



address
PO Box 7279
NL-3280 AB Numansdorp
phone
+31(0)386 577 177
online
www.naturafoundation.com
info@naturafoundation.com
masteringhealth

Vitamin K (K1 und K2)

SYNONYME

Vitamin K1 (Phytomenadion, Phyllochinon, Phylloquinon, Phyllochinon, Phytonadion), Vita-min K2 (Menachinon, MK-4 bis MK-14)

BESCHREIBUNG

Dass Vitamin K essentiell für die Blutgerinnung benötigt wird, ist allgemein bekannt. In den letzten Jahren hat das Interesse an diesem fettlöslichen Vitamin durch die Entdeckung weiterer wichtiger gesundheitsfördernder Eigenschaften stark zugenommen. Eine wichtige Funktion von Vitamin K ist die Aktivierung (vitamin-k-abhängiger) Enzyme (Gla-Proteine), die (zusammen mit Vitamin D) den Calciumstoffwechsel regulieren und der Verkalkung von weichem Gewebe sowie der Entkalkung der Knochen entgegenwirken. Es gilt zunehmend als wissenschaftlich erwiesen, dass Vitamin K Arteriosklerose, Osteoporose, Insulinresistenz(syndrom) und Gelenkentzündungen entgegenwirkt und vor (kognitiver) Alterung schützt. Die aktuelle RDA von 75 µg Vitamin K pro Tag basiert auf der für die Blutgerinnung notwendigen Menge, vernachlässigt dabei aber die anderen Funktionen von Vitamin K. Forschungen zeigen, dass der tatsächliche Vitamin-K-Bedarf deutlich höher liegt und dass die Mehrheit der niederländischen Bevölkerung suboptimal mit Vitamin K versorgt wird. Die Aufnahme von Vitamin K ist jedoch in der Regel ausreichend für die Blutstillung.

Vitamin K enthält eine Gruppe verwandter, fettlöslicher Naphtoquinone. Westliche Ernährung enthält hauptsächlich Vitamin K1 (Phytomenadion, Phylloquinon und Phytonadion), das in Pflanzen vorkommt (zum Beispiel in grünem Tee, Algen und grünem Gemüse wie Spinat, Salat, Petersilie und Kohlarten). Vitamin K2 (Menachinon) wird durch bestimmte Bakterien erzeugt und ist in beschränktem Umfang in Fleisch, Milchprodukten und Eiern enthalten. Die Dick-darmflora erzeugt Vitamin K2, aber dessen Aufnahme ist begrenzt (fettlösliche Vitamine werden vor allem im Ileum aufgenommen). Es gibt verschiedene Formen von Menachinon, MK-4 bis MK-14, wobei die Zahl die Anzahl der Isoprenyl-Seitenketten angibt. MK-4 ist in Fleisch enthalten und wird in begrenztem Umfang auch im Körper aus Vitamin K1 gebildet. MK-5 bis MK-9 kommen in geringen Mengen in fermentierten Produkten wie Käse und Joghurt vor. Das japanische Lebensmittel Natto (mit *Bacillus subtilis* fermentierte Sojabohnen) ist eine außer-gewöhnlich reiche Quelle von MK-7. MK-10 bis MK-14 sind selten. Vitamin K3 (Menadion) ist ein synthetisches (Pro-) Vitamin K. Die Vitamine K1 und K2 sorgen für die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren in der Leber. Insbesondere Vitamin K2 ist im extrahepatischen Gewebe aktiv, da Vitamin K1 weitgehend in der Leber absorbiert wird und in geringerem Maße als Vitamin K2 in den Blutkreislauf gelangt.

WIRKUNG

Mehr als 50 Jahre lang hat man geglaubt, dass Vitamin K nur zur Aktivierung (Carboxylierung) von Gerinnungsfaktoren in der Leber benötigt wird. In der Zwischenzeit wurden verschiedene extrahepatische vitamin-k-abhängige Gla-Proteine entdeckt: in den Knochen (und Zähnen) sind dies Osteocalcin (Knochen-Gla-Protein oder BGP), Protein S und MPG (Matrix-Gla-Protein), in den Nieren (Nieren-Gla-Protein) und in den Gefäßwänden und anderem weichen Gewebe MPG (Matrix-Gla-Protein). Das Gla-Protein Gas6 (Growth-Arrest-Specific-Gene-6-Protein) wird unter anderem durch Endothelzellen produziert, reguliert die Zellteilung, Zelldifferenzierung und Zellwanderung und schützt die Zellen vor Apoptose (programmiertem Zelltod). Vitamin K ist ein Cofaktor des Enzyms γ -Glutamylcarboxylase, das Glutaminsäure (Glu)-Reste in (vitamin-k-abhängigen) Enzymen zu γ -Carboxyglutaminsäure (Gla)-Resten carboxyliert und dadurch aktiviert. Untercarboxylierte (Glu)-Proteine sind inaktiv und nutzlos. Bei Vitamin-K-Insuffizienz sind untercarboxylierte vitamin-k-abhängige Proteine im Blut nachweisbar. Diese werden als PIVKA (Proteine, die durch Vitamin-K-Mangel induziert werden) bezeichnet. PIVKA-Prothrombin (PIVKA-II) ist ein Marker für einen schweren Vitamin-K-Mangel (Vitamin K wird in erster Linie zur γ -Carboxylierung von Gerinnungsfaktoren benötigt). Untercarboxyliertes Osteocalcin (ucOC oder PIVKA-Osteocalcin) ist ein sensibler Marker für Vitamin-K-Insuffizienz. Neben der Aktivierung von Gla-Proteinen hat Vitamin K noch diverse weitere Funktionen.

- **Blutgerinnung:** Vitamin K (K1, K2) ist essentiell für die Bildung mehrerer Gerinnungsfaktoren (Gla-Proteine) in der Leber, darunter Faktor II (Prothrombin), Faktor VII (Procon-vertin), Faktor IX (Thromboplastin-Komponente), Faktor X (Stuart-Faktor) und die Proteine C, S und Z. Ein (schwerer) Vitamin-K-Mangel führt zu einer verlängerten Gerinnungszeit und erhöht das Risiko von starken Blutungen, (okkultem) Blutverlust, (sub-kutanen) Blutergüssen, schlechter Wundheilung und Anämie.
- **Knochenbildung, Knochenmineralisierung und Festigkeit der Knochen:** Osteocalcin ist ein kleines calciumbindendes Protein, das hauptsächlich von Osteoblasten gebildet wird. Es ist ein biochemischer Marker für die Knochenmineralisierung. Es ist das (nach Kollagen) wichtigste Protein, das bei der Knochenbildung in die Knochenmatrix eingebaut wird. Vitamin D stimuliert die Synthese von Osteocalcin und erhöht die Verfügbarkeit von Calcium. Vitamin K (insbesondere K2) ermöglicht die γ -Carboxylierung von Osteocalcin. Nur das durch Vitamin K carboxylierte Osteocalcin ist aktiv und kann sich an Hydroxyapatit binden, um für eine Calciumablagerung im Knochen zu sorgen. Vitamin K2 verbessert die Knochenqualität nicht nur durch die Aktivierung von Osteocalcin. In-vitro- und In-vivo-Studien haben nachgewiesen, dass Vitamin K2 die Bildung und Aktivität von Osteoblasten erhöht. Dies erfolgt durch die Stimulierung der SXR (Steroid-und-Xenobiotikum-Rezeptor)-Expression, Hemmung von NF- κ B und der Stimulation osteoblastenspezifischer Gene. Die Bildung und Aktivität von Osteoklasten wird durch Hemmung der Osteoklastogenese und Induktion der Osteoklasten-Apoptose vermindert, wobei die Expression von Cyclooxygenase-2 (COX-2), Prostaglandin E2 (PGE2) und einer Vielzahl von proinflammatorischen Cytokinen inhibiert wird.

- **Verringerung von Gefäßsteifigkeit:** Beim Älterwerden nimmt die Gefäßsteifigkeit zu. Dies wird durch Kalkablagerungen in den Gefäßwänden verursacht und stellt einen unabhängigen Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. Insbesondere ist Gefäßsteifigkeit eine Ursache dafür, dass die Gefäßwände leichter beschädigt werden, sodass schneller Gefäßverengungen durch Plaques entstehen. Eine Studie an 244 gesunden postmenopausalen Frauen zwischen 55 und 65 Jahren zeigt, dass eine Nahrungsergänzung mit Vitamin K₂ (MK-7) die arterielle Steifigkeit verringert. Nach drei Jahren hatte sich die Gefäßsteifigkeit in der Vita-min-K₂-Gruppe nicht nur verringert, sondern die Flexibilität der Gefäßwand sogar verbessert. Die größte Wirkung wurde bei Frauen gemessen, die anfänglich einen höheren Grad der Gefäßsteifigkeit aufgewiesen hatten.
- **Hemmung von Atherosklerose:** Carboxyliertes Matrix-Gla-Protein (cMGP) spielt eine zentrale Rolle bei der Prävention von Arterienverkalkung durch die Beeinflussung von BMP-2 (Bone Morphogenic Protein Type 2) und die Blockierung der Calciumablagerung in der vaskulären Matrix. Die Bildung von MGP in (humanen) vaskulären glatten Muskelzellen wird durch extrazelluläres Calcium stimuliert (Gefahr von Kalkablagerungen). Die Aktivierung des MGP ist ein vitamin-k-abhängiger Prozess. Ein hoher Serumspiegel von inaktivem, untercarboxyliertem MGP (ucMGP) und ein hohes ucMGP/cMGP-Verhältnis kann ein guter Marker für (beginnende) Arteriosklerose sein. Der ucMGP-Spiegel scheint sich mit Fortschreiten von Adernverkalkung zu verringern, wahrscheinlich durch Bindung von ucMGP an Calcium in der Gefäßwand oder durch Verlust von glatten Muskelzellen (durch Apoptose oder Transformation in Osteoblastenzellen). Neben der Aktivierung von MGP hilft Vitamin K₂, die Blutgefäße durch Senkung des Cholesterinspiegels und Hemmung der Plaquebildung (über Gas6) gesund zu erhalten.
- **Blutzuckerregulierung:** Vitamin K wirkt positiv auf den Glucosehaushalt (Insulinsensitivität, Insulinabgabe), unter anderem durch Aktivierung von Osteocalcin. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt. Carboxyliertes Osteocalcin könnte möglicherweise die Insulinsensitivität und Beta-Zellfunktion durch die Verstärkung der Expression von Adiponektin verbessern. Es wäre auch möglich, dass Vitamin K einen direkten Einfluss auf die Insulinsensitivität und den glykämischen Zustand durch eine entzündungshemmende Wirkung ausübt. Außerdem sind in Organen, die für die Glucose und den Insulinstoffwechsel wichtig sind, wie zum Beispiel Leber und Bauchspeicheldrüse, vitamin-k-abhängige Proteine (Prothrombin und Protein S) vorhanden.
- **Hemmung von Gelenkentzündungen:** Vitamin K ist ein wichtiger Regulator der Mineralisierung von Knochen und Knorpeln. Bei jungen Menschen reguliert Vitamin K zum Beispiel die Verkalkung von Wachstumsplatten (Knorpelscheiben an den Enden der Knochen, die deren Längenwachstum ermöglichen). Es gibt Hinweise darauf, dass Vitamin-K-Insuffizienz durch Unter-carboxylierung von MGP und Gas6 sowie eine Erhöhung der entzündlichen Aktivität (Vitamin K hemmt die Expression verschiedener pro-inflammatorischer Zytokine) das Risiko für Osteoarthritis erhöhen. In-vitro-Studien und Tierversuche liefern Hinweise für eine positive Wirkung von Vitamin K₂ (MK-4) bei rheumatoider Arthritis durch die Inhibition von synovialer Hyperproliferation und einer dosisabhängigen Hemmung der Arthritisprogression.
- **Rolle bei der Gehirnfunktion und Sphingolipidsynthese:** Vitamin K (K₁, MK-4) liegt im Hirngewebe in einer hohen Konzentration vor und ist wahrscheinlich für die Gehirnfunktion wichtig. Vitamin K hemmt die Calcifikation in Weichgeweben, aktiviert Gas6 und spielt eine Rolle bei der Synthese von Sphingolipiden, eine Gruppe komplexer (Membran-) Lipide wie beispielsweise Cerebroside, Sphingomyelin, Sulfatide, Ceramide und Ganglioside. Bei Versuchstieren führte ein Vitamin-K-Mangel zu Verhaltensänderungen und einem Rückgang insbesondere der Myelinsulfatide. Ein veränderter Sphingolipidstoffwechsel spielt vermutlich eine Rolle bei der Pathogenese altersbedingter Erkrankungen wie zum Beispiel neurodegenerativer Erkrankungen, kardio-vaskulärer Erkrankungen und Diabetes. Es stellt sich die Frage, ob Vitamin-K-Insuffizienz auch zur Entstehung und Progression der Alzheimer-Krankheit und Multiplen Sklerose beiträgt. Bei Versuchstieren führte eine verminderte Vitamin-K-Zufuhr ab der Geburt zu einem starken Rückgang der kognitiven Fähigkeiten im Alter. In einer Anwendungsbeobachtung hatten Menschen mit beginnender Demenz eine deutlich geringere Aufnahme von Vitamin K (durchschnittlich 63 µg/Tag) als gesunde Altersgenossen (139 µg/Tag). In einem Tiermodell für Multiple Sklerose sorgte eine präventive Supplementierung mit Vitamin K₂ für einen mildereren Krankheitsverlauf.
- **Entzündungshemmende und antioxidative Aktivität:** In-vitro- und In-vivo-Studien haben gezeigt, dass Vitamin K eine entzündungshemmende Wirkung besitzt, unter anderem durch Inhibierung der NF-κB-Signalisierung. Darüber hinaus besitzt Vitamin K starke antioxidative Eigenschaften.

INDIKATIONEN

Vitamin-K-Mangel: Ein Vitamin-K-Mangel kann folgende Ursachen haben: unzureichende Zufuhr von Vitamin K über die Ernährung, Alkoholismus, (chronische) Lebererkrankungen, zystische Fibrose, chronische Magen-Darm-Erkrankungen (einschließlich chronischer Diarrhöe, Zöliakie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, regionaler Enteritis und Kurzdarmsyndrom), Darmresektion (insbesondere des letzten Teils des Dünndarms), Adipositaschirurgie (Magen-Bypass-Operation bei morbidem Adipositas) und Medikamente (einschließlich Antibiotika, siehe Wechselwirkungen). Vitamin K wird besonders im Fettgewebe akkumuliert. Bei Menschen mit einem prozentual hohen Körperfettanteil (Übergewicht, Adipositas) kann ein erhöhtes Risiko eines funktionellen Vitamin-K-Mangels auftreten.

Prävention von Osteoporose und Knochenbrüchen: In mehreren Beobachtungsstudien wurde eine deutliche (inverse) Korrelation zwischen der Vitamin-K-Zufuhr und dem Risiko von Knochenbrüchen festgestellt. Ältere Frauen mit einer Hüftfraktur wiesen im Vergleich zu Frauen ohne Hüftfraktur einen deutlich geringeren Vitamin-K-Serumspiegel auf. In einer Studie hatten ältere Menschen im höchsten Quartil der Vitamin-K-Aufnahme ein 65 % geringeres Risiko von Hüftfrakturen als ältere Menschen im untersten Quartil der Vitaminaufnahme. Die im Vergleich zu anderen Landesteilen höhere Inzidenz von Femurfrakturen im westlichen Teil Japans korreliert stark mit der Vitamin-K-Aufnahme. In der japanischen Studie korrelierte der Verzehr von Natto, das reich an MK-7 ist, deutlich mit einem verringerten Risiko von Hüftfrakturen bei postmenopausalen Frauen. Eine prospektive Kohortenstudie zeigte, dass das Risiko von Hüftfrakturen bei älteren Frauen unabhängig von der Knochendichte des Schenkelhalses nur anhand des ucOC (untercarboxylierten Osteocalcin)-Serumspiegels vorhergesagt werden konnte. Diese Schlussfolgerung wird auch in einem Bericht der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahr 2003 gezogen. Die Beziehung zwischen untercarboxyliertem Osteocalcin und der Knochendichte ist hingegen etwas weniger eindeutig. Mehrere klinische Studien haben gezeigt, dass eine Supplementierung mit Vitamin K₂ die Knochenqualität bei aus verschiedenen Ursachen herrührender Osteoporose verbessert. Hierzu zählen Östrogenmangel (postmenopausal), Parkinson-Krankheit, biliäre Zirrhose, Leberzirrhose, Schlaganfall, Anorexia nervosa, Organtransplantationen und Medikamenteneinnahme (siehe Wechselwirkungen). In diesen Studien werden meistens 45 µg Vitamin K₂ (in Form von MK-4) pro Tag verwendet. In Japan wird Vitamin K₂ (45 µg/Tag) schon seit mehr als zehn Jahren regelmäßig bei Osteoporose verschrieben. In einer

kanadischen Studie an 440 Frauen mit Osteopenie reduzierte Vitamin K1 (5000 µg/Tag über mindestens 2 Jahre) das Risiko von Knochenbrüchen im Vergleich zum Placebo deutlich. Die Wirkung von Vitamin K1 ist größer, wenn zusätzlich Vitamin D und Calcium eingenommen werden.

Bei 221 gesunden japanischen Frauen (50-70 Jahre) wurde eine signifikante inverse Korrelation zwischen Vitamin-K-Zufuhr aus der Nahrung und dem ucOC-Serumspiegel gefunden. Außerdem war der ucOC-Spiegel negativ mit der Knochendichte der Lendenwirbelsäule korreliert. Die mittlere Vitamin-K-Aufnahme (vorwiegend K1, da diese Frauen wenig oder kein Natto aßen) betrug 260 µg/Tag. Dennoch waren die ucOC-Spiegel bei 66% der Frauen erhöht, was bedeutet, dass die für gesunde Knochen benötigte Menge an Vitamin K weit über dem heutigen (niederländischen) RDA von 75 µg pro Tag liegt. Forscher schätzen, dass mindestens 450 µg Vitamin K (K1/K2) pro Tag benötigt werden, um die Knochen gesund zu erhalten und dass eine höhere Dosis erforderlich ist, um die Knochenqualität zu erhöhen. Ältere Menschen benötigen mehr Vitamin K, um den ucOC-Spiegel zu reduzieren, da bei ihnen der Knochenumsatz beschleunigt ist. Menschen mit Typ-2-Diabetes unterliegen trotz normaler oder erhöhter Knochendichte (Hyperinsulinämie fördert die Knochendichte) einem erhöhten Frakturrisiko. Vitamin K2 senkt möglicherweise das Risiko von Knochenbrüchen bei Diabetikern. In einem Tiermodell für Typ-2-Diabetes führte eine Supplementierung mit Vitamin K2 zu einer Zunahme des Serumspiegels von Osteocalcin, einer Verbesserung der enzymatischen Kollagenvernetzung, einer Abnahme der nicht-enzymatischen Kollagenvernetzung (zum Beispiel durch Bildung von AGEs (Advanced Glycation End Products)) und einer Zunahme der Knochenfestigkeit.

Knochen von Kindern und Jugendlichen: Viele gesunde niederländische Kinder zwischen 6 und 18 Jahren haben einen höheren Serumspiegel von untercarboxyliertem Osteocalcin und ein höheres ucOC/cCOC-Verhältnis als Erwachsene, vor allem während der Wachstumsschübe. Dies deutet darauf hin, dass der Vitamin-K-Status bei Heranwachsenden noch mehr zu wünschen übrig lässt als bei Erwachsenen. In einer niederländischen, placebokontrollierten Studie an 55 gesunden präpubertären Kindern führte die Supplementierung mit Vitamin K2 (45 µg MK-7 pro Tag über 8 Wochen) zu einer deutlichen Verbesserung des ucOC/COC-Verhältnisses und des Vitamin-K-Status. Bei gesunden Mädchen von 11 oder 12 Jahren besteht ein Zusammenhang zwischen einem besseren Vitamin-K-Status und einer höheren Knochendichte. In einer Beobachtungsstudie an über 300 gesunden peripuberalen Kindern (mittleres Alter 11,2 Jahre) führte ein besserer Vitamin-K-Status über einen Zeitraum von zwei Jahren zu einer deutlich stärkeren Zunahme der Knochenmasse und des Gesamtmineralgehalts der Knochen. Bis zum Alter von etwa 25 Jahren, bis zum Erreichen der maximalen Knochenmasse, übersteigt die Knochenbildung die Knochenresorption. Danach nimmt die Knochenmasse allmählich ab. Eine hohe maximale Knochenmasse verringert das Risiko von Osteoporose und Frakturen im späteren Leben. Ein optimaler Vitamin-K-Status während des Wachstums kann dazu erheblich beitragen.

Verhärtung der Arterien (Arteriosklerose): Arterienverkalkung ist ein Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Komplikationen, nicht nur bei Menschen mit Herzerkrankungen, Diabetes und/oder chronischen Nierenerkrankungen, sondern auch bei asymptomatischen Individuen. Die Erhöhung der Vitamin-K-Aufnahme trägt zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei, unter anderem durch Aktivierung von MGP. Bei einer Messung an einer Gruppe von gesunden niederländischen Erwachsenen erwies sich ein substanzialer Teil des MGP als inaktiv, was darauf hindeutet, dass viele gesunde Erwachsene an einem subklinischen Vitamin-K-Mangel leiden. Verschiedene Beobachtungsstudien am Menschen haben gezeigt, dass eine signifikante inverse Beziehung zwischen der Vitamin-K2-Aufnahme (insbesondere MK-7, MK-8 und MK-9) und dem Grad der Arterienverkalkung sowie dem Risiko von koronarer Herzerkrankung, Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod besteht. Als durchschnittliche Aufnahme von Vitamin K2 wurden in einer niederländischen Studie 31 µg/Tag gemessen. Das Risiko einer koronaren Herzerkrankung nimmt mit jeder Erhöhung der Vitamin-K2-Aufnahme um 10 µg um etwa 9 % ab. Die Verwendung von Vitamin-K-Antagonisten (Blutverdünnungsmittel wie Warfarin) ist mit einer erhöhten Verkalkung der Aortenklappe und Koronararterien verbunden. In einer Interventionsstudie mit 388 gesunden älteren Menschen hemmte Vitamin K1 (500 µg/Tag über 3 Jahre) die Progression der Verkalkung der Koronararterien. Vitamin K2 ist wirksamer als K1 und hemmt Arteriosklerose und Herzerkrankungen in niedrigeren Dosen. Tierstudien zeigen sogar die Möglichkeit auf, dass Vitamin K2 den Verlauf der Arteriosklerose nicht nur hemmt, sondern dass der Prozess sogar umgekehrt werden kann. Menschen mit chronischen Nierenerkrankungen sind einem stark erhöhten Risiko (tödlicher) Herzerkrankungen ausgesetzt, insbesondere durch verstärkte Arterienverkalkung (Plaque- und Mediaverkalkung). In einer Studie an 107 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wurde festgestellt, dass der Serumspiegel von dephosphoryliertem, untercarboxyliertem MGP (dp-ucMGP) mit Fortschreiten der Nierenerkrankung zunimmt und signifikant positiv mit der Schwere der Aortaverkalkung korreliert. In einer Pilotstudie reduzierte Vitamin K2 dosisabhängig den dp-ucMGP-Spiegel von Nierenpatienten.

Chronische Herzinsuffizienz: Das Fortschreiten der Herzinsuffizienz ist durch verschiedene zelluläre und molekulare Prozesse wie zum Beispiel Hypertrophie von Kardiomyozyten, Vergrößerung der Herzkammer und Veränderungen der extrazellulären Matrix einschließlich Fibrose gekennzeichnet. Dieses ventrikuläre Remodeling ist teilweise eine Folge der abnormen Regulation der extrazellulären Matrix. Hierbei spielt möglicherweise eine unzureichende Aktivität des vitamin-k-abhängigen Matrix-Gla-Proteins (aufgrund von Vitamin-K-Insuffizienz) eine Rolle. In Untersuchungen wurde festgestellt, dass der Plasmaspiegel von inaktivem dp-ucMGP signifikant positiv mit dem Schweregrad der chronischen Herzinsuffizienz und dem Mortalitätsrisiko zusammenhängt. Die genaue Funktion des MGP im Herzen ist noch unbekannt, sie hat aber wahrscheinlich nichts mit der Prävention von Verkalkung zu tun. MGP moduliert möglicherweise die Aktivität von Wachstumsfaktoren, die bei der Geweberemodellierung eine Rolle spielen wie zum Beispiel BMP (Bone Morphogenic Protein), TGF (Transforming Growth Factor β) und VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Eine Verbesserung des Vitamin-K-Status kann zu einer besseren Prognose von Herzinsuffizienz führen.

Insulinresistenz und Diabetes mellitus: Mehrere Studien am Menschen deuten auf eine positive Wirkung von Vitamin K auf die Glukose-Homöostase hin. Bei gesunden jungen Erwachsenen, die sich einem Glukose-Toleranz-Test unterzogen, stieg der Blutzucker bei Patienten mit niedriger Vitamin-K-Aufnahme stärker an. In einem anderen Experiment wurden an 12 gesunden jungen Erwachsenen zwei orale Glukose-Toleranz-Tests durchgeführt. Zunächst ein Eingangstest und dann, nach einer Supplementierung mit Vitamin K2 (90 µg MK-4 pro Tag über eine Woche), der zweite Test. Verglichen mit dem ersten Test war die akute Insulinreaktion im zweiten Test signifikant niedriger als bei Patienten mit anfänglich niedrigen Vitamin-K-Status. Bei über 2000 japanischen Männern (über 65 Jahre) bestand eine inverse Beziehung zwischen dem Serumspiegel von untercarboxyliertem Osteocalcin auf der einen Seite und dem Nüchternblutzucker, dem HbA1c-Spiegel und dem Grad der Insulinresistenz (HOMA-IR) auf der anderen Seite. Eine höhere Zufuhr von Vitamin K1 korrelierte in einer großen prospektiven Kohortenstudie (Framingham-Offspring-Kohorte) mit einer verbesserten Insulinsensitivität und

gly-kämischem Status bei Männern und Frauen. In einer niederländischen prospektiven Kohorten-studie mit über 38.000 Erwachsenen, die über 10 Jahre lang beobachtet wurden, wurde eine inverse Korrelation zwischen Vitamin-K-Zufuhr (K1 und K2) und dem Risiko für Typ-2-Diabetes gefunden. In einer klinischen Studie nahmen 355 nicht-diabetische ältere Menschen (60 bis 80 Jahre) 36 Monate lang täglich 500 µg Vitamin K1 oder ein Placebo ein. Bei den Männern führte Vitamin-K-Supplementierung zu einer signifikanten Abnahme der Nüchterninsulinspiegel und einer Abnahme der Insulinresistenz.

Osteoarthritis und rheumatoide Arthritis: In einer prospektiven Beobachtungs-Kohortenstudie (Framingham-Offspring-Studie) an 673 älteren Menschen wurde eine inverse Korrelation zwischen dem Vitamin-K1-Plasmaspiegel und dem Risiko von Osteoarthritis, Osteophyten-bildung und Verengung des Gelenkspaltes (Hand, Knie) festgestellt. Interventionsstudien müssen zeigen, ob die Verbesserung des Vitamin-K-Status den Krankheitsverlauf beeinflusst. Die Rolle von Vitamin K2 bei der rheumatoiden Arthritis wurde noch nicht am Menschen untersucht.

KONTRAINDIKATIONEN

Ein Supplement, das eine Dosis von mehr als 100 µg Vitamin K pro Tag zuführt, darf von Menschen, die Blutverdünner (Vitamin-K-Antagonisten) einnehmen, nur unter ärztlicher Aufsicht verwendet werden. Vitamin K ist bei einer Überempfindlichkeit oder Allergie gegen dieses Vitamin (selten) kontraindiziert.

NEBENWIRKUNGEN

Vitamin K1 und Vitamin K2 haben keinerlei toxischen Wirkungen. Auf der Grundlage toxi-kologischer Untersuchungen konnte keine Obergrenze für die Aufnahme festgestellt werden. Bei Versuchstieren war eine einzelne orale Dosis von 25.000 mg/kg (25.000.000 µg/kg) nicht tödlich. Auch wurden keine nachteiligen Effekte nach täglicher Verabreichung von 2.000 mg (2.000.000 µg) Vitamin K pro kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 30 Tagen beobachtet. Eine zu hohe Zufuhr von Vitamin K während der Schwangerschaft (vor allem von synthetischem K3) erhöht das Risiko von Gelbsucht bei Neugeborenen und sollte vermieden werden. Die Einnahme von Vitamin K während der Stillzeit ist sicher.

INTERAKTION

- Verschiedene Medikamente senken den Vitamin-K-Status: Antibiotika vermindern die körpereigene Synthese von Vitamin K2 durch ihren negativen Einfluss auf die Darmflora. Gallensäurebinder (Cholestyramin, Cholestipol) hemmen die Aufnahme von fettlöslichen Nährstoffen und dadurch auch von Vitamin K. Kortikosteroide erhöhen die Ausscheidung von Vitamin K im Urin. Antikonvulsiva (wie Phenytoin und Phenobarbital) erhöhen den Abbau von Vitamin K in der Leber. Salicylate (Aspirin) reduzieren die Vitamin-K-Status.
- Eine Supplementierung mit Vitamin K verringert die Wirksamkeit von Vitamin-K-Antagonisten. Bei Einnahme solcher Medikamente ist bei Dosen von mehr als 100 µg Vitamin K pro Tag ärztliche Überwachung erforderlich.
- Vitamin A und Vitamin E können (insbesondere bei hoher Dosierung) den Vitamin-K-Status verringern.

ANWENDUNG

Der (niederländische) RDA-Wert für Vitamin K (K1/K2) beträgt 75 µg pro Tag (1-1,5 µg/kg/Tag) für Erwachsene (35 µg/Tag für Kinder und 75 µg/Tag für Jugendliche). In den Vereinigten Staaten liegt der AI (Adequate Intake)-Wert für erwachsene Männer bei 120 µg und für Frauen bei 90 µg pro Tag. Neugeborenen wird kurz nach der Geburt zusätzliches Vitamin K1 (1000 µg) verabreicht und Eltern wird geraten, ihrem Kind, wenn es gestillt wird, von der ersten Woche an bis zum Alter von 3 Monaten täglich 150 µg Vitamin K1 zu geben, um Blutungen aufgrund von Vitamin-K-Mangel vorzubeugen. Ausgehend von der RDA-Angabe nehmen die meisten Erwachsenen in den Niederlanden ausreichend Vitamin K zu sich. Der Median der Aufnahme liegt bei ca. 100 µg/Tag, davon 10 % Vitamin K2. Menschen, die viel Gemüse essen, nehmen unter Umständen bis zu 250 µg pro Tag zu sich. Eine ausreichende Vitamin-K-Aufnahme, die eine maximale Carboxylierung von (extrahepatischen) vitamin-k-abhängigen Proteinen ermöglicht, liegt jedoch schätzungsweise bei 400 bis 1000 µg Vitamin K (K1/K2) pro Tag für gesunde Erwachsene. Das würde bedeuten, dass die Mehrzahl der niederländischen Erwachsenen zu wenig Vitamin K aufnehmen.

Die Aufnahme von Vitamin K ist günstiger in Ländern wie China und Japan (ca. 240 µg/Tag), wo Vitamin K2 (MK-7) einen viel größeren Anteil an der Gesamt-Vitamin-K-Zufuhr hat. Vitamin K2 wird, verglichen mit K1, besser resorbiert, was zu einem höheren und stabileren Plas-maspiegel von Vitamin K führt, hat eine deutlich längere Halbwertszeit (3 Tage anstelle von 2 Stunden) und wird besser in das extrahepatische Gewebe aufgenommen. Im Hinblick auf die Verringerung von ucOC entspricht beispielsweise eine Dosis von 45 µg MK-7 einer Menge von 120 µg Vitamin K1.

Bei der Vitamin-K-Supplementierung werden Dosierungen im Bereich von 45 µg (Vitamin K2) bis 10.000 µg (Vitamin K1) pro Tag verwendet. Die britische Expertengruppe für Vitamine und Mineralstoffe (EVM) empfiehlt eine allgemeine therapeutische Dosis von 1000 µg Vitamin K1 pro Tag (bzw. 20 µg/kg/Tag).

SYNERGIE

Vitamin D verstärkt die Wirkung von Vitamin K gegen unter anderem Osteoporose und Arteriosklerose.

REFERENZEN

1. *Knapen MH, Braam LA, Drummen NE et al. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women: double-blind randomised clinical trial. Thromb Haemost. 2015*
2. *Booth SL. Roles for vitamin K beyond coagulation. Annu Rev Nutr. 2009;29: 89-110.*
3. *Vitamin K. Natural Standard Professional Monograph, 2011. www.naturalstandard.com.*
4. *Kidd PM. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy. Altern Med Rev. 2010;15(3): 199-222.*
5. *Tabb MM, Sun A, Zhou C et al. Vitamin K2 regulation of bone homeostasis is mediated by the steroid and xenobiotic receptor SXR. J Biol Chem. 2003;278: 43919-43927.*
6. *Binkley NC, Krueger DC, Kawahara TN et al. A high phyloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin*

- γ -carboxylation. *Am J Clin Nutr.* 2002;76: 1055-1060.
7. Rees K, Guraewal S, Wong YL et al. Is vitamin K consumption associated with cardio-metabolic disorders? A systematic review. *Maturitas.* 2010;67(2): 121-8.
 8. Martini LA, Catania AS, Ferreira SR. Role of vitamins and minerals in prevention and management of type 2 diabetes mellitus. *Nutr Rev.* 2010;68(6): 341-54.
 9. Okamoto H, Shidara K, Hoshi D et al. Anti-arthritis effects of vitamin K 2 (menaquinone-4) - a new potential therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *FEBS Journal* 2007;274: 4588-4594.
 10. Carrie I, Portoukalian J, Vicaretti R et al. Menaquinone-4 concentration is correlated with sphingolipid concentrations in rat brain. *J Nutr* 2004;134(1): 167-172.
 11. Presse N, Shatenstein B, Kergoat MJ et al. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc.* 2008;108: 2095-2099.
 12. Crivello NA, Casseus SL, Peterson JW et al. Age- and brain region-specific effects of dietary vitamin K on myelin sulfatides. *J Nutr Biochem.* 2010;21: 1083-1088.
 13. Carrié I, Bélanger E, Portoukalian J et al. Lifelong low-phyloquinone intake is associated with cognitive impairments in old rats. *J Nutr.* 2011;141(8): 1495-501.
 14. Ohsaki Y, Shirakawa H, Miura A et al. Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells via the inhibition of the activation of nuclear factor κ B through the repression of IKK α / β phosphorylation. *J Nutr Biochem.* 2010;21: 1120-1126.
 15. Shea MK, Booth SL, Gundberg CM et al. Adulthood obesity is positively associated with adipose tissue concentrations of vitamin K and inversely associated with circulating indicators of vitamin K status in men and women. *J Nutr.* 2010;140(5): 1029-34.
 16. Fewtrell MS, Benden C, Williams JE et al. Undercarboxylated osteocalcin and bone mass in 8-12 year old children with cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis* 2008;7: 307-312.
 17. Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P et al. Circulating levels of vitamins K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res.* 1993;8: 1241-5.
 18. Booth SL, Tucker KL, Chen H et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71: 1201-8.
 19. Yaegashi Y, Onoda T, Tanno K et al. Association of hip fracture incidence and intake of calcium, magnesium, vitamin D, and vitamin K. *Eur J Epidemiol* 2008;23: 219-225.
 20. Kaneki M, Hodges SJ, Hosoi T et al. Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hipfracture risk. *Nutrition* 2001;17: 315-21.
 21. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82: 719-24.
 22. Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H. High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature. *Nutr Res.* 2009;29: 221-8.
 23. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;921: 1-164.
 24. Forli L, Bollerslev J, Simonsen S et al. Dietary vitamin K2 supplement improves bone status after lung and heart transplantation. *Transplantation.* 2010;89(4): 458-64.
 25. Plaza SM, Lamson DW. Vitamin K2 in bone metabolism and osteoporosis. *Altern Med Rev.* 2005;10(1): 24-35.
 26. Somekawa Y, Chigughi M, Harada M et al. Use of vitamin K2 (menatetrenone) and 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in the prevention of bone loss induced by leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 2700-2704.
 27. Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K et al. Relationships between undercarboxylated osteocalcin and vitamin K intakes, bone turnover, and bone mineral density in healthy women. *Clin Nutr.* 2010;29(6): 761-5.
 28. Iwamoto J, Sato Y, Takeda T et al. Bone quality and vitamin K2 in type 2 diabetes: Re-view of preclinical and clinical studies. *Nutrition Reviews.* 2011;69(3): 162-167.
 29. van Summeren MJ, Braam LA, Lilien MR et al. The effect of menaquinone-7 (vitamin K2) supplementation on osteocalcin carboxylation in healthy prepubertal children. *Br J Nutr.* 2009;102(8): 1171-8.
 30. O'Connor E, Molgaard C, Michaelsen KF et al. Serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, and its relationship to bone health indices in Danish girls. *Br J Nutr.* 2007;97: 661-666.
 31. Van Summeren MJH, Van Coeverden SC, Schurgers LJ et al. Vitamin K status is associated with childhood bone mineral content. *Br J Nutr.* 2008;100: 852-858.
 32. Rennenberg RJ, de Leeuw PW, Kessels AG et al. Calcium scores and matrix Gla protein levels: association with vitamin K status. *Eur J Clin Invest.* 2010;40(4): 344-9.
 33. Gast GC, de Roos NM, Sluijs I et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(7): 504-10.
 34. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Knapen MH et al. Novel conformation-specific antibodies against matrix gamma-carboxyglutamic acid (Gla) protein: undercarboxylated matrix Gla protein as marker for vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25: 1629-33.
 35. Shea MK, O'Donnell CJ, Hoffmann U et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am J Clin Nutr.* 2009;89: 1799-807.
 36. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 2004;134: 3100-5.
 37. Beulens JW, Bots ML, Atsma F et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis* 2009;203: 489-93.
 38. Koos R, Krueger T, Westenfeld R et al. Relation of circulating matrix Gla-protein and anticoagulation status in patients with aortic valve calcification. *Thromb Haemost* 2009;101: 706-13.
 39. Koos R, Mahnken AH, Muhlenbruch G et al. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *Am J Cardiol* 2005;96: 747-9.
 40. Vermeer C, Schurgers LJ et al. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood.* 2007;109(7): 2823-31.

41. Schurgers LJ, Barretto DV, Baretto FC et al. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4): 568-75.
42. Ueland T, Dahl CP, Gullestad L et al. Circulating levels of non-phosphorylated under-carboxylated matrix Gla protein are associated with disease severity in patients with chronic heart failure. *Clinical Science* 2011;121: 119-127.
43. Sakamoto N, Nishiike T, Iguchi H et al. Possible effects of one week vitamin K (me-naquinone-4) tablets intake on glucose tolerance in healthy young male volunteers with different descarboxy prothrombin levels. *Clin Nutr.* 2000;19: 259-263.
44. Iki M, Tamaki J, Fujita Y et al. Serum undercarboxylated osteocalcin levels are inversely associated with glycemic status and insulin resistance in an elderly Japanese male population: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Osteoporos Int.* 2011; DOI 10. 1007/s00198-011-1600-7.
45. Yoshida M, Booth SL, Meigs JB et al. Phylloquinone intake, insulin sensitivity, and gly-cemic status in men and women. *Am J Clin Nutr* 2008;88: 210-5.
46. Beulens JW, van der A DL, Grobbee DE et al. Dietary phylloquinone and menaquinone intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(8): 1699-705.
47. Yoshida M, Jacques PJ, Meigs JB et al. Effect of vitamin K supplementation on insulin resistance in older men and women. *Diabetes Care.* 2008;31: 2092-2096.
48. Choi HJ, Yu J. Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism: a placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2011;34: e147.
49. Neogi T, Booth SL, Zhang YQ et al. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4): 1255-61.
50. Neogi T, Felson DT, Sarno R et al. Vitamin K in hand osteoarthritis: results from a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11): 1570-1573.
51. Takami A, Nakao S, Ontachi Y et al. Successful therapy of myelodysplastic syndrome with menatetrenone, a vitamin K2 analog. *Int J Hematol.* 1998;69: 24-26.
52. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: European Food Safety Authority; 2006.
53. Stargrove MB, Treasure J, McKee DL. Herb, nutrient, and drug interactions. Mosby, Elsevier, 2008;447-457. ISBN: 978-0-323-02964-3.
54. Kidd PM. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy. *Altern Med Rev.* 2010;15(3): 199-222.
55. Sokoll LJ, Sadowski JA. Comparison of biochemical indexes for assessing vitamin K nutritional status in a healthy adult population. *Am J Clin Nutr.* 1996;63: 566-573.
56. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyak K et al. (2006) Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood* 2006;109: 3279-3283.
57. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies on a request from the European Commission on the safety of 'Vitamin K2'. *The EFSA Journal* 2008;822: 1-32.