

Vitamin D niemals ohne Vitamin K2 – Imperativ oder Konjunktiv?

Autoren: Uwe Gröber, Klaus Kisters

ZUSAMMENFASSUNG

In der Fachwelt, aber auch auf Seiten der Verbraucher kursiert seit einiger Zeit die Aussage, Vitamin D müsse mit Vitamin K2 kombiniert supplementiert werden. Bisher vorliegende Studien dazu sind allerdings extrem heterogen. Zum einen wurde Vitamin D nicht in einer rationalen Tagesdosierung eingesetzt, zum anderen liegen keine wissenschaftlichen Studien zum Verhältnis von Vitamin D und Vitamin K vor. Die Aussage, Vitamin D würde ohne Vitamin K2 eine Gefäßverkalkung verursachen, entbehrt jeglicher wissenschaftlichen Evidenz.

Studien zur Osteoporosetherapie mit postmenopausalen Frauen zeigten Vorteile einer kombinierten Gabe von Vitamin D und Vitamin K, die Supplementierung kann unter synergistischen Aspekten daher sinnvoll sein. Insgesamt sind weitere größere Interventionsstudien dringend erforderlich.

Schlüsselwörter

Vitamin D, Vitamin K2, Vitamin K

ABSTRACT

The statement, that vitamin D should be supplemented in combination with vitamin K2 has been circulating among experts as well consumers for some time. However, presently available studies concerning this statement are extremely heterogeneous. On the one hand, vitamin D has not been administered in a rational daily dose, and on the other hand, there are hardly any scientific studies on the relationship of vitamin D and vitamin K. There is no scientific evidence for the statement, that vitamin D without vitamin K would cause vascular calcification.

Studies on the osteoporosis therapy with postmenopausal women showed the advantages of a combined administration of vitamin D and vitamin K, therefore a supplementation can be useful regarding synergistic aspects.

On the whole, it must be said that further bigger intervention studies are urgently needed.

Keywords

Vitamin D, vitamin K2, vitamin K



► **Abb. 1** Vitamin K2 ist in relevanten Mengen u. a. im Weißkohl – besonders als Sauerkraut zubereitet – enthalten. © Marek/Adobe Stock

Einleitung

Die dramatische Aussage „Vitamin D niemals ohne Vitamin K2“ bewegt seit einigen Jahren nicht nur die medizinische Fachwelt, sondern auch viele gesundheitsbewusste Verbraucher. In zahlreichen Publikationen zu Vitamin D wurde über die unzähligen positiven Effekte des Sonnenhormons in der Prävention und Therapie berichtet [1][2]

[3][4][5]. Allerdings wurde die anfängliche Euphorie zu Vitamin D ein wenig getrübt als die ersten Stimmen laut wurden, die darlegten, man dürfe Vitamin D nur zusammen mit Vitamin K2 supplementieren [6][7][8][9]. In Bezug auf die Grundlagen zu Vitamin K, die verschiedenen K2-Formen und deren unterschiedliche Bioverfügbarkeit verweisen wir auf unseren Beitrag [10].

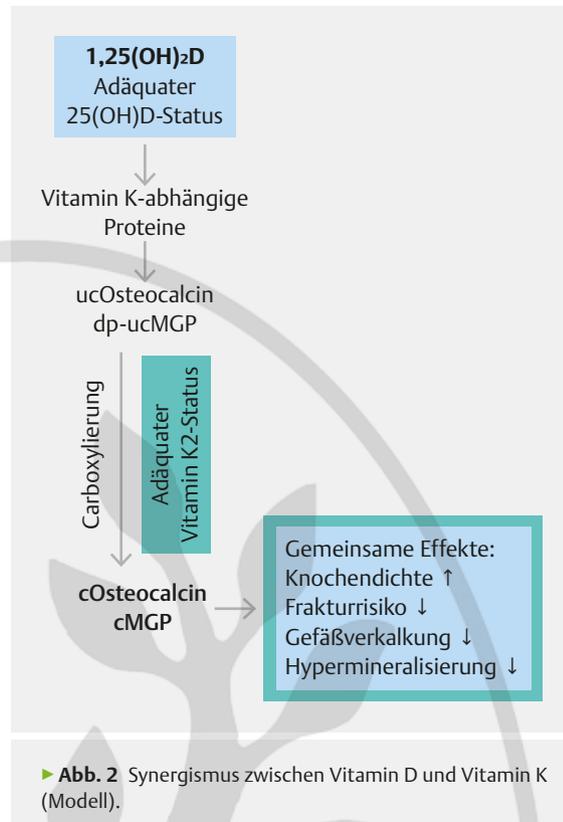
Gemeinsamkeiten zwischen Vitamin D und Vitamin K

Beide fettlöslichen Vitamine spielen bekanntlich eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase und der Knochenmineralisierung. Dementsprechend sind sowohl ein Vitamin-D-Mangel ($25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$) bzw. eine Vitamin-D-Insuffizienz ($25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$) und eine suboptimale Versorgung mit Vitamin K2 mit Störungen im Kalziumhaushalt und Knochenstoffwechsel assoziiert.

Das Zusammenspiel zwischen Vitamin D und Vitamin K2 wird deutlich v. a. in Bezug auf die Synthese des Peptidhormons Osteocalcin, das unentbehrlich ist für die Bildung von Hydroxylapatitkristallen im Knochengewebe [11][12]. Vitamin K ist als Coenzym essenziell für die γ -Carboxylierung spezifischer Glutaminsäure-(Glu)-Reste in verschiedenen Vitamin-K-abhängigen Proteinen (z. B. Osteocalcin, MGP). Die so gebildeten γ -Carboxyglutaminsäure-(Gla)-Verbindungen sind in der Lage, Kalziumionen komplex zu binden, was seinerseits zu einer Konformationsänderung des Proteins führt, die Voraussetzung für seine physiologische Funktion ist. Auf diese Weise entstehen z. B. durch posttranslationale Modifizierung aus Vorstufen die Gerinnungsfaktoren Faktor II (Prothrombin), Faktor VII, IX und X. Carboxyliertes Osteocalcin (cOc) bindet im Knochengewebe Kalzium, das mithilfe der Osteoblasten in das Hydroxylapatit des Knochens eingebaut wird [13][14][15].

In seiner hormonaktiven Form $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ steigert das Sonnenhormon die Synthese des uncarboxylierten Osteocalcins (ucOc) und des dephosphorylierten uncarboxylierten Matrix-Gla-Proteins (dp-ucMGP). Während carboxyliertes Osteocalcin (cOc) den Einbau von Kalzium in die Knochenmatrix fördert und einer Hypermineralisierung des Knochens vorbeugt, wirkt das Vitamin-K-abhängige Matrix-Gla-Protein (cMGP) der Gefäßkalzifizierung sowie altersbedingten Verschleißerscheinungen der Arterien entgegen und schützt die Blutgefäße vor einer Kalziumüberladung [16][17][18][19][28] (► **Abb. 1**).

Vitamin K2 übt seine biochemischen Funktionen allerdings nicht nur durch die Carboxylierung und Aktivierung Vitamin-K-abhängiger Proteine aus, sondern ist auch in der Lage, direkt die Expression von Genen über die Bindung an Steroidhormon- und Xenobiotika-Rezeptoren (SXR) zu beeinflussen [20][21][22]. Darüber hinaus überschneiden sich Vitamin D und Vitamin K2 im Metabolom auch auf der zellulären Ebene. Die γ -Carboxylierung wird von einer zyklischen Transformation geprägt, bei der oxidierte und reduzierte Formen des Vitamin K2 als treibende Faktoren beteiligt sind. Diese zyklische Umwandlung dient im antioxidativen Schutzsystem als Quelle des Elektronentransfers, um gesunde Zellen gegen oxidativen Stress zu schützen [23][24]. Wie in Tierversuchen gezeigt werden konnte, besitzt auch Vitamin D antioxidative Kapazität [25][26]



[27]. In der Summe kann daraus geschlossen werden, dass Vitamin D und Vitamin K2 auf vielen Stoffwechselebenen miteinander interagieren und sich z. T. in ihrer Wirkungsweise synergistisch unterstützen. Dabei fungieren die Vitamin-D-Metaboliten $25(\text{OH})\text{D}$ und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ als eine Art Turmwächter, welche die intestinale Kalziumaufnahme kontrollieren, während Vitamin K2 ähnlich wie ein Verkehrspolizist im Blut den Kalziumstrom in die Knochen und Gefäße reguliert.

Studien zur Kombination

In verschiedenen randomisierten Interventionsstudien wurde die Effektivität der Kombination von Vitamin D mit Vitamin K auf die Knochengesundheit untersucht (► **Tab. 1**).

Erste Hinweise auf einen Synergismus beider Vitamine geben Studien bei denen die Kombination von Vitamin K2 mit Vitamin D die Knochendichte bei postmenopausalen Frauen stärker erhöht als die Gabe von Vitamin K2 allein [29]. Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Kombination von Vitamin D mit Vitamin K sich günstig auswirkt auf die Knochendichte von postmenopausalen Frauen.

Fazit

Die bisher vorliegenden Studien sind extrem heterogen. Kritikpunkte: Vitamin D wurde nicht in einer rationalen Tagesdosis eingesetzt (z. B. 50 IE/kg KG/d) und zum Verhältnis von Vitamin D und Vitamin K liegen bisher keine

► **Tab. 1** Auswahl von Vitamin-D- und Vitamin-K-Kombinationsstudien.

Autor/Jahr	Land	Probanden	Intervention	Zeitraum	Parameter	Ergebnis
Ushiroyama et al. 2002 [29]	Japan	n = 126 postmenopausale Frauen mit Osteopenie und Osteoporose (Alter: ± 53 Jahre)	a) Diät b) 45 mg Vitamin K2 (MK-4)/d c) 1 µg 1α OH-Vitamin D/d d) 1α OH-Vitamin D + Vitamin K2	2 Jahre	Veränderung der Knochendichte (BMD) in %	Vitamin-D- und -K2-Kombination steigert Δ BMD% nach 2 Jahren ($4,92 \pm 7,89\%$) stärker als Vitamin K2 ($0,135 \pm 5,44\%$) allein
Braam et al. 2003 [30]	Niederlande	n = 155 postmenopausale Frauen (Alter: 50–60 Jahre)	a) Placebo b) Mineralien + Vitamin D ($8 \mu\text{g}/\text{d}$) c) Mineralien + Vitamin D + Vitamin K1 ($1 \text{ mg}/\text{d}$)	3 Jahre	Knochenverlust	Mineralien + Vitamin D + Vitamin K reduzierte Knochenverlust am Schenkelhals
Sato et al. 2005 [31] [32]	Japan	n = 200 ältere Frauen mit Alzheimer (Alter: ± 78 Jahre)	a) Placebo b) 45 mg MK-4 + 1000 IE Vitamin D2 + 600 mg Ca	2 Jahre	Knochendichte (BMD) und Frakturrate	Knochendichte BMD stieg in der Vitamin-D- + -K-Gruppe
Cheung et al. 2008 [33]	Kanada	n = 440 postmenopausale Frauen mit Osteopenie (Alter: ± 59 Jahre)	a) 1500 mg Kalzium + 800 IE Vitamin D b) 5 mg Vitamin K1 + Kalzium + Vitamin D	2–4 Jahre	Knochendichte (BMD)	kein Effekt auf BMD
Binkley et al. 2009 [34]	USA	n = 381 postmenopausale Frauen (Alter: ± 62 Jahre)	a) 315 mg Kalzium + 200 IE Vitamin D3 b) 1 mg Vitamin K1 + Kalzium + Vitamin D3 c) MK-4 ($45 \text{ mg}/\text{d}$) + Kalzium + Vitamin D3	1 Jahr	Knochendichte (BMD)	kein Effekt auf BMD
Je et al. 2011 [35]	Südkorea	n = 78 postmenopausale Frauen (Alter: ± 68 Jahre)	a) 400 IE Vitamin D + 630 mg Kalzium b) Vitamin D + Kalzium + 45 mg Vitamin K2	6 Monate	Knochendichte (BMD)	signifikanter Anstieg der BMD in der Vitamin-D- + -K-Gruppe
O'Connor et al. 2014 [36]	Irland	n = 46 Patienten mit M. Crohn (Alter: ± 45 Jahre)	a) Placebo b) 1 mg Vitamin K1 + 400 IE Vitamin D + 500 mg Kalzium	1 Jahr	Knochendichte (BMD)	leichter Anstieg der BMD in der Vitamin-D- + -K-Gruppe
Mazzanti et al. 2015 [37]	Italien	n = 60 postmenopausale Frauen (Alter: ± 55 Jahre)	a) Olivenöl b) Olivenöl angereichert mit Vitamin D3, K1, und B6	1 Jahr	Knochendichte (BMD)	vitaminisiertes Öl mit Vitamin D, K, und B6 steigert T-score der BMD

Anmerkung:
Studie wurde zurückgezogen aufgrund manipulierter klinischer Daten!

wissenschaftlichen Studien vor. Zudem wurde in einigen Studien Vitamin K1 eingesetzt, anstelle des besser bioverfügbaren Vitamin K2 (z. B. MK-7). In den kommenden Jahren sind weitere größere Interventionsstudien dringend erforderlich mit einer definierten Dosierung und einem rationalen Verhältnis an Vitamin D und Vitamin K2. Auch Dosisfindungsstudien (z. B. Schwellenwert) zu Vitamin K2 fehlen bisher.

Aufgrund der häufigen Unterversorgung mit Vitamin K2 als MK-7 kann unter präventiven Aspekten die Supplementierung von $0,5\text{--}1 \mu\text{g}$ MK pro kg Körpergewicht pro Tag empfohlen werden. Vitamin D kann – muss aber nicht –

unter synergistischen Aspekten mit Vitamin K2 kombiniert werden, insbesondere in der Osteoporosetherapie (z. B. $2\text{--}5 \mu\text{g}$ MK-7 pro kg KG/d).

Die Behauptung, Vitamin D würde ohne Vitamin K2 eine Gefäßverkalkung verursachen, entbehrt bisher der wissenschaftlichen Evidenz, insbesondere wenn ein gesunder 25(OH) D-Status von $40\text{--}60 \text{ ng}/\text{ml}$ eingehalten wird.

Auch die Datenlage zu MK-7 unter dem Aspekt der Gefäßverkalkung ist noch nicht abschließend geklärt. Die Ergebnisse größerer Studien (z. B. Universität Maastricht) werden dazu mit Spannung erwartet [10][21].

Interessenkonflikt

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

Autoren



Uwe Gröber

Uwe Gröber ist Apotheker und Leiter der Akademie für Mikronährstoffmedizin in Essen. 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).



Klaus Kisters

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.

Korrespondenzadressen

Uwe Gröber

Akademie für Mikronährstoffmedizin
Zweigertstr. 55
45103 Essen
E-Mail: uwegroeber@gmx.net

Prof. Dr. med. Klaus Kisters

Medizinische Klinik I, St. Anna Hospital, Herne
Hospitalstr. 19, 44649 Herne

Literatur

- [1] Gröber U, Holick MF. Vitamin D: Die Heilkraft des Sonnenvitamins. 3. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2015
- [2] Gröber U. Gesund mit Vitamin D: Wie das Sonnenhormon hilft und schätzt. München: Südwest; 2017
- [3] Gröber U, Reichrath J, Holick MF. Live longer with vitamin D? *Nutrients* 2015; 7 (3):1871–1880
- [4] Spitz J. Superhormon Vitamin D: So aktivieren Sie Ihren Schutzschild gegen chronische Erkrankungen. München: Gräfe und Unzer; 2012
- [5] van Helden R. Gesund in sieben Tagen: Erfolge mit der Vitamin-D-Therapie. Dresden: Hygeia; 2015
- [6] Masterjohn C. Vitamin D toxicity redefined: vitamin K and the molecular mechanism. *Med Hypotheses* 2007; 68 (5): 1026–1034
- [7] McCann JC, Ames BN. Vitamin K, an example of triage theory: is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? *Am J Clin Nutr* 2009; 90 (4): 889–907
- [8] McCabe KM, Zelt JG, Kaufmann M et al. Calcitriol accelerates vascular calcification irrespective of vitamin K status in a rat model of CKD with hyperphosphatemia and secondary hyperparathyroidism. *J Pharmacol Exp Ther* 2018. pii: jpet.117.247270. doi: 10.1124/jpet.117.247270
- [9] Sawicka-Powierza J, Konstantynowicz J, Jablonska E et al. The Association Between Long-Term Acenocoumarol Treatment and Vitamin D Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9:226. doi: 10.3389/fendo.2018.00226
- [10] Gröber U, Kisters K. Vitamin K – in der Prävention und Therapie. *EHK* 2016; 65: 184–191
- [11] Ferland G. The vitamin K-dependent proteins: an update. *Nutr Rev* 1998; 56 (8): 223–230
- [12] Booth SL, Broe KE, Peterson JW et al. Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. *Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (10): 4904–4909
- [13] Nelsestuen GL, Suttie JW. Mode of action of vitamin K. Calcium binding properties of bovine prothrombin. *Biochemistry* 1972; 11 (26): 4961–4964
- [14] Stenflo J, Suttie JW. Vitamin K-dependent formation of gamma-carboxyglutamic acid. *Annu Rev Biochem* 1977; 46: 157–172
- [15] Esmon CT, Suttie JW. Vitamin K-dependent carboxylase: Solubilization and properties. *J Biol Chem* 1976; 251 (20): 6238–6243
- [16] Karl PI, Carnes DL, Friedman PA. Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol administration on the rat renal vitamin K-dependent carboxylating system. *FEBS Lett* 1985; 192 (2): 243–246
- [17] Miyake N, Hoshi K, Sano Y et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 promotes vitamin K2 metabolism in human osteoblasts. *Osteoporos Int* 2001; 12 (8): 680–687
- [18] Koshihara Y, Hoshi K, Ishibashi H et al. Vitamin K2 promotes 1alpha,25(OH)2 vitamin D3-induced mineralization in human periosteal osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 1996; 59 (6): 466–473
- [19] Fraser JD, Price PA. Induction of matrix Gla protein synthesis during prolonged 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment of osteosarcoma cells. *Calcif Tissue Int* 1990; 46 (4): 270–279
- [20] Zhou C, Verma S, Blumberg B. The steroid and xenobiotic receptor (SXR), beyond xenobiotic metabolism. *Nucl Recept Signal* 2009; 7:e001. doi: 10.1621/nrs.07001
- [21] Azuma K, Ouchi Y, Inoue S. Vitamin K: novel molecular mechanisms of action and its roles in osteoporosis. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14 (1): 1–7
- [22] Azuma K, Casey SC, Ito M et al. Pregnane X receptor knockout mice display osteopenia with reduced bone formation and enhanced bone resorption. *J Endocrinol* 2010; 207 (3): 257–263

- [23] Li J, Wang H, Rosenberg PA. Vitamin K prevents oxidative cell death by inhibiting activation of 12-lipoxygenase in developing oligodendrocytes. *J Neurosci Res* 2009; 87 (9): 1997–2005
- [24] Razavi M, Jamilian M, Karamali M et al. The effects of vitamin D-K-calcium co-supplementation on endocrine, inflammation, and oxidative stress biomarkers in vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Horm Metab Res* 2016; 48 (7): 446–451
- [25] Chen KB, Lin AM, Chiu TH. Systemic vitamin D3 attenuated oxidative injuries in the locus coeruleus of rat brain. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 993: 313–324
- [26] Yamaguchi M, Weitzmann MN. Vitamin K2 stimulates osteoblastogenesis and suppresses osteoclastogenesis by suppressing NF- κ B activation. *Int J Mol Med* 2011; 27 (1): 3–14
- [27] Yuan Y, Das SK, Li M. Vitamin D ameliorates impaired wound healing in streptozotocin-induced diabetic mice by suppressing NF- κ B-mediated inflammatory genes. *Biosci Rep* 2018; 38 (2). pii: BSR20171294
- [28] Kerner SA, Scott RA, Pike JW. Sequence elements in the human osteocalcin gene confer basal activation and inducible response to hormonal vitamin D3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86 (12): 4455–4459
- [29] Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41 (3): 211–221
- [30] Braam LA, Knapen MH, Geusens P et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif Tissue Int* 2003; 73 (1): 21–26
- [31] Sato Y, Kanoko T, Satoh K et al. RETRACTED: Menatetrenone and vitamin D2 with calcium supplements prevent nonvertebral fracture in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone* 2005; 36 (1): 61–68
- [32] Sato Y, Kanoko T, Satoh K et al. RETRACTED: Menatetrenone and vitamin D2 with calcium supplements prevent nonvertebral fracture in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone* 2018; 106: 213. doi: 10.1016/j.bone.2017.10.007
- [33] Cheung AM, Tile L, Lee Y et al. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2008; 5 (10): e196. doi: 10.1371/journal.pmed.0050196
- [34] Binkley N, Harke J, Krueger D et al. Vitamin K treatment reduces undercarboxylated osteocalcin but does not alter bone turnover, density, or geometry in healthy postmenopausal North American women. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (6): 983–991. doi: 10.1359/jbmr.081254
- [35] Je SH, Joo NS, Choi BH et al. Vitamin K supplement along with vitamin D and calcium reduced serum concentration of undercarboxylated osteocalcin while increasing bone mineral density in Korean postmenopausal women over sixty-years-old. *J Korean Med Sci* 2011; 26 (8): 1093–1098
- [36] O'Connor EM, Grealy G, McCarthy J et al. Effect of phylloquinone (vitamin K1) supplementation for 12 months on the indices of vitamin K status and bone health in adult patients with Crohn's disease. *Br J Nutr* 2014; 112 (7): 1163–1174
- [37] Mazzanti L, Battino M, Nanetti L et al. Effect of 1-year dietary supplementation with vitaminized olive oil on markers of bone turnover and oxidative stress in healthy post-menopausal women. *Endocrine* 2015; 50 (2): 326–334
- [38] Vignini A, Nanetti L, Raffaelli F et al. Effect of 1-y oral supplementation with vitaminized olive oil on platelets from healthy postmenopausal women. *Nutrition* 2017; 42: 92–98
- [39] Theuwissen E, Magdeleyns EJ, Braam LA. Vitamin K-status in healthy volunteers. *Food Funct* 2014; 5 (2): 229–234

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0652-8337>
 EHK 2018; 67: 226–230
 © MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG
 ISSN 0014-0082