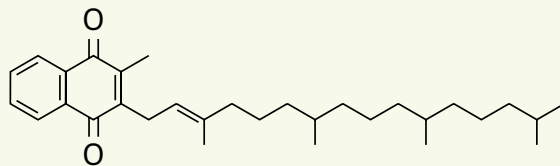


## Biomedizinische Bedeutung von Vitamin K unter besonderer Berücksichtigung von Vitamin K2

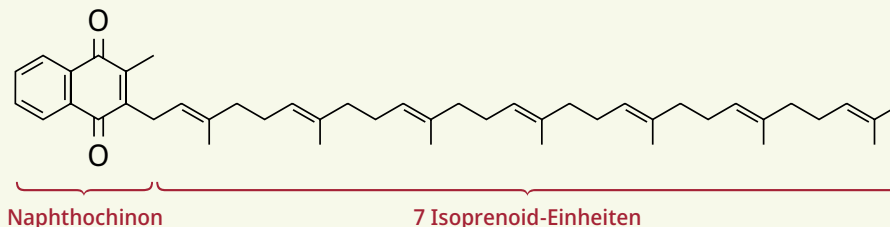
Unter dem Begriff Vitamin K werden verschiedene 2-Methyl-1,4-Naphthochinonverbindungen mit physiologischer Aktivität von Vitamin K zusammengefasst. Die wichtigsten natürlich vorkommenden Vitamin K-Verbindungen sind

- das in grünen Pflanzen vorkommende Phyllochinon, das als **Vitamin K1** bezeichnet wird
- die als **Vitamin K2** bezeichneten Menachinone, eine Gruppe von K2-Vitaminen mit unterschiedlicher Anzahl von Isoprenoid-Einheiten in der Seitenkette. Von besonderer Bedeutung ist das Menachinon-7 (MK-7).

Vitamin K1: Phyllochinon



Vitamin K2: Menachinon-7, MK-7



### Vorkommen und Bedarf

Vitamin K1 findet sich vor allem in grünem Blattgemüse. So enthalten Grünkohl, Spinat, Salat, Kichererbsen, Fenchel und Rosenkohl Vitamin K1 in einer Menge zwischen 200 und 800 µg Vitamin K1 pro 100 g.

Vitamin K2 in Form von MK-4 findet sich in Milch und Milchprodukten sowie im Eigelb. Besonders reich an MK-7 ist Natto, das bis zu 1.000 µg MK-7 pro 100 g enthalten kann. Natto ist ein traditionelles japanisches Lebensmittel aus Sojabohnen, die nach dem Kochen durch die Einwirkung des Bakteriums *Bacillus subtilis* spp. natto fermentiert werden.

Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung nennen für den erwachsenen Menschen einen **Vitamin K-Bedarf von zirka 1 µg/kg KG/Tag**.

In einer aktuellen niederländischen Untersuchung wurde bei einem Großteil der untersuchten Probanden eine erhöhte Konzentration an uncarboxylierten GLA-Proteinen (siehe unten) nachgewiesen, obwohl alle Vitamin K-abhängigen Proteine der Gerinnungskaskade vollständig carboxyliert waren. Dies macht es wahrscheinlich, dass ein Großteil der mitteleuropäischen Bevölkerung **nicht ausreichend mit Vitamin K, insbesondere mit Vitamin K2 versorgt ist** (Theuwissen et al., 2014).

Vitamin K2 kann auch durch Darmbakterien gebildet werden, was zur Vitamin K2-Versorgung beiträgt.

## Diagnostik

Vitamin K1 kann schon seit vielen Jahren durch Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie bestimmt werden. Seit neuestem bestimmen wir auch das Vitamin K2 in Form von MK-7 mit einem in unserem Haus entwickelten Verfahren (LC-MS). Dabei muss darauf hingewiesen werden, dass ein Großteil der deutschen Bevölkerung sehr niedrige Konzentrationen von MK-7 aufweist, die unterhalb der Nachweisgrenze des Verfahrens (0,1 µg/l) liegen. Die Domäne dieses neuen Tests ist daher die Überwachung einer Medikation mit Vitamin K2 und die Einstellung adäquater Wirkspiegel.

## Stoffwechsel

Die Resorption von Vitamin K1 und Vitamin K2 erfolgt im Dünndarm über einen aktiven Transport in Anwesenheit von Gallensäuren und Pankreaslipase durch Mizellenbildung. Die Resorptionsrate liegt zwischen 50 und 80%. Die Bildung von Vitamin K2 durch Darmbakterien ist abhängig von einer intakten intestinalen Mikrobiota (Darmflora). Dysbiosen, wie sie bei verschiedenen Grunderkrankungen und auch z.B. durch Einnahme von Antibiotika auftreten können, vermindern diese Synthese von Vitamin K2.

Während Vitamin K1 vor allem in der Leber gespeichert wird (bei vergleichsweise geringer Speicherfähigkeit), wird Vitamin K2, insbesondere MK-7 auch in andere Organe und Gewebe aufgenommen.

**Die Halbwertszeit im Blut beträgt für Vitamin K1 zirka 1 bis 4 Stunden, für MK-7 jedoch 48 bis 72 Stunden.**

Die Ausscheidung erfolgt zu zirka 50 % über die Galle und zu einem geringeren Teil durch Verkürzung der Seitenkette durch  $\beta$ -Oxidation in Form von Glucuroniden über die Niere.

## Physiologische Funktionen

### a) Gerinnung und Antikoagulation

Vitamin K ist ein essentieller Faktor für die Carboxylierung von Glutaminsäureresten zu Gamma-Carboxy-Glutaminsäuren. Diese sind in der Lage Calciumionen komplex zu binden. Auf diese Weise entstehen, z. B. durch posttranslationale Modifizierung, die **Gerinnungsfaktoren II** (Protrombin), VII, IX und X. Enzyme dieser Gamma-Carboxylierung können durch Vitamin K-Antagonisten wie Phenprocoumon, Dicoumarol oder Warfarin gehemmt werden.

Aktuell stehen im Blickpunkt der Vitamin K-Forschung jedoch weitere Vitamin K-abhängige GLA-Proteine wie **Osteocalcin** (BGP = Bone-GLA-Protein) und **MGP** (Matrix-GLA-Protein) und ihre Wirkung auf den Knochenstoffwechsel und die Gefäße (Übersicht bei Gröber und Kistner, 2015).

## b) Knochenstoffwechsel

Osteocalcin wird von den Osteoblasten gebildet und repräsentiert zirka 15 bis 20 % der Nicht-Kollagen-Proteine des Knochens. Es fördert die Knochenmineralisation und inhibiert die Osteoklastenaktivität. Eine **unzureichende Versorgung mit Vitamin K führt zu einer verminderten Carboxylierung von Osteocalcin**. Uncarboxyliertes Osteocalcin ist physiologisch inaktiv im Hinblick auf die Biomineralisation. Diese Veränderungen am Osteocalcin treten bereits bei moderatem Vitamin K-Mangel auf, lange bevor es zu Auswirkungen auf die Gerinnungsfaktoren kommt. Um die Konzentrationen des uncarboxylierten Osteocalcins maximal abzusenken, sind Vitamin K-Aufnahmen von 500 bis 1.000 µg/die erforderlich (Binkley et al., 2002). Diese Zufuhrempfehlungen liegen weit über den aktuellen Ernährungsempfehlungen. In der Nurses Health Study an zirka 70.000 Frauen im Alter zwischen 38 und 63 Jahren wurde in einem zehnjährigen Beobachtungszeitraum ein signifikant erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen bei einer Vitamin K-Aufnahme von unter 110 µg/die gezeigt (Feskanich et al., 1999). In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie an 55 Jugendlichen wurde der Anteil des uncarboxylierten Osteocalcins durch Supplementierung von 45 µg Vitamin K2 als MK-7 signifikant gegenüber Placebo gesenkt (van Summeren et al., 2009). In einer weiteren dreijährigen Placebo-kontrollierten Studie an 244 postmenopausalen Frauen führte die tägliche Supplementierung von 180 µg MK-7 zu einer signifikanten Verbesserung der Knochendichte (Knapen et al., 2013).

## c) Gefäßsystem

Das Vitamin K-abhängige Matrix-GLA-Protein (MGP) wird im Gegensatz zu Osteocalcin in Weichteilgeweben gebildet, wie z. B. im Knorpel, in den Blutgefäßen und in Organen wie Niere, Lunge und Milz. Durch Calciumbindung **wirkt MGP der Gefäßcalcifizierung entgegen** und schützt die Blutgefäße vor einer Calciumüberladung (Vermeer et al., 2004). Es gibt Hinweise darauf, dass die von den Ernährungsgesellschaften empfohlene Vitamin K-Aufnahme nicht ausreicht, um eine maximale Carboxylierung von Osteocalcin oder MGP zu erreichen (Theuwissen et al., 2014).

Verschiedene epidemiologische Studien (Geleijnse et al., 2004, Gast et al., 2009) zeigen eine verminderte Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen und Atherosklerose bei höherer Aufnahme von Vitamin K2.

## d) Tumorerkrankungen

Experimentelle Studien haben gezeigt, dass **Vitamin K2** bei Lungencarcinom-Zelllinien (Yoshida et al., 2003) oder Magencarcinom-Zelllinien (Tokita et al., 2006) **apoptotische Wirkungen** hat. Epidemiologische Studien weisen auf eine inverse Beziehung zwischen der Aufnahme von Vitamin K2 und der Inzidenz des Prostatacarcinoms hin (Nimptsch et al., 2008).

## e) Mitochondrialer Energiestoffwechsel und neurodegenerative Erkrankungen

Vitamin K2 fungiert, ähnlich wie Coenzym Q10, als Überträgerstoff für Elektronen in der Atmungskette. Aus diesem Grund wurde Vitamin K2 auch als Q10-Mimetikum bezeichnet. Neuere Studien an Tiermodellen zu genetisch bedingten schweren neurodegenerativen Erkrankungen (Pink-1-Defizienz) mit Mitochondriopathien haben gezeigt, dass zwar Vitamin K2, nicht jedoch Coenzym Q10 mit einer verbesserten ATP-Bildung und mit einem höheren Membranpotential einhergeht. Dies könnte für Vitamin K2 neue Ansätze in der **Prävention und Therapie neurodegenerativer Erkrankungen ermöglichen**.

## Therapeutische Vitamin K-Gabe: Unterschiede in der Wirksamkeit

Untersuchungen zu MK-7 zeigen verschiedene Vorteile gegenüber Vitamin K1 auf. Aufgrund seiner Molekülstruktur ist MK-7 lipophiler und besitzt im Vergleich zu Vitamin K1 eine deutlich längere Halbwertszeit (2 bis 3 Tage). Damit resultieren unter regelmäßiger **Zufuhr von MK-7 stabilere und höhere Blutspiegel**. Auch ist die Verteilung in den Geweben signifikant besser und MK-7 ist effizienter in der Carboxylierung extrahepatischer und hepatischer Proteine.

Im Vergleich zu MK-7 ist **bei MK-4 eine orale Verfügbarkeit in nutritiven Dosierungen** bis zu 420 µg MK-4 **nicht nachweisbar** (Sato et al., 2012).

## Wechselwirkungen mit Vitamin K-Antagonisten

Untersuchungen zu einer Vitamin K1-Gabe in niedriger Dosierung (100 bis 200 µg Vitamin K1/die) bei Patienten unter Therapie mit Antikoagulanzen haben keine ungünstige Beeinflussung des INR-Wertes gezeigt (Gebuis et al., 2011).

Vollkommen anders liegen die Verhältnisse bei MK-7. Aktuelle Dosisfindungsstudien der Universität Maastricht (Theuwissen et al., 2013) wiesen nach, dass bereits unter einer täglichen Supplementierung von 10 µg MK-7 eine signifikante Beeinflussung der Einstellung der Blutgerinnung auftreten kann. Diese Arbeitsgruppe rät daher von einer Supplementierung von MK-7 bei Patienten unter einer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten generell ab. Diese Gegebenheiten müssen unter entsprechenden Substitutionsmaßnahmen berücksichtigt werden.

Verschiedene Nahrungsergänzungsmittel mit MK-7 in Dosierungen zwischen 45 und 200 µg sind am Markt.

## LITERATUR

- Binkley, N.C. et al.: A high phylloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin gamma-carboxylation. *Am.J.Clin. Nutr.* 2002; 76: 1055–1060
- Feskanich, D. et al.: Vitamin K intake and hip fractures in women: A prospective study. *Am.J.Clin.Nutr.* 1999; 69: 74–79
- Gast, G. et al.: A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr.Metab.Cardiovasc.Dis.* 2009; 19: 504–510
- Gebuis, E. et al.: Vitamin K1 supplementation to improve the stability of anti-coagulation therapy with vitamin K antagonists: A dose-finding study. *Haematologica* 2011; 96: 583–589
- Geleijnse, J. et al.: Dietary intake of vitamin K2 reduces the risk of cardiac events and aortic atherosclerosis. The Rotterdam Study. *J.Nutr.* 2004; 134: 3100–3105
- Gröber U. und K. Kisters: Vitamin K: Ein altes Vitamin in neuem Licht. *Ernährung & Medizin*, 2015; 30: 110–114
- Knapen, M.H. et al.: Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporosis.Int.* 2013; 24: 2499–2507
- Nimptsch, K. et al.: Dietary intake of vitamin K and risk of prostate cancer in the Heidelberg cohort of the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am.J.Clin.Nutr.* 2008; 87: 985–992
- Sato, T. et al.: Comparison of menaquinone-4 and menaquinone-7 bioavailability in healthy women. *Nutr.J.* 2012; 11: 93–97
- Theuwissen, E. et al.: Effect of low-dose supplements of menaquinone-7 (vitamin K2) on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationship in healthy volunteers. *J.Thromb.Haemost.* 2013; 11: 1085–1092
- Theuwissen, E. et al.: Vitamin K status in healthy volunteers. *Food Funct* 2014; 5: 229–234
- Tokita, H. et al.: Vitamin K2-induced antitumor effects via cell-cycle arrest and apoptosis in gastric cancer cell lines. *Int.J.Mol.Med.* 2006; 17: 235–243
- Van Summeren, M. et al.: The effect of menaquinone-7 (vitamin K2) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy pre-pubertal children. *Br.J.Nutr.* 2009; 102: 1171–1178
- Vermeer, C. et al.: Beyond deficiency: Potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *Eur.J.Nutr.* 2004; 43: 325–335
- Yoshida, T. et al.: Apoptosis induction of vitamin K2 in lung carcinoma cell lines: the possibility of vitamin K2 therapy for lung cancer. *Int.J.Onkol.* 2003; 23: 627–632