vooral K2 beter opgenomen wordt door ander weefsel dan leverweefsel, zoals bot- en vaatweefsel.



Vitamine K speelt een rol bij de synthese van eiwitten die het botmetabolisme reguleren. Osteocalcine is het meest voorkomende vitamine K-afhankelijke eiwit in bot en lijkt een belangrijke bijdrage te leveren aan de totale botsterkte, mogelijk via de schikking en structurering van kristallen. Knapen et al (1) onderzochten of een hoge vitamine K2-inname de botmineraaldichtheid en de botsterkte bevordert in heupbot. Metingen in werfels bleken lastiger uitvoerbaar en zijn ook minder relevant met het oog op het sterfterisico na fractures. Het risico om binnen één jaar na een heupfractuur te overlijden aan complicaties daarvan is na de menopauze 25%, aldus dr. C. Vermeer, een van de onderzoekers en hoofddocent bij de vakgroep Biochemie en principal investigator binnen het onderzoeksinstituut CARIM, Universiteit Maastricht.

Geometrie van belang voor sterkte

De botmineraaldichtheid (BMD) wordt door de meeste onderzoekers gemeten met behulp van de 'dual energy X-ray ab-

sorptiometry', de DXA-BMD. In tegenstelling tot de botmineraalinhoud (BMC) wordt bij DXA-BMD geen rekening gehouden met de driedimensionale eigenschappen (de grootte en dikte) van het bot, de geometrie. De geometrie van het bot wordt echter beschouwd als onafhankelijke determinant voor botsterkte. Daarom wordt hieraan steeds meer waarde gehecht. De belangrijke geometrische parameters zijn de lengte van de heupas, (HAL) en de dikte van de femurhals (FNW). Meer dan de botmassa alleen is ook de verde-

sterkte (CSI), buigsterkte (BSI) en impactsterkte (ISI) van de femurhals gemeten.

Drie capsules MK-4 per dag

De studieopzet was een gerandomiseerd klinische interventiestudie onder gezonde vrouwen zonder osteoporose. De proefpersonen werden gerekruteerd via kranten. Hun leeftijd moest liggen tussen de 55 en 75 jaar, minimaal twee jaar na de menopauze en van het Kaukasisch ras. In totaal 325 vrouwen voldeden aan alle eisen. Zij werden verdeeld in de leeftijds-

De geometrie van het bot wordt beschouwd als onafhankelijke determinant voor botsterkte.

ling van de botmassa van belang. Knapen et al hebben gekozen voor een combinatie van DXA-BMD en geometrie, zoals opgesteld in een vergelijking van Karlamangla et al (2). In deze vergelijking wordt DXA-BMD gecombineerd met HAL, FNW, lengte en lichaamsgewicht. Ook hebben zij druk-

groepen 55-65 jaar (n=105) en 65-75 jaar (n= 220) en at random ingedeeld in een interventiegroep en een placebogroep. Uiteindelijk ontvingen 161 vrouwen een vitamine K-supplement (in de vorm van MK-4, zie kader 'Vitamine K in de voeding') en 164 een placebo. De interven-

Hoge dosis noodzakelijk?

Vraag is of een dergelijk hoge dosering vitamine K2 nodig is voor het verkrijgen van het effect. De huidige aanbevelingen variëren tussen de 100 en 120 µg per dag. De 45 mg heeft meer weg van een medicijn dan van een voedingssupplement, en wordt in Japan ook als zodanig voorgeschreven. MK-4 heeft echter een zeer korte biologische halfwaardetijd (1 tot 2 uur), daarom werd het supplement over drie capsules per dag verdeeld. Dit verklaart mogelijk de behoefte aan zo'n hoge dosis. Op dit moment zijn er geen gegevens bekend over de effectiviteit van lagere doses. Een mogelijk alternatief is het gebruik van MK-7, dat vooral voorkomt in het gefermenteerde sojabonenproduct natto. Dit heeft vermoedelijk hetzelfde effect als MK-4, maar het heeft een halfwaardetijd van 3 dagen.

Verschillen vitamine K1 en K2

Vitamine K1-suppletie bleek, bij analyse van de gegevens uit eerdere studies, weinig tot geen effect te hebben op de femurhalsomtrek. De vraag is waarom het effect van vitamine K2 zoveel groter is dan het effect van vitamine K1. Dat kan liggen aan de verschillende doses (1-10 mg/d voor K1 en 45 mg/d voor K2). Volgens de onderzoekers zijn beide doses extreem hoog, maar een kwalitatief verschil lijkt niet aannemelijk. Zowel K1 als K2 wordt door triglyceriden naar de lever vervoerd, maar alleen K2 wordt ingebouwd in de LDL-fractie en komt daarmee ook in ander dan leverweefsel terecht. In onder andere pancreas-, bot- en vaatweefsel komt K2 dan ook in grote hoeveelheden voor. Aangezien dat bij gezonde vrijwilligers de vitamine K-status suboptimaal was in bot en vaatweefsel ligt het voor hand K2 te gebruiken bij suppletie.

tiegroep moest dagelijks 45 mg MK-4 per dag innemen in de vorm van drie capsules van 15 mg, verdeeld over de dag, bij voorkeur in te nemen na de maaltijd.

Vrij osteocalcine marker voor slechte vitamine K-status

Klinische eindpunten in de studie waren botmineraaldichtheid (BMD), botmineraalinhoud (BMC) en indicatoren voor botsterkte in de femurhals. BMC en heupgeometrie werden gemeten met behulp van 'dual energy X-ray absorptiometry' (DXA), evenals de botmineraaldichtheid (DXA-BMD). Botsterkte-indicatoren werden berekend op basis van DXA-BMD, dikte van de femurhals en de lengte van de heupas. DXA-BMD en BMC werden gemeten voor aanvang van het onderzoek en na 1, 2, en 3 jaar van behandeling in de gehele linkerheup en in de femurhals, als ook in de lumbale wervels L2-L4. Op alle meetmomenten werd ook de lengte, het lichaamsgewicht en de BMI vastgesteld volgens gestandaardiseerde meetapparatuur. Nuchtere bloedwaarden werden bepaald voor het onderzoek en 3, 6, 12 en 36 maanden na aanvang van het onderzoek.' Dr. Vermeer: 'Om tekorten uit te sluiten werd ook de dagelijkse calciuminname bepaald met behulp van een gevalideerde voedselfrequentievragenlijst.' De beste marker voor de vitamine K-sta-

tus is waarschijnlijk circulerend niet-gecarboxyleerd osteocalcine (uc-OC). Dit is de fractie osteocalcine die niet in staat is calcium te binden. In enkele studies is aangetoond dat in een populatie met hoge uc-OC-concentraties het fractuurrisico verhoogd was (3-6). Andere studies lieten zien dat uc-OC invers gerelateerd was aan DXA-BMD (7-9). In deze studie werden verder als markers voor botmetabolisme gebruikt het totaal osteocalcine (t-OC) en gecarboxyleerd osteocalcine (c-OC). Dit laatste is de actieve vorm van het osteocalcine, welke ook sterk calcium bindend is. Vermeer: 'Kort gezegd is gecarboxyleerd osteocalcine hoog bij voldoende vitamine K en ontstaat het uc-OC bij een tekort aan vitamine K.' Andere gebruikte markers waren alkalinefosfatase (BAP), 25-hydroxy vitamine D, en calcium en creatinine in de urine.

Vitamine K2 heeft geen effect op BMD

Voor aanvang van het onderzoek waren er geen significante verschillen tussen de beide groepen. Wel waren de oudere vrouwen zwaarder en kleiner, en bij hen waren de DXA-BMD en BMC bij de femurhals lager. Dit gold niet voor de heup en ruggenwervels. De vitamine D-niveaus waren wat lager naarmate de leeftijd hoger was, maar alle deelne-

mers vielen binnen de normaalwaarden. 68 proefpersonen stopten (21%) met het onderzoek, waarvan het grootste deel in de eerste drie maanden. De belangrijkste redenen om te stoppen, waren gezondheidsproblemen, gebrek aan motivatie en klachten over de pillen. Na drie jaar hadden 257 proefpersonen de studie afgemaakt, 133 in de MK-4-groep en 124 in de placebogroep. De effecten van de MK-4 suppletie op de serummarkers waren daar waar aanwezig maximaal na 12 maanden behandeling. Na 36 maanden was dit effect niet verder toegenomen. Er was er een statistisch significant effect van de vitamine K-behandeling op de serumconcentraties uc-OC en c-OC. De markers voor de botvorming (t-OC en BAP) waren ook significant hoger in de MK-4 groep dan in de placebogroep. Er werd geen verschil gezien in de marker voor botresorptie of in DXA-BMD op de verschillende meetpunten (figuur 1a). Evenmin had de MK-4-suppletie effect op de calciumexcretie in de urine. Er was een significante mindere daling van de BMC in de femurhals in de MK-4 groep ten opzichte van de placebogroep (figuur 1b). Dit liep parallel met een significante toename in de omtrek van de femurhals, wat wijst op een bottoename in dit specifieke gebied. De HAL leek met leeftijd licht af te nemen, onafhankelijk van MK-4 (figuur 1c). Op basis van DXA-BMD,

FNW en HAL berekenden de onderzoekers diverse indicatoren voor de sterkte van de femurhals. De uitkomst hiervan was dat MK-4 een significant positief effect had op alle drie de indicatoren (figuur 1d). Opvallend was dat de buigsterkte nagenoeg constant bleef gedurende de drie jaar van de interventie. Met behulp van een lineair regressie-model, testten de onderzoekers de statistische significantie van de MK-4 effecten (tabel 1). Hieruit bleek dat de verschillen in FNW, CSI, BSI en ISI tussen de MK-4- en placebogroep significant waren, zowel voor als na correctie voor leeftijd en BMI. De effecten op BMC, FNW en botsterkte-indicatoren werden in beide leeftijdsgroepen gezien. Vitamine K2 was niet van invloed op de DXA-BMD in de femurhals, heup, of lumbale wervels. Wel namen de BMC en de dikte van de femurhals toe in de interventie groep vergeleken met de placebogroep. In de groep die met vitamine K2 werd behandeld bleef de sterkte van het heupbot hetzelfde in de periode van drie jaar. In de placebogroep nam deze echter significant af.

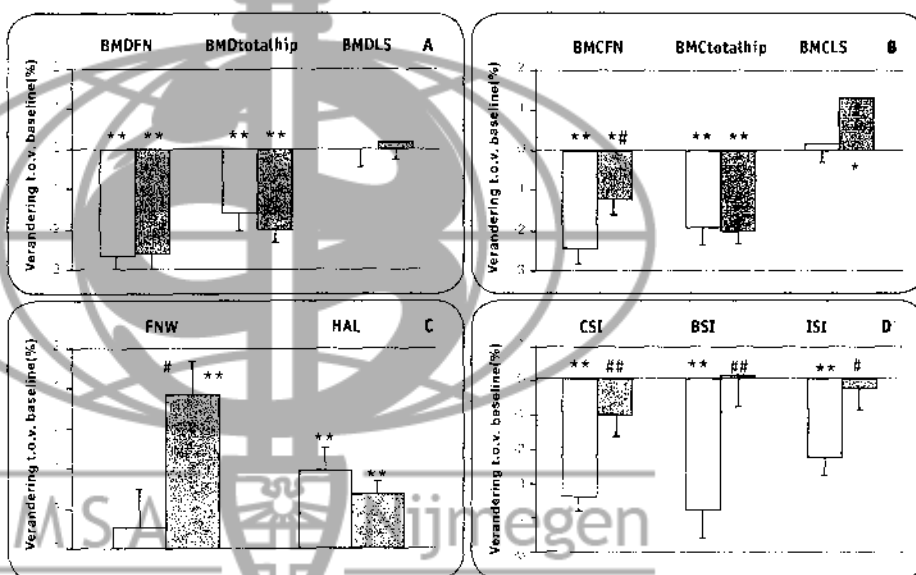
Suppletie alle postmenopausale vrouwen overwegen

De onderzoekers hebben aangetoond dat vitamine K2 in staat is om zowel de botmineraalinhoud (BMC) als de botgeometrie op kritieke punten te verbeteren, wat leidt tot behoud van de met DXA gemeten botsterkte van de femurhals in postmenopausale vrouwen gedurende drie jaar studie, zelfs bij een (in beide groepen) afgenomen DXA-BMD. Vitamine K2 was niet van invloed op de DXA-BMD in de femurhals, heup, of lumbale wervels. Er werden minimale neveneffecten gevonden van de behandeling, ondanks de hoge dosering MK-4, zowel in de interventie als de placebogroep. Het lijkt daarom wenselijk om de kosteneffectiviteit van vitamine K2-suppletie te overwegen voor alle postmenopausale vrouwen. De optimale doses, de vorm waarin (MK-4 of MK-7) en synergistische effecten van aanvullende voedingssupplementen (vitamine D en calcium) of medicatie (bifosfaten) moeten nader onderzocht worden.

■ WENDY VAN KONINGSBRUGGEN

	Unadjusted mean difference (SE)	P	Adjusted Mean difference (SE)	P
FNW (%)	+1.30 (0,50)	0.01	+1.34 (0,50)	0.009
HAL (%)	-0.25 (0.26)	0.3	-0.23 (0.22)	0.9
CSI (%)	+2.26 (0.77)	0.004	+2.03 (0.76)	0.008
BSI (%)	+3.80 (1.2)	0.002	+3.83 (1.2)	0.001
ISI (%)	+1.98 (0.82)	0.02	+1.72 (0.79)	0.03

Tabel 1: Effect van MK-4 behandeling op geometrische variabelen



Figuur 1: Effect van MK-4 op bot na drie jaar behandeling. a: DXA-BMD femurhals (DXA-BMDFN), totale heup (DXA-BMDtotale heup) en ruggenwervel (DXA-BMDLS); b: BMC van femurhals (BMCFN), totale heup (BMCtotale heup) en ruggenwervel (BMCLS); c: dikte van de femurhals (FNW), en lengte heupas (HAL); d: indicatoren voor druksterkte (CSI), buigsterkte (BSI) en impactsterkte (ISI).

Open staven: placebo, gesloten staven: MK-4. SE: significante verandering t.o.v. baseline *p<0,05, ** p<0,005; significant verschil tussen MK-4 en placebo: #: p,0,05, ##: p<0,005

[Literatuur]

1. M.H.C. Knäuper, L.J. Seeman, C. Vermeer (2007) Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 18:963-972
2. A.S. Karlamangla, C. Bacchetti, G. Orwoll, J. Young, G.A. Greendale (2004) Hip fracture risk assessment using composite indices of femoral neck strength: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 15:67-70
3. P. Szulc, M.-C. Chapuy, P.J. Meunier, P.D. Delmas (1993) Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 91:1769-1774
4. P. Szulc, M.-C. Chapuy, P.J. Meunier, P.D. Delmas (1993) Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three-year follow-up study. *Bone* 14:487-488
5. P. Verghara, P. Gianico, P.J. Meunier, G. Breart, K. Saubag, P.D. Delmas (1997) Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EMBOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:779-784
6. H. Isaksson, S.M. Kukkonen, K. Peterson, K. Koski, E. Laggala, T. Litgren, S.-L. Kivela, H. K. Kaanen (2006) Strong predictor of fractures among older adults by the ratio of undercarboxylated to total serum osteocalcin. *J Bone Miner Res* 21:2673-2678
7. S.L. Booth, K.E. Broe, D.B. Gagnon, Y.L. Tucker, M.T. Hannan, R.B. McLean, B. Dawson-Hughes, R.W. Wilson, L.A. Cupples, D.R. Kiel, V. Vitelin, R. Orwoll and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr* 77:513-519
8. P. Szulc, M. Arlet, M.C. Chapuy, J. Ducrocq, P.J. Meunier, P.D. Delmas (1994) Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 9:1591-1595
9. M.H.C. Knäuper, A.C. Neukirch, J. Kasseman, R.S.M.F. Wouters, C. Vermeer (1998) Correlation of serum osteocalcin fractions with bone mineral density in women during first 10 years after menopause. *Calcif Tissue Int* 63:175-179