



Kosttilskudd

Farmasøytisk Institutt 10/5-06

Christian A Drevon

Avdeling for ernæringsvitenskap
Institutt for medisinske basalfag, UiO
<http://folk.uio.no/christia/>



CAD1



Nye matvaner?

- Mindre sær-norsk - melkekonsumet går ned
- Internasjonalisering - frukt, grønnsaker, sushi, oliven, kiwi, appelsiner, pizza, pasta
- Mer ferdiglaget & halvfabrikata
- Mat som opplevelse - gourmet
- Større vekt på helse
- De som forstår helseinfo blir ny overklasse
- Genteknologi slår inn på mennesker & mat
- Piller vil ikke erstatte mat
- Næringsmiddelindustrien er en av de største (omsetning på 129 milliarder NOK i 2005)



CAD2

Funksjonell mat

- Mat endres i sunnere/"bedre" retning
- Eksempler
 - Margarin - setter sammen ulike typer fett til det man ønsker + fettløselige vitaminer
 - Makrell i tomat
 - Lett-yoghurt
 - Lett-brus
 - Genmodifiserte tomater



CAD3

Funksjonell mat II

- Det vil komme mer av den
- Kan være viktig i mange sammenhenger
 - Matolje med vitamin A i områder med endogen mangel på vitamin A
 - Kan utvikle planter som er resistente mot skadedyr
- Likevel - mange av de tilgjengelige matvarer vi har nå er glimrende - fisk, grønnsaker, frukt & grove komprodukter



CAD4

Kosttilskudd for friske

- Folsyre for "gravérbare"
- Vitamin D
- Omega-3 fettsyrer
- Vitamin K??
- Ikke jern!
- Folsyre & andre B-vitaminer for CVD?

CAD5

Vannløselige vitaminer

- Omfatter vitamin B gruppen & vitamin C
 - Tiamin (B₁)
 - Riboflavin (B₂)
 - Niacin (nikotinsyre & nikotinamid)
 - Pyridoksin (B₆)
 - Cyanokobalamin (B₁₂)
 - Folater
 - Pantotensyre (inngår i koenzym A)
 - Biotin



CAD6

1100 Vitamener

Vitaminer N Legemiddelhb 2001

Tabell 1. Vitaminer/vitaminikilder

Anbefalt tilførsel og mangeltilstand hos voksne

Vitamin	Kilde	Anbefalt tilførsel per dag *	Mangeltilstand
Fettløslige			
A	Grossmaker, tran, fet fisk, hetsolje og margarin	800-900 µg (Aemende: 1200 µg) (1 IE = 0,3 µg)	Nedsett natthyn, hudlesjoner, kulleruller, hyperkarotose
D	Margarin, tran, fet fisk, smør, fiskelever	5-10 µg (1 IE = 0,025 µg)	Osteomalasi, riktig hos barn, frakturer
E	Mattoljer, kornprodukter	8-10 mg	Neurologiske utfall, myopati, akutt karotose
K	Grossmaker, tærubakarter	ca.100 µg ^b	Kognitivt/psykologisk
Vannløslige			
B ₁ (tiamin)	Kornprodukter, kjøtt, melk, grossmaker	1,0-1,4 mg	Beriberi v/ glukoseforbrøp i høe motet, anemier av alkohol, Wernicke-Korsakow, polyneuropati
B ₂ (riboflavin)	Melk, ost, kjøtt, egg	1,3-1,6 mg	Stomatitt, cheilose
B ₆ (pyridoksin)	Lever, kornprodukter, bærere, kjøtt, grossmaker	1,2-1,5 mg	Perifer nevropati, kramper, anemi
B ₁₂	Kjøtt, egg, lever	2 µg	Perifer nevropati, psykisk symptom
Folyte	Lever, juice, bærere, kyll, salt	0,2 mg	Megaloblastem i Nevralgdefekt
Nikotinoyl/ nikotinamid	Kjøtt, grov brod	13-19 mg	Pellagra, økt brottningsforring på strøkkede, psykiske problemer
Pantotensyre	Kornprodukter, innmat, grossmaker	5-10 mg	Likjet
C (askorbinsyre)	Frukt, bær, poteter og grossmaker	60 mg	Skjoldk, halthedstap, redusert årslebløt, depresjon

a. Anbefalt tilførsel gjelder voksne, friske personer med normal fysisk aktivitet. Behovet for disse vitaminer øker noe ved graviditet og amning.

CAD7

1100 Spor- og sporelementer

Spor- elementer N Legemiddelhb 2001

Tabell 3. (Sporelementer)-kilder

Anbefalt tilførsel og mangeltilstand hos mennesker *

Element/Sporelement	Kilde	Anbefalt tilførsel per dag	Mangeltilstand
Kalium	Fisk, frukt, grossmaker, juice, kjøtt, fisk, kornprodukter, kokkessalt fra kjøtt, fisk og grossmaker	38-49 mmol (1500-1900 mg)	Høyt blodtrykk, arytmi
Kalsium	Melk, ost, sødner, anjos, grønne grossmaker	15-20 mmol (600-800 mg)	Kramper
Magnesium	Kornprodukter, grossmaker	12-16 mmol (300-400 mg)	Aguri, muskelsvakhet, kramper, hjertarytmi, blodtrykkssvingning, nefrokaltose
Natrium	Salt, brod, opplyst kjøtt- og fiskemat, hermetikk, tørkede og røkte matvarer	85 mmol (5 g NaCl)	
Sporelement			
Fluor	Drillekrem (svake steder), te, saltvannsfisk	^b	Tannerte Osteoporose
Jern	Blodmat, grønt, kornprodukter, innmat, kjøtt	Menn: 10-12 mg Kvinner: 12-18 mg	Hypokrem anemi
Jod	Sjofisk, jodsalt, melk	150 µg	Struma
Kopper	Grønne grossmaker, fisk, lever	2 mg	Anemi, diart, neytrøpni, mental retardasjon
Sink	Kjøtt, innmat, korn, kornprodukter, poteter, frukt, grossmaker	7-12 mg	Veksthemning, nedsett smakssans, akromyalis entropopias, redusert årslebløt og immunitetsforvar
Selen	Fisk, kornprodukter	40-55 µg	Hjertesykdom

a. Anbefalt tilførsel gjelder voksne, friske personer med normal fysisk aktivitet. Behovet for mange sporelementer øker ved graviditet og amning.

b. Se 1.1.2.1.1 Fluorid s. 987.

CAD8

Tox vitaminer & sporelementer N Legemiddelhb 2001

Tabell 2. Toksisitet av vitaminer og sporelementer *

Vitamin/Sporelement	Toksisisk dose	Intoksikasjonssymptomer
Fettløslige vitaminer		
A	30-150 mg/dag	Langre tid (måneder) Anoreksi, utmatthet, hudforandringer, kløe, hårfall, leverforstørrelse
D	100-600 mg/dag	Akutt: Intoksikasjonssymptomer
E	Fra 50 µg/dag hos barn	Langre tid: Redusert appetitt, kvalme, forstørret lever, hypertensjon, hyperkaltose, nefrokaltose
K	20-40 mg/dag	Trombose ^b
Vannløslige vitaminer		
B ₆	200-600 mg	Mitander år: Neuropati, ataksi
Nikotinoyl/nikotinamid	750 mg/dag	2-3 millimeter Kvalme, oppkast, diart, brottningsforring, Akutt: Flushing
Element		
Fluor	50-100 ganger anbefalt dose	Akutt: Forgiftning
Jern	Ca. 400 mg for en to-åring	Fluorose ^c
Kobolt	250 µmol/dag	Akutt: Gastrointestinale plager: full munn, illhet, kramper, hjerte-, nyre-, lever- og blodkarforring
Sink	200 mg/dag	Akutt: Kramper, kvalme
	150 mg/dag	Kronisk: Koppermangel

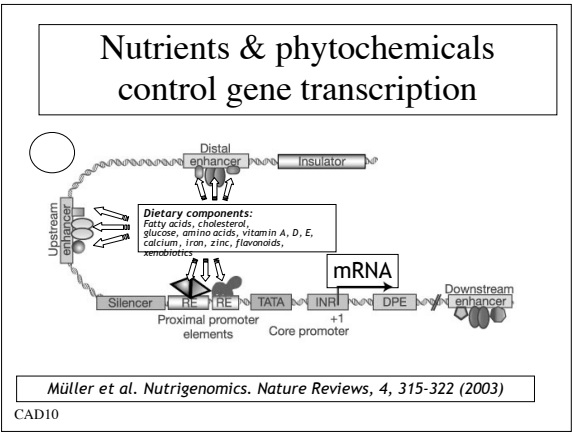
a. Se også Forgiftninger, Antidotfor s. 1430.

b. Se 7.4.3 Tromboseobstruksjonsforring s. 161.

c. Vannløslige vitaminer (B og C) er lite toksiske selv i meget store doser.

d. Se 7.1.1.4 Fluor, ernæringsforring s. 311.

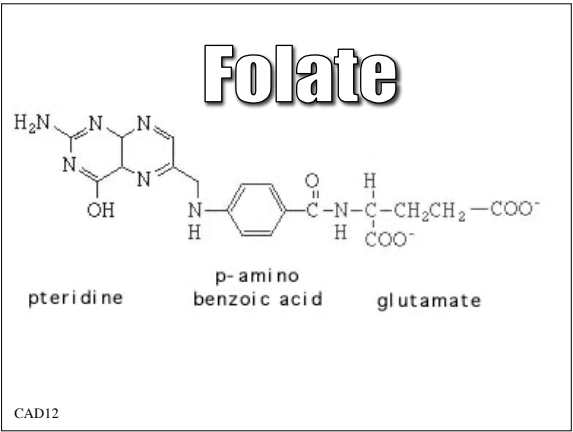
CAD9



CAD10

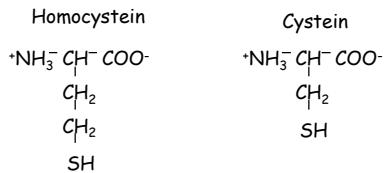
- Folater**
- Absorberes i jejunum v/aktiv prosess
 - Fordøyes & absorberes i variende grad
 - Transporteres bundet til plasmaproteiner
 - 5-10 mg i kroppen, hvorav 1/2 parten i lever
 - Lager varer i 3-6 mndr
 - Sannsynlig at plasmakons. av homocystein er en følsom & tidlig indikasjon på folatmangel

CAD11

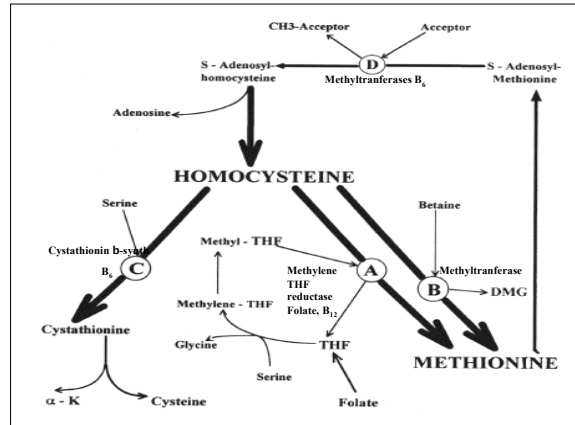


CAD12

Homo/cystein



CAD13



Folat-mangel

- ↑ plasmakons. av homocystein (demetyleret aminosyre fra metionin)
- ↑ risiko for å føde barn m/nevralrørsdefekt & andre medfødte misdannelser (hjerte, nyre, leppe/ganespalte)
- ↑ risiko for å få hjerte-karsykdommer?
- ↑ risiko for å få visse kreftsykdommer?

CAD15

Årsaker til folat mangel

- Lavt inntak i kosten
 - Meget vanlig
 - Kanskje bare halvparten av anbefalt inntak
- Malabsorpsjon
- Premature barn
- Medfødte stoffskiftesykdommer
- Anbefalinger 200-400 ug/dag

CAD16

Nevralrørsdefekter (15-28 dag i fosterlivet) 60 tilfeller/år i Norge

- Spina bifida = ryggmargsbrokk
 - Kaudal del. (Myelo)meningocele
- Anencephaly
 - Fremre del. Mangler hjerne & kalvarium
 - Kvinner > menn
- Encephalocele
 - Utstikker av misdannet hjernevev gjennom skallen

CAD17

Intervensjonsstudier I

(MRC Vit study Lancet 1991, 338, 131-137)

- Kvinner m/tidligere nevralrørs-defekte barn
- Supplement med 4 mg F/dag - randomisert dobbelt-blind
- 1195 graviditeter
 - 6 tilfeller i folat gruppen
 - 21 tilfeller i kontroll gruppen
 - ↓ 72% insidens av nye defekter

CAD18

Intervensjonsstudier II

(Czeizel AE, Dudas I, N Engl J Med 1992, 327, 1832-1835)

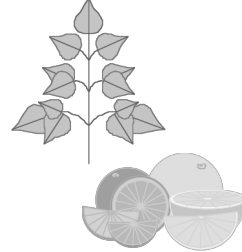
- Normale ungarske kvinner - randomisert dobbelt-blind
- 0.8 mg F/d
 - 0 nevral rørsdefekter blant 2104 gravide (F)
 - 6/2052 i kontroll gruppen
 - Andre misdannelser 9 (F)/16.6 (C) per 1000 graviditet

CAD19

Tilskudd til gravide

-1-3 mnndr etter fertilisering

- Folsyre tabletter
 - 400 ug/d
 - 4 mg til gravide m/tidligere barn m/ nevralrørsdefekt



CAD20

Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction

Kaare Harald Bonna, M.D., Ph.D., Inger Njølstad, M.D., Ph.D., Per Magne Ueland, M.D., Ph.D., Henrik Schirmer, M.D., Ph.D., Aage Tverdal, Ph.D., Terje Steigen, M.D., Ph.D., Harald Wang, M.D., Jan Erik Nordrehaug, M.D., Ph.D., Egil Arnesen, M.D., and Knut Rasmussen, M.D., Ph.D., for the NORVIT Trial Investigators*

Published at www.nejm.org
on March 12, 2006
New England Journal Medicine
2006;354, 1-11

CAD21

Homocysteine lowering & cardiovascular events after acute myocardial infarction (MI), The NORVIT Trial

Bonna et al. N Engl J Med 2006, 354, March 12

- Included 3749 men & women (30-85 y) with a previous MI within 7 days before randomization
- Double-blinded two by-two factorial design, receiving one of the following daily supplements:
 - 1) 0.8 mg folic acid, 0.4 mg B12 & 40 mg B6
 - 2) 0.8 mg folic acid & 0.4 mg of B12
 - 3) 40 mg B6
 - 4) or placebo
- The primary end point during a median follow-up of 40 months was a composite of recurrent MI, stroke & sudden death attributed to coronary artery disease

CAD22

The NORVIT Trial

Bonna et al. N Engl J Med 2006, 354, March 12

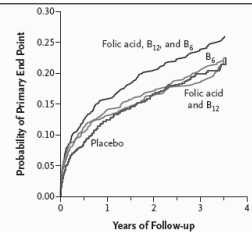
Table 3. Clinical Outcomes and Rate Ratios.

Variable	Total No.	Folic Acid, B ₁₂ , and B ₆ (N=937)		Folic Acid and B ₆ (N=935)		B ₆ (N=934)		Placebo (N=943)		Folic Acid and B ₆ vs. No Folic Acid and B ₆ ¹		Folic Acid, B ₁₂ , and B ₆ vs. Placebo ²	
		Rate Ratio (95% CI) ³	P Value	Rate Ratio (95% CI) ³	P Value	Rate Ratio (95% CI) ³	P Value	Rate Ratio (95% CI) ³	P Value				
no. of cases (n/total/1000observation-yr)													
Primary end point ⁴	716	201 (81.6)	168 (66.9)	175 (70.1)	172 (67.2)	1.08 (0.93-1.25)	0.31	1.14 (0.98-1.32)	0.09	1.22 (1.06-1.50)	0.00	1.22 (1.06-1.50)	0.00
Myocardial infarction	643	182 (73.0)	147 (67.5)	141 (64.0)	153 (69.2)	1.06 (0.91-1.24)	0.47	1.17 (1.00-1.37)	0.05	1.23 (0.99-1.52)	0.06	1.23 (0.99-1.52)	0.06
Fatal ⁵	235	68 (24.5)	47 (16.8)	41 (22.1)	59 (21.0)	0.86 (0.74-1.24)	0.75	1.24 (0.96-1.61)	0.10	1.19 (0.84-1.69)	0.34	1.19 (0.84-1.69)	0.34
Nonfatal	462	132 (33.0)	113 (44.2)	113 (44.9)	104 (40.2)	1.14 (0.95-1.37)	0.16	1.15 (0.96-1.38)	0.14	1.30 (1.06-1.64)	0.05	1.30 (1.06-1.64)	0.05
Stroke	96	21 (7.7)	28 (10.2)	22 (8.1)	27 (9.7)	1.02 (0.68-1.53)	0.94	0.81 (0.56-1.20)	0.26	0.83 (0.47-1.47)	0.52	0.83 (0.47-1.47)	0.52
Death from any cause	345	104 (30.5)	80 (28.7)	82 (31.4)	80 (31.7)	1.02 (0.83-1.26)	0.82	1.19 (0.96-1.48)	0.11	1.21 (0.91-1.61)	0.19	1.21 (0.91-1.61)	0.19
Hospitalization for unstable angina pectoris	488	123 (30.5)	126 (30.4)	105 (41.4)	132 (33.0)	1.06 (0.89-1.27)	0.50	0.83 (0.74-1.05)	0.17	0.83 (0.73-1.19)	0.17	0.83 (0.73-1.19)	0.17
Coronary artery bypass surgery	584	138 (37.1)	139 (37.0)	150 (43.1)	157 (43.0)	0.90 (0.74-1.05)	0.18	0.99 (0.84-1.17)	0.91	0.89 (0.71-1.13)	0.34	0.89 (0.71-1.13)	0.34
Percutaneous coronary intervention	1096	257 (22.6)	270 (22.4)	279 (23.0)	290 (24.6)	0.92 (0.82-1.03)	0.14	0.94 (0.83-1.05)	0.27	0.86 (0.72-1.02)	0.08	0.86 (0.72-1.02)	0.08
Cancer	144	40 (15.5)	39 (14.9)	25 (9.8)	40 (15.2)	1.22 (0.88-1.70)	0.23	0.84 (0.68-1.16)	0.29	1.02 (0.85-1.18)	0.84	1.02 (0.85-1.18)	0.84

* The comparisons for the combination therapy group and the group given folic acid and vitamin B₆ with the group given vitamin B₆ and the placebo group.
¹ The comparisons for the combination therapy group and the group given vitamin B₆ with the group given folic acid and vitamin B₆ and the placebo group.
² The comparisons for the combination therapy group with the placebo group.
³ Values were adjusted for study center. CI denotes confidence interval.
⁴ The primary end point was a composite of nonfatal or fatal myocardial infarction (including sudden death attributed to coronary heart disease) and nonfatal or fatal stroke. Only the first event is included in the composite primary end point.
⁵ If a participant first had a nonfatal myocardial infarction and then a fatal myocardial infarction, only the nonfatal myocardial infarction was included in the category of myocardial infarction.
 ***The category includes sudden death attributed to coronary heart disease.

The NORVIT Trial

Bonna et al. N Engl J Med 2006, 354, March 12



No. at Risk	0	1	2	3	4
Folic acid, B ₁₂ , and B ₆	937	795	745	517	
Folic acid and B ₆	935	812	764	518	
B ₆	934	805	766	511	
Placebo	943	823	771	523	

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of the Probability of Reaching the Primary End Point during Follow-up.

The primary end point was a composite of fatal and nonfatal myocardial infarction, fatal and nonfatal stroke, and sudden death attributed to coronary artery disease.

CAD24

The NORVIT Trial

Bønåa et al. N Engl J Med 2006, 354, March 12

CAD25

Characteristic	Total No.	Folic Acid and B ₁₂ vs. No Folic Acid and B ₁₂ †	B ₁₂ vs. No B ₁₂ ‡	Folic Acid, B ₁₂ , and B ₆ vs. Placebo§
Sex				
Male	2771	1.06 (0.89-1.27)	1.14 (0.96-1.34)	1.23 (0.96-1.57)
Female	974	1.07 (0.83-1.41)	1.11 (0.85-1.48)	1.19 (0.75-1.61)
Age				
≤65 yr	2084	1.17 (0.92-1.51)	1.11 (0.87-1.42)	1.26 (0.89-1.80)
>65 yr	1611	0.97 (0.80-1.16)	1.12 (0.89-1.34)	1.05 (0.81-1.36)
Total homocysteine				
≤13 μmol/liter	2237	0.97 (0.79-1.20)	1.03 (0.84-1.27)	1.02 (0.75-1.37)
>13 μmol/liter	1496	1.27 (1.02-1.60)	1.24 (1.02-1.51)	1.56 (1.16-2.09)
Creatinine				
≤100 μmol/liter	2845	1.05 (0.88-1.25)	1.04 (0.87-1.23)	1.09 (0.85-1.46)
>100 μmol/liter	891	1.13 (0.87-1.47)	1.32 (1.01-1.71)	1.44 (0.98-2.11)
History of CVD or diabetes¶				
No	1641	1.28 (0.95-1.78)	0.92 (0.68-1.24)	1.15 (0.76-1.75)
Yes	2108	1.04 (0.88-1.23)	1.22 (1.01-1.45)	1.28 (1.01-1.62)
Current smoker				
No	2002	1.08 (0.90-1.30)	1.06 (0.88-1.27)	1.12 (0.86-1.45)
Yes	1747	1.04 (0.83-1.32)	1.28 (1.01-1.63)	1.34 (0.95-1.88)
Qualifying myocardial infarction				
No ST-segment elevation	1859	1.25 (1.03-1.51)	1.12 (0.92-1.35)	1.40 (1.07-1.82)
ST-segment elevation	1611	0.90 (0.71-1.15)	1.11 (0.87-1.41)	1.07 (0.76-1.51)

* Values were adjusted for study center. Information on total homocysteine was available for 3733 patients; information on creatinine was available for 3736 patients, and information on ST-segment elevation was available for 3610 patients. To convert values for homocysteine to milligrams per liter, divide by 7.36. To convert values for cholesterol to milligrams per deciliter, divide by 0.02586.

† The comparison is for the combination-therapy group and the group given folic acid and vitamin B₁₂, with the group given vitamin B₁₂ and the placebo group.

‡ The comparison is for the combination-therapy group and the group given vitamin B₁₂ with the group given folic acid and vitamin B₆ and the placebo group.

§ The comparison is for the combination-therapy group with the placebo group.

¶ CVD denotes cardiovascular disease (i.e., myocardial infarction, angina pectoris, stroke, coronary-artery bypass surgery, or percutaneous coronary intervention).

Homocysteine (Hcy) lowering with folic acid & B vitamins in vascular disease

The heart outcomes prevention evaluation (HOPE) 2 Investigators
NEJM 2006, 354:15 www.nejm.org April 13

- Randomly assigned 5522 patients > 55 years of age with vascular disease or diabetes to daily treatment either with the combination of 2.5 mg of folic acid (300 μg), 50 mg of vitamin B6 (1.5 mg) & 1 mg of vitamin B12 (1 μg), or placebo for an average of 5 y
- Primary outcome - composite of death from cardiovascular causes, myocardial infarction & stroke
- Plasma Hcy decreased by 2.4 μmol per liter in the active-treatment group and increased by 0.8 μmol per liter in the placebo group
- Primary outcome events occurred in 519 patients (18.8 percent) assigned to active therapy and 547 (19.8 percent) assigned to placebo (RR, 0.95; P = 0.41)

CAD26

Vitamin D - Oppsummering

To former for vitamin D

- > Vitamin D₂ (ergokalsiferol) i planter
- > Vitamin D₃ (kolekalsiferol) dannes i hud hos dyr vha uv-lys og 7-dehydrokolesterol

Kilder

- > Sollys, fet fisk, beriket margarin, smør, x-lettmeik som vitamin D₃
- > Tilskudd som vitamin D₂

Funksjon

- > Regulering av kalsium og fosfat metabolisme
- > Differensiering av leukocytter etc

Metabolisme

- > Transp. med kyllomikronene i lymfen
- > Plasmatransport på vitamin D-bindende protein (DBP)
- > Omdannes til 25-OHvit D i lever
- > Omdannes til 1,25-(OH)₂-vit D i nyre - det aktive vitamin (hormon)

Virkningsmekanisme

- > Regulerer transkripsjon av visse gener
- > 1,25-(OH)₂-vit D aktiverer en spesifikk kjernereseptorer

Vitamin D-mangel

- > Mangelfull mineralisering av skjelettet
- > Rakitt hos barn i vekst
- > Osteomalæi hos voksne

Vitamin D-toksisitet

- > Hyperkalsemi
- > Relativt liten avstand mellom anbefalt dose og toksisk dose

Vitamin D-status

- > 25-hydrokso-vitamin D i fastende serum eller plasma (evt. 1,25-dihydroxy-vitamin D og PTH i spesialtilfeller)
- > HPLC-MS

CAD27

Biological effects of fatty acids

From molecular nutrition to health

CCCCC=CCCCCCCC(=O)O

ω-3

CCCCC=CCCCCCCC(=O)O

ω-3/6

Christian A. Dreven
Institute for Nutrition Research
Seminar, August 11, 2003

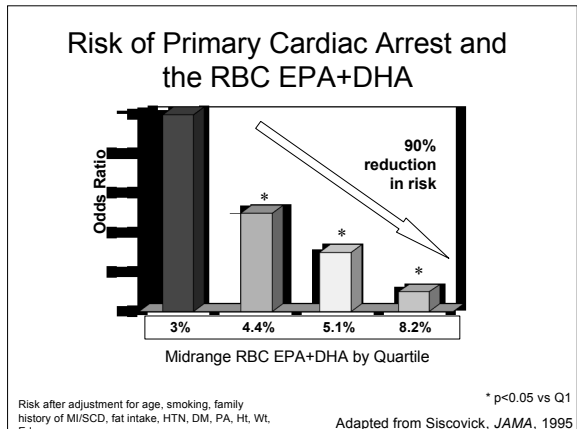
CAD28

Structure of fatty acids

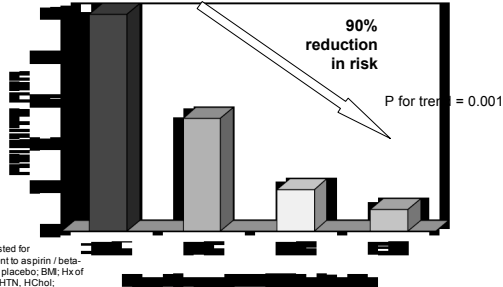
ω-nomenclature	Methyl-end	Carboxyl-end	Saturation
Stearic 18:0		COOH	Saturate
Oleic 18:1ω-9		COOH	Monoene
Linoleic 18:2ω-6		COOH	PUFA
α-Linolenic 18:3ω-3		COOH	PUFA
EPA 20:5n-3*		COOH	PUFA
DHA 22:6n-3**		COOH	PUFA

* EPA = eicosapentaenoic acid
** DHA = docosahexaenoic acid

CAD29



Relative Risk of Sudden Cardiac Death and Blood Omega-3 Levels



Risk adjusted for assignment to aspirin / beta-carotene / placebo; BMI; Hx of diabetes, HTN, HChol; alcohol consumption; exercise freq; parental Hx of MI < 60 yrs; trans and mono

Albert, Physicians' Health Study, NEJM, 2002

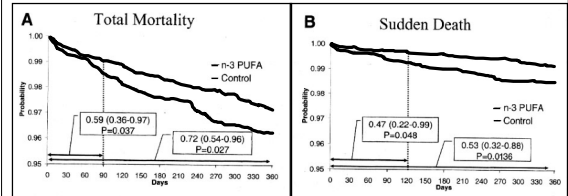
GISSI-Prevenzione

Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction
Lancet 1999;354:447-455

About 5600 post-MI patients given usual care with or without 850 mg EPA+DHA from capsules

Total Mortality reduced by 28% (p=0.027)

Sudden Death reduced by 47% (p=0.0136)



The evidence for a cardioprotective effect of omega-3 fatty acids is so strong that the AHA now recommends about 1 g EPA+DHA/day for CHD patients and the equivalent of about 500 mg/day from fish for other adults*

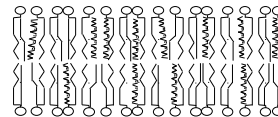
Next Question:

What blood level of omega-3 fatty acids is associated with the lowest risk for death from CHD?

* Kris-Etherton, Harris, Appel. AHA Scientific Statement on Omega-3 Fatty Acids. Circulation 2002

Omega-3 Index

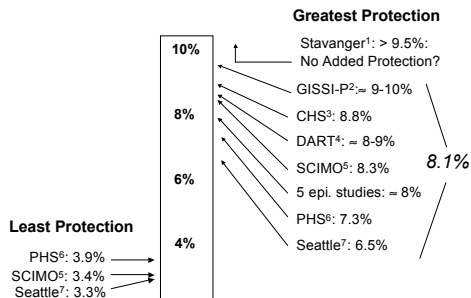
A measure of the amount of EPA+DHA in Red Blood Cell membranes expressed as the percent of total fatty acids



There are 64 fatty acids in this model membrane, 3 of which are EPA or DHA
 $3/64 = 4.6\%$
 The Omega-3 Index = 4.6%

Omega-3 Index

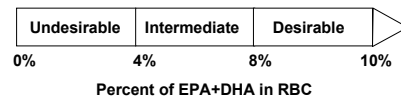
Harris and von Schacky, Preventive Medicine 2004



¹Nilsen. A.J.C.N. 74:50, 2001; ²Marchioli. Circulation. 105:1897, 2002; ³Mozaffarian. Circulation. 107:1372, 2003; ⁴Burr. Lancet. 2:757, 1989; ⁵von Schacky. Ann Intern Med. 130:554, 1999; ⁶Nilsen. NEJM. 345:1113, 2002; ⁷Siscovick. JAMA. 274:1363, 1995.

Omega-3 Index Risk Zones

Relative Risk for Death from CHD



Harris and von Schacky, Preventive Medicine 2004

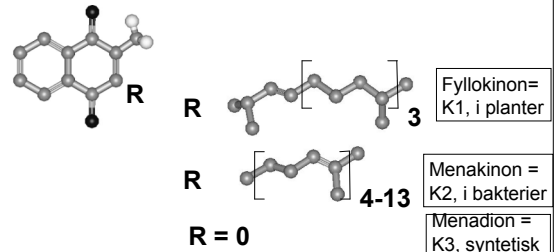
Vitamin K Metabolism, funksjon & struktur

Drevon et al TNLF, 2004

Absorpsjon	40-70% blir absorbert fra maten i jejunum/ileum Bakteriell syntese i tykktarmen (K ₂) Lite lager i kroppen
Omsetning/ utskillelse	Rask omsetning Skilles ut med galle og urin
Mekansime	Karboksylering av proteiner Ligand for mtranskripsjonsfaktor
Funksjon	Blodkoagulasjon Bendannelse
Kilder	Bladgrønne grønnsaker (K ₁) Noe i melk og meieriprodukter (K ₁) Soyaolje (K ₂)
Anbefalt dose/d	50- 120 µg
Toksisk effekt	Lite toksisk 20-40 mg: Trombose
Mangel	Koagulasjons-forstyrrelser Osteoporose

CAD37

Kjemisk struktur



CAD38

Absorpsjon & transport

- Avhengig av galle- & pankreas-funksjon, & mengde fett i kosten
- 40 - 70% absorberes fra jejunum & ileum, lite fra kolon
- Via kylomikroner fra enterocytter
- Mest av fyllokinon går via kylomikron restpartikler til leveren
- Transport via lipoproteiner i blodet
- Fyllokinon (K₁) fra kosten utgjør den viktigste kilden til vitamin K hos oss
- Menakinoner fra tarmbakterier er mindre viktige enn tidligere antatt, men omdiskutert
- Lite vitamin K kroppslager ~ 1 - 10 µg/kg ~ 100 µg (1 dagsdose)

CAD39

Plasmakonsentrasjon av vit K

- Nivået i blodet er viktig
 - Nivået kan nå måles
 - Vitamin K er antakelig lite giftig
 - Tåles i opp til 500 RDA kronisk
 - Tåles i opp til 10 mg som engangs-dose
 - Meget kort T/2 (1-1.5 d)
 - HPLC analyse av fyllokinon, vitamin K1/2
- Brukes i mange internasjonale studier Måles av Fürst (Vitas)

CAD40

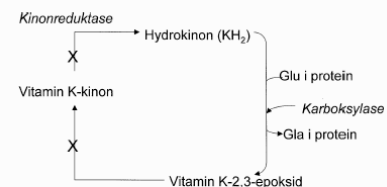
Virkningsmekanisme

- K vitaminene fra mat eller bakterier er kinoner
 - Reduseres ved kinon reduktase til hydrokinon, som sammen med en karboksylase kan karboksylerer proteiner (fra glutaminsyre til γ -karboksy-glutaminsyre ~ Glu \rightarrow Gla)
 - Karboksylerede proteiner kan binde kalsium
 - Vitamin K epoksidet kan vha en reduktase gjendanne kinonene & syklusen er komplett
 - Vitamin K er kofaktor for vitamin K-avhengig γ -glutamyl karboksylase
 - Er dessuten ligand for transkripsjonsfaktoren SXR (PXR)
- Tabb et al J Biol Chem. 2003, 278, 43919-27

CAD41

Vitamin K syklus

Askim TDNLF 2001. 121. 2614-6

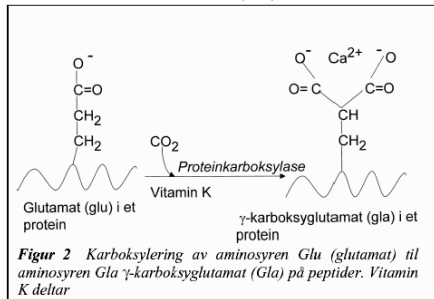


Figur 3 Vitamin K-syklus. Gjenvinning av vitamin K i vitamin K-syklus. X Sted der warfarin rolig hemmer vitamin K-syklus

CAD42

Karboksylering av glutamat

Askim TDNLF 2001, 121, 2614-6



CAD43

Virkningsmekanisme II

Tabb et al J Biol Chem. 2003, 278, 43919-27

- Ligand for transcriptionsfactor
- Vitamin K2 supplementation up-regulates expression of bone markers & increases bone density in vivo
- Vitamin K2 bound to & activated the nuclear receptor SXR & induced expression of the SXR target gene, CYP3A4
- Vitamin K2 treatment of osteosarcoma cells increased mRNA levels for osteoblast markers: alkaline phosphatase, osteoprotegerin, osteopontin & matrix Gla protein
- The known SXR activators rifampicin & hyperforin induced bone markers similar to vitamin K2
- Vitamin K2 induced bone markers in primary osteocytes isolated from wild-type, but not in cells from mice deficient in the SXR ortholog PXR

CAD44

Inntak & referansverdi

Anbefalt daglig inntak: 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kroppsvekt

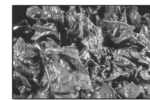
Gjennomsnittlig inntak: 30 - 50 $\mu\text{g}/\text{d}$

Referanseområde i plasma (USA): 0.1 – 2.2 ng/mL

CAD45

Vitamin K1 i matvarer ug/100 g

Grønnskål	440
Spinat	380
Grønn salat	315
Brokkoli	180
Rosenkål	177
Hodekål	145
Issalat	35
Blomkål	20
Agurk l	20
Avokado	14
Potetchips	15
Gulrøtter	10
Pommes frites	5
Tomater	6
Poteter	1
Soyaolje	193
Rapsolje (Canola)	127
Salatdressing (av soya)	100
Olivenolje	55
Margarin	42



CAD46

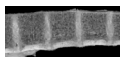
Vitamin K & osteoporose

Biokjemisk sammenheng

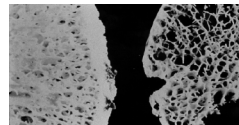
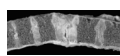
Osteokalsin

- 10-20 % av ikke-collagent protein i bensubstans
- Uttrykkes i & er markør for differensierte osteoblaster
- Binder hydroksyapatitt - avhengig av vitamin K-mediert karboksylering
- K2 er ligand for SXR --> aktiverer benrelaterte gener i osteoblaster

Normal



Osteoporotisk



CAD47

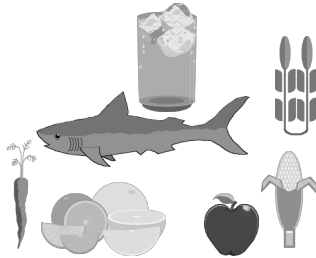
Oppsummering vitamin K

- ❖ Vitamin K status korrelerer med kalsifikasjon
- ❖ Intervensjonsstudie viser at helse økes ved høyt inntak av vitamin K/D
- ❖ Vitamin K-status kan måles i plasma
- ❖ Vitamin K-mangel: malabsorpsjon, CF, ulcerøs colitt, mb Crohn, mistanke om osteoporose & brukere av marevan & prednisolon
- ❖ Ved lav status bør økt inntak av matvarer rike på vitamin K brukes evt kosttilskudd etter nye data

CAD48

Kostråd

- Hold vekten
- Mer av
 - grønnsaker
 - frukt
 - grovt korn
 - poteter
 - fisk
 - vann



CAD49

Kostråd 2

- Mindre av
 - Fete melkeprodukter
 - helmelk, smør, fløte, ost
 - Fete kjøtt-produkter
 - burgere/kjøttkaer
 - pølser
 - fett kjøtt
 - Margariner/oljer
 - Pomme frites, kaker (wienerbrød)
 - Sukker
 - Leskedrikker, søtt syltetøy & godterier



CAD50

Kosttilskudd for friske

- Folsyre for “gravérbare”
- Vitamin D
- Omega-3 fettsyrer
- Vitamin K??
- Ikke jern!
- Folsyre & andre B-vitaminer for CVD?

CAD51