



# Vitamine K

## Nieuw ontdekte functies van een ondergewaardeerd vitamine

Ralph Schnitzler

Vitamine K staat de laatste tijd nogal in de belangstelling van onderzoekers omdat er in hoog tempo nieuwe functies van dit vitamine worden ontdekt. Was in eerste instantie de belangstelling vooral gericht op de botstofwisseling en de bloedstolling, de laatste jaren wordt ook de rol van vitamine K op andere gebieden duidelijker.

### Vitamine K familie

Vitamine K is een familie van structureel verwante vetoplosbare verbindingen (naftoquinonen). Het uit plantaardige bron afkomstige vitamine K<sub>1</sub> (fylloquinon, fytonadion) heeft een relatie met de fotosynthese en bevindt zich in de membranen van chloroplasten in groene planten. Het komt vooral veel in groene groenten voor. Vitamine K<sub>2</sub> (menaquinon) is een groep verbindingen die wordt geproduceerd door een groot aantal bacteriën, welke vaak in de darmflora van dier en mens aanwezig zijn. Bij baby's is deze darmflora nog niet aanwezig. Om bloedingen (met name hersenbloedingen) te voorkomen krijgen baby's extra vitamine K toegediend, tot het moment dat de darmflora voldoende is opgebouwd. Vitamine K<sub>2</sub> kan ook in het lichaam worden geproduceerd uit andere vormen van vitamine K. Vitamine K<sub>3</sub> (menadion) is een synthetische variant met diverse bijwerkingen en is binnen de Europese Unie niet toegestaan in voedingssupplementen. Daarnaast zijn er nog andere quinonen met vitamine K-werking. Co-enzym Q<sub>10</sub> (ubiquinon) heeft bijvoorbeeld structurele verwantschap met vitamine K en beide verbindingen hebben ook functionele overeenkomsten (zie kader) [1-3].

*“Vitamine K<sub>3</sub> (menadion) is een synthetische variant met diverse bijwerkingen en is binnen de EU niet toegestaan in voedingssupplementen”*

Naast in groene bladgroenten bevinden zich ook in koolsoorten, melkproducten, spier vlees, eieren, graanproducten en vruchten verbindingen met vitamine K-activiteit. Melkproducten, eieren en spier vlees bevatten vaak extra vitamine K<sub>2</sub> dat uit menadion (vitamine K<sub>3</sub>) wordt geproduceerd dat in diervoeding wordt toegevoegd. Verliezen bij de voedselbereiding treden nauwelijks op, daar vitamine K behoorlijk ongevoelig is voor de inwerking van hitte en zuurstof. Daarentegen wordt dit vitamine door de invloed van daglicht relatief snel afgebroken.

Vitamine K wordt, voornamelijk als fylloquinon (K<sub>1</sub>), geabsorbeerd in het eerste gedeelte van de dunne darm. Bij volwassenen wordt ongeveer 80% van het vrije vitamine K<sub>1</sub> geabsorbeerd. De grootste hoeveelheden in het lichaam bevinden zich in de lever, het orgaan met de hoogste vitamine K-behoefte [4].

### Vitamine K<sub>1</sub>-afhankelijke proteïnen

Vitamine K functioneert als een co-enzym voor carboxylase-enzymen. Deze enzymen binden een carboxylgroep aan glutaminezuur in bepaalde eiwitten (carboxylering). Deze zogenaamde gamma-carboxylglutamaat-residuen zijn betrokken bij de binding van calcium en dit vermogen om calciumionen te binden speelt een rol bij de biologische activiteit van alle bekende vitamine K-afhankelijke eiwitten. Deze groep van vitamine K-afhankelijke proteïnen wordt ook wel GLA-proteïnen genoemd. GLA-proteïnen kunnen pas hun rol vervullen nadat ze geactiveerd zijn door vitamine K. Vitamine K is niet nodig voor de aanmaak van deze proteïnen, uitsluitend de activatie ervan is afhankelijk van vitamine K. Dit mechanisme is bijvoorbeeld noodzakelijk voor de activering van thrombinogeen en andere van vitamine K-afhankelijke bloedstollingsfactoren in de lever. Daarnaast zijn er meer, voor een gezonde stofwisseling onontbeerlijke, enzymen afhankelijk van vitamine K<sub>1</sub>, dan wel vitamine K<sub>2</sub>. Het voorbeeld van de volgende GLA-proteïnen kan hopelijk het belang van vitamine K verduidelijken:

- **Bloedstollingsfactoren II (prothrombine), VII, IX en X**
- **Proteïne C en S:** Een tekort aan het door vitamine K-geactiveerde proteïne C en/of proteïne S verhoogt de neiging tot trombose. Proteïne C vervult daarnaast nog een beschermende rol bij sepsis [5].
- **Proteïne-Z,** welke eveneens betrokken is bij de bloedstolling.
- **Osteocalcine:** Vitamine K verhoogt het percentage gecarboxyleerd osteocalcine (geactiveerd proteïne voor de calciumopslag in botten) [6].
- **Matrix-Gla-Proteïne (MGP)** fungeert als remmer van de verkalking, wat inhoudt dat het de calcificatie van zwak weefsel verhindert en daardoor ook arteriosclerose tegenwerkt. MGP bevindt zich vooral in kraakbeen, hart, nier en longen en wordt door verschillende cellen aangemaakt. Hiertoe behoren osteoblasten, chondrocyten, gladde spiercellen van de bloedvaten, pneumocyten, niercellen, fibroblasten. Vitamine K<sub>1</sub> is nodig voor het functioneren van MGP [7-10].
- **Het Growth-Arrest-Specific-gene-6-protein (Gas6)** is betrokken bij regulatie van de celgroei. Het stimuleert celproliferatie en remt apoptose in sommige cellen.
- Van vier vitamine K-afhankelijke membraaneiwitten (TMGP's) is de functie nog onbekend.

### Vitamine K-afhankelijk weefsel

- Botweefsel, dentine
- Musculatuur, bloedvatwanden
- Immuunsysteem, longen
- Milt en lever
- Bijnier
- Testis
- Bloed
- Huid, netvlies, vaatvlies, mucosa
- Hersenen- en zenuwweefsel

Tabel 1. Vitamine K-afhankelijk weefsel

In tabel 1 zijn verschillende weefsels en cellen weergegeven waar dergelijke enzymen zijn aangetroffen. Deze tabel illustreert dat vitamine K<sub>1</sub> voor meer dan alleen de bloedstolling en de calciumstofwisseling van belang is.

*“Mogelijk speelt vitamine K ook een rol bij de wondgenezing, koolhydraatopslag, energieproductie, bescherming tegen vrije radicalen, infecties, cariës en paradontose”*

Vitamine K<sub>1</sub> verhoogt bijvoorbeeld de energieopbrengst in de levermitochondriën. Door een vitamine K<sub>1</sub>-deficiëntie kan het tot uitputtingsstoestanden komen [11]. Daarnaast oefent vitamine K<sub>1</sub> op bindweefselcomponenten zoals pezen en banden, evenals op botten, een positieve invloed uit [12]. Ook voor de arteriële en veneuze vaten is vitamine K<sub>1</sub> van belang [13]. Mogelijk speelt vitamine K ook een rol bij de wondgenezing, koolhydraatopslag, energieproductie, bescherming tegen vrije radicalen, infecties, cariës en paradontose.

### Zijn de aanbevelingen voor vitamine K te laag?

In Duitsland is de aanbeveling voor vitamine K momenteel 80 mcg per dag, in Nederland is geen ADH vastgesteld voor dit vitamine. Deze aanbeveling wordt in de literatuur vaak gerechtvaardigd met het feit dat het lichaam in de darmflora zelf vitamine K<sub>2</sub> produceert. Of het lichaam de door de darmflora geproduceerde vitamine K<sub>2</sub> kan gebruiken is twijfelachtig. De productie van vitamine K<sub>2</sub> vindt plaats in de dikke darm. De absorptie van vetoplosbare vitaminen daarentegen vindt al in de dunne darm plaats. Volgens de huidige inzichten kan de dikke darm zelf geen vitamine K<sub>2</sub> opnemen.

*“Of het lichaam de door de darmflora geproduceerde vitamine K<sub>2</sub> kan gebruiken is twijfelachtig”*

Het is daarom waarschijnlijk dat de door de bacteriën geproduceerde vitamine K vooral nodig is voor het functioneren van de eigen darmbacteriën (o.a. E. Coli) en niet door het menselijk organisme wordt opgenomen [14]. Om deze reden is inname van vitamine K<sub>1</sub> via de voeding of als supplement noodzakelijk.

### CO-ENZYM Q<sub>10</sub> EN VITAMINE K: overeenkomsten in structuur en functie

Vitamine K<sub>1</sub> (Phyllochinon, -quinon) en co-enzym Q<sub>10</sub> (Ubichinon, -quinon) hebben overeenkomsten in hun moleculaire structuur: beiden bezitten een chinon- (quinon-)ring. Op grond van deze structurele overeenkomst met vitamine K kan co-enzym Q<sub>10</sub> in zeldzame gevallen, net als vitamine K, ongewenste interacties geven met medicijnen uit de klasse van de vitamine K-antagonisten (coumarinederivaten, antistollingsmedicatie).

Co-enzym Q<sub>10</sub> is een belangrijke electronen- en energieoverdrager in de ademhalingsketen. Het is betrokken bij de aanmaak van ATP in de mitochondrionmembraan. Bij te lage Q<sub>10</sub>-concentraties in het serum kan het tot een vermindering van het prestatievermogen komen. Co-enzym Q<sub>10</sub> is ook belangrijk als vrije radicaalvanger. Op deze manier wordt door neutralisatie van vrije zuurstofradicalen de celmembraan en de celkern tegen hun beschadigende werking beschermd [18]. Het energieproducerende apparaat van de mitochondriën bestaat uit vier grotere complexen (Complex I-IV) en twee kleinere molecuulcomplexen (co-enzym Q<sub>10</sub> en cytochroom C). De taak van deze complexen is de electronen uit de voeding verder te leiden en daarbij protonen binnen te laten stromen [19]. Bij dit proces ontstaan vrije radicalen, die de mitochondriën en hun molecuulcomplexen weer kunnen beschadigen.

Zowel vitamine K<sub>1</sub> als co-enzym Q<sub>10</sub> spelen een cruciale rol in de energiestofwisseling [20]. Bij veel bacteriën vervangt vitamine K<sub>1</sub> het ubi-quinon (co-enzym Q<sub>10</sub>) in de ademhalingsketen. Het heeft daar een redoxpotentiaal die met die van co-enzym Q<sub>10</sub> vergelijkbaar is. De redoxpotentiaal geeft aan hoe sterk reducerend bepaalde stoffen werken, dat wil zeggen hoe snel ze hun electronen-overschot kunnen afgeven. Dit is belangrijk om vrije radicalen te neutraliseren en de electroneninflux in de ademhalingsketen te verbeteren. Hierdoor kan vervolgens de energiesynthese verbeterd worden.

Aangezien voortdurende inwerking van vrije radicalen een hoofdoorzaak is voor de verslechtering van de functie van de mitochondriën, kan het geven van vitamine K<sub>1</sub> op grond van zijn antioxidatieve en Q<sub>10</sub>-achtige eigenschappen mogelijk een extra bescherming bieden tegen celveroudering.

Recent onderzoek wijst er op dat de vitamine K- behoefte mogelijk hoger ligt dan vroeger werd aangenomen. Op een workshop in 2002 [3] pleitten experts op het gebied van vitamine K voor een dagelijkse inname van vitamine K via de voeding tussen 200 en 500 mcg per dag. Omdat vitamine K in supplementvorm aanmerkelijk (circa 3-5 keer) beter geabsorbeerd wordt dan via de voeding, kan bij gebruik van een supplement volgens deze experts volstaan worden met 100 mcg per dag. Dat de opvattingen over de dagelijkse behoefte aan vitamine K nogal kunnen uiteenlopen illustreert ook het gerenommeerde studieboek ‘Mutschler - Arzneimittelwirkungen’, waarin te lezen is dat: “de dagelijkse behoefte aan vitamine K<sub>1</sub> ligt bij ongeveer 1 mg (= 1000 mcg)” [15]. >>

## Bijwerkingen en veiligheid van vitamine K

De risico's van vitamine K lijken minimaal en vooral beperkt tot de groep gebruikers die antistollingsmedicatie gebruikt. Meestal gaat het daarbij om coumarinderivaten, zoals fenprocoumon (marcoumar), acenocoumarol (sintrom) en warfarine.

Bij suppletie van meer dan 100 mcg vitamine K per dag kan bij deze groep interactie met antistollingsmedicatie optreden. Hierdoor wordt de effectiviteit van deze medicatie verminderd. In alle andere gevallen kan vitamine K relatief hoog worden gedoseerd.

Volgens opgave van prof. Großklaus (president van het voormalige 'Bundesinstituts für Gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin') ligt de zogenaamde NOAEL-waarde (zie kader) voor vitamine K<sub>1</sub> bij 30 mg [16].

*“Ondanks de grote veiligheid van Vitamine K is de ADH nog net zo hoog als voor patiënten die vitamine K-blokkerende medicamenten innemen om de bloedstolling te remmen”*

Ook vitamine K<sub>2</sub> kan veilig hoog worden gedoseerd. In een door de DGE geciteerd onderzoek werd aan de deelnemers over een periode van 24 weken dagelijks 90 mg vitamine K<sub>2</sub> gegeven [17], het 500-voudige van de eigen DGE-inschatting van de vitamine K-behoefte. Er werden geen bijwerkingen beschreven.

Wanneer over negatieve bijwerkingen van vitamine K wordt geschreven, gaat het meestal om vitamine K<sub>3</sub> en soortgelijke vitamine K-analogen welke niet in de natuur voorkomen of om bepaalde hulp- of conserveringsmiddelen in preparaten die vooral bij toediening per injectie of in hoge doseringen giftig zijn. In de berichtgeving wordt meestal echter geen onderscheid gemaakt tussen vitamine K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub> en andere vitamine K-analogen.

Ondanks de grote veiligheid van vitamine K ligt de dagelijks aanbevolen hoeveelheid nog in dezelfde orde van grootte als aan patiënten wordt toegelaten die vitamine K-blokkerende medicamenten moeten innemen om de bloedstolling te remmen.

## Conclusie

Vitamine K<sub>1</sub> moet in de orthomoleculaire therapie een belangrijkere rol krijgen. Dat kan door de keuze voor vitamine K-rijke levensmiddelen (bijvoorbeeld 300 gram spinazie of broccoli) of door suppletie. Volgens mij is een suppletie van 400-3000 mcg vitamine K per dag ideaal. Helemaal is de kans klein dat op korte termijn hoog gedoseerde vitamine K-supplementen verkrijgbaar komen. Onder fabrikanten is er namelijk grote onzekerheid over de Europese wettelijke maxima voor vitaminen in voedingssupplementen. Deze maxima zullen waarschijnlijk in 2007 worden vastgesteld. Wel is bij de apotheek vitamine K in druppelvorm te koop voor gebruik bij pasgeborenen. <<

*De NOAEL-waarde staat voor No Observed Adverse Effect Level. Dit betekent dat tot deze grenswaarde, ook op de lange termijn, geen bijwerkingen zijn waargenomen.*



Afbeelding 1. Overeenkomst in structuur tussen co-enzym Q<sub>10</sub> en vitamine K.

## Literatuur

1. Kolb E. Verwertung, Stoffwechsel, Bedeutung und Anwendung der K-Vitamine bei Haustieren. Tierärztliche Umschau. 1999;54(5):258-65.
2. Plaza SM, Lamson DW. Vitamin K<sub>2</sub> in bone metabolism and osteoporosis. Altern Med Rev. 2005;10(1):24-35.
3. Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A, Bolton-Smith C, Szulc P, et al. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. Eur J Nutr. 2004;43(6):325-35.
4. Chapter 10: Vitamin K. In: FAO/WHO expert consultation on human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation in Bangkok, Thailand Rome, Italy: Food and Nutrition Division FAO; 2001.
5. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med. 2001;344(10):699-709.
6. Binkley NC, Krueger DC, Engelke JA, Foley AL, Suttie JW. Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under-gamma-carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. Am J Clin Nutr. 2000;72(6):1523-8.
7. Shearer MJ. The roles of vitamins D and K in bone health and osteoporosis prevention. Proc Nutr Soc. 1997;56(3):915-37.
8. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18(9):1400-7.
9. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin-induced artery calcification is accelerated by growth and vitamin D. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(2):317-27.
10. Schurgers LJ, Dissel PE, Spronk HM, Soute BA, Dhore CR, et al. Role of vitamin K and vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. Z Kardiol. 2001;90 Suppl 3:57-63.
11. Henrichs D. Handbuch Nähr- und Vitalstoffe. 1998;
12. Oberbeil K. Fit durch Vitamine. München, Deutschland: Südwest Verlag; 1997.
13. Friedrich W. Handbuch der Vitamine. München, Deutschland: Urban & Schwarzenberg; 1987.
14. Lee PT, Hsu AY, Ha HT, Clarke CF. A C-methyltransferase involved in both ubiquinone and menaquinone biosynthesis: isolation and identification of the Escherichia coli ubiE gene. J Bacteriol. 1997;179(5):1748-54.
15. Mutschler E, Geisslinger G, et al. Kapitel Blutgerinnung. In: Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 8. völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage Stuttgart, Deutschland: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2001. p. 500.
16. Großklaus R. Die Bewertung von Nahrungsergänzungsmitteln aus der Sicht des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes Ernährungsumschau. 2000;47:132-41.
17. Orimo H. Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: A double-blind placebo-controlled study J Bone Miner Metabolism. 1998;16:106-12.
18. Littaru GP. Energy and defence. Rome, Italy: Casa Editrice Scientifica Internazionale; 1994.
19. Weindruch R. Länger Leben bei karger Kost. Spektrum der Wissenschaft;
20. Bayer W, Schmidt K. Vitamine in Prävention und Therapie. Stuttgart, Deutschland: Hippokrates Verlag;