



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 740**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/122** (2006.01)

**A61K 31/593** (2006.01)

**A61P 9/04** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

**A61P 9/12** (2006.01)

**A61P 9/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03790959 .5**

96 Fecha de presentación : **01.09.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1556025**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54

Título: **Composiciones que comprenden vitamina K para prevenir la hipertensión, la hipertrofia ventricular izquierda, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto de miocardio, la apoplejía y la enfermedad cardíaca coronaria mediante la prevención de la rigidización arterial relacionada con la edad.**

30

Prioridad: **30.08.2002 GB 0220182**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**21.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**21.06.2011**

73

Titular/es: **NattoPharma ASA**  
**Henrik Ibsen Gate 100**  
**0230 Oslo, NO**

72

Inventor/es: **Vermeer, Cees**

74

Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 361 740 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden vitamina K para prevenir la hipertensión, la hipertrofia ventricular izquierda, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto de miocardio, la apoplejía y la enfermedad cardíaca coronaria mediante la prevención de la rigidización arterial relacionada con la edad.

### 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la utilización de vitamina K y de derivados de la misma para prevenir una disminución de la elasticidad y la distensibilidad de la vasculatura y reducir así la presión sanguínea y prevenir enfermedades cardiovasculares según la reivindicación 1.

### Antecedentes

10 El proceso del envejecimiento está asociado con cambios fisiológicos irreversibles en el sistema circulatorio, que conducen a un mayor riesgo de sufrir trastornos relacionados con la presión sanguínea, enfermedad cardíaca coronaria (CHD) y apoplejía. En las mujeres, este riesgo aumenta espectacularmente después del inicio de la menopausia. Estas condiciones tienen importantes repercusiones en la calidad de vida de las personas de mediana y avanzada edad y son responsables de una gran proporción de

15 A los pacientes que sufren trastornos cardiovasculares con frecuencia se les prescriben anticoagulantes, antihipertensivos, medicamentos destinados a reducir el nivel de colesterol y similares. Por lo general, estos medicamentos presentan efectos secundarios adversos o riesgos para la salud y, además, los efectos crónicos de tomar tal medicación regularmente durante años o décadas no se han estudiado a fondo. A medida que aumenta la esperanza de vida, sería deseable encontrar terapias de larga duración, seguras y fiables para prevenir, tratar o  
20 incluso invertir las consecuencias del envejecimiento en la vasculatura.

Los cambios en las propiedades mecánicas de las arterias principales tienen importantes consecuencias para el desarrollo de las enfermedades vasculares. Las arterias, especialmente las arterias elásticas más grandes, tales como la arteria carótida común, se vuelven cada vez más rígidas con la edad. Los niveles máximos de elasticidad se alcanzan aproximadamente a los 14-15 años de edad, después de lo cual se deterioran gradualmente.  
25 Entre los índices de rigidización de las grandes arterias se incluyen la compliancia y la distensibilidad. La compliancia refleja la capacidad de amortiguación de la pared vascular y la distensibilidad se refiere a la elasticidad intrínseca de la pared vascular. En estudios cruzados se ha demostrado que la distensibilidad y la compliancia de la arteria carótida común elástica disminuyen linealmente con la edad. Parece ser que el aumento de la rigidez arterial con el aumento de la edad sucede más rápidamente en las mujeres entre los 45 y 60 años de edad que en los  
30 hombres del mismo grupo de edad, debido a la falta de estrógeno después de la menopausia.

La disminución de la compliancia y la distensibilidad tiene como resultado una falta de capacidad del sistema arterial para amortiguar la presión pulsátil. La rigidización arterial tiene como resultado una mayor velocidad de la onda de pulso y reflexiones de onda más tempranas. Esto aumenta la presión sistólica y del pulso y, por consiguiente, la carga de trabajo cardíaca. Para compensarlo, el diámetro arterial aumenta con la edad. Con el  
35 tiempo, la rigidización arterial puede contribuir al desarrollo de, entre otros, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad cardíaca coronaria.

Durante mucho tiempo se ha reconocido que la vitamina K es un componente esencial de la dieta. Se identificó en primer lugar como un elemento necesario para la prevención de las hemorragias por la activación de los factores de coagulación sanguínea. Los vitámeros K naturales son derivados de la menadiona, los cuales se diferencian unos de otros en la cadena lateral poliisoprenoide unida en la posición 3 de la estructura de anillo. La  
40 vitamina K puede ser proporcionada por la dieta con verduras de hojas verde oscuro (K<sub>1</sub> o filoquinona) y con alimentos fermentados, tales como quesos y cuajadas (K<sub>2</sub> o menaquinona). Las vitaminas K<sub>2</sub> también se sintetizan en el intestino delgado por bacterias simbióticas residentes. También es necesaria la vitamina K para la carboxilación de dos proteínas de matriz ósea necesarias para el metabolismo normal de los huesos.

45 En el documento EP-A-0 679 394, y también en Jpn. J. Pharmacol (1997) 75: 135-143, se indica que una gran ingestión en la dieta de vitamina K y moléculas relacionadas puede reducir la calcificación arterial, de lo que se concluye que la arteriosclerosis puede tratarse utilizando vitamina K. La arteriosclerosis es una enfermedad de las arterias caracterizada por la inflamación, la invasión de macrófagos, la formación de células espumosas, el espesamiento de la íntima, la acreción de colesterol y la formación de placas ateroscleróticas. La aparición de  
50 aterosclerosis se produce invariablemente en arterias grandes, como en la aorta y las arterias coronarias. En etapas más avanzadas puede observarse una ruptura de placa que conduce a oclusiones vasculares súbitas, infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares (infartos cerebrales).

Un proceso completamente diferente es el de la rigidización vascular debida a la pérdida de elasticidad de las arterias. La rigidización vascular está relacionada con el envejecimiento, la diabetes mellitus y la disfunción renal;  
55 es el resultado de la degradación de las laminillas elásticas de la túnica media, que conlleva una pérdida de elasticidad. En general, la aparición de la rigidización vascular se observa en los vasos menores, desde donde se extiende a las arterias mayores. Esto llevará a un aumento de la presión sanguínea, a un ensanchamiento vascular y, en las últimas etapas, a la rotura de arterias (principalmente las pequeñas) y capilares. La presente solicitud de

patente se refiere al efecto de la vitamina K en la rigidización vascular. Los estudios han demostrado que la rigidización de las arterias relacionada con la edad puede distinguirse de la calcificación arteriosclerótica/aterosclerótica también a nivel molecular. Mientras que la aterosclerosis está asociada invariablemente a una inflamación y comienza con la destrucción de la capa celular endotelial en el lado luminal de la túnica íntima, la rigidización relacionada con la edad es un proceso que se origina en la túnica media y no está asociada con una inflamación. Se cree que la rigidización relacionada con la edad se produce como resultado de un depósito de minerales alrededor de las fibras elásticas de la túnica media, seguida de una degradación de la estructura de elastina. Después del deterioro de la elastina, las propiedades elásticas de la arteria dependen del colágeno, que es mucho menos flexible.

Por primera vez, se ha demostrado ahora que la compliancia y la distensibilidad arterial pueden mejorarse a largo plazo mediante la administración de vitamina K, en comparación con sujetos que no reciben suplemento nutricional (placebo). Así, la administración de vitamina K es una medida terapéutica útil para prevenir el desarrollo de las condiciones de la enfermedad cardiovascular, incluyendo hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía y enfermedad cardíaca coronaria.

#### 15 Sumario de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona la utilización de una composición que comprende vitamina K, opcionalmente junto con vitamina D, en la fabricación de un medicamento o de una formulación nutricional para prevenir la rigidización de las arterias relacionada con la edad, no asociada con aterosclerosis, que tiene también el efecto de prevenir la hipertensión, la hipertrofia ventricular izquierda, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto de miocardio, la apoplejía y la enfermedad cardíaca coronaria.

Preferentemente dicha vitamina K es vitamina K<sub>1</sub> (filoquinona) o vitamina K<sub>2</sub> (menaquinona).

Preferentemente el medicamento o la composición nutricional comprenden vitamina D, en especial vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol).

Preferentemente el medicamento o la formulación nutricional es para la administración a una mujer en etapa posmenopáusica.

Preferentemente el medicamento o la formulación nutricional debe administrarse durante un período de al menos 12 meses, preferentemente como mínimo 36 meses.

Preferentemente las arterias anteriormente mencionadas son las arterias carótidas comunes.

#### Descripción de las figuras

Figura 1: muestra cómo varía el coeficiente de distensibilidad (CD) a lo largo de un período de estudio de 3 años cuando se administran placebo, vitamina D (MD) y vitaminas K más D (MDK) a un grupo de mujeres posmenopáusicas.

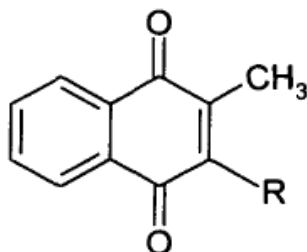
Figura 2: muestra cómo varía el coeficiente de compliancia (CC) a lo largo de un período de estudio de 3 años cuando se administran placebo, vitamina D (MD) y vitaminas K más D (MDK) a un grupo de mujeres posmenopáusicas.

En cada caso, la barra negra representa la medida de la línea base (100%) y las barras sombreadas son el % de cambio en relación con la línea base después de 3 años.

#### Descripción detallada de la invención

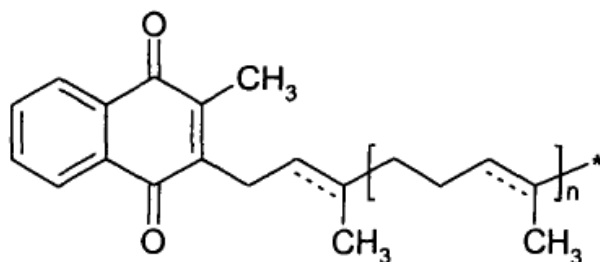
La presente invención proporciona la primera forma de terapia dirigida para reducir la rigidización arterial relacionada con la edad (a diferencia de la rigidización debida a la aterosclerosis). Las propiedades elásticas de las arterias (compliancia y distensibilidad) se deterioran con la edad. Sin embargo, se descubrió que la gravedad de esta tendencia descendente era considerablemente menor en un grupo de mujeres menopáusicas que consumieron regularmente un suplemento de vitamina K (más vitamina D) durante 3 años. La selección de estas mujeres para el estudio se hizo en base a criterios entre los que se incluían una falta de evidencia de enfermedad aterosclerótica y bajos factores de riesgo para la enfermedad.

Preferentemente Vitamina K y derivados se refiere a uno o más compuestos de fórmula 1' y/o a sus sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico o nutricional,



Fórmula 1'

donde R puede ser cualquier grupo orgánico enlazado de forma covalente, incluyendo residuos poliisoprenoides, ésteres, éteres, aductos de tiol, etc., y especialmente compuestos de los mismos de fórmula 2:



Fórmula 2

- 5 donde n es un número entero de 1 a 12; y donde las líneas discontinuas indican la presencia opcional de un doble enlace.

Tal como se utiliza aquí, vitamina K y derivados de la misma se refiere en particular a filoquinona (también conocida como vitamina K<sub>1</sub>), dihidrofiloquinona, menaquinona-4 (MK-4) y las menaquinonas de cadena larga. Es generalmente aceptado que la naftoquinona es el grupo funcional, de modo que el mecanismo de acción es similar para todas las vitaminas K. Sin embargo, pueden esperarse diferencias con respecto a la absorción intestinal, al transporte, la distribución en los tejidos y la biodisponibilidad. Para su utilización en la presente invención son preferentes filoquinona y MK-4 y particularmente filoquinona.

Entre las fuentes de vitamina K que pueden emplearse según la presente invención se incluyen las siguientes: filoquinona de origen natural, por ejemplo de extractos vegetales, grasas y aceites, filoquinona sintética, vitamina K<sub>3</sub> sintética (menadiona), distintas formas de vitamina K<sub>2</sub>: MK-4, MK-5, MK-6, MK-7, MK-8, MK-9, MK-10, MK-11, MK-12 y MK-13 sintéticas, natto (alimento preparado a partir de soja fermentada rico en MK-7) y otros alimentos o productos lácteos fermentados.

La dosis de vitamina K útil para la realización de la invención no es limitada, pero varía en función de, por ejemplo, la edad del sujeto y el grado de riesgo de desarrollar rigidización arterial. Los valores IA o de Ingesta Adecuada habituales (según determina el Instituto de Medicina) son de 120 µg para los hombres y de 90 µg para las mujeres. Puede resultar beneficioso elegir dosificaciones superiores a los valores IA, en particular en grupos de población donde las deficiencias de vitamina K son comunes, por ejemplo entre mujeres posmenopáusicas. Dosificaciones apropiadas pueden estar, por ejemplo, en un rango de 10 a 1.000 µg, en especial de 50 a 500 µg y en particular de 100 a 200 µg de vitamina K/día. Allí donde lo permita la legislación nacional, puede ser aconsejable suministrar rangos de dosificación a partir de 1 a 200 mg/día, preferentemente de 5 a 150 mg/día y en especial de 10 a 100 mg/día. Para la vitamina K no se ha definido ningún límite superior (LS), dado que, por lo que se sabe, no tiene efectos adversos en el cuerpo.

En términos de peso corporal, la dosificación diaria puede variar entre 0,5 y 50 µg/kg de peso corporal/día, preferentemente entre 0,75 y 25 µg/kg de peso corporal/día y en especial entre 1 y 15 µg/kg de peso corporal/día.

La vitamina D se incluye junto con la vitamina K en la composición utilizada en el estudio clínico y puede desempeñar un papel de apoyo para la función de la vitamina K en la prevención de la rigidización arterial. Puede emplearse cualquier forma de vitamina D natural o sintética, incluyendo vitamina D<sub>1</sub>, vitamina D<sub>2</sub> (calciferol), vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol) y análogos de vitamina D (por ejemplo alfacalcidol, dihidrotaquisterol, calcitriol). Entre las fuentes naturales de vitamina D se incluyen pescado de mar, vísceras, aceites de hígado de pescado y yema de huevo. Las dosis adecuadas de vitamina D están entre 2 y 50 µg/día, preferentemente entre 5 y 20 µg/día y con especial preferencia entre aproximadamente 7 y 10 µg/día.

En el estudio clínico descrito en los ejemplos se realizaron medidas de las propiedades de la pared arterial en t = 0 y t = 3 años. Ésta es una buena base para concluir que la ingesta de vitamina K durante largos períodos es un modo eficaz de limitar un aumento en la rigidez arterial. El período de tratamiento preferente es de un mínimo de 6 meses, con mayor preferencia de como mínimo 18 meses e idealmente de como mínimo 36 meses. De hecho, dado que no existen efectos secundarios adversos asociados a la suplementación dietética de vitamina K, debería

considerarse un componente esencial de un estilo de vida saludable a lo largo de la vida y especialmente durante toda la mediana edad y la edad avanzada.

La vía de administración de vitamina K preferente es la vía enteral, en especial la oral, pero las vías parenteral o tópica son alternativas viables. La vitamina K se proporciona de manera convencional en forma de tabletas o cápsulas, esto es en un formato farmacéutico o de suplemento dietético. Para las preparaciones farmacéuticas o los suplementos dietéticos, la vitamina K puede componerse con vehículos, excipientes o diluyentes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en forma de píldoras, tabletas (recubiertas o no), cápsulas duras o blandas, grageas, pastillas, soluciones orales, suspensiones y dispersiones, jarabes o preparaciones parenterales estériles. Entre los excipientes adecuados se incluyen diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico, fosfato sódico; agentes de granulación y desintegración tales como almidón de maíz o ácido alginico; aglutinantes tales como gelatina de almidón o goma arábica; efervescentes; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

También es posible suministrar vitamina K (opcionalmente junto con vitamina D) en un alimento enriquecido o una bebida enriquecida. Entre los formatos de producto nutricional preferentes se incluyen: bebidas de zumo, bebidas lácteas, bebidas en polvo, bebidas isotónicas, agua mineral, bebidas de soja, chocolate caliente, bebidas de malta, galletas, pan, galletas saladas, productos de confitería, chocolate, chicle, margarinas, pastas para untar, yogures, cereales para el desayuno, barritas de tentempié, sustitutos alimenticios, proteínas en polvo, postres y alimentos por sonda de nutrición médica y suplementos nutricionales.

Las composiciones de la invención pueden incluir aditivos convencionales, incluyendo cualquiera de aquellos seleccionados entre conservantes, quelantes, agentes de efervescencia, edulcorantes naturales o artificiales, aromatizantes, colorantes, enmascaradores del sabor, acidulantes, emulsionantes, espesantes, agentes de suspensión, dispersantes o humectantes, antioxidantes y similares.

Dado que los consumidores en riesgo de rigidización arterial también tienen tendencia a desarrollar otros trastornos relacionados con el envejecimiento, puede resultar beneficioso combinar la vitamina K (y opcionalmente la vitamina D) con otros componentes saludables o farmacéuticamente activos en una única composición, o en forma de un kit para la administración simultánea, secuencial o separada. Por ejemplo, se prevé que la vitamina K pueda proporcionarse conjuntamente con medicamentos seleccionados entre anticoagulantes tales como aspirina o inhibidores de COX-2, antitrombóticos, fibrinolíticos, antihipertensivos, diuréticos, antianginosos, agentes hipolipidémicos, incluyendo estatinas, secuestrantes de ácido biliar, derivados de ácido nicotínico y fibratos, beta-bloqueantes, inhibidores de la ECA, glucósidos cardíacos, inhibidores de la fosfodiesterasa, antiarrítmicos y antagonistas del calcio. Entre otras sustancias bioactivas para la coadministración se incluyen: polifenoles, vitamina C, vitamina E (tocoferoles y/o tocotrienoles), L-arginina, fitosteroles, péptidos antihipertensivos, fibras solubles (por ejemplo guar, pectina), ácidos grasos omega-3, omega-6 y/u omega-9, carnitina, taurina, coenzima Q10, creatina, ácido fólico, folatos, magnesio, potasio, vitamina B6 y vitamina B12.

Todo aquel que se crea en riesgo de sufrir trastornos cardiovasculares o que ya padezca estados tales como angina de pecho, hipertensión, un historial de apoplejía y otros trastornos cerebrovasculares puede beneficiarse de la ingesta de vitamina K con el fin de contrarrestar la rigidización de las arterias relacionada con la edad. Los grupos de población objetivo son, en particular: mujeres posmenopáusicas, diabéticos, individuos obesos, fumadores, alcohólicos, personas sedentarias e inactivas, ancianos, pacientes de hemodiálisis, hombres de más de 40 años de edad, personas que sufren estrés crónico y aquellas que consumen una dieta poco sana propensa a causar enfermedades cardiovasculares.

Aunque se cree que la vitamina K es eficaz a la hora de limitar la rigidez relacionada con la edad en toda la red de arterias del cuerpo, el efecto terapéutico más significativo en el mismo es probablemente con respecto a su influencia en las arterias elásticas mayores, especialmente las arterias carótidas comunes, que suministran sangre al cuello y la cabeza, la aorta y las arterias renales.

Reduciendo la rigidización arterial, la vitamina K tiene también el efecto de contrarrestar las secuelas de la rigidización arterial, a saber, hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, apoplejía y enfermedad cardíaca coronaria. Tal como se emplea aquí, "presión sanguínea elevada" o "hipertensión" se refiere a una presión sanguínea que sobrepasa de forma persistente 140/90 mmHg (sistólica/diastólica).

#### Ejemplos

Estudio clínico para comparar los efectos de la suplementación con vitamina D y vitamina D + vitamina K en un grupo de mujeres posmenopáusicas sanas

#### Sujetos

Las participantes se inscribieron en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, de 3 años de duración, en el que se investigaron los efectos de suplementos que contenían minerales, vitamina D y vitamina K sobre la densidad mineral ósea y las características de la pared vascular. Los criterios de inclusión fueron: mujeres aparentemente sanas, caucásicas, entre 50 y 60 años de edad y como mínimo 2 años posmenopáusicas. Los

criterios de exclusión fueron: uso de anticoagulantes orales, corticosteroides, terapia de sustitución hormonal, concentrados de vitaminas o suplementos alimenticios y alto consumo de alcohol (> 6 vasos/día). En total 181 mujeres cumplían los criterios para la participación y se aleatorizaron en el estudio. Antes de comenzar el estudio se recogió información sobre los factores de riesgo cardiovascular, el estado de salud actual, el historial médico, el consumo de drogas y el hábito de fumar. Dentro de este ensayo, las participantes se sometieron a reconocimientos clínicos a los 0, 3, 12, 18, 24 y 36 meses. Los reconocimientos vasculares se realizaron en la línea base y al final del estudio después de 3 años.

Todas las participantes dieron su consentimiento informado por escrito y el ensayo fue aprobado por el Comité de Ética Médica del Hospital Universitario de Maastricht.

## 10 Diseño del estudio

Los sujetos se aleatorizaron en tres grupos. En el primer grupo (n = 60), las participantes recibieron un placebo (maltodextrina); en el segundo grupo (n = 58), las participantes recibieron un suplemento que contenía 500 mg de calcio (complejo de calcio natural derivado de la leche), 10 mg de zinc, 150 mg de magnesio y 8 µg de vitamina D<sub>3</sub> (minerales + vitamina D = grupo MD); y en el tercer grupo (n = 63), las participantes recibieron un suplemento que contenía los mismos componentes que el grupo MD, pero con 1 mg adicional de vitamina K<sub>1</sub> (minerales + vitaminas D+K = grupo MDK). Los tres tipos diferentes de suplementos eran similares en apariencia y sabor y se permitió a las participantes que eligiesen entre un suplemento en forma de un polvo insípido (que se había de mezclar con agua antes de la ingesta) o en forma de tabletas revestidas de chocolate con un corazón de malta crujiente. Se dio instrucciones a las participantes de que tomaran un sobrecito de polvo o tres tabletas al día a lo largo de la tarde, preferentemente después de comer. También se les aconsejó que mantuvieran sus dietas usuales y evitasen tomar suplementos que contuviesen calcio, vitamina D o vitamina K durante dos meses antes y a lo largo de todo el estudio. Novartis Consumer Health SA (Nyon, Suiza) preparó y suministró todos los suplementos.

Se examinó la arteria carótida común derecha de cada paciente. El mismo investigador realizó todos los reconocimientos al principio y al final del estudio y para cada participante se efectuaron varias mediciones reiteradas (5-7) durante una sesión. Se estimó la reproducibilidad para la evaluación de la distensión y el diámetro de la arteria carótida común.

Antes del reconocimiento vascular, se midieron la altura y el peso con un equipo normalizado para calcular el índice de masa corporal (peso/altura<sup>2</sup>).

### Mediciones

Las medidas de resultado principales para los fines de este estudio fueron las características de la pared vascular de la arteria carótida común, que se midieron con ultrasonidos (ATL Mark V).

El sistema de rastreo ultrasónico de la pared vascular (WTS) para determinar las propiedades de la pared arterial se ha descrito ya anteriormente en detalle (Hoeks AP y col., *Ultrasound Med Biol* 1990; 16:121-8, y Kool MJF y col., *Cardiovascular Research* 1994; 28: 610-614). Este sistema de ultrasonidos proporciona estimaciones del diámetro arterial al final de la diástole (d) y el cambio del diámetro de la diástole a la sístole (Δd), normalizado para el diámetro al final de la diástole (Δd/d) para cada latido de corazón captado. Paralelamente a la medida del cambio de diámetro, se registró la presión sanguínea arterial a nivel de la arteria humeral mediante un dispositivo oscilométrico semiautomatizado (DINAMAP). La presión del pulso (Δp), definida como presión sanguínea sistólica menos presión sanguínea diastólica, se determinó calculando la media de las tres mediciones más cercanas a las medidas de distensión. A partir de d, Δd y Δp se calcularon la distensibilidad vascular (CD) y la compliancia (CC) de acuerdo con las ecuaciones siguientes:

$$CD = (2d\Delta d + \Delta d^2)/(d^2/\Delta p) \quad (\text{coeficiente de distensibilidad})$$

$$CC = \pi(2d\Delta d + \Delta d^2)/4\Delta p \quad (\text{coeficiente de compliancia})$$

El espesor íntima-media (EIM) de la pared posterior se midió simultáneamente en el mismo punto (2-3 cm proximal a la bifurcación) de la arteria carótida común en el que se habían medido el diámetro y los cambios de diámetro. Al final de la sesión, los archivos EIM registrados se procesan empleando el programa de espesor de pared. El umbral para la derivada se mantuvo en 0,025. De cada latido del corazón dentro de un registro se obtuvo como resultado una estimación del espesor de pared; para la posterior evaluación se utilizó la mediana de las estimaciones por registro.

## 50 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el Statistical Package SPSS (SPSS Corp, Chicago, IL). Los resultados se presentan como media ± desviación estándar (DE), a no ser que se indique lo contrario. En el análisis se incluyeron sólo las participantes que habían completado el estudio. Además, se excluyeron del análisis las participantes que durante el estudio habían comenzado a utilizar medicaciones de las que se supiera que tenían un efecto directo sobre la pared vascular. También se excluyeron las participantes con placas ateroscleróticas en la arteria carótida común y una gran variabilidad en los resultados (desplazamiento arterial >2 mm y variación en la distensión de un latido a otro >20%).

Se utilizó un test t pareado para evaluar el cambio en las características de la pared vascular a lo largo de los tres años dentro de cada grupo. Consideramos que un nivel de  $p < 0,05$  era estadísticamente significativo. Para cada participante se calculó el porcentaje de cambio con respecto a la línea base en todos los parámetros y se calculó el cambio medio con respecto a la línea base para cada grupo. El análisis del resultado principal consistió en una comparación del cambio en CD, CC, PP y EIM entre el grupo MD y el placebo y entre el grupo MDK y el placebo. Se utilizó un análisis de regresión lineal con el cambio en los parámetros vasculares en relación con la línea base como variable dependiente y los grupos de tratamiento y diversas covariables como variables explicativas. Se eligieron como covariables los valores de la línea base relativos a la edad, el IMC, el hábito de fumar (sí o no), la frecuencia cardíaca y la presión arterial media, porque no podía excluirse su influencia en el cambio en las propiedades vasculares o en la respuesta a la suplementación.

#### Parámetros vasculares de elasticidad

La tabla 1 detalla las medidas de la línea base de cada grupo de estudio. La tabla 2 resume, para cada grupo, las diferencias entre los valores medios en la línea base y al final del estudio para todos los parámetros vasculares con sus niveles pareados de significación. Como era de esperar, el CD y el CC del grupo placebo disminuyeron considerablemente (en un 10% y un 6%, respectivamente). La PP, por otra parte, aumentó en un 7%, pero el aumento no alcanzó el nivel de significación. En el grupo MD, el CD disminuyó considerablemente (un 7%) y el CC disminuyó en un 4%, mientras que la PP aumentó en un 6%; sin embargo, estos dos últimos cambios no alcanzaron el nivel de significación. Sin embargo, en el grupo MDK, el CD y el CC permanecieron aproximadamente constantes durante el período de tres años, mostrando el CC incluso una tendencia a aumentar (+3%). La PP permaneció sin cambios a lo largo de todo el período de estudio.

Las figuras 1 y 2 (véanse también la tabla 3 y la tabla 3a) ilustran el porcentaje de cambio en el CD y el CC, respectivamente, de los tres grupos. Después de un ajuste para la línea base de la frecuencia cardíaca, la presión arterial media, la edad, el peso y el hábito de fumar, los cambios en el grupo placebo con relación al grupo MDK siguieron siendo estadísticamente significativos y fueron: un 8,8% de disminución del CD (95% CI: 1,9 a 21,4), un 8,6% de disminución del CC (95% CI: 1,8 a 20,3) y un 6,3% de aumento de la PP (95% CI: -17,1 a -0,7). En el mismo análisis no se hallaron diferencias entre los cambios en el grupo placebo y el grupo MD: un 2,5% de disminución del CD (95% CI: -14,8 a 6,3), un 2,2% de disminución del CC (95% CI: -13,8 a 6,3) y un 0,11% de aumento de la PP (95% CI: -5,6 a 12,1).

#### Discusión de resultados

Los efectos perjudiciales del envejecimiento en las arterias durante un período de 3 años se hacen evidentes por el grupo de control (placebo) y subrayan la rapidez con que la vasculatura puede ir debilitándose. El facultativo médico, siendo consciente de la relación entre la disminución en la elasticidad de las arterias y diversas condiciones cardiovasculares, reconocerá por estos datos que existe una necesidad urgente de hallar un método de tratamiento capaz de combatir la rápida disminución de la elasticidad arterial, especialmente en mujeres posmenopáusicas.

El grupo MD, que recibió un suplemento con vitamina D, no mostró mejoría alguna en las mediciones del envejecimiento de la pared vascular en relación con el grupo placebo. Puede concluirse que el suministro de vitamina D sola no es capaz de proporcionar beneficios cardiovasculares a mujeres posmenopáusicas que cumplen los criterios aplicados en el presente estudio.

En fuerte contraste con los grupos placebo y MD, el grupo MDK mostró importantes mejorías relativas en distensibilidad, compliancia y presión del pulso a lo largo del período de 3 años del estudio. Estos resultados demuestran que el consumo regular de vitamina K, o de la combinación de vitamina K y vitamina D, puede retrasar e incluso invertir el proceso de rigidización de las arterias. Como consecuencia de retrasar el proceso de la rigidización arterial, la suplementación con vitamina K repercute forzosamente en la incidencia de trastornos cardiovasculares relacionados con la rigidización arterial, incluyendo los relacionados con un esfuerzo elevado en el corazón y una capacidad de reacción reducida del sistema circulatorio a los cambios requeridos.

Tabla 1

Características de línea de base (media $\pm$ desviación estándar) en los tres grupos de tratamiento			
Características de la línea base	Placebo (n=40) Media $\pm$ DE	Grupo MD (n=30) Media $\pm$ DE	Grupo MDK (n=38) Media $\pm$ DE
Edad (años)	54,1 $\pm$ 3,0	55,9 $\pm$ 2,8*	55,4 $\pm$ 2,8
Peso (kg)	69,5 $\pm$ 11,9	70,6 $\pm$ 11,1	66,3 $\pm$ 9,5
Altura (m)	1,65 $\pm$ 0,05	1,65 $\pm$ 0,07	1,63 $\pm$ 0,06
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,6 $\pm$ 4,3	26,0 $\pm$ 4,4	25,1 $\pm$ 3,1
Edad posmenopáusica (años)	4,6 $\pm$ 3,7	7,6 $\pm$ 5,1**	5,1 $\pm$ 4,3
No fumadoras (%)	75,0	73,9	85,0
Diámetro ( $\mu$ m)	7.162 $\pm$ 562	7.314 $\pm$ 582	7.173 $\pm$ 411
Distensión ( $\mu$ m)	372 $\pm$ 118	353 $\pm$ 83	332 $\pm$ 83
Presión del pulso (mmHg)	51,9 $\pm$ 11,1	52,9 $\pm$ 10,1	53,7 $\pm$ 14,3
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	60,8 $\pm$ 9,2	63,1 $\pm$ 8,9	60,6 $\pm$ 6,6
CC (mm <sup>2</sup> /kPa)	0,64 $\pm$ 0,23	0,61 $\pm$ 0,20	0,56 $\pm$ 0,17
CD (MPa <sup>-1</sup> )	15,8 $\pm$ 5,2	14,5 $\pm$ 4,0	14,0 $\pm$ 4,0
EIM (mm)	0,63 $\pm$ 0,11	0,64 $\pm$ 0,10	0,61 $\pm$ 0,08
* significativamente diferente del placebo (p<0,05)			
** significativamente diferente del placebo y del grupo MDK (p<0,05)			



Tabla 2

Cambio en las características de la pared vascular (media $\pm$ DE) en la población de estudio después de 3 años			
Características de la pared vascular	<b>Placebo</b> (n=40) Diferencia entre T=0 y T=3 años (test t pareado)	<b>Grupo MD</b> (n=30) Diferencia entre T=0 y T=3 años (test t pareado)	<b>Gr. MDK</b> (n=38) Diferencia entre T=0 y T=3 años (test t pareado)
Diámetro ( $\mu\text{m}$ )	196 $\pm$ 295 (p=0,00)	154 $\pm$ 179 (p=0,00)	131 $\pm$ 226 (p=0,00)
Distensión ( $\mu\text{m}$ )	-21 $\pm$ 61 (p=0,03)	-12,6 $\pm$ 47 (p=0,15)	-3,9 $\pm$ 49 (p=0,63)
Presión del pulso (mmHg)	2,7 $\pm$ 9,9 (p=0,09)	2,8 $\pm$ 10,1 (p=0,14)	-0,18 $\pm$ 7,6 (p=0,89)
CD ( $\text{MPa}^{-1}$ )	-1,8 $\pm$ 3,4 (p=0,00)	-1,4 $\pm$ 3,0 (p=0,02)	-0,39 $\pm$ 3,0 (p=0,43)
CC ( $\text{mm}^2/\text{kPa}$ )	-0,05 $\pm$ 0,1 (p=0,01)	-0,04 $\pm$ 0,11 (p=0,10)	0,01 $\pm$ 0,11 (p=0,75)
EIM (mm)	0,05 $\pm$ 0,08 (p=0,00)	0,02 $\pm$ 0,09 (p=0,32)	0,06 $\pm$ 0,06 (p=0,00)
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	3,0 $\pm$ 7,0 (p=0,01)		

Tabla 3

% medio de cambio con respecto a la línea de base en las características de la pared vascular (para cada sujeto se calcula el % de cambio con respecto a la línea base para cada variable y luego se calcula la media de estos cambios individuales para cada grupo)			
Características de la pared vascular	<b>Placebo</b> (n=40) % medio de cambio con respecto a la línea base	<b>Grupo MD</b> (n=30) % medio de cambio con respecto a la línea base	<b>Gr. MDK</b> (n=38) % medio de cambio con respecto a la línea base
Diámetro ( $\mu\text{m}$ )	2,8% $\pm$ 4,1	2,2% $\pm$ 2,5	1,8% $\pm$ 3,1
Distensión ( $\mu\text{m}$ )	-4,3% $\pm$ 15,9	-2,4% $\pm$ 13,0	0,3% $\pm$ 15,9
Presión del pulso (mmHg)	6,5% $\pm$ 19,7	6,3% $\pm$ 20,0	0,2% $\pm$ 13,4*
CD ( $\text{MPa}^{-1}$ )	-9,6% $\pm$ 21,4	-7,1% $\pm$ 18,3	-0,8% $\pm$ 21,9*
CC ( $\text{mm}^2/\text{kPa}$ )	-5,9% $\pm$ 19,5	-3,7% $\pm$ 18,6	2,7% $\pm$ 20,4*
EIM (mm)	8,6% $\pm$ 13,5	4,0% $\pm$ 13,9	9,8% $\pm$ 9,8*
* diferencia significativa con el placebo después de un ajuste para edad, peso, hábito de fumar, presión arterial media y frecuencia cardíaca (análisis de regresión lineal tabla 3a)			

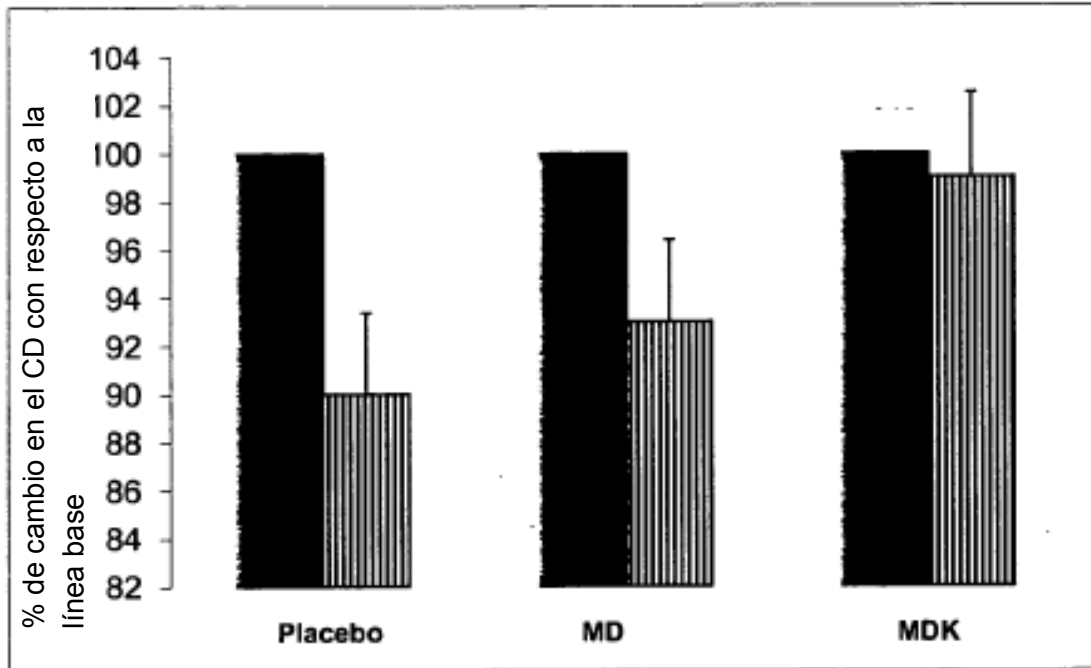
Tabla 3a

Análisis de regresión multivariante de los efectos del grupo MDK y el grupo MD comparados con el placebo en el cambio en las características de la pared vascular después de tres años, con las siguientes covariables: edad, peso, hábito de fumar, frecuencia cardíaca y presión arterial media de línea de base.			
Variables	Coefficiente $\pm$ EEM	P	95% CI
Y = cambio en CD (% en relación con línea base)			
X = MDK	11,7 $\pm$ 4,9	0,020	1,9 a 21,4
X = MD	4,2 $\pm$ 5,3	0,430	-6,3 a 14,8
Y = cambio en CC (% en relación con línea de base)			
X = MDK	11,1 $\pm$ 4,7	0,019	1,8 a 20,3
X = MD	3,8 $\pm$ 5,0	0,459	-6,3 a 13,8
Y = cambio en PP (% en relación con línea base)			
X = MDK	-8,9 $\pm$ 4,1	0,034	-17,1 a -0,70
X = MD	-3,3 $\pm$ 4,5	0,465	-12,1 a 5,6
Y = cambio en EIM (% en relación con línea base)			
X = MDK	3,0 $\pm$ 3,1	0,345	-3,23 a 9,15
X = MD	-2,4 $\pm$ 3,3	0,476	-8,9 a 4,2

**REIVINDICACIONES**

1. Utilización de una composición que comprende vitamina K, opcionalmente junto con vitamina D, en la fabricación de un medicamento o de una formulación nutricional para prevenir una rigidización de las arterias relacionada con la edad, no asociada con aterosclerosis, que tiene también el efecto de prevenir la hipertensión, la hipertrofia ventricular izquierda, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto de miocardio, la apoplejía y la enfermedad cardíaca coronaria.  
5
2. Utilización de una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha vitamina K es vitamina K<sub>1</sub> (filoquinona) o vitamina K<sub>2</sub> (menaquinona).
3. Utilización de una composición según la reivindicación 2, caracterizada porque dicha vitamina K es vitamina K<sub>1</sub> (filoquinona).
- 10 4. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la dosificación diaria de vitamina K está en un rango de 10 µg - 1.000 µg.
5. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el medicamento o la composición nutricional comprende vitamina D.
- 15 6. Utilización de una composición según la reivindicación 5, caracterizada porque dicha vitamina D es vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol).
7. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el medicamento o la formulación nutricional está destinada a la administración a una mujer posmenopáusica.
8. Utilización de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el medicamento o la formulación nutricional ha de administrarse durante un período de como mínimo 12 meses, preferentemente como mínimo 36 meses.  
20
9. Utilización de una composición según la reivindicación 1, caracterizada porque dichas arterias son las arterias carótidas comunes.

Fig. 1



**Fig. 2**

