



# Ein altes Vitamin in neuem Licht

Vitamin K: wichtig für die Blutgerinnung und die Knochen

Von Uwe Gröber und Klaus Kisters | **Das Thema Vitamin K boomt derzeit im Gesundheitsmarkt. Vitamin K ist bekanntlich für die Blutgerinnung von Bedeutung. Aktuelle Forschungsarbeiten weisen zunehmend auf einen hohen Nutzen des antihämorrhagischen Vitamins in der Prävention und Therapie von Knochen- und Gefäßkrankheiten hin. Die Geschichte von Vitamin K, die physiologische Bedeutung der K-Vitamine und wichtige Interaktionen werden im folgenden Beitrag und Interview vorgestellt.**

Die Entdeckung von Vitamin K geht auf die Forschungsarbeiten am biochemischen Institut der Universität Kopenhagen von Carl Peter Henrik Dam in den Jahren 1928 bis 1930 zurück. Bei seinen Arbeiten über den Cholesterinstoffwechsel stellte der dänische Biochemiker bei Kühen,

die länger als zwei bis drei Wochen mit einem cholesterin- und fettfreien Hühnerfutter gefüttert wurden, eine spontane Blutungsneigung fest. Diese Gerinnungsstörung war mit einem erniedrigten Prothrombingehalt (Prothrombin = Faktor II) des Blutes verbunden [1-3]. Da zu diesem Zeitpunkt keines der bisher bekannten Vitamine (z. B. Vitamin A, C, D) in der Lage war, die Störung der Blutgerinnung zu vermeiden, postulierte Dam ein neues fettlösliches Vitamin, welches die Koagulation reguliert. Letzteres musste im grünen Gemüse und in der Leber enthalten sein, da mit der ergänzenden Verfütterung dieser Nahrungsmittel eine normale Blutgerinnung bei den Tieren hergestellt werden konnte. Dam gelang es zudem mit einem Ether-Extrakt aus Luzernen (Alfalfa) die Hämorrhagien der Hühner erfolgreich zu behandeln. Das antihämorrhagische Vitamin nannte Dam Vitamin K (nach Koagulation: Blutgerinnung) [4].

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

In den 1930er Jahren arbeiteten mehrere Arbeitsgruppen an der Isolierung und Identifizierung von Vitamin K. Zu dieser Zeit gelang es einer US-amerikanischen Forschergruppe um den Biochemiker Edward Albert Doisy, das antihämorrhagische Vitamin K zu isolieren und die chemische Naphthoquinon-Ringstruktur aufzuklären. 1943 erhielten die beiden Forscher Dam und Doisy für die Entdeckung und die Aufklärung der chemischen Struktur von Vitamin K zusammen den Nobelpreis für Medizin [5, 6].

Erst Ende der 1970er Jahre wurde schließlich die genaue biochemische Funktion von Vitamin K aufgeklärt. Vitamin K ist als Coenzym essenziell für die  $\gamma$ -Carboxylierung spezifischer Glutaminsäure(Glu)-Reste in einer Reihe von Vitamin-K-abhängigen Proteinen. Die so gebildeten  $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure(Gla)-Verbindungen sind in der Lage, Calcium-Ionen komplex zu binden, was seinerseits zu einer Konformationsänderung des Proteins führt und die Voraussetzung für seine physiologische Funktion ist. Auf diese Weise entstehen zum Beispiel durch posttranslationale Modifizierung aus Vorstufen die Gerinnungsfaktoren Faktor II (Prothrombin), Faktor VII, IX und X [7 - 9].

In diesem Zusammenhang erkannte man auch die Bedeutung des Vitamin-K-Zyklus: Die  $\gamma$ -Carboxylierung wird durch eine mikrosomale Carboxylase katalysiert und benötigt  $\text{CO}_2$  und molekularen Sauerstoff. Als Cofaktor wird Vit-

amin-K-Hydrochinon benötigt. Dabei liefert die Oxidation des Hydrochinons zum Vitamin-K-2,3-Epoxid die notwendige Energie für die Abstraktion eines Protons vom gamma-Kohlenstoff des Glutaminsäure-(Glu)-Restes, wodurch ein Carbanionentsteht, welches dann zu  $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure (Gla) carboxyliert wird (Abb. 1). Vitamin-K-2,3-Epoxid wird anschließend wieder zu Vitamin-K-Hydrochinon durch die Enzyme Vitamin-K-Epoxid- und Chinon-Reduktase regeneriert [14, 15, 46]. Die  $\gamma$ -Carboxylierung wird somit von einer zyklischen Umwandlung geprägt, bei der oxidierte und reduzierte Formen des Vitamin K als treibende Faktoren beteiligt sind. Von großer medizinischer Bedeutung ist die Hemmung dieser beiden Enzyme durch Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon und Warfarin, die im Rahmen einer Antikoagulationstherapie ausgenutzt wird [12]. Aktuell sind etwa 14 Vitamin-K-abhängige Proteine bekannt mit einem breiten Wirkungsspektrum auf die Hämostase, den Calcium-Stoffwechsel, die Kontrolle des Zellwachstums, die Apoptose und die Signaltransduktion (siehe Tabelle) [10, 11, 18, 41]. Nach Abklärung der hämostasiologischen Bedeutung und der Erforschung weiterer Vitamin-K-abhängiger Gla-Proteine wie Osteocalcin (BGP = bone-Gla-protein) und Matrix-Gla-Protein (MGP) steht derzeit der Einfluss des Vitamins auf die Knochen- und Gefäßgesundheit im Fokus der aktuellen Forschung [12, 14, 44].

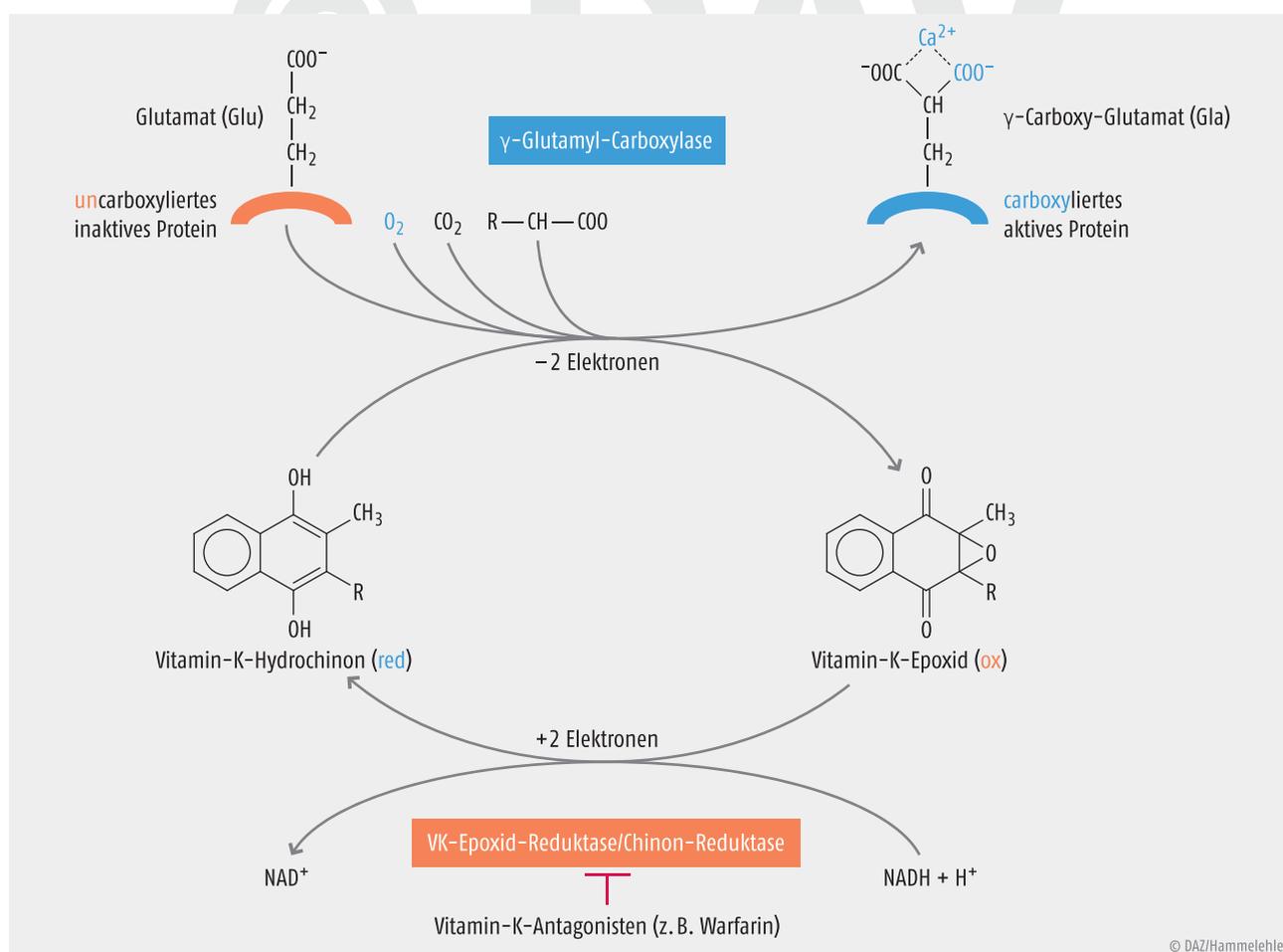


Abb. 1: Im **Vitamin-K-Zyklus** werden Vitamin-K-abhängige  $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure(Gla)-Proteine carboxyliert und aktiviert.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Tab.: **Vitamin-K-abhängige  $\gamma$  Carboxyglutamat(Gla)-Proteine** (z. B. Prothrombin, Osteocalcin).

Vitamin-K-abhängiges Gla-Protein	Funktion
Leber	hepatische Carboxylierung
Gerinnungsfaktoren II, VII, X und XII	Hämostase (pro-koagulatorische Aktivität)
Protein C, S und Z	Hämostase (anti-koagulatorische Aktivität)
verschiedene Gewebe	extra-hepatische Carboxylierung
Osteocalcin	Calcium-, Knochenstoffwechsel
Matrix-Gla-Protein	Inhibitor der Gefäßverkalkung (Knorpelgewebe, Gefäßwand der glatten Gefäßmuskelzellen)
Growth-arrest specific gene 6 (Gas6)	Zellwachstum (Endothel, glatte Muskelzellen), Apoptose, Phagozytose (?)
transmembrane GLA-protein	Signaltransduktion auf Phosphatidylserin (?)
Periostin	Knochenstoffwechsel, Zellmigration, Angiogenese (?)
weitere: Carboxylase, Transthyretin, Gla-Rich-Protein (GRP)	überwiegend bisher unbekannt

## Die K-Vitamer: Nomenklatur, Struktur und Vorkommen

Vitamin K ist keine einheitliche Substanz, sondern eine Gruppe engverwandter Derivate mit einer 2-Methyl-1,4-Naphthoquinon-Struktur als gemeinsames Grundgerüst. Diesen Grundkörper, der auch als Menadion bezeichnet wird, enthalten alle Vitamin-K-Derivate. Menadion kommt in der Natur nicht vor, kann aber synthetisch hergestellt werden und ist auch bekannt unter der Bezeichnung Vitamin K<sub>3</sub>. Die einzelnen Substanzen aus der Gruppe der K-Vitamine werden auch als K-Vitamer bezeichnet. Sie unterscheiden sich vor allem durch die Länge und Sättigung der isoprenoiden Seitenkette am C3 [18].

Die wichtigsten natürlich vorkommenden K-Vitamine sind das in grünen Pflanzen enthaltene Phylloquinon (2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinon, Phytomenadion), auch als Vitamin K<sub>1</sub> bekannt, sowie das von Darmbakterien (z. B. Bacteroides) mit unterschiedlich langen Seitenketten gebildete Menaquinon, auch als Vitamin K<sub>2</sub> bezeichnet. Vitamin K<sub>1</sub> enthält eine Phytyl-Seitenkette mit 20 C-Atomen, also eine einfach ungesättigte lipophile Seitenkette mit vier Isopren-Einheiten. In Pflanzen ist Phylloquinon beispielsweise ein funktioneller und struktureller Bestandteil der Photosynthese. Vitamin K<sub>1</sub> wird von Pflanzen und Algen synthetisiert. Es kommt dementsprechend vor allem in grünem Blattgemüse wie Grünkohl (145 µg/100 g), Rosenkohl (177 µg/100 g), Brokkoli (180 µg/100 g) und Spinat (380 µg/100 g) vor und macht etwa 90% des über die Nahrung aufgenommenen Vitamin K aus. Darüber hinaus findet sich Vitamin K<sub>1</sub> in einigen Pflanzenölen (z. B. Sojaöl: 193 µg/100 g, Rapsöl: 127 µg/100 g) und in tierischen Lebensmitteln (z. B. Leber: 5 µg/100 g, Eier: 2 µg/100 g) [17, 45, 47].

Vitamin K<sub>2</sub> besteht aus einer Gruppe von Menaquinonen, die durch die Länge ihrer Isoprenoid-Seitenkette – einer lipophilen, mehrfach ungesättigten Seitenkette von variabler Länge – gekennzeichnet sind (Abb. 2). Ein Menaquinon mit

sieben Isoprenoid-Einheiten hat man früher als Vitamin K<sub>35</sub> bezeichnet, da eine Isoprenoid-Einheit fünf C-Atome enthält. Heute werden Menaquinone im Allgemeinen als MK-n bezeichnet, wobei n für die Anzahl der Isoprenoid-Einheiten steht. Menaquinon-4 (MK-4) und Menaquinon-7 (MK-7) sind unter präventiven und therapeutischen Aspekten die wichtigsten beiden Vertreter der Vitamin-K<sub>2</sub>-Gruppe mit vier bzw. sieben Isoprenoid-Einheiten [16-18]. Menaquinone finden sich vor allem in tierischen Lebensmitteln wie Rinderleber sowie in bakteriell fermentierten Nahrungsmitteln wie Joghurt und einigen Käsesorten (z. B. MK-8 und MK-9: 5 bis 20 µg/100 g). Die reichhaltigste Quelle für MK-7 mit 10 µg/g ist ein japanisches Gericht mit einer langen Ernährungstradition namens Natto, das aus bakteriell fermentierten Sojabohnen besteht. Das Bakterium, das im Soja MK-7 produziert heißt *Bacillus subtilis natto*. Die ersten schriftlichen Dokumente über Natto finden sich in dem japanischen Buch „Shin Sarugakki“ von Fujiwara no Akihira, der von 989 bis 1066 vor Christus lebte [19, 20, 42].

## Der Vitamin-K-Bedarf

Der Bedarf an Vitamin K ist nicht genau bekannt und die entsprechenden Empfehlungen beziehen sich vonseiten der

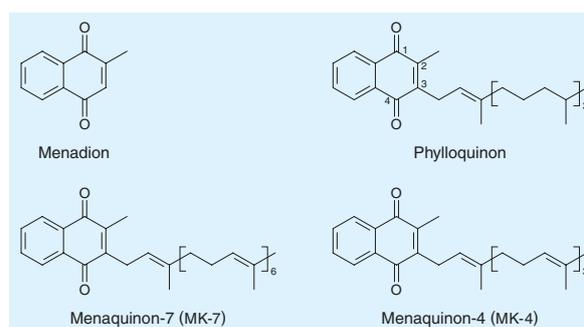


Abb. 2: **Strukturformeln** von biologisch aktiven K-Vitaminen.

Ernährungsgesellschaften meist auf den hepatischen Bedarf für die Bildung von Blutgerinnungsfaktoren. Unter Einbeziehung der Plasmathrombinspiegel wird für alle Altersgruppen jenseits des Neugeborenenalters eine adäquate tägliche Vitamin-K-Zufuhr von 1 µg pro kg Körpergewicht empfohlen. Eine aktuelle Untersuchung der Universität Maastricht, bei der 896 Blutproben gesunder Personen ausgewertet wurden, zeigt jedoch, dass obwohl alle Koagulationsproteine durch Vitamin K vollständig carboxyliert waren, bei einem Großteil der untersuchten Personen eine hohe Konzentration an uncarboxylierten γ-Carboxyglutaminsäure-Proteinen (Osteocalcin, Matrix-Gla-Protein) vorliegt. Uncarboxyliertes Osteocalcin (ucOc) und uncarboxyliertes Matrix-Gla-Protein (ucMGP) sind funktionelle Laborparameter für einen Vitamin-K-Mangel und mit einem erhöhten Risiko für Knochenfrakturen bzw. Gefäßkomplikationen assoziiert. Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung muss davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Bevölkerung nicht ausreichend mit Vitamin K versorgt ist [21].

### Einfluss von Vitamin K auf das Knochen- und Gefäßsystem

Die verschiedenen Gla-Proteine können als Folge der Vitamin-K-vermittelten γ-Carboxylierung Calcium-Ionen binden und werden hierüber aktiviert. Carboxyliertes Osteocalcin (cOc) bindet im Knochengewebe Calcium, welches mithilfe der Osteoblasten in das Hydroxylapatit des Knochens eingebaut wird. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> steigert die Synthese des uncarboxylierten Osteocalcins [43]. Eine geringe diätetische Vitamin-K-Zufuhr und ein hoher Anteil an uncarboxyliertem Osteocalcin (ucOc) sind eigenständige Risikofaktoren für Hüftgelenkfrakturen [22 - 24, 43]. Während carboxyliertes Osteocalcin (cOc) den Einbau von Calcium in die Knochenma-

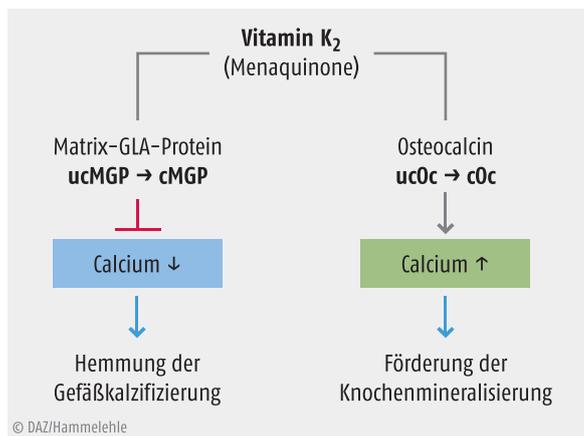


Abb. 3: Einfluss von Vitamin K auf die Knochen- und Gefäßgesundheit.

trix fördert und damit den Knochenstoffwechsel unterstützt, wirkt das Vitamin-K-abhängige Matrix-Gla-Protein (cMGP) der Gefäßkalzifizierung sowie altersbedingten Verschleißerscheinungen der Arterien entgegen und schützt die Blutgefäße vor einer Calcium-Überladung (Abb. 3) [25, 26]. Es gibt zunehmend Hinweise dafür, dass der empfohlene Vitamin-K-Bedarf der Ernährungsfachgesellschaften für die γ-Carboxylierung des Osteocalcins und Matrix-Gla-Proteins durch die normale diätetische Zufuhr nicht ausreicht [21].

### Weitere Anwendungsbereiche

Aufgrund seiner antientzündlichen, antioxidativen und antikanzerogenen Eigenschaften dürfte Vitamin K, vor allem das Menaquinon-7 (MK-7), bei einer Vielzahl von weiteren Erkrankungen (z. B. Krebs, Diabetes, AMD) interessant sein, dies werden Studien in den nächsten Jahren zeigen. Aufgrund seiner Strukturähnlichkeit mit Coenzym Q<sub>10</sub> →

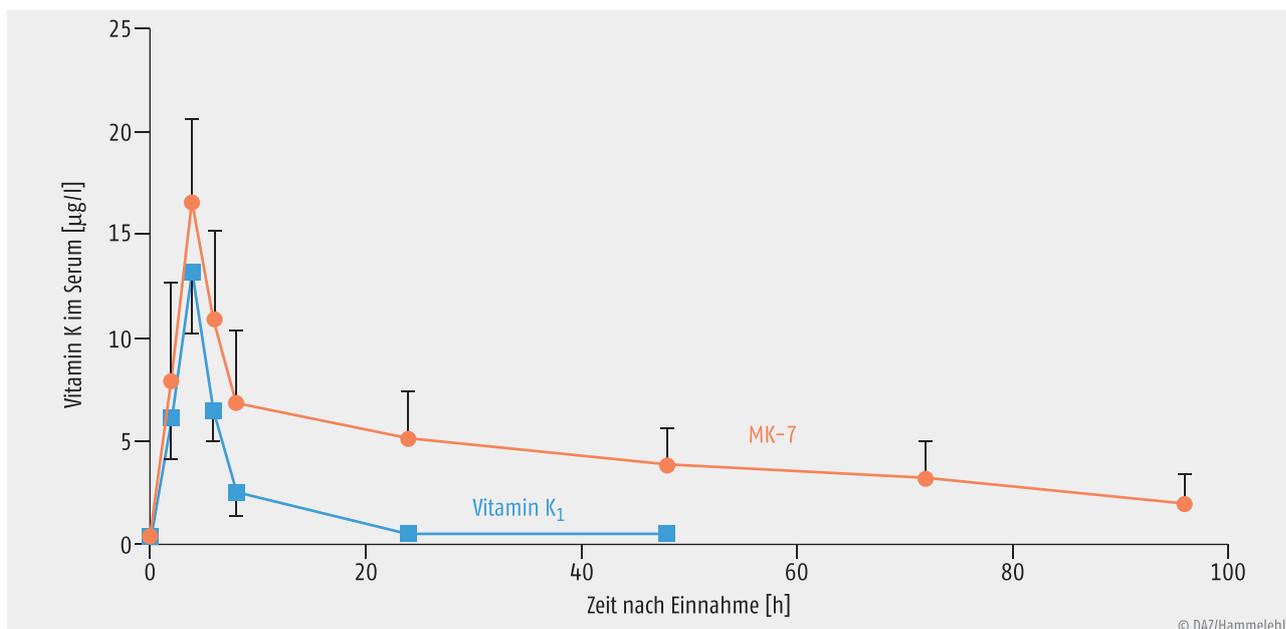


Abb. 4: Vergleich der oralen Bioverfügbarkeit von Vitamin K<sub>1</sub> und MK-7: Vitamin-K-Serumspiegel nach einmaliger Einnahme von 1 mg Vitamin K<sub>1</sub> oder 1 mg MK-7.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

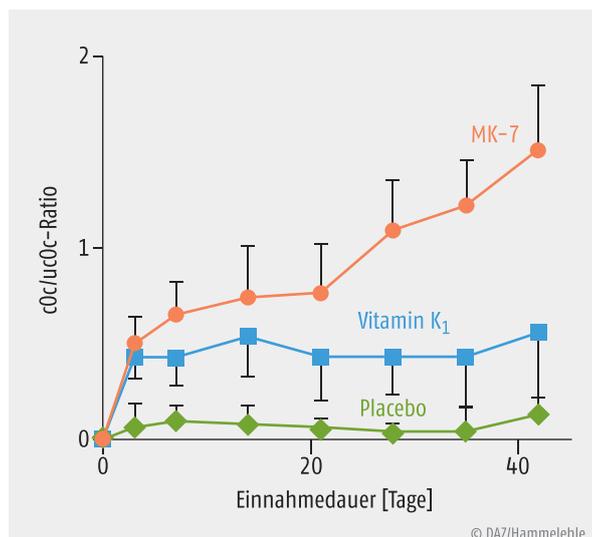


Abb. 5: **Carboxylierung des Osteocalcins** durch Vitamin K<sub>1</sub> und MK-7: Vitamin K<sub>1</sub> oder MK-7 wurden täglich in einer Dosierung von 0,22 µmol in Form von Tabletten oder Kapseln supplementiert. Die Ratio zwischen dem carboxylierten (cOc) und uncarboxylierten Osteocalcin (ucOc) betrug zu Beginn bei der MK-7-Gruppe 1,74, bei der Vitamin-K<sub>1</sub>-Gruppe 1,8 und in der Placebo-Gruppe 1,7. In der Placebo-Gruppe konnte nur Vitamin K<sub>1</sub> nachgewiesen werden. Nach etwa drei Tagen steigern Vitamin K<sub>1</sub> und MK-7 die Carboxylierung von Osteocalcin, aber nur die Einnahme von MK-7 führt zu einer weiteren Zunahme des Carboxylierungsgrades.

ist zudem zu vermuten, dass MK-7 in Bezug auf die Mitochondrien ein Q<sub>10</sub>-Mimetikum ist und die mitochondriale ATP-Produktion in der Atmungskette unterstützt.

### K-Vitamer: Unterschiede in der Wirksamkeit

Von den verschiedenen K-Vitaminen Phylloquinon und Vitamin K<sub>2</sub> als Menaquinon-4 (MK-4) oder Menaquinon-7 (MK-7) sind als Nahrungsergänzungsmittel vor allem Vitamin K<sub>1</sub> und Menaquinon-7 interessant. Dabei weist das aus Natto gewonnene MK-7 einige physikochemische Vorteile gegenüber dem Vitamin K<sub>1</sub> auf. Menaquinon-7 ist aufgrund seiner Molekülstruktur lipophiler und besitzt im Vergleich zu Vitamin K<sub>1</sub> eine deutlich längere Halbwertszeit (HWZ MK-7: drei Tage). Bei regelmäßiger Zufuhr von MK-7 resultieren daher nicht nur stabilere, sondern auch etwa sieben- bis achtfach höhere Blutspiegel. Im Vergleich zu Vitamin K<sub>1</sub> ist die Verteilung von MK-7 in verschiedenen Geweben signifikant besser. MK-7 ist daher auch effizienter in der Carboxylierung extrahepatischer (z. B. Osteocalcin) und hepatischer Proteine (z. B. Prothrombin) (siehe Abb. 4 und 5) [48]. Im Vergleich zu MK-7 ist bei MK-4 eine orale Bioverfügbarkeit in nutritiven Dosierungen (z. B. 420 µg MK-4) nicht nachweisbar. Die in der Nahrung enthaltene geringe MK-4-Menge trägt damit auch nicht zum Aufbau des Vitamin-K-Status und Carboxylierungsgrades Vitamin-K-abhängiger Proteine bei [50].

### Wechselwirkung mit Vitamin-K-Antagonisten

Aufgrund der wesentlich besseren Bioverfügbarkeit von MK-7 ist auch das Risiko für pharmakodynamische Interaktionen mit Vitamin-K-Antagonisten deutlich höher als bei Vitamin K<sub>1</sub>. Während man in Studien eine Senkung des INR-Wertes (INR-Senkung von 2 auf 1,5) bei Einnahme von Vitamin K<sub>1</sub> > 300 µg täglich beobachten konnte, trat diese bei MK-7 bereits bei > 100 µg auf. Viele Nahrungsergänzungsmittel sind zur Zeit auf dem Markt mit einer Dosierung von 45 µg MK-7 und mehr pro Tagesdosierung. Aktuelle Dosis-Findungs-Studien der Universität Maastricht, die den Einfluss von täglich 10 µg, 20 µg und 45 µg MK-7 pro Tag auf die gerinnungshemmenden Eigenschaften von Vitamin-K-Antagonisten untersucht haben, zeigen, dass sogar bereits unter der täglichen Supplementierung von < 10 µg MK-7 eine signifikante Störung der Einstellung der Blutgerinnung auftreten kann. Die Arbeitsgruppe um Theuwissen rät daher von der Supplementierung von MK-7 bei Patienten unter einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ab [48, 49].

### Fazit für die Praxis

Vitamin K – vor allem Menaquinon-7 (MK-7) – erlebt derzeit in der Gesundheitsbranche einen wahren Boom, vergleichbar mit dem Vitamin-D-Boom vor etwa drei Jahren. Unter präventiven Aspekten könnte man sich bei MK-7 an einer täglichen Zufuhrempfehlung von 0,5 bis 1,0 µg pro kg Körpergewicht orientieren, in der Therapie von Erkrankungen wie Osteoporose an täglich 2 bis 4 µg pro kg Körpergewicht. In der medizinischen und pharmazeutischen Praxis sollte man mit den Grundlagen und Besonderheiten der K-Vitamer vertraut sein, um Patienten kompetent zu beraten. Während aktuelle Studien zeigen, dass Vitamin K<sub>2</sub> in der Prävention und Therapie von Knochen- und Gefäßerkrankungen zunehmend an Bedeutung gewinnt, bleibt das hohe Interaktionspotenzial mit Antikoagulanzen, das zu beachten ist! |

### Quelle

Angaben zur Literatur finden Sie am Ende dieses Beitrages auf DAZ.online unter [www.deutsche-apotheker-zeitung.de](http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de)

### Autoren

**Apotheker Uwe Gröber**, Akademie für Mikronährstoffmedizin, Essen, [www.mikronaehrstoff.de](http://www.mikronaehrstoff.de)



**Prof. Dr. med. Klaus Kisters**, Chefarzt an der Medizinischen Klinik I am St. Anna-Hospital, Herne



# Ein neuer Allrounder?

## Fragen zum Stellenwert von Vitamin K

**DAZ:** Herr Professor Kisters, Herr Gröber, Ihren nebenstehenden Ausführungen ist zu entnehmen, dass Sie Vitamin K eine wichtige Rolle für die Knochengesundheit und den Gefäßschutz zusprechen. Wie sieht die Datenlage aus?

**Kisters:** Zunächst zum Einfluss auf die Knochen: In der Nurses Health Study mit 72.327 Frauen im Alter von 38 bis 63 Jahren wurde der Einfluss der täglichen Vitamin-K-Aufnahme auf die Knochenbrüchigkeit über einen Zeitraum von zehn Jahren untersucht. Dabei zeigte sich, dass Frauen mit einer täglichen Vitamin-K-Aufnahme von  $\geq 109 \mu\text{g}$  gegenüber denjenigen mit einer Aufnahme von  $< 109 \mu\text{g}$  ein um 30% verringertes Risiko für Hüftgelenkfrakturen hatten (RR: 0,70; 95% CI: 0,53 bis 0,93) [23]. In einer doppelblinden placebokontrollierten Studie mit 55 Jugendlichen wurde der Anteil des uncarboxylierten Osteocalcins (ucOc) durch die Supplementierung von  $45 \mu\text{g}$  Vitamin  $\text{K}_2$  als Menaquinon-7 pro Tag signifikant gegenüber Placebo gesenkt sowie der Anteil am carboxylierten Osteocalcin (cOc) erhöht, was auf eine Verbesserung der Knochenmineralisierung hindeutet [32].

**DAZ:** Ein interessanter Hinweis, aber gibt es eindeutige Belege für eine Erhöhung der Knochendichte unter Vitamin-K-Supplementierung?

**Gröber:** In einer Metaanalyse von 13 randomisierten kontrollierten Studien wurde der Einfluss einer Supplementierung von Vitamin K als Vitamin  $\text{K}_1$  (1 bis 10 mg pro Tag) oder Vitamin  $\text{K}_2$  (15 bis 45 mg MK-4 pro Tag) auf die Frakturrate und die Knochendichte untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass insbesondere Vitamin  $\text{K}_2$  als MK-4 im Vergleich zu Placebo das Risiko für Wirbelfrakturen um 60% (OR: 0,40; 95% CI: 0,25 bis 0,65), für Hüftfrakturen um 77% (OR: 0,23; 95% CI: 0,12 bis 0,47) und für nicht vertebrale Frakturen um 81% senkt (OR: 0,19; 95% CI: 0,15 bis 0,35). In allen ausgewerteten Studien konnte dabei bis auf eine Studie eine Verbesserung der Knochendichte durch Vitamin  $\text{K}_1$  und Vitamin  $\text{K}_2$  als MK-4 nachgewiesen werden [27].

**Kisters:** Erwähnenswert ist auch, dass in einer aktuellen dreijährigen placebokontrollierten Studie an 244 gesunden postmenopausalen Frauen die tägliche Supplementierung von  $180 \mu\text{g}$  Vitamin  $\text{K}_2$  als MK-7 zu einer signifikanten Verbesserung der Knochendichte sowie der Knochengesundheit und der Knochenstärke führte. Der Quotient aus ucOc/cOc diente als Marker für den Vitamin-K-Status und wurde durch MK-7 deutlich verbessert [38].

**Gröber:** Ein weiterer interessanter Aspekt ist der, dass unter einer Therapie mit Amino-Bisphosphonaten bei Patienten mit Frakturereignissen die ucOc-Spiegel erhöht sind. In einer randomisierten Studie mit 241 postmenopausalen Frauen führte die Supplementierung von  $45 \text{ mg}$  Vitamin  $\text{K}_2$  (MK-4, Menaquinon-4) über einen Zeitraum von 24 Monaten

gegenüber der Kontroll-Gruppe zu einem signifikanten Anstieg des carboxylierten Osteocalcins (cOc) sowie zu einer signifikant verringerten Frakturrate. Die ossäre Wirksamkeit der in der Osteoporosetherapie eingesetzten Bisphosphonate (z.B. Risedronat) kann durch die begleitende Supplementierung von Vitamin  $\text{K}_2$  (MK-4: 45 bis 60 mg/d) verbessert werden, wie die Ergebnisse klinischer Studien belegen [28–31].

**DAZ:** Einen weiteren wichtigen Einfluss soll Vitamin K auf die Gefäßkalzifizierung haben. Was sagen hier die Studien?

**Kisters:** In der Rotterdam-Studie, einer groß angelegten Bevölkerungsstudie mit 4807 holländischen Frauen und Männern (Alter: 55+) wurde der Einfluss des mit der Nahrung aufgenommenen Vitamin  $\text{K}_1$  und Vitamin  $\text{K}_2$  über einen Zeitraum von zehn Jahren (1990–2000) auf das Risiko einer koronaren Herzkrankheit, der Arterienverkalkung und der Gesamtsterblichkeit untersucht. Für Vitamin  $\text{K}_1$  (Aufnahme:  $\sim 250 \mu\text{g}/\text{Tag}$ ) konnte man in dieser Studie keinen Schutzeffekt auf das Herz-Kreislauf-System und die Gesamtmortalität nachweisen. Durch Vitamin  $\text{K}_2$  (Aufnahme:  $\sim 25 \mu\text{g}/\text{Tag}$ ) wurde das relative Risiko, an einer Herzerkrankung zu versterben, um 57% reduziert. Auch das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit (um 41%) und die Gesamtsterblichkeit (um 36%) wurden durch Vitamin  $\text{K}_2$  deutlich gesenkt. Das Risiko für eine starke Arterienverkalkung wurde durch Vitamin  $\text{K}_2$  sogar um 52% verringert (OR: 0,48) [33]. →

Wetterfühlilig, matt,  
schwindelanfällig?



Seit Jahrzehnten bewährt  
Bei Jung und Alt

bringen den Kreislauf in Schwung.

**Zusammensetzung:** 100 g Flüssigkeit enthalten 2,5 g D-Campher, 97,3 g Fluidextrakt aus frischen Weißdornfrüchten (1:1,3-1,5).  
**Auszugsmittel:** Ethanol 93% (V/V). **Sonst. Bestandteile:** Levomenthol (Enthält 60 Vol.-% Alkohol). **Anwendungsgebiete:** Hypotone und orthostatische Kreislaufregulationsstörungen. Zu Risiken und Nebenwirkungen lesen Sie die Packungsbeilage und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker. Apothekenpflichtig

KORODIN Herz-Kreislauf-Tropfen immer griffbereit!

Halten Sie für Ihre Kunden die praktische Taschenbox vor.



ROBUGEN GMBH  
Pharmazeutische Fabrik  
Alleenstr. 22-26, 73730 Esslingen  
Tel.: 0711/13630-0, Fax: 0711/367450



Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

**Gröber:** Carboxyliertes MGP ist ein wichtiger Inhibitor der Gefäßkalzifizierung. Uncarboxyliertes Matrix-Gla-Protein (ucMGP) ist dementsprechend ein eigenständiger Risikofaktor für Arteriosklerose. In einer aktuellen placebokontrollierten Studie führte die Supplementierung von täglich 180 µg oder 360 µg MK-7 im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion des uncarboxylierten MGP um 31% bzw. 46% [34]. Dialysepatienten haben aufgrund einer vorzeitigen Gefäßverkalkung ein hohes kardiovaskuläres Risiko. Bei den Betroffenen sind häufig erhöhte Spiegel an uncarboxyliertem MGP als Zeichen einer unzureichenden diätetischen Aufnahme von Vitamin K nachweisbar. In einer aktuellen Studie mit Dialysepatienten konnte man durch die Supplementierung von 360 µg, 720 µg oder 1080 µg MK-7 dreimal pro Woche über einen Zeitraum von acht Wochen den Anteil des inaktiven Matrix-Gla-Proteins signifikant um 17%, 33% bzw. 46% senken [35, 36]. Danach muss davon ausgegangen werden, dass das individuelle kardiovaskuläre Risiko bei Herz-Kreislauf- und Dialysepatienten durch die Supplementierung von Vitamin K<sub>2</sub> verbessert werden kann.

**DAZ:** Sind hierzu entsprechende Studien in Planung bzw. schon auf dem Weg?

**Gröber:** In Bezug auf Nierenerkrankungen und Hämodialyse werden derzeit die Ergebnisse zweier randomisierter Studien aus Europa (VitaVasK-Studie) und Kanada (iPACK-HD-Studie) mit Spannung erwartet [51].

**DAZ:** Vitamin K wird auch von Ihnen als Allrounder wie Vitamin D propagiert. Für welche Patienten kann es von Nutzen sein?

**Gröber:** Die protektiven Wirkungen von Vitamin K<sub>2</sub> bei Gefäßkrankungen machen es auch interessant bei Patienten mit Diabetes mellitus. Erhöhte Spiegel an uncarboxyliertem MGP sind auch bei Diabetikern mit einem gesteigerten Risiko der Gefäßverkalkung verbunden. Darüber hinaus zeigt eine aktuelle placebokontrollierte Studie an 42 gesunden Männern, dass die Supplementierung von 30 mg Vitamin K<sub>2</sub> als MK-4 (dreimal täglich), im Vergleich zu Placebo über die Aktivierung von Osteocalcin (ucOc → cOc) die Insulin-Produktion und Insulin-Empfindlichkeit der Zellen, die sogenannte Insulin-Sensitivität, verbessert. Carboxyliertes Osteocalcin (cO) scheint ein körpereigenes Hormon zu sein, welches auch den Insulin-Stoffwechsel verbessert [35, 36]. Bemerkenswert sind auch die Ergebnisse aus Tierversuchen, in denen man nachweisen konnte, dass sich in der Arterienwand dreimal mehr Vitamin K<sub>2</sub> (MK-4) anreichert als Vitamin K<sub>1</sub>. Dabei konnte man auch eine durch Warfarin ausgelöste Arterienverkalkung vollständig durch Vitamin K<sub>2</sub> nicht aber durch Vitamin K<sub>1</sub> verhindern. Vitamin K<sub>2</sub> scheint aufgrund seiner Isoprenoid-reichen Struktur auch einen günstigen Effekt auf die Cholesterinwerte zu haben [37].

**DAZ:** Kann man tatsächlich von nachgewiesenen protektiven Wirkungen des Vitamin K sprechen? Ihre letzten Ausführungen sind ja eher hypothetischer Natur. Was kann man

denn jetzt guten Gewissens empfehlen, wie sollte man vorgehen?

**Kisters:** In Bezug auf die Ergebnisse zur Gefäßkalzifizierung bei kardiovaskulären Erkrankungen kann man eine begleitende Supplementierung von 2 bis 4 µg MK-7 pro Tag bzw. als labordiagnostischen Parameter die Messung der carboxylierten Matrix-Gla-Proteine empfehlen. Bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten therapiert werden, sollte man in jedem Fall streng die INR-Werte kontrollieren und gegebenenfalls muss der INR-Wert bei zusätzlicher Einnahme von Vitamin K angepasst werden. Eine aktuelle Cochrane-Analyse zum Einfluss von Vitamin K auf eine Therapie mit Warfarin gibt Hinweise darauf, dass die Vitamin-K-Supplementierung (z. B. 150 µg Vitamin K/d) einen günstigen Effekt auf die Stabilität einer Antikoagulationstherapie mit Warfarin hat. Derzeit liegen aber noch zu wenige Studienergebnisse vor, um hier eine allgemeine Empfehlung auszusprechen. Qualitativ größere Studien müssen in den nächsten Jahren zeigen, ob Patienten unter Warfarin oder Phenprocoumon von einer begleitenden Therapie mit Vitamin K profitieren. Auch die Vitamin-Form als Phylloquinon, Menaquinon-4 und Menaquinon-7 muss dabei spezifiziert werden [37a].

**DAZ:** Wenn man Ihren Ausführungen folgt, dann haben ja Vitamin K und Vitamin D ganz oft ähnliche protektive Wirkungen. Beide dienen der Knochengesundheit, sollen eine wichtige Rolle bei Krebs, Diabetes und weiteren chronischen Erkrankungen spielen. Wie lautet denn jetzt Ihre Empfehlung? Wann sollten diese „Allrounder“ eingenommen werden. Was ist im Vorfeld zu klären?

**Gröber:** Vitamin D und Vitamin K wirken im Hinblick auf die Bildung und Carboxylierung des Osteocalcins synergistisch. Es macht durchaus Sinn, beide Vitamine in der Prophylaxe und Therapie der Osteoporose zu kombinieren. Empfehlenswert ist zur labormedizinischen Abklärung die Messung des 25-OH-D-Status und des carboxylierten Osteocalcins. Ob bei einer Supplementierung von Vitamin D<sub>3</sub> grundsätzlich auch Vitamin K gegeben werden sollte, ist derzeit nicht hinreichend untersucht. Auch in den großen Studien zur Senkung der allgemeinen und kardiovaskulären Mortalität durch Vitamin D wurde der Einflussfaktor Vitamin K nicht erfasst. Behauptungen, die teilweise in populärwissenschaftlichen Büchern zu Vitamin K<sub>2</sub> oder bei Youtube zu finden sind, dass bei einer Einnahme von 8000 IE Vitamin D<sub>3</sub> pro Tag zusätzlich 1000 µg MK-7 eingenommen werden müssen oder dass bei 1000 IE Vitamin D<sub>3</sub> pro Tag zusätzlich 100 bis 200 µg MK-7 erforderlich sind, sind nicht hinreichend belegt, darin sind sich führende Vitamin-D-Forscher aus den USA um Prof. Dr. med. Michael F. Holick von der Universität Boston einig. Hier müssen die Ergebnisse aus Studien in den nächsten Jahren, in denen die Wechselwirkung von Vitamin D und Vitamin K bei verschiedenen Krankheitsbildern untersucht werden, für Klarheit sorgen.

**DAZ:** Herr Gröber, Herr Professor Kisters, wir danken für das Gespräch. |

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

Patientenratgeber –  
Mehr Lebensqualität  
mit Mikronährstoffen  
Zur Weitergabe an Ihre Patienten



Von Apotheker Uwe Gröber und Prof. Dr. Klaus Kisters.  
2014. 24 Seiten, 6 farb. Abb., 2 farb. Tab., 6 farb.  
Illustrationen. Kartoniert.  
ISBN 978-3-8047-3248-3  
PZN 10520539  
Einzelpreis: € 3,60 [D]

Staffelpreise pro Stück:  
ab 20 Expl. € 1,19 [D]  
ab 50 Expl. € 1,07 [D]  
ab 100 Expl. € 0,96 [D]  
ab 200 Expl. € 0,86 [D]  
ab 300 Expl. € 0,77 [D]

### Ein altes Vitamin im neuen Licht

Vitamin K ist vielen nur als Vitamin der Blutgerinnung bekannt – aber, weit gefehlt! Die Wissenschaft hat tüchtig dazugelernt: Heute ist bekannt, dass Vitamin K neben seiner Rolle bei der Regulation der Blutgerinnung und Blutfließigenschaften vor allem die Knochen- und Gefäßgesundheit fördert und so vor Erkrankungen wie Osteoporose und Arteriosklerose schützt. Darüber hinaus unterstützt es bei Diabetikern einen gesunden Zuckerstoffwechsel und spielt in der Prävention und Therapie von Krebs eine Rolle. Das sind zu viele gute Eigenschaften, um sie zu ungenutzt zu lassen. Dieser Patientenratgeber informiert rund um Vitamin K.



Von Apotheker Uwe Gröber und Prof. Dr. Klaus Kisters  
2014. Ca. 150 Seiten. 63 farb. Abbildungen. 10 farb. Tabellen.  
35 farbige Illustrationen. Format 15,3 x 23 cm. Kartoniert.  
Einzelpreis: € 14,80 [D]  
ISBN 978-3-8047-3267-4  
PZN 10743788

Staffelpreise pro Stück:  
ab 10 Expl. € 10,50 [D]  
ab 20 Expl. € 9,50 [D]  
ab 30 Expl. € 8,50 [D]  
ab 50 Expl. € 7,50 [D]

### Vorsicht! Vitamin- und Mineralstoff-Räuber!

Gehören auch Sie zu den vielen Menschen, die regelmäßig Medikamente einnehmen? Ob Antibabypille, Antibiotika, Blutdrucksenker, Cholesterinsenker, Diabetesmittel, Harntreibende Medikamente, Krebsmedikamente, Magen-Darm-Mittel oder Osteoporosemittel: Viele Medikamente „rauben“ lebensnotwendige Vitamine und Mineralstoffe.

Der medikationsbedingte Mangel an Mikronährstoffen ist nicht selten die unerkannte Ursache für Arzneimittelnebenwirkungen. Symptome wie Abgeschlagenheit, Depressionen, Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit, Schlafstörungen bis hin zur Demenz können damit zusammenhängen.

Das muss nicht sein! Wer über derartige Folgen informiert ist, kann vorbeugen, Nebenwirkungen vermeiden und seine Arzneimitteltherapie optimieren. Worauf man dabei achten muss und wie man seine Lebensqualität verbessern kann, liest man in diesem Ratgeber.

WVG

Wissenschaftliche  
Verlagsgesellschaft  
Stuttgart

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart  
Birkenwaldstraße 44 | 70191 Stuttgart  
Telefon 0711 2582 -341 | Telefax 0711 2582 -390  
www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de