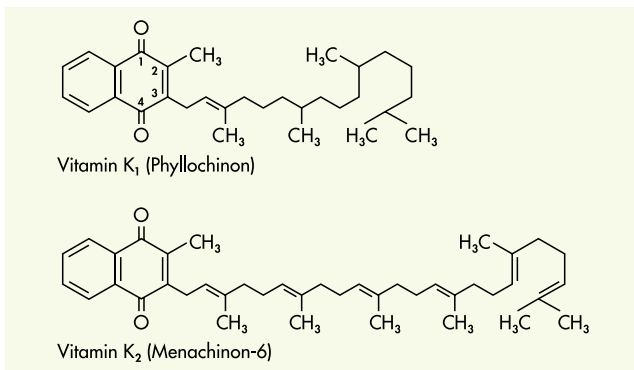


# Vitamin K – nicht nur für das Gerinnungssystem unerlässlich

## Was ist Vitamin K?

Unter dem Begriff Vitamin K werden verschiedene Verbindungen mit der biologischen Aktivität von Vitamin K zusammengefasst. Diese bestehen chemisch aus der Grundstruktur Naphthochinon, an die eine Methylgruppe sowie eine Isoprenoidseitenkette gebunden sind. Von besonderer Bedeutung ist das Vitamin K<sub>1</sub> (Phyllochinon), das überwiegend in grünen Pflanzen vorkommt, sowie das Vitamin K<sub>2</sub> (Menachinon), das von Darmbakterien gebildet wird.

Abbildung 1: Strukturen von Vitamin K<sub>1</sub> und K<sub>2</sub>



Vitamin K gehört neben den Vitaminen A, D und E zu den fettlöslichen Vitaminen. Störungen der Fettabsorption gehen meist auch mit Störungen der Vitamin K-Aufnahme einher.

## Vitamin K und Gerinnung

Vitamin K ist ein essentieller Faktor für die Carboxylierung von Glutaminsäureresten zur Gamma-Carboxy-Glutaminsäure. Dabei entstehen z. B. die Gerinnungsfaktoren 2 (Prothrombin), 7, 9 und 10 sowie die Proteine C und F. Die Bildung dieser Faktoren erfolgt in der Leber. Letztendlich kommt es in der Gerinnungskaskade zu einer Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin. Die Bildung von aktivem Prothrombin ist dabei an eine ausreichende Vitamin K-Versorgung gebunden. Vitamin K-Antagonisten, wie z. B. Coumarine, führen damit zu einem Funktionsverlust der Proteine, was therapeutisch bei Thromboseerregung eingesetzt wird.

## Vitamin K und Skelettsystem

Im Knochen ist Vitamin K von besonderer Bedeutung für zwei Proteine, die von Osteoblasten gebildet werden, (Bone-Gla-Protein, Osteocalcin, BGP) und Matrix-Gla-Protein (MGP). Osteocalcin stellt zirka 15 bis 20% der Nicht-Kollagen-Proteine des Knochens dar. Es fördert die Knochenmineralisation und inhibiert die Osteoklastenaktivität. Ein niedriger Vitamin K-Status geht mit einem erhöhten Auftreten von nicht-carboxyliertem, also physiologisch inaktivem Osteocalcin einher. Eine mangelnde Carboxylierung von Osteocalcin ist verbunden mit einer vermehrten Urinausscheidung von Calcium und Hydroxyprolin. Diese Veränderungen treten bereits bei einer mode-

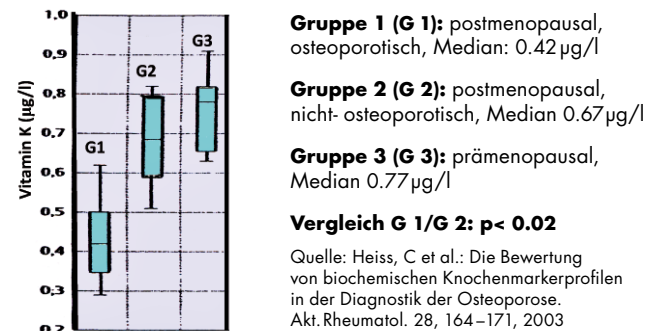
raten Vitamin K-Unterversorgung auf, lange bevor es zu Auswirkungen auf die Gerinnungsfaktoren kommt. Eine Optimierung der Aktivität der Vitamin K-abhängigen Proteine der Osteoblasten erfordern Zufuhren von 500 bis 1.000 µg Vitamin K pro Tag, was die üblichen Zufuhrempfehlungen deutlich überschreitet.

## Vitamin K, Knochendichte und Frakturrisiko

Die Nurses Health Study an zirka 70.000 Frauen im Alter von 38 bis 63 Jahren zeigte in einem zehnjährigen Beobachtungszeitraum ein signifikant erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen bei einer Vitamin K-Aufnahme von unter 110 µg/die. Hämodialysepatienten mit Frakturanamnese haben deutlich niedrigere Vitamin K-Konzentrationen im Serum (0,42 µg/l) als solche ohne Frakturen (0,68 µg/l).

Die Untersuchung postmenopausaler Frauen ergab, dass solche mit osteoporotischen Veränderungen statistisch signifikant niedrigere Vitamin K-Konzentrationen (Median 0,42 µg/l) aufwiesen als postmenopausale, nicht osteoporotische Frauen (Median 0,67 µg/l).

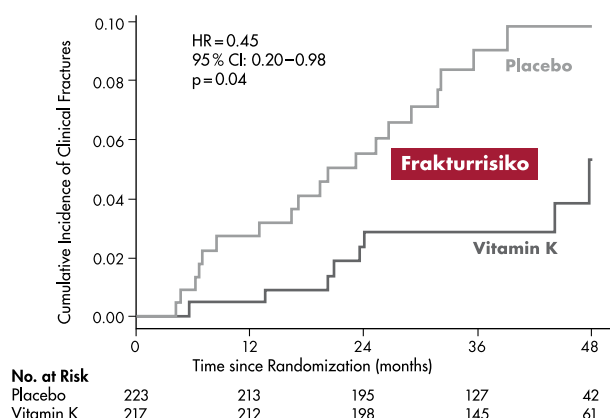
Abbildung 2: Vitamin K-Konzentrationen bei prä- und postmenopausalen Frauen mit und ohne osteoporotische Veränderungen



In mehreren in Japan durchgeführten Studien erwies sich die Zufuhr höherer Dosen von Vitamin K-Derivaten als effektive Therapie der Osteoporose.

Postmenopausale Frauen mit Osteopenie erhielten in einer Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie über vier Jahre entweder 5 mg Vitamin K<sub>1</sub> täglich oder Placebo. Die Vitamin K-Gruppe zeigte im Vergleich zu Placebo keine Veränderungen der Knochendichte, jedoch einen signifikanten Rückgang der Frakturhäufigkeit. Die Vitamin K<sub>1</sub>-Konzentrationen stiegen um den Faktor 10 an und das nicht-carboxylierte Osteocalcin wurde um durchschnittlich 20% gesenkt. Interessanterweise fand sich in der Vitamin K-Gruppe eine statistisch signifikante Verminderung der Tumorinzidenz (Abbildung 3).

Abbildung 3: Frakturrisiko bei Frauen mit Osteopenie unter vierjähriger Gabe von Vitamin K<sub>1</sub> oder Placebo



Die Bedeutung von Vitamin K für den Knochenstoffwechsel lässt sich auch an Patienten unter Antikoagulantientherapie zeigen. Antikoagulantien vom Cumarintyp sind Vitamin K-Antagonisten und führen zu einer Einschränkung der Vitamin K-abhängigen Bildung verschiedenster Gerinnungsfaktoren. Es muss davon ausgegangen werden, dass auch die für den Knochenstoffwechsel bedeutsamen Vitamin K-Proteine beeinträchtigt werden. In der Tat konnte in einer Studie an Patienten unter oraler Antikoagulantientherapie (Alter  $65 \pm 11$  Jahre, Einnahmedauer 0,5 bis > 11 Jahre) bei 21 von 30 Patienten unter oraler Koagulantientherapie eine Osteoporose nachgewiesen werden, während dies nur bei 5 von 30 Personen einer Kontrollgruppe der Fall war.

### Vitamin K und Arteriosklerose

Das bereits im Zusammenhang mit dem Knochenstoffwechsel erwähnte Matrix-Gla-Protein (MGP) beeinflusst nicht nur die Mineralisation von Knochen und Knorpel, sondern auch die Kalzifikation von Gefäßwänden. Möglicherweise ist MGP eines der wichtigsten inhibitorischen Proteine für die Kalzifikation von Geweben. Zahlreiche Arbeiten berichteten in den letzten Jahren über wichtige Effekte Vitamin K-abhängiger Proteine bei vaskulären Reparaturprozessen und bei der Gefäßverkalkung. Mäuse ohne MGP-Expression entwickeln innerhalb von ein bis zwei Monaten eine schwere Verkalkung der Media größerer arterieller Gefäße mit nachfolgender Ruptur.

Arteriosklerose und Osteoporose werden zumindest teilweise durch gegensätzliche Störungen der Gewebecalzifikation verursacht, wobei sowohl Vitamin K- wie auch Vitamin D-abhängige Mechanismen zu berücksichtigen sind.

### Ursachen des Vitamin K-Mangels

- Unzureichende Aufnahme über die Nahrung, zu wenig grünes Gemüse.
- Eingeschränkte Bildung über die Darmbakterien in Folge chronischer Darmerkrankungen.

- Eingeschränkte Resorption (Vitamin K ist fettlöslich) bei exokriner Pankreasinsuffizienz.
- Iatrogene Effekte durch Vitamin K-Antagonisten (Warfarin), Antibiotika (Darmflora), Cephalosporine (Hemmung Vitamin K-abhängiger Faktoren), hohe Salicylatdosen, Cholestyramin.

### Vitamin K-Bedarf

Die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung liegen bei 60 bis 80 µg Vitamin K pro Tag. In zahlreichen Studien zur Osteoporoseprophylaxe wurden Dosierungen von 100 bis 500 (zum Teil bis 1.000) µg Vitamin K pro Tag gegeben.

Die Dosis von Vitamin K, die für eine optimale Carboxylierung von Osteocalcin erforderlich ist, liegt wahrscheinlich über 1.000 µg/die.

Eine präventivmedizinisch optimale Dosierung ist derzeit noch schwierig anzugeben. Auch hohe Dosen von Vitamin K sind beim erwachsenen Menschen nicht toxisch. Lediglich beim Neugeborenen können sie den Glucuronidierungsmechanismus der Leber so stark in Anspruch nehmen, dass sich ein Neugeborenen-Ikterus bilden kann.

### Diagnostik

Die Feststellung des Vitamin K-Status erfolgt über die Bestimmung von Vitamin K<sub>1</sub> im Serum.

### Literatur

- Binkley et al.: A high phylloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin gamma-carboxylation. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1055-60
- Bolton-Smith et al.: Two-year intervention study with phylloquinone (Vitamin K<sub>1</sub>), vitamin D and Calcium: effect of bone mineral content of older. *Ann Nutr Metab* 2001; 45: 246 suppl 1
- Braam et al.: Vitamin K<sub>1</sub> supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif Tissue Int* 2003; 73(1): 21-6
- Cheung A.M. et al.: Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): A randomized controlled trial. *PLOS medicine* 5, 1461-1471, 2008
- Feskanich et al.: Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(1): 74-9
- Heiss et al.: Die Bewertung von biochemischen Knochenmarkerprofilen in der Diagnostik der Osteoporose. *Akt Rheumatol* 2003; 28: 164-71
- Liebig, S. et al.: Osteoporose bei Patienten unter oraler Antikoagulantientherapie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2004; 129: 2707-2710
- Szulc et al.: Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone* 1996; 18: 487-8