

# VITAMIN K

Vitamin K ist den meisten bekannt als das Vitamin, das die Blutgerinnung im Körper steuert – schliesslich wurde es ja auch nach dieser Funktion benannt: «K» steht für Koagulation. Es steuert aber nicht nur die Blutgerinnung über Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren, sondern es fördert auch die Gesundheit von Knochen und hilft somit dabei, vor Erkrankungen wie Osteoporose und Arteriosklerose zu schützen.

<u>Einführung</u> Vitamin K	2
<u>Vitamin K und</u> gesunde Gefässe	4
<u>Vitamin K und</u> gesunde Knochen	6
<u>Einsatz von</u> Vitamin K <sub>1</sub> und K <sub>2</sub>	7
<u>Glossar/</u> Literaturhinweise	8

# Einführung Vitamin K

Unter dem Begriff Vitamin K werden verschiedene Vitamere zusammengefasst, welche als gemeinsames chemisches Grundgerüst eine Naphthochinonstruktur enthalten. Sie unterscheiden sich lediglich durch die Seitenkette am C3-Atom des Ringsystems. Vitamin K<sub>1</sub>, auch Phyllochinon oder Phytomenadion genannt, weist eine Phytol-Seitenkette auf, während Vitamin K<sub>2</sub>, auch Menachinon genannt, eine Polyisoprenylseitenkette aufweist, welche wiederum aus 4 bis 13 Isoprenoideinheiten bestehen kann. Aus der Anzahl der Isoprenoide Reste resultiert auch die Nomenklatur von Menachinon als MK-n, wobei n für die Anzahl der Isoprenoideinheiten steht. Vitamin K<sub>3</sub> (Menadion) wird synthetisch hergestellt, hat aber seine praktische Bedeutung wegen seiner Hepatotoxizität verloren. Auch das synthetische Vitamin K<sub>4</sub> (Menadiol) wird nicht zu therapeutischen Zwecken eingesetzt. Beide synthetischen Vitamere, K<sub>3</sub> und K<sub>4</sub>, werden in der Leber zu Vitamin K<sub>2</sub> metabolisiert.

Bei den Vitamin-K-Vitaminen handelt es sich um fettlösliche Vitamine, welche für die Funktion von zahlreichen Proteinen im menschlichen Körper unerlässlich sind. Sie fungieren dabei als Co-Faktor der  $\gamma$ -Glutamylcarboxylase, welche die Carboxylierung der Glutaminsäurereste von diversen Proteinen katalysiert und diese dabei in die aktive Form umwandelt. Am bekanntesten sind die Aktivierung bestimmter Gerinnungsfaktoren sowie die Carboxylierung von Osteocalcin, welches an der Einlagerung von Calcium im Knochen beteiligt ist. Weiter werden folgende Proteine Vitamin-K-abhängig carboxyliert: Das Matrix-Gla-Protein (MGP), welches als Verkalkungsinhibitor vor allem in der Gefäßwand von glatten Gefäßmuskulzellen produziert und sezerniert wird sowie die Knochenentwicklung beeinflusst, die Proteine C, S und Z, welche in der Blutgerinnung eine Rolle spielen, und Gas6, Gla-Protein-1 und -2, welche in der Signaltransduktion sowie an Wachstumsprozessen beteiligt sind, sowie weitere Proteine, deren Funktionen noch nicht bekannt sind. Die Seitenketten mit ihren unterschiedlichen Längen und Anzahl Doppelbindungen sind dabei entscheidend für die Lipidlöslichkeit sowie für die Bioverfügbarkeit von Vitamin K. Aber auch die räumliche Struktur ist für die biologische Aktivität von grösster Bedeutung. So ist Vitamin K<sub>2</sub> MK-7 nur in der All-trans-Konfiguration biologisch aktiv, in der Cis-Form ist es nahezu wirkungslos. Weiter sind die Vitamin-K-Vitamere an der Kontrolle des Zellwachstums sowie an der Beseitigung von zellschädigenden freien Radikalen beteiligt.

## VORKOMMEN

Da Vitamin K<sub>1</sub> in den Chloroplasten synthetisiert wird und ein funktioneller Bestandteil der Photosynthese ist, kommt es entsprechend in grünen Pflanzen vor. Besonders reich an Vitamin K<sub>1</sub> sind Grünkohl, aber auch Petersilie, Rosenkohl, Spinat, Broccoli sowie Salate sind gute Quellen für Vitamin K<sub>1</sub>. Über die grünen Blattgemüse werden ca. 90% des über die Nahrung

aufgenommenen Vitamins K<sub>1</sub> gedeckt. Es ist aber auch in Olivenöl und Sojaöl vorhanden. Vitamin K<sub>1</sub> ist an die Chloroplastenmembran gebunden, daher liegt seine Bioverfügbarkeit nur bei etwa 15–20%, bei Supplementen liegt sie weit höher bei 80%. Die Halbwertszeit bei 1–2 h ist auch sehr kurz.

Bei Vitamin K<sub>2</sub> wird je nach Länge der lipophilen Seitenkette in verschiedene Menachinone (MK) unterteilt, von Bedeutung beim Menschen sind vor allem das kurzkettige MK-4 und das längerzettige MK-7. Im Gegensatz zu Vitamin K<sub>1</sub> werden Menachinone durch Bakterien gebildet. Auch im menschlichen und tierischen Darm können durch gewisse Bakterien (z. B. Escherichia coli, Lactobacillus acidophilus, Bacteroides fragilis) geringe Mengen an Vitamin K<sub>2</sub> gebildet werden. In der Nahrung findet sich Vitamin K<sub>2</sub> vor allem in tierischen und fermentierten Lebensmitteln wie Poulet, Leber, Eigelb, gewissen Käsesorten, Buttermilch oder Sauerkraut. Eine sehr gute Vitamin-K<sub>2</sub>-Quelle ist Natto, welches vorwiegend Vitamin K<sub>2</sub> MK-7 enthält. Es handelt es sich hier um fermentierte Sojabohnen, welche vor allem im Osten Japans zur täglichen Nahrung gehören. Vitamin K<sub>2</sub> MK-7 weist unter allen K<sub>2</sub>-Formen die höchste Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit auf, nämlich 2 bis 3 Tage.

## Lebensmittel mit dem höchsten Gehalt an Vitamin K<sub>1</sub> bzw. K<sub>2</sub>

Quelle	Gehalt ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ )	
<b>Phyllochinon</b>		
grüne Gemüse (Spinat, Kohl, Rüben etc.)	100–500	
Pflanzenöle (Soja, Raps, Oliven)	50–200	
Avocado	40	
alle anderen Lebensmittel	< 10	
<b>Menachinon</b>		
	<b>MK-4</b>	<b>MK-7</b>
Natto (mit <i>B. subtilis</i> fermentierte Sojabohnen)	2	900
Curry-Pulver	2	< 10
Milch, Milchprodukte	2–8	< 0,2
Käse	5–70	< 0,5
Rindfleisch	15–20	n. d.
Hühnerfleisch	25–40	n. d.
Eigelb	60–80	n. d.

n. d. = nicht dokumentiert

Quelle: Biesalski H.K., Vitamine, Spurenelemente und Minerale, Thieme Verlag 2. Auflage 2019  
Vitamin K und gesunde Gefässe

# Vitamin K und gesunde Gefäße

## HÄMOSTASE

Wird ein Blutgefäß inklusive Endothelauskleidung verletzt, braucht es eine schnelle Abdichtung der betroffenen Stelle und einen Verschluss des Gefäßes. Die Abdichtung erfolgt durch verschiedene Schritte der Hämostase. Daran beteiligt sind Thrombozyten, die Gefäßwand sowie Plasmafaktoren. Die Interaktion dieser Faktoren gewährleistet die lokale Abdichtung des Lecks.

Bei der primären Hämostase (Blutstillung) lagern sich Thrombozyten mithilfe des Willebrand-Faktors an subendotheliales Kollagen an, wodurch die Thrombozyten aktiviert werden und die reversible Plättchenaggregation eingeleitet wird. Durch diesen Reiz wird Arachidonsäure aus den zerstörten Endothelzellen via die Arachidonsäurekaskade in Thromboxan A2 umgewandelt, welches die Plättchenaggregation verstärkt und vaso-konstriktorisch wirkt. Durch den Austritt von Plasma ins Interstitium wird die Vasokonstriktion zusätzlich verstärkt und auch der Druck von aussen auf das Gefäß nimmt zu. Es kommt zu einer Minderdurchblutung der betroffenen Gefäßregion.

Der aus Thrombozyten entstandene Pfropf verklebt das Leck im Endothel in 2–4 min (= Blutungszeit), er kann es aber nicht stabil verschliessen. Dazu braucht es die Blutgerinnung, auch sekundäre Hämostase genannt, welche gleichzeitig mit der primären Hämostase aktiviert wird und ein festes Fibrinnetz ausbildet, das sich nach der Gerinnung zusammenzieht, sodass ein stabiler Verschluss entsteht. Durch Fibrinolyse kann später eine Rekanalisation des Gefäßlumens erfolgen.

## GERINNINGSKASKADE

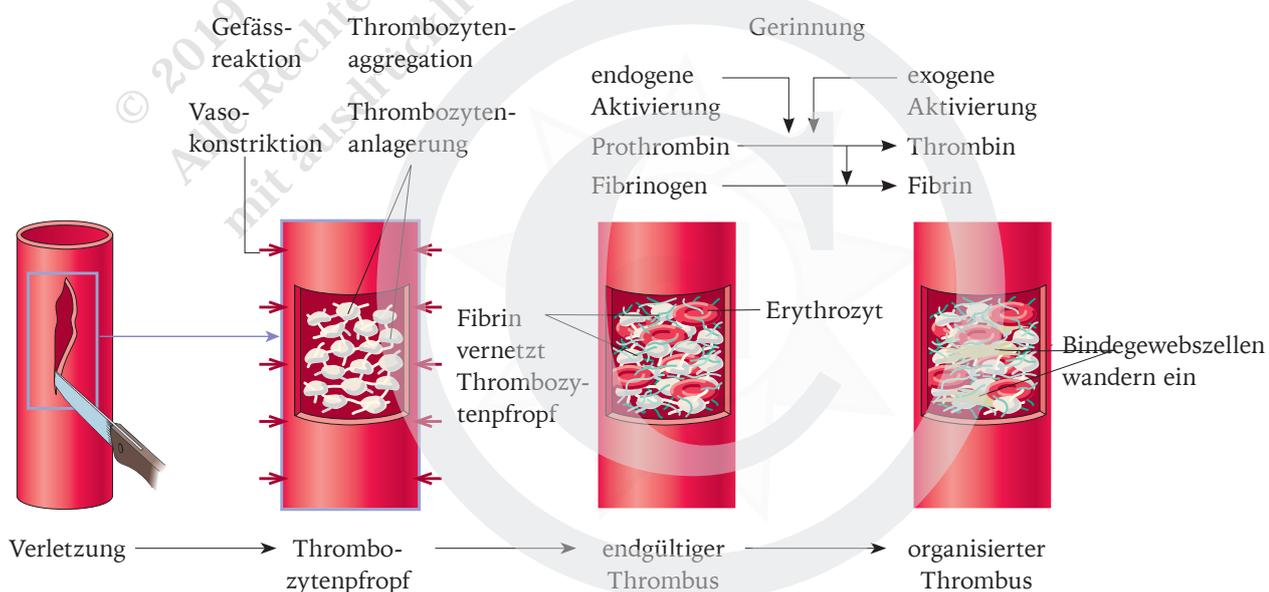
Damit es zur Fibrinbildung kommt, müssen die verschiedenen Gerinnungsfaktoren in einer Kettenreaktion, der sogenannten Gerinnungskaskade, aktiviert werden. Gerinnungsfaktoren sind Enzyme, welche eine bestimmte Reaktion katalysieren.

Die sekundäre Hämostase führt wie erwähnt zur Bildung eines Fasernetzes aus Fibrin. Fibrin entsteht aus Fibrinogen, wobei dieser Vorgang durch die Protease Thrombin katalysiert wird. Thrombin selber entsteht aus Prothrombin nach einer Reihe kaskadenartiger Aktivierungsschritte, an denen diverse Gerinnungsfaktoren beteiligt sind. Die Gerinnung dauert 5–7 min (Gerinnungszeit) und ist mit der Thrombusbildung abgeschlossen.

Die Blutstillung (primäre Hämostase) sowie die Blutgerinnung (sekundäre Hämostase) werden durch die Gefäßverletzung ausgelöst. Die Aktivierung der sekundären Hämostase erfolgt dabei auf zwei Wegen, dem exogenen (Extrinsic System) und dem endogenen (Intrinsic System) Weg. Gestartet wird die sekundäre Hämostase auf dem exogenen Weg durch Gewebethromboplastin (Faktor III), welches bei der Gewebsverletzung aus den Zellen freigesetzt wird. Es besteht aus Membranphospholipiden, welche den Faktor VII aktivieren und so die Gerinnungskaskade innerhalb von Sekunden in Gang setzen. Der aktivierte Faktor VIIa aktiviert mithilfe von  $Ca^{2+}$ -Ionen den Faktor X.

Der endogene Weg wird durch Kontaktaktivierung ausgelöst und dauert etwas länger (Minuten), da er über mehrere Zwischenstufen abläuft (s. Abb. «Die Gerinnungskaskade»).

## Übersicht über die Blutstillung (Hämostase)



Quelle: Huch, Mensch Körper Krankheit, 7. Auflage 2015 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer München

**VITAMIN K UND  
GESUNDE GEFÄSSE**

Die Kontaktaktivierung erfolgt, sobald der Faktor XII mit dem verletzten Endothel in Berührung kommt und dadurch zum Faktor XIIa aktiviert wird. Faktor XIIa aktiviert dann Faktor XI, der dann mithilfe von  $Ca^{2+}$ -Ionen Faktor IX aktiviert. An diesem Punkt treffen das exogene und das endogene System zusammen, weil auch der Faktor VIIa in der Lage ist, Faktor X zu aktivieren. Faktor IXa und Faktor VIIa aktivieren mithilfe von  $Ca^{2+}$ -Ionen und Thrombozytenfaktor 3 den Faktor X.

Wie erwähnt treffen auf der Stufe der Aktivierung des Faktors X das intrinsische und das extrinsische System zusammen und es erfolgt ein gemeinsamer letzter Weg in der Blutgerinnung. Faktor Xa und Faktor Va aktivieren zusammen mit  $Ca^{2+}$ -Ionen Prothrombin zu Thrombin, welches dann Fibrinogen in Fibrin umwandelt. Der Fibrin-stabilisierende Faktor XIII verknüpft die einzelnen Fibrinmoleküle zu einem stabilen Netz und schützt so den Thrombus vor vorzeitiger Auflösung.

Ein intaktes Endothel unterdrückt die Plättchenaggregation sowie die Gerinnungskaskade. Dies erfolgt durch eine Reihe von Inhibitoren, zu denen Antithrombin, Protein C und Protein S gehören. Antithrombin ist dabei der wichtigste Inhibitor und zeigt die höchste Affinität zu Thrombin. Bindet es an Heparin (welches in Mastzellen und basophilen Granulozyten vorkommt), wird die Wirkung von Antithrombin erheblich beschleunigt und

verstärkt. Antithrombin hemmt alle wichtigen Aktivoren der Gerinnungskaskade (IXa–XIIa).

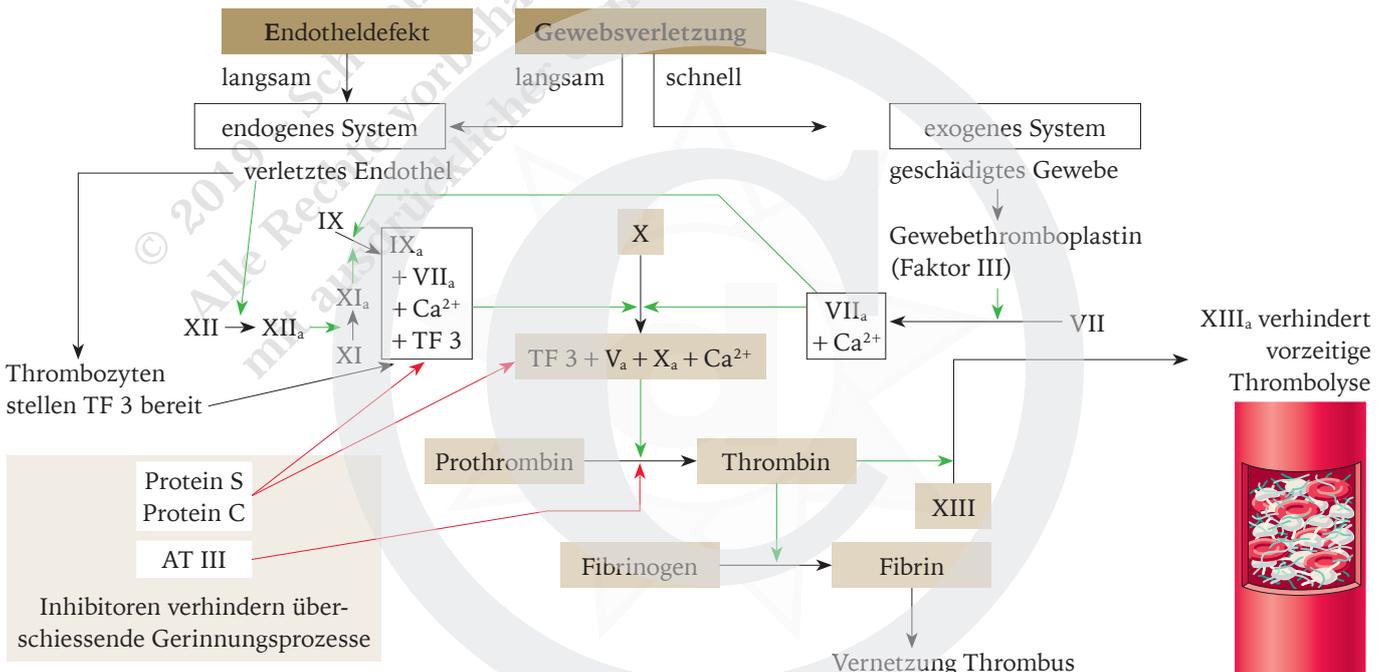
Protein C ist ein Vitamin-K-abhängiges Proenzym im Plasma. Es wird durch Thrombin aktiviert, nachdem Thrombin an die Endothelzellen gebunden hat. Die Wirkung von Protein C wird durch Anlagerung des ebenfalls Vitamin-K-abhängigen Proteins S beschleunigt. Das aktivierte Protein C inaktiviert die Faktoren Va und VIIa und steigert die Fibrinolyse.

**DIE ROLLE VON VITAMIN K BEI DER BLUTGERIN-  
NUNG UND BEI ARTERIOSKLEROSE**

Vitamin K<sub>1</sub> spielt eine wichtige Rolle bei der sekundären Hämostase. Es ist essenziell für die Bildung der Blutgerinnungsfaktoren

Bei Verdacht auf einen Vitamin-K-Mangel oder zur Kontrolle einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin) kann in der Praxis der exogene Weg mittels International Normalized Ratio (INR-Wert = standardisierter Quick-Test) durch Messung der Thromboplastinzeit bestimmt werden. Der endogene Weg wird durch Messung der partiellen Thromboplastinzeit überprüft.

**Die Gerinnungskaskade**



a = aktivierter Gerinnungsfaktor / TF 3 = Thrombocytenfaktor 3 / AT III = Antithrombin 3 / röm. Zahlen = verschiedene Gerinnungsfaktoren / → = aktiviert / → = inhibiert

Quelle: Huch R., Jürgens K. D., Mensch, Körper, Krankheit, Urban & Fischer (Elsevier), 7. Auflage 2015

II (Prothrombin), VII, IX und X sowie der Gerinnungsinhibitoren Protein C und seines Co-Faktors Protein S in der Leber. Vitamin K<sub>1</sub> wirkt bei der  $\gamma$ -Carboxylierung der in der Leber synthetisierten Vorstufen der Gerinnungsfaktoren als Coenzym. Erst die aus dieser Reaktion resultierenden  $\gamma$ -Carboxylglutamyl-Verbindungen sind gerinnungswirksam und können in Anwesenheit von Calciumionen an Phospholipidmembranen gebunden werden. Für gesunde Personen besteht aber keine Thrombosegefahr durch die Einnahme von Vitamin K<sub>1</sub> in nutritiven Dosen.

Vitamin K wirkt nicht nur auf die Faktoren der Blutgerinnung, sondern es ist, wie in der Einleitung erwähnt, bei der Carboxylierung von Gla-Proteinen als Co-Faktor unerlässlich. Das Matrix-Gla-Protein (MGP) wird von der  $\gamma$ -Carboxylase in Gegenwart von Vitamin K<sub>2</sub> carboxyliert, wobei cMGP (carboxyliertes MGP) entsteht. cMGP oder «aktiviertes» MGP ist der potenteste zurzeit bekannte Arterienverkalkungsinhibitor. cMGP wirkt der Kalzifizierung der Gefäße entgegen, indem es Calciumionen bindet und mit einer Hülle umgibt, sodass es nicht zur Bildung von Hydroxylapatitkristallen kommt, welche die Gefäße kalzifizieren würden. Vitamin K<sub>2</sub> hilft, die altersbedingte Abnahme der Elastizität der Arterien zu verzögern, und schützt die Blutgefäße vor übermäßiger Kalziumeinlagerung und somit vor Arteriosklerose. Es ist sogar in der Lage, Calcium aktiv aus bereits bestehenden Plaques zu entfernen. In Tierversuchen konnte weiter gezeigt werden, dass sich Vitamin K<sub>2</sub> dreimal mehr in der Arterienwand anreichert als Vitamin K<sub>1</sub>. Erwähnenswert ist hier, dass sich eine durch den Blutgerinnungshemmer Warfarin ausgelöste Arterienverkalkung durch Vitamin K<sub>2</sub> vollständig verhindern lässt, Vitamin K<sub>1</sub> hat diesbezüglich jedoch keine Wirkung gezeigt. Weiter scheint Vitamin K<sub>2</sub> aufgrund seiner isoprenoidreichen Struktur einen günstigen Einfluss auf die Cholesterinwerte zu haben.

In der repräsentativen Rotterdam-Studie mit knapp 5000 Personen im Alter ab 55 Jahren wurde der Einfluss des mit der Nahrung aufgenommenen Vitamins K<sub>1</sub> und Vitamins K<sub>2</sub> über 10 Jahre untersucht mit dem Fokus auf das Risiko koronarer Herzkrankheiten, Arteriosklerose und Gesamtsterblichkeit. Es wurde gezeigt, dass Personen, welche täglich mehr als 30–45  $\mu\text{g}$ /Tag Vitamin K<sub>2</sub> über die Nahrung eingenommen hatten, ein deutlich geringeres Risiko für koronare Herzkrankheiten (Risiko um 41 % gesenkt) aufwiesen, und das Risiko, an einer Herzerkrankung zu sterben, senkte sich um 57 % gegenüber Probandinnen und Probanden, welche weniger als 20  $\mu\text{g}$ /Tag Vitamin K<sub>2</sub> eingenommen hatten. Weiter wurde das Risiko für starke Arterienverkalkung durch Vitamin K<sub>2</sub> um 52 % verringert. Für Vitamin K<sub>1</sub> konnte jedoch kein Zusammenhang gezeigt werden.

Ein tiefer Vitamin-K-Wert, gemessen an der Menge von uncarboxyliertem MGP, wird mit einer erhöhten vaskulären Kalkablagerung gleichgesetzt. Dies kann aber durch Supplementierung mit Vitamin K<sub>2</sub> verbessert werden. In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass die Gabe von 180–360  $\mu\text{g}$  Vitamin K<sub>2</sub> MK-7 eine signifikante Reduktion des

untercarboxylierten MGP um 31 % resp. 46 % bewirkte, womit auch das Risiko für Arteriosklerose gesenkt werden konnte.

Trotz der vielversprechenden Resultate von diversen Studien wurde der Antrag für den Health Claim «Trägt zur normalen Funktion von Herz und Blutgefäßen bei» von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit aufgrund des Fehlens humaner Interventionsstudien abgelehnt, dafür darf der Health Claim «Vitamin K trägt zur Erhaltung normaler Knochen bei» verwendet werden.

### **VITAMIN K UND DIABETES MELLITUS**

Vitamin K<sub>1</sub> und Vitamin K<sub>2</sub> konnten gemäss Studien das Risiko, an Typ-2-Diabetes zu erkranken, reduzieren. Gerade die Wirkungen von Vitamin K<sub>2</sub> auf die Gefäße machen es auch für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus interessant, da diese häufig unter ausgeprägter Gefässverkalkung leiden und niedrige Spiegel an cMGP aufweisen, welche durch Vitamin K<sub>2</sub> verringert werden könnten. Weiter fördert Vitamin K<sub>2</sub> die Umwandlung von uncarboxyliertem Osteocalcin zu carboxyliertem Osteocalcin. Dieses steigert die Insulinproduktion und erhöht via die Ausschüttung des Hormons Adiponektin die Sensitivität der Langerhans-Zellen auf Insulin. Somit scheint carboxyliertes Osteocalcin einen positiven Einfluss auf den Insulinstoffwechsel zu haben.

### **VITAMIN K UND KREBS**

Vitamin K<sub>2</sub> hat in letzter Zeit auch in der Prävention und der Therapie von Krebs an Bedeutung gewonnen. Vitamin K<sub>2</sub> scheint über eine hormonartige Wirkung die Aktivierung von Genen und Proteinen zu steuern, welche in den Krebszellen die Apoptose auslösen. In weiteren In-vitro- und In-vivo-Versuchen an Tieren gibt es zudem Hinweise darauf, dass Vitamin K<sub>2</sub> die Wirkung von Zytostatika (wie z. B. 5-Fluorouracil) und auch Vitamin C verstärken kann.

In Studien konnte eine Hemmung des Krebszellwachstums von verschiedenen Krebsarten festgestellt werden, wobei Vitamin K<sub>2</sub> das Zellwachstum fünfmal stärker hemmen konnte als Vitamin K<sub>1</sub>. In einigen Studien konnte eine Verringerung des Krebsrisikos für Lungen- und Prostatakrebs sowie die Sterblichkeit durch Einnahme von Vitamin K<sub>2</sub> gesenkt werden. Bei einer weiteren Studie mit Patientinnen und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom lag nach Einnahme von 45  $\mu\text{g}$ /Tag Vitamin K<sub>2</sub> MK-4 die 3-Jahres-Überlebensrate bei 87 % im Vergleich zur Kontrollgruppe von 64 %. Auch die EPIC-Heidelbergstudie mit fast 25 000 Teilnehmenden im Alter zwischen 35 und 64 Jahren zeigte ein vermindertes Risiko, an Krebs zu erkranken, durch die Einnahme von Vitamin K<sub>2</sub>, wobei das Risiko bei Männern stärker gesenkt wurde als bei Frauen.

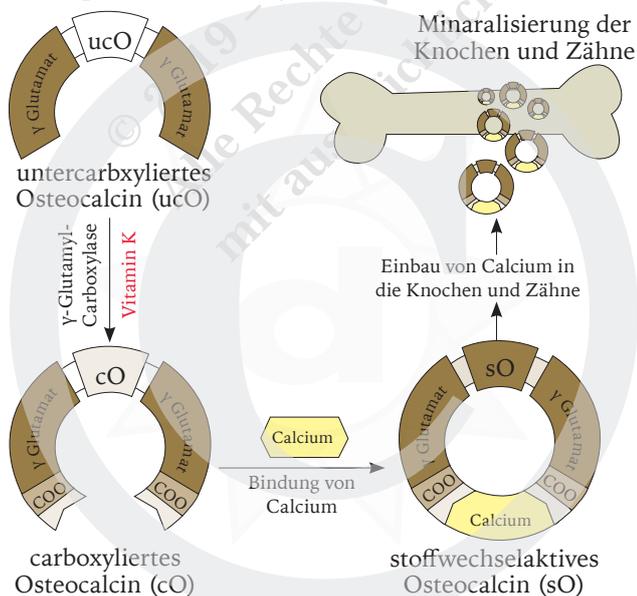
# Vitamin K und gesunde Knochen

Zahlreiche Studien konnten belegen, dass Vitamin K für gesunde Knochen und Zähne eine wichtige Rolle spielt. Wie bei den Matrix-Gla-Proteinen ist auch bei der  $\gamma$ -Carboxylierung von Osteocalcin Vitamin K als Co-Faktor notwendig. Osteocalcin ist ein grosser Bestandteil der nichtkollagenen Knochenmatrix. Es wird in Osteoblasten gebildet und findet sich vor allem in den schnell wachsenden Knochenabschnitten. Die Funktion von Osteocalcin ist die Steuerung der Knochenmineralisierung und des Calciumstoffwechsels. Das carboxylierte Osteocalcin (cOC) kann Calcium binden, welches dann anschliessend mithilfe von Osteoblasten in den Hydroxylapatit des Knochens eingebaut wird. Es gilt auch als Marker für die Aktivität der Osteoblasten, da es ja von diesen synthetisiert wird. Osteocalcin beugt vorzeitiger Alterung und Hypermineralisierung des Knochens vor, welche mit einer erhöhten Brüchigkeit verknüpft sein kann. Die Bildung von Osteocalcin wird durch die aktive Form von Vitamin D<sub>3</sub> stimuliert. In der Postmenopause hemmt Osteocalcin die Ca<sup>2+</sup>-Mobilisierung aus dem Knochen und hilft so, Osteoporose vorzubeugen.

Osteocalcin wird auch in Odontoblasten, welche für die Bildung des Dentins der Zähne verantwortlich sind, gebildet. Die Einlagerung von Calcium wird wie im Knochen von Osteocalcin gesteuert. Somit ist dieses auch für die Zahngesundheit von grösster Wichtigkeit.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ein Vitamin-K-Mangel mit erhöhtem Frakturrisiko einhergeht. Das

## Funktionen von Vitamin K im Körper am Beispiel des Knochenproteins Osteocalcin



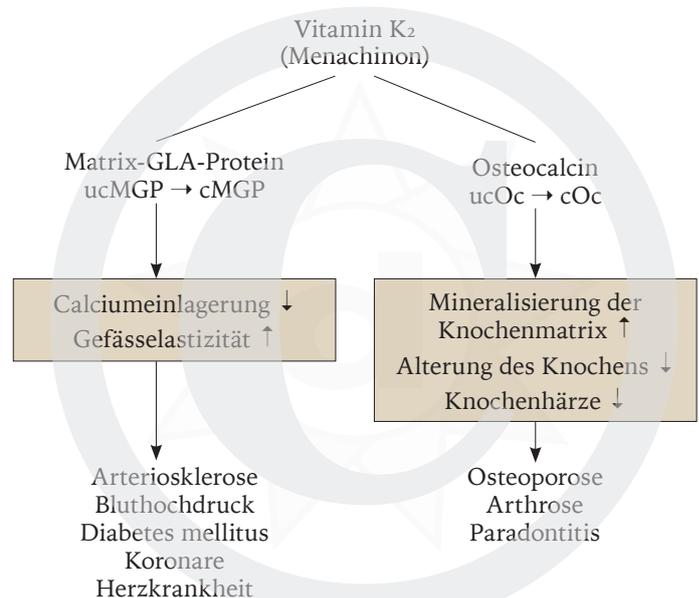
Quelle: Vitamin K – ein altes Vitamin in neuem Licht, Gröber & Kisters 2018

Verhältnis von uncarboxyliertem (ucOC) zu carboxyliertem Osteocalcin gilt dabei als Marker für die Knochengesundheit. Je mehr ucOC, desto höher das Frakturrisiko.

In der «Nurses Health Study» wurde über einen Zeitraum von 10 Jahren bei 72327 Frauen im Alter von 38 bis 63 Jahren die Knochenbrüchigkeit unter dem Einfluss von Vitamin K untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass Frauen, welche täglich weniger als 109  $\mu$ g Vitamin K zu sich nahmen, ein um 30% erhöhtes Risiko für Hüftgelenkfrakturen aufwiesen.

In einer aktuellen Metaanalyse von 13 Studien wurde der Einfluss der Supplementierung von Vitamin K<sub>1</sub> oder Vitamin K<sub>2</sub> auf die Frakturrate und Knochendichte untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem Vitamin K<sub>2</sub> (15–45 mg/Tag) das Risiko für Hüftgelenkfrakturen um 77%, das Risiko für Wirbelfrakturen um 60% und für nichtvertebrale Frakturen um 81% senkt. In einer weiteren Metaanalyse von 19 Studien mit Vitamin K<sub>2</sub> bezüglich Frakturrisiko wird hervorgehoben, dass mit Vitamin K<sub>2</sub> das Frakturrisiko bei Frauen mit Osteoporose um 50% gesenkt wird. Auch diverse kleinere Studien belegen, dass Vitamin K das Risiko für Frakturen senken kann. Trotzdem ist es zum Beispiel in die Leitlinien der Fachgesellschaften für Osteoporose (noch) nicht zur Supplementation bei Osteoporose aufgenommen worden. In Japan sieht das ganz anders aus, da zählt Vitamin K<sub>2</sub> zu den am häufigsten verordneten Wirkstoffen bei Osteoporose.

## Gesunde Gefässe und Knochen mit Vitamin K



Quelle: Vitamin K – ein altes Vitamin in neuem Licht, Gröber & Kisters 2018

# Einsatz von Vitamin K<sub>1</sub> und K<sub>2</sub>

## RESORPTION

Die Resorption von Vitamin K<sub>1</sub> und K<sub>2</sub> erfolgt im proximalen Dünndarm, wobei Vitamin K<sub>1</sub> durch aktiven Transport, Vitamin K<sub>2</sub> hingegen durch Diffusion aufgenommen wird. Hierzu ist wie bei allen fettlöslichen Vitaminen eine ausreichende Menge an Gallensäuren und Pankreasenzymen notwendig. Vitamin K wird in Chylomikronen über die Lymphe in den systemischen Kreislauf und weiter zur Leber transportiert, wo es in VLDL eingebaut wird. Bei Bedarf kann Vitamin K ans Blut abgegeben werden, es wird aber in dieser Form zu den Zielzellen transportiert. Die Resorptionsquote liegt bei 20–70%. Darmbakterien im distalen Dünndarm und im Kolon können auch Vitamin K<sub>2</sub> synthetisieren. Da aber die Gallensäuren in diesem Bereich nur spärlich vorhanden sind, ist dementsprechend die Resorption von Vitamin K<sub>2</sub>, welches durch die Darmflora produziert wird, nur sehr gering. Die Exkretion erfolgt hauptsächlich mit der Galle in den Fäzes, ein kleiner Teil des Vitamins wird in einen wasserlöslichen Metaboliten umgewandelt und im Urin ausgeschieden.

## BEDARF

Der Bedarf an Vitamin K ist nicht genau bekannt, da ein geringer Teil auch durch die Darmflora gebildet wird. Der Bedarf wird für alle Altersgruppen auf 1 µg/kg KG geschätzt. Die D-A-CH-Referenzwerte empfehlen folgende Supplementierung: Frauen 60 µg/d, Männer 70 µg/d. Für schwangere und stillende Frauen sowie für ältere Menschen besteht kein Mehrbedarf. Trotzdem wurden die Empfehlungen für Personen ab 51 Jahren erhöht (auf 65 bzw. 80 µg/d), da im Alter vermehrt Malabsorptionsstörungen vorkommen sowie häufiger bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden. In den USA und in Kanada wird eine weitaus höhere tägliche Zufuhr von 90 µg/d für Frauen und 120 µg/d für Männer empfohlen. Einen erhöhten Bedarf haben Patientinnen und Patienten mit chronischem Alkoholkonsum, da sie unter schweren Leberschädigungen leiden können.

## MANGEL UND ANWENDUNGSGBIETE

Untersuchungen der Universität Maastricht haben ergeben, dass in Europa viele Menschen von einem chronischen Vitamin-K<sub>2</sub>-Mangel betroffen sind. Dieser kann sich auch erst nach Jahren bemerkbar machen.

Bei Neugeborenen besteht ein besonderer Bedarf an Vitamin K<sub>1</sub>. Sie erhalten in der Schweiz standardmässig eine erste Dosis Vitamin K<sub>1</sub> 4 h nach der Geburt, eine zweite am 4. Tag sowie eine dritte nach 4 Wochen (Vitamin-K-Prophylaxe) in Form von öligen Tropfen (2 mg) oder als Injektion i.m. (0,5 mg nach 4 h, 2 mg nach 4 Wochen), da der Transport durch die Plazenta und somit die Versorgung des Babys in utero unzureichend ist. Auch dauert es nach der Geburt Wochen bis Monate, bis die Vitamin-K-abhängigen Faktoren der Blutgerinnung die notwendige Aktivität erreicht haben und der Säugling eine Darmflora aufgebaut hat. Zusätzlich ist der Gehalt in der Muttermilch nicht

hoch genug, um den Säugling ausreichend zu versorgen. Die Hypovitaminose äussert sich in Hämorrhagien sowie schwarz gefärbtem Stuhl. Die am meisten gefürchtete Variante des Vitamin-K-Mangels beim Säugling führt zu Hirnblutungen mit irreversiblen Schäden bzw. Tod. Obwohl Säuglingsnahrung Vitamin K<sub>1</sub> (mind. 2,4 µg/100 ml) enthält, wird trotzdem die oben erwähnte Prophylaxe standardmässig durchgeführt.

Arzneimittel können ebenfalls die Ursache eines Vitamin-K-Mangels sein: Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon, Warfarin) können durch die Einnahme von Vitamin K beeinflusst werden. Bei einer Aufnahme von mehr als 100 µg/d Vitamin K<sub>1</sub> sind höhere Konzentrationen an diesen Medikamenten notwendig. In einer Studie konnte auch gezeigt werden, dass bereits eine tägliche Einnahme von Vitamin K<sub>2</sub> zu einer Beeinflussung der Vitamin-K-Antagonisten geführt hat. Daher müssen Patienten, welche blutgerinnungshemmende Medikamente einnehmen, vor der Supplementierung mit Vitamin K unbedingt mit dem Arzt Rücksprache halten! Bei langfristiger Einnahme von folgenden Arzneimitteln konnte ein Vitamin-K-Mangel festgestellt werden, da diese die Verstoffwechslung sowie die Verwertung des Vitamins stören können: Antikoagulanzen, Antiepileptika, Breitspektrumantibiotika (z. B. Cephalosporine), hohe Salicylatdosen, Tuberkulostatika, Colestyramin, und Orlistat.

Weitere Ursachen für Mangelzustände liegen in der Ernährung. Wird wenig grünes Gemüse gegessen oder wenn ein Patient parenteral ernährt wird, kann es zu Vitamin-K<sub>1</sub>-Mangel kommen. Maldigestion oder Malabsorption können bei Galle-, Leber-, Pankreaserkrankungen, bei Mukoviszidose oder Steatorrhoe die Ursache sein. Auch Hämodialysepatienten weisen häufig eine Vitamin-K-Unterversorgung auf. Wegen der daraus resultierenden Untercarboxylierung der Matrix-Gla-Proteine haben diese Patienten in Studien eine höhere Kalzifizierung der Gefässe gezeigt. Dies könnte an der verminderten Zufuhr von Vitamin K liegen, da Dialysepatienten eine kaliumarme Diät einhalten müssen und deshalb auf grünes Blattgemüse verzichten müssen.

## SYMPTOME UND FOLGEN EINES VITAMIN-K-MANGELS

Die Folgen eines Vitamin-K-Mangels sind vielfältig. Es kommt zur unzureichenden beziehungsweise Carboxylierung der Faktoren II, VII, IX, X, von Protein C und S sowie von den Matrix-Gla-Proteinen sowie Osteocalcin. Dies hat Störungen in der Hämostase zur Folge, welche sich in erhöhter Blutungsneigung (Spontanblutungen) sowie der Verlängerung der Thromboplastinzeit (Quick-Wert) äussern. Der Mangel an Osteocalcin im Knochen führt zu Störungen des Knochenaufbaus, was zu einem erhöhten Osteoporose- und Frakturrisiko führt. Bei Neugeborenen führt ein Mangel zu vermehrten Hirnblutungen. Auch Durchfall und Appetitverlust können Symptome eines Vitamin-K-Mangels sein.

# Glossar / Literaturhinweise

## GLOSSAR

- **BGP** Bone-Gla-Protein = Osteocalcin
- **CHYLOMIKRONEN** Transportvehikel für gewisse Fette vom Dünndarm zur Leber
- **CMGP** carboxyliertes MGP
- **COC** carboxyliertes Osteocalcin
- **COLESTYRAMIN** Lipidsenker (Liste B)
- **HÄMORRHAGIE** Blutung
- **MENACHINON** Vitamin K<sub>2</sub>
- **MENADIOL** Vitamin K<sub>4</sub>
- **MENADION** Vitamin K<sub>3</sub>
- **MGP** Matrix-Gla-Protein
- **NATTO** japanisches Gericht aus fermentierten Sojabohnen
- **OC** Osteocalcin
- **ORLISTAT** Lipasehemmer, gegen Adipositas Listen D und B)
- **PHENOPROCOUMON** Vitamin-K-Antagonist (Liste A)
- **PHYLLOCHINON** Vitamin K<sub>1</sub>
- **PHYTOMENADION** Vitamin K<sub>1</sub>
- **PRIMÄRE HÄMOSTASE** Blutstillung
- **SEKUNDÄRE HÄMOSTASE** Blutgerinnung
- **STEATORRHOE** Fettstuhl
- **UCOC** uncarboxyliertes Osteocalcin
- **VLDL** Very Low Density Lipoprotein, Transportvehikel für gewisse Fette im Blut von der Leber zu den Zielzellen
- **WARFARIN** Vitamin-K-Antagonist, keine Präparate in der Schweiz auf dem Markt

## QUELLEN UND FACHLITERATUR

- DiNicolantonio J.J. et al., The health benefits of vitamin K, *Open Heart* 2015;2:e000300. doi: 10.1136/openhrt-2015-000300 (openheart.bmj.com/content/2/1/e000300)
- Podlogar J und Smollich M, Das Koagulationsvitamin, *DAZ* 43/2018
- Lüllmann H, Mohr K, Hein L, Taschenatlas der Pharmakologie, Thieme Verlag, 4. Auflage 2015
- Biesalski H.K. und Grimm P., Taschenatlas der Ernährung, Thieme Verlag, 2. Auflage 2004
- Biesalski H.K., Vitamine, Spurenelemente und Minerale: Indikation, Diagnostik, Therapie, Thieme Verlag, 2. Auflage 2019
- Gröber U., Orthomolekulare Medizin, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2. Auflage 2002
- Gröber U., Kisters K., Vitamin K – ein altes Vitamin im neuen Licht, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 3. Auflage 2018
- Huch R., Jürgens K.D., Mensch, Körper, Krankheit, Urban & Fischer (Elsevier), 7. Auflage 2015
- Vaupel P., Schaible H.G., Mutschler E., Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen, WVG, 7. Auflage 2015
- Kleuser B., Vitamin K: Vielseitiger als angenommen, *Pharmazeutische Zeitung* 09/2018

- Geleijnse J.M. et al, Dietary Intake of Menaquinone Is Associated with a Reduced Risk of Coronary Heart Disease: The Rotterdam Study, *The Journal of Nutrition*, Volume 134, Issue 11, November 2004, Pages 3100–3105
- PharmaWiki «Phytomenadion», [www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Phytomenadion](http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Phytomenadion) [Zugriff am 13.5.2019]
- PharmaWiki «Vitamin K<sub>2</sub>», [www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Vitamin%20K2](http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Vitamin%20K2) [Zugriff am 13.5.2019]
- EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin K2 and contribution to the normal function of the heart and blood vessels (ID 125, further assessment) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006, <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2012.2714>, [Zugriff am 13.5.2019]
- EFSA (European Food Safety Authority): Dietary Reference Values for Nutrients: Summary Report 2017, doi:10.2903/sp.efsa.2017.e15121; <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2017.e15121> [Zugriff am 14.5.2019]
- EFSA (European Food Safety Authority) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA): Dietary Reference Values for Vitamin K 2017, doi: 10.2903/j.efsa.2017.4780; <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2017.4780> [Zugriff am 14.5.2019]
- [www.kispi-wiki.ch/mutter-und-kind-abteilung/vitamin-k-prophylaxe](http://www.kispi-wiki.ch/mutter-und-kind-abteilung/vitamin-k-prophylaxe) [Zugriff am 21.5.2019]
- D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr 2015, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung, [www.sge-ssn.ch/grundlagen/lebensmittel-und-naehrstoffe/naehrstoffempfehlungen/dachreferenzwerte](http://www.sge-ssn.ch/grundlagen/lebensmittel-und-naehrstoffe/naehrstoffempfehlungen/dachreferenzwerte) [Zugriff am 23.5.2019]
- Gröber U., Kisters K., Vitamin K in der Prävention und Therapie, *EHK* 2016;65:184–191
- Gröber U., Kisters K., Vitamin D: Niemals ohne Vitamin K<sub>2</sub>, *Schweizer Zeitschrift für Ernährungsmedizin*, 4/2018
- Theuwissen E. et al., Effect of low dose supplements of menaquinone 7 (vitamin K<sub>2</sub>) on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationship in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1085– 92.
- <https://flexikon.doccheck.com>
- [www.compendium.ch](http://www.compendium.ch)

## **IMPRESSUM**

Dieses Fachdossier ist eine Themenbeilage des Verlages zur Fachzeitschrift *d-inside*.

© 2019 – Schweizerischer Drogistenverband SDV, 2502 Biel, Schweiz  
Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck und Weiterbreitung, auch in elektronischer Form, nur mit ausdrücklicher Genehmigung des SDV.

**Herausgeber und Verlag** Schweizerischer Drogistenverband, Nidaugasse 15, 2502 Biel, Telefon 032 328 50 30, Fax 032 328 50 41, [info@drogistenverband.ch](mailto:info@drogistenverband.ch), [www.drogistenverband.ch](http://www.drogistenverband.ch). **Geschäftsführung** Frank Storrer.

**Redaktion** Lukas Fuhrer. **Autorin** Dr. phil. nat. Anita Finger Weber.

**Fachprüfung** Wissenschaftliche Fachstelle SDV.

**Layout** Claudia Luginbühl. **Anzeigen** Tamara Freiburghaus, [inserate@drogistenverband.ch](mailto:inserate@drogistenverband.ch). **Druck** W. Gassmann AG, Biel.

printed in  
**switzerland**