

Vitamin K in der Prävention und Therapie

Uwe Gröber, Klaus Kisters

Vitamin K: ein historischer Rückblick

Die Entdeckung von Vitamin K geht auf die Forschungsarbeiten von Carl Peter Henrik Dam am biochemischen Institut der Universität Kopenhagen in den Jahren 1928–1930 zurück. Bei seinen Arbeiten über den Cholesterinstoffwechsel stellte der dänische Biochemiker bei Küken, die länger als 2–3 Wochen mit einem cholesterin- und fettfreien Hühnerfutter gefüttert wurden, eine spontane Blutungsneigung fest. Diese Gerinnungsstörung ging mit einem erniedrigten Prothrombingehalt (Prothrombin = Faktor II) des Blutes einher [1, 2, 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, das 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 Etherextrakt aus Luzernen (Alfalfa) die Hämorrhagien der Hühner erfolgreich zu behandeln. Das antihämorrhagische Vitamin nannte Dam Vitamin K (nach Koagulation: Blutgerinnung) [4].

In den 1930er-Jahren arbeiteten mehrere Arbeitsgruppen an der Isolierung und Identifizierung von Vitamin K. Zu dieser Zeit gelang es einer US-amerikanischen



Abb. 1 Vitamin K ist v. a. in grünen Blattgemüsen enthalten. © Pitopia

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].

Biochemische Funktionen

Erst Ende der 1970er-Jahre wurde schließlich die genaue biochemische Funktion von Vitamin K aufgeklärt. Vitamin K ist als Coenzym essenziell für die γ -Carboxylierung spezifischer Glutaminsäure-(Glu)-Reste in einer Reihe von Vitamin-K-abhängigen Proteinen. Die so

gebildeten γ -Carboxyglutaminsäure-(Gla)-Verbindungen sind in der Lage, Kalziumionen komplex zu binden, was seinerseits zu einer Konformationsänderung des Proteins führt, die wiederum Voraussetzung für seine physiologische Funktion ist. Auf diese Weise entstehen z. B. durch die posttranslationale Modifizierung aus Vorstufen die Gerinnungsfaktoren Faktor II (Prothrombin), Faktor VII, IX und X [7, 8, 9].

In diesem Zusammenhang erkannte man auch die Bedeutung des Vitamin-K-Zyklus: Die γ -Carboxylierung wird durch eine mikrosomale Carboxylase katalysiert und benötigt CO_2 und molekularen Sauerstoff. Als Cofaktor wird Vitamin-K-Hydrochinon benötigt. Dabei liefert die Oxidation des Hydrochinons zum Vita-

ZUSAMMENFASSUNG

Das Thema „Vitamin K“ boomt derzeit auf dem Gesundheitsmarkt. Vitamin K ist bekanntlich für die Blutgerinnung von Bedeutung. Aktuelle Forschungsarbeiten weisen zunehmend auf einen hohen Nutzen des antihämorrhagischen Vitamins bei der Prävention und Therapie von Knochen- und Gefäßkrankheiten hin. Vitamin K1 (Phyllochinon) kommt häufiger in Nahrungsmitteln vor als die Vitamin K2-Menachinone (besonders MK-7, Menachinon-7), ist jedoch weniger bioaktiv als diese. Vitamin-K-Verbindungen durchlaufen einen Oxidations-Reduktionszyklus innerhalb der Membran des endoplasmatischen Retikulums und geben Elektronen ab, um spezifische Proteine mittels enzymatischer Gammacarboxylierung von Glutamatgruppen zu aktivieren, bevor sie enzymatisch reduziert werden. Zusammen mit Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X und Prothrombin), Protein C und Protein S, Osteocalcin (OC), Matrix-GLA-Protein (MGP), Periostin, Gas6 und anderen fördern Vitamin K-abhängige Proteine (VKD) die Kalzium-Homöostase, sie hemmen die Gefäßwandkalzifizierung, fördern die Endothelintegrität, erleichtern die Knochenmineralisierung, sind an der Erneuerung von Gewebe und dem Zellwachstum beteiligt und haben zahlreiche weitere Auswirkungen. In der folgenden Übersicht werden die Geschichte von Vitamin K, die physiologische Bedeutung der K-Vitamer, die neuesten positiven Auswirkungen auf das Skelett- und Herz-Kreislauf-System sowie wichtige Interaktionen mit Medikamenten beschrieben.

Schlüsselwörter

Vitamin K, Erkrankungen der Knochen und Gefäße, K-Vitamer.

min-K-2,3-epoxid die notwendige Energie für die Abstraktion eines Protons vom γ -Kohlenstoff des Glutaminsäure-(Glu)-Restes, wodurch ein Carbanion entsteht, welches dann zu γ -Carboxyglutaminsäure (Gla) carboxyliert wird (**Abb. 2**).

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 γ -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-

ABSTRACT

The topic of “Vitamin K” is currently booming on the health products market. Vitamin K is known to be important for blood coagulation. Current research increasingly indicates that the antihemorrhagic vitamin has a considerable benefit in the prevention and treatment of bone and vascular disease. Vitamin K1 (phylloquinone) is more abundant in foods but less bioactive than the vitamin K2 menaquinones (especially MK-7, menaquinone-7). Vitamin K compounds undergo oxidation-reduction cycling within the endoplasmic reticulum membrane, donating electrons to activate specific proteins via enzymatic gamma-carboxylation of glutamate groups before being enzymatically reduced. Along with coagulation factors (II, VII, IX, X, and prothrombin), protein C and protein S, osteocalcin (OC), matrix Gla protein (MGP), periostin, Gas6, and other vitamin K-dependent (VKD) proteins support calcium homeostasis, inhibit vessel wall calcification, support endothelial integrity, facilitate bone mineralization, are involved in tissue renewal and cell growth control, and have numerous other effects. The following review describes the history of vitamin K, the physiological significance of the K vitamins, updates skeletal and cardiovascular benefits and important interactions with drugs.

Keywords

Vitamin K, diseases of the bones and vessels, K vitamins.

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 Kalziumstoffwechsel, die Kontrolle des Zellwachstums, die Apoptose und die Signaltransduktion (**Tab. 1**) [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].

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 gemeinsamem 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 K₃. Die einzelnen Substanzen aus der Gruppe der K-Vitamine werden auch als K-Vitamer bezeichnet. Sie unterscheiden sich v.a. durch die Länge und Sättigung der isoprenoiden Seitenkette am C3 [18].

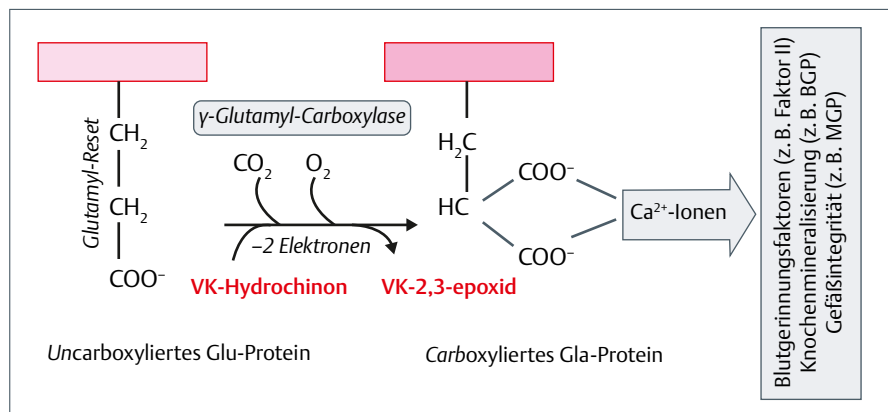


Abb. 2 Im Vitamin-K-Zyklus werden Vitamin-K-abhängige Proteine durch Carboxylierung aktiviert.

Tab. 1 Vitamin-K-abhängige 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	Kalzium-, Knochenstoffwechsel
Matrix-Gla-Protein	Inhibitor der Gefäßverkalkung, Gefäßwand der glatten Gefäßmuskelzellen
Growth-arrest-specific-Gene 6 (Gas6)	Zellwachstum (Endothel, glatte Muskelzellen) (?)
Transmembran-Gla-Protein	Signaltransduktion auf Phosphatidylserin (?)
Periostin	Zellmigration, Angiogenese
weitere: Carboxylase, Transthyretin, Gla-Rich-Protein (GRP)	überwiegend bisher unbekannt

Die wichtigsten natürlich vorkommenden K-Vitamine sind das in grünen Pflanzen enthaltene Phylloquinon (2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinon, Phytomenadion), auch als Vitamin K₁ bekannt sowie das von Darmbakterien (z. B. Bacteroides) mit unterschiedlich langen Seitenketten gebildete Menaquinon, auch als Vitamin K₂ bezeichnet.

Vitamin K₁

Vitamin K₁ enthält eine Phytylseitenkette mit 20 C-Atomen, also eine einfach ungesättigte lipophile Seitenkette mit 4 Isopren-Einheiten. In Pflanzen ist Phylloquinon beispielsweise ein funktioneller und struktureller Bestandteil der Photosynthese. Vitamin K₁ wird von Pflanzen und Algen synthetisiert. Es kommt dement-

sprechend v. a. in grünem Blattgemüse wie Grünkohl (145 µg/100g), Rosenkohl (177 µg/100g), Brokkoli (180 µg/100g) und Spinat (380 µg/100g) vor und macht etwa 90% des über die Nahrung aufgenommenen Vitamin K aus. Darüber hinaus findet sich Vitamin K₁ in einigen Pflanzenölen (z. B. Sojaöl: 193 µg/100g, Rapsöl: 127 µg/100g) und in tierischen Lebensmitteln (z. B. Leber: 5 µg/100g, Eier: 2 µg/100g) [17, 45, 47].

Vitamin K₂

Vitamin K₂ besteht aus einer Gruppe von Menaquinonen, die durch die Länge ihrer Isoprenoid-Seitenkette – einer lipophilen, mehrfach ungesättigten Seitenkette von variabler Länge – gekennzeichnet sind (Abb. 3).

Ein Menaquinon mit 7 Isoprenoid-Einheiten hat man früher als Vitamin K₃₅ ge-

nannt, da eine Isoprenoid-Einheit 5 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 von Vitamin K₂ mit 4 bzw. 7 Isoprenoid-Einheiten [16, 17, 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: 5–20 µg/100g). 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 989–1066 v. Chr. lebte [19, 20, 42].

Vitamin-K-Bedarf

Praxis

Der Vitamin-K-Bedarf ist nicht genau bekannt und bezieht sich vonseiten der Ernährungsgesellschaften meist auf dem hepatischen Bedarf für die Bildung von Blutgerinnungsfaktoren. Unter Einbeziehung der Plasmathrombinspiegel wird für alle Altersgruppen jenseits des Neugeborenenalters eine adäquate tägliche Vitamin-K₁-Zufuhr von 1 µg pro kg Körpergewicht empfohlen.

Eine aktuelle Untersuchungen 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 Gla-Proteinen (Osteocalcin, Matrix-Gla-Protein) vorliegt. Uncarboxyliertes Osteocalcin

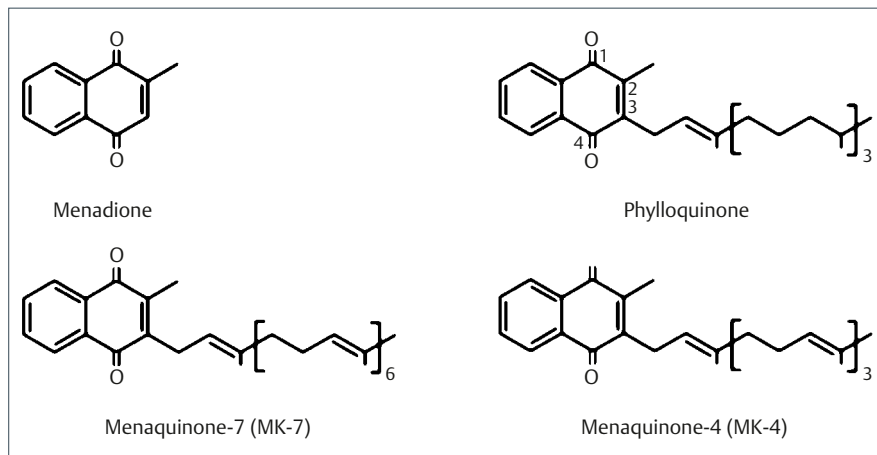


Abb. 3 Strukturformeln von biologisch aktiven K-Vitaminen.

(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.

Praxis

Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung muss davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Bevölkerung nicht ausreichend mit Vitamin K, insbesondere mit MK-7, 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 Kalziumionen binden und werden hierüber aktiviert. Carboxyliertes Osteocalcin (cOc) bindet im Knochengewebe Kalzium, welches mithilfe der Osteoblasten in das Hydroxylapatit des Knochens eingebaut wird. $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 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 Hüftgelenksfrakturen [22, 23, 24, 43]. Während carboxyliertes Osteocalcin (cOc) den Einbau von Kalzium in die Knochenmatrix fördert und einer Hypermineralisierung des Knochens vor-

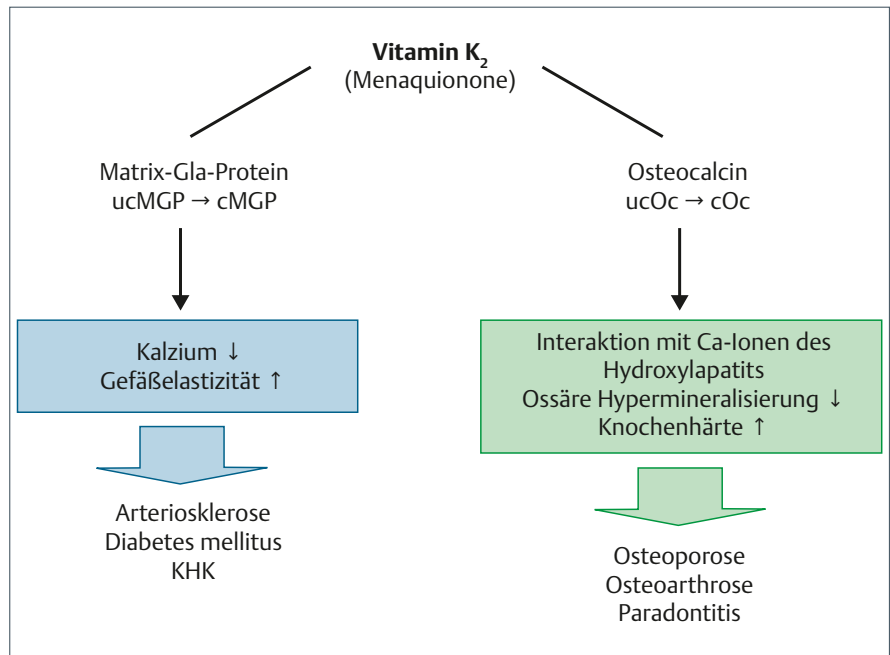


Abb. 4 Einfluss von Vitamin K auf die Knochen- und Gefäßgesundheit

beugt, wirkt das Vitamin-K-abhängige Matrix-Gla-Protein (cMGP) der Gefäßkalzifizierung sowie altersbedingten Verschleißerscheinungen der Arterien entgegen und schützt die Blutgefäße vor einer Kalziumüberladung (Abb. 4) [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].

Ist die Einnahme von Vitamin D ohne Vitamin K₂ gefährlich?

Aufgrund der häufigen Unterversorgung mit Vitamin K₂ als MK-7 kann unter präventiven Aspekten die Supplementierung von 0,5–1 μg MK pro kg Körpergewicht pro Tag empfohlen werden [21]. Vitamin D₃ kann – muss aber nicht – unter synergistischen Aspekten mit Vitamin K₂ kombiniert werden, insbesondere in der Osteoporosetherapie. Die Behauptung Vitamin D₃ würde ohne Vitamin K₂ eine Gefäßverkalkung verursachen, entbehrt bisher der wissenschaftlichen Evidenz,

Anzeige



Gesundheit für Generationen

Spenglersan
Kolloide



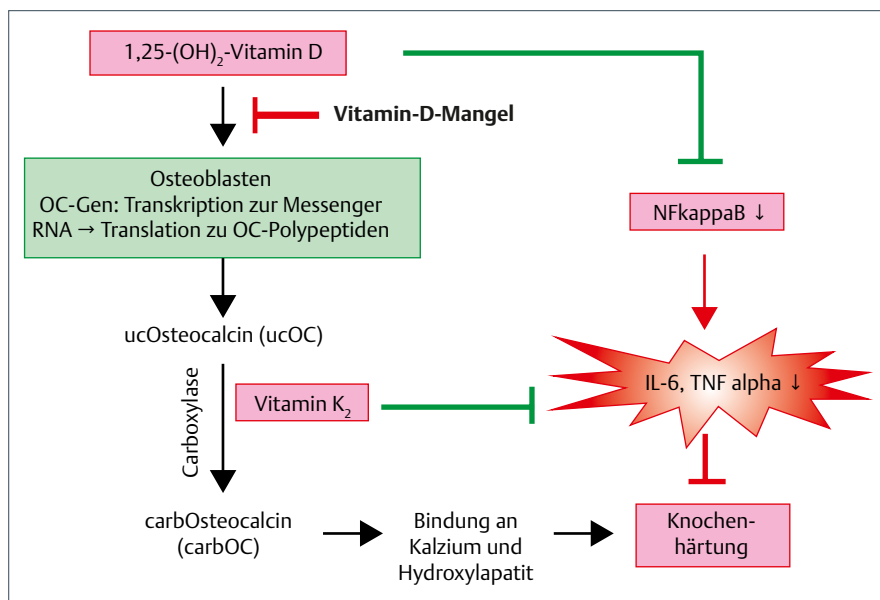


Abb. 5 Knochenstoffwechsel: Synergismus zwischen Vitamin K und Vitamin D

insbesondere wenn ein gesunder 25(OH) D-Status von 40–60 ng/ml eingehalten wird [55, 56]. Zudem ist die Datenlage zu MK-7 unter dem Aspekt der Gefäßverkalkung noch nicht abschließend geklärt [52, 54]. Die Ergebnisse größerer Studien (z. B. Universität Maastricht) werden mit Spannung erwartet [52].

Knochengesundheit

In der Nurses Health Studie mit 72.327 Frauen im Alter von 38–63 Jahren wurde der Einfluss der täglichen Vitamin-K-Aufnahme auf die Knochenbrüchigkeit über einen Zeitraum von 10 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 Hüftgelenksfrakturen hatten (RR: 0,70; 95% KI: 0,53, 0,93) [23]. In einer doppelblinden placebokontrollierten Studien mit 55 Jugendlichen wurde der Anteil des uncarboxylierten Osteocalcins (ucOc) durch die Supplementierung von $45 \mu\text{g}$ Vitamin 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]. Eine Zufuhr von 90–360 μg MK-7 pro Tag reduziert den Gehalt an ucOC im Blut um etwa 70%.

In einer Metaanalyse von 13 randomisierten kontrollierten Studien wurde der Einfluss einer Supplementierung von Vitamin K als Vitamin K_1 (1–10 mg pro Tag) oder Vitamin K_2 (15–45 mg MK-4 pro Tag) auf die Frakturrate und die Knochendichte untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass insbesondere Vitamin K_2 als MK-4 im Vergleich zu Placebo das Risiko für Wirbelfrakturen um 60% (OR: 0,40; 95% KI: 0,25–0,65), für Hüftfrakturen um 77% (OR: 0,23; 95% KI: 0,12–0,47) und für nicht vertebrale Frakturen um 81% senkt (OR: 0,19; 95% KI: 0,15–0,35) [27]. In einer aktuellen 3-jährigen placebokontrollierten Studie an 244 gesunden postmenopausalen Frauen führte die tägliche Supplementierung von $180 \mu\text{g}$ Vitamin K_2 als MK-7 zu einer signifikanten Verbesserung der Knochendichte sowie der Knochengesundheit und der Knochenstärke. Der Quotient aus ucOc/cOc diente als Marker für den Vitamin-K-Status und wurde durch MK-7 deutlich verbessert [38].

Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse von 19 Studien mit MK-4 oder MK-7 auf die Knochengesundheit unterstreichen, dass die Supplementierung von Vitamin K_2 den Gehalt an ucOc durchschnittlich um 40–50% senkt, wobei Frauen ohne Osteoporose von einer stärkeren Reduktion profitieren als Patientinnen mit Osteoporose. Im Vergleich zur Kon-

trolle wird die Knochendichte der Wirbelsäule signifikant verbessert, nicht aber die der Hüfte. Dieser Effekt ist auf Frauen mit Osteoporose beschränkt. Auch das relative Frakturrisiko wird bei Frauen mit Osteoporose um 50% durch Vitamin K_2 gesenkt (RR 0,50; 95% KI: 0,33–0,74) [53].

Erhöhte Spiegel an ucOC finden sich auch bei Patienten mit Frakturereignissen unter einer Therapie mit Amino-Bisphosphonaten. In einer randomisierten Studie an 241 postmenopausalen Frauen führte die Supplementierung von 45 mg Vitamin K_2 (MK-4, Menaquinon-4) über einen Zeitraum von 24 Monaten gegenüber der Kontrollgruppe 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 K_2 (MK-4: 45–60 mg/d) verbessert werden, wie die Ergebnisse klinischer Studien belegen [28, 29, 30, 31]. Im Hinblick auf den Knochenstoffwechsel kann unter synergistischen Aspekten eine Kombination von Vitamin D (z. B. 50 IE pro kg KG/d, p.o.) plus MK-7 (z. B. $5 \mu\text{g}$ pro kg KG/d, p.o.) empfohlen werden (Abb. 5).

Gefäßgesundheit

In der Rotterdam-Studie, einer groß angelegten Bevölkerungsstudie mit 4.807 holländischen Frauen und Männern (Alter: 55+), wurde der Einfluss des mit der Nahrung aufgenommenen Vitamin K_1 und Vitamin K_2 über einen Zeitraum von 10 Jahren (1990 bis 2000) auf das Risiko hin untersucht, dass sich eine KHK und/oder eine Arterienverkalkung entwickelt, auch der Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit wurde erforscht.

- Für Vitamin K_1 (Aufnahme: $\sim 250 \mu\text{g}/\text{Tag}$) konnte man in dieser Studie keinen Schutzeffekt auf das Herz-Kreislauf-System und die Gesamtsterblichkeit nachweisen.
- Durch Vitamin 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 Herzerkrankung (um 41%) und die Gesamtsterblichkeit

(um 36%) wurden durch Vitamin K₂ deutlich gesenkt. Das Risiko für eine starke Arterienverkalkung wurde durch Vitamin K₂ sogar um 52% verringert (OR: 0,48) [33].

Carboxyliertes MGP ist ein wichtiger Inhibitor der Gefäßkalzifizierung. Uncarboxyliertes MGP ist dementsprechend ein eigenständiger Risikofaktor für Arteriosklerose. In einer aktuellen placebokontrollierten Studie führte die Supplementierung von täglich 180µg oder 360µg 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 uncarboxylierten MGP als Zeichen einer unzureichenden diätetischen Aufnahme von Vitamin K nachweisbar. In einer aktuellen Studie mit Dialysepatienten konnte man durch die Supplementierung von 360µg, 720µg oder 1080µg MK-7 3-mal pro Woche über einen Zeitraum von 8 Wochen den Anteil des inaktiven MGP 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 K₂ verbessert werden kann. Die ersten Interventionsstudien, ob MK-7 (360µg/d, p.o.) die Gefäßkalzifizierung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit reduzieren kann laufen bereits an der Universität Maastricht [52].

Die protektiven Wirkungen von Vitamin K₂ bei Gefäßerkrankungen machen es auch interessant bei Patienten mit Diabetes mellitus. Erhöhte Spiegel an uncarboxyliertem MGP gehen auch bei Diabetikern mit einem gesteigerten Risiko der Gefäßverkalkung einher. Darüber hinaus zeigt eine aktuelle placebokontrollierte Studie an 42 gesunden Männern, dass die Supplementierung von 30mg Vitamin K₂ als MK-4 (3× täglich), im Vergleich zu Placebo über die Aktivierung von Osteocalcin (ucOc → cOc) die Insulinproduktion und Insulinempfindlichkeit der Zellen, die sog. Insulinsensitivität, verbessert. Carboxyliertes Osteocalcin (cO) scheint ein

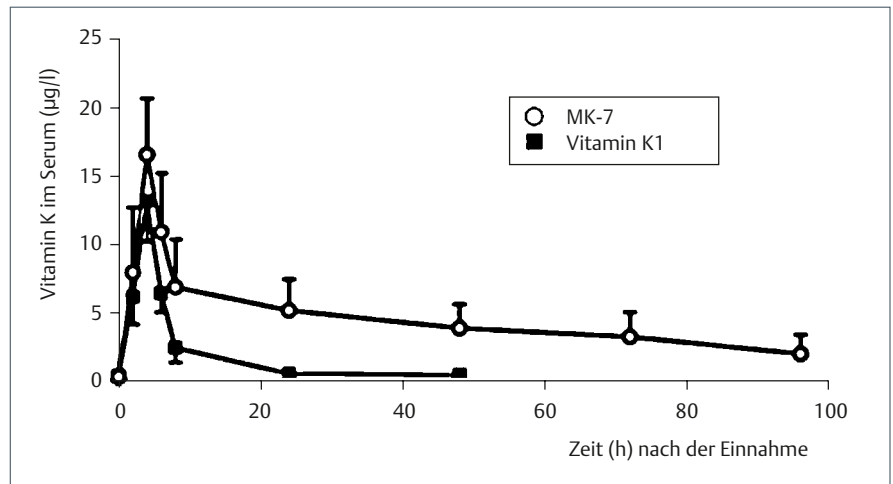


Abb. 6 Vergleich der oralen Bioverfügbarkeit von Vitamin K₁ und MK-7: Vitamin-K-Serumspiegel nach einmaliger Einnahme von 1 mg Vitamin K₁ oder 1 mg MK-7.

körpereigenes Hormon zu sein, das auch den Insulinstoffwechsel verbessert [35, 36]. Bemerkenswert sind auch die Ergebnisse aus Tierversuchen, in denen man nachweisen konnte, dass sich in der Arterienwand 3-mal mehr Vitamin K₂ (MK-4) anreichert als Vitamin K₁. Dabei konnte man auch eine durch Warfarin ausgelöste Arterienverkalkung vollständig durch Vitamin K₂ nicht aber durch Vitamin K₁ verhindern. Vitamin K₂ scheint aufgrund seiner Isoprenoidreichen Struktur auch einen günstigen Effekt auf die Cholesterinwerte zu haben [37].

Weitere Anwendungsbereiche

Aufgrund seiner antientzündlichen, antioxidativen und antikanzerogenen Eigenschaften dürfte Vitamin K, v.a. 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 Q10 ist zudem zu vermuten, dass MK-7 in Bezug auf die Mitochondrien ein Q10-Mimetikum ist und die mitochondriale ATP-Produktion in der Atmungskette unterstützt.

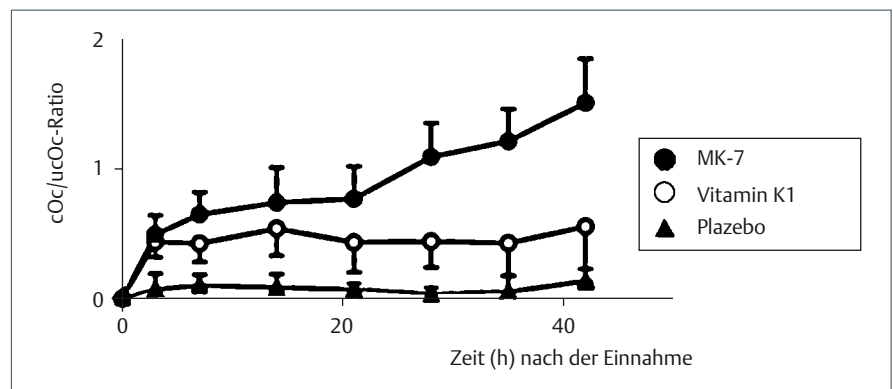


Abb. 7 Carboxylierung des Osteocalcins durch Vitamin K₁ und MK-7: Vitamin K₁ oder MK-7 wurden täglich in einer Dosierung von 0,22µmol in Form von Tabletten oder Kapseln supplementiert. Die Ratio zwischen dem carboxylierten (cOc) und uncarboxylierten Osteocalcin (ucOc) betrug zu Beginn bei der MK-7-Gruppe 1,74, bei der Vitamin-K₁-Gruppe 1,8 und in der Placebogruppe 1,7. In der Placebogruppe konnte nur Vitamin K₁ nachgewiesen werden. Nach etwa 3 Tagen steigern Vitamin K₁ und MK-7 die Carboxylierung von Osteocalcin, doch nur die Einnahme von MK-7 führt zur weiteren Zunahme des Carboxylierungsgrads.

K-Vitamere: Unterschiede in der Wirksamkeit

Von den verschiedenen K-Vitaminen Phylloquinon und Vitamin K₂ als Menaquinon-4 (MK-4) oder Menaquinon-7 (MK-7) sind als Nahrungsergänzungsmittel v. a. Vitamin K₁ und Menaquinon-7 interessant. Dabei weist das aus Natto gewonnene MK-7 einige physikochemischen Vorteile gegenüber dem Vitamin K₁ auf. Menaquinon-7 (MK-7) ist aufgrund seiner Molekülstruktur lipophiler und besitzt im Vergleich zu Vitamin K₁ eine deutlich längere Halbwertszeit (HWZ: 3 Tage). Bei regelmäßiger Zufuhr von MK-7 resultieren daher nicht nur stabilere, sondern auch etwa 7–8-fach höhere Blutspiegel. Im Vergleich zu Vitamin K₁ 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 (**Abb. 5, Abb. 6**) [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 die pharmakodynamische Interaktion mit Vitamin-K-Antagonisten deutlich höher als bei Vitamin K₁. Während man in Studien eine Senkung des INR-Wertes (INR-Senkung von 2 auf 1,5) bei Einnahme von Vitamin K₁ > 300 µg täglich beobachten konnte, trat diese bei MK-7 bereits bei > 100 µg auf. Viele Nahrungsergänzungsmittel sind zurzeit auf dem Markt mit einer Dosierung von 45 µg und mehr pro Tagesdosierung. Aktuelle Dosis-Findungsstudien der Universität Maastricht, die den Einfluss von täglich 10 µg, 20 µg und 45 µg MK-7 auf die gerinnungshemmenden Eigenschaften von Vitamin-K-Antagonisten untersucht haben, zeigen, dass

sogar bereits unter der täglichen Supplementierung < 10 µg MK-7 eine signifikante Störung der Einstellung der Blutgerinnung auftreten kann. Die Arbeitsgruppe um Theuwissen rät daher zunächst von der Supplementierung von MK-7 bei Patienten unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ab [48, 49, 52].

Fazit für die Praxis

Vitamin K – und insbesondere MK-7 – erlebt derzeit in der Gesundheitsbranche einen wahren Boom vergleichbar mit dem Vitamin-D-Boom vor etwa 3 Jahren. Unter präventiven Aspekten könnte man sich bei MK-7 an einer täglichen Zufuhrempfehlung von 0,5–1,0 µg pro kg Körpergewicht orientieren. In der Therapie von Erkrankungen wie Osteoporose an täglich 2–5 µg pro kg KG. In der medizinischen

und pharmazeutischen Praxis sollte man mit den Grundlagen und Besonderheiten der K-Vitamere vertraut sein, um Patienten kompetent zu beraten. Während aktuelle Studien zeigen, dass Vitamin K₂ in der Prävention und Therapie von Knochen- und Gefäßerkrankungen zunehmend an Bedeutung gewinnt, bleibt das hohe Interaktionspotential mit Antikoagulanzen!

Online zu finden unter:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-110366>

Interessenkonflikte: Die Autoren erklären, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Verbindungen bestehen.

Literatur

Die Literaturliste finden Sie im Internet unter: www.thieme-connect.de/products/ejournals

ÜBER DEN AUTOR



Uwe Gröber ist Apotheker und Leiter der Akademie für Mikronährstoffmedizin in Essen und Autor zahlreicher Publikationen, Fachbücher und Buchbeiträge. Zu seinen Spezialgebieten zählen die Pharmakologie, Mikronährstoffmedizin, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Mikronährstoffen, Metabolic Tuning, Ernährungs-, Sport- und Präventivmedizin sowie komplementäre Verfahren in der Diabetologie und Onkologie (z. B. Tumoranämie). Er ist aktives Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie (PRIO) der deutschen Krebsgesellschaft (DKG).

KORRESPONDENZADRESSE

Uwe Gröber
Akademie & Zentrum für Mikronährstoffmedizin
Zweigertstr. 55
45130 Essen

E-Mail: uwegroeber@gmx.net
www.mikronaehrstoff.de

ÜBER DEN AUTOR



Klaus Kisters ist Chefarzt an der Medizinischen Klinik I am St. Anna-Hospital in Herne und seit 2001 Professor an der WWU in Münster. Zu seinen Tätigkeitsschwerpunkten zählen u. a. Innere Medizin, Nephrologie und klinische Geriatrie. Seine zahlreichen wissenschaftlichen Forschungsarbeiten, v. a. zu Magnesium, sind bereits in über 100 Publikationen in der US National Library of Medicine dokumentiert.

KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. med. Klaus Kisters
Medizinische Klinik I
St. Anna-Hospital
Hospitalstr. 19
44649 Herne

E-Mail: k.kisters@annahospital.de