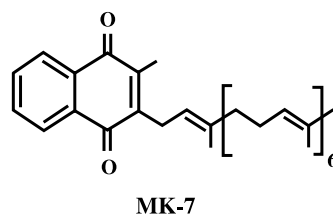
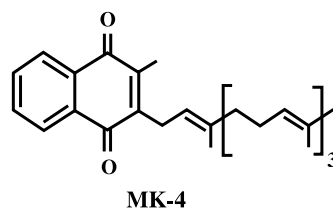
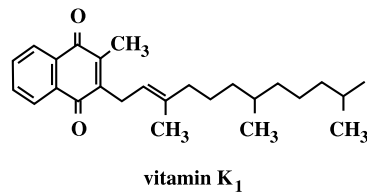




## Vitamin K vielseitiger als bisher gedacht

Das fettlösliche Vitamin K kennen wir vor allem als essentiellen Nährstoff für die Blutgerinnung, denn die Synthese verschiedener Blutgerinnungsfaktoren ist Vitamin-K-abhängig und ein Vitamin-K-Mangel kann zu Blutungen führen. Der Buchstabe „K“ steht für „Koagulation“, womit in der deutschen Fachterminologie die Blutgerinnung bezeichnet wird. Dies ist aber nicht die einzige Funktion von Vitamin K, wobei dieser Begriff die Vitamine K1 (Phyllochinon) und K2 (Menachinon/MK) einschliesst.



Wissenschaftler haben entdeckt, dass der Körper weitere Vitamin-K-abhängige Eiweiße enthält, darunter Osteokalzin, den Regulator der Knochenmineralisierung,

und Matrix-Gla-Protein (MGP), einen Hemmstoff für die Kalkablagerung in Weichteilen wie Knorpeln und Blutgefäßen. Es gibt immer mehr Beweise dafür, dass ein subklinischer Vitamin-K-Mangel einen ernsthaften Risikofaktor für Knochenentkalkung, Gelenkverschleiss und Arterienverkalkung darstellt und dass eine Verbesserung des Vitamin-K-Status (insbesondere von Vitamin K2) dazu beiträgt, diesen degenerativen Prozessen entgegenzuwirken.<sup>(1-3)</sup>

### Vitamin K in der Nahrung

Die Vitamin-K-Gruppe umfasst mehrere Verbindungen mit dem gemeinsamen Strukturelement 2-Methyl-1,4-Naphthoquinon. Vitamin K1 (Phyllochinon) ist pflanzlicher Herkunft und kommt vor allem in grünen (Blatt-) Gemüsearten, Algen und Pflanzenölen vor. Als Vitamin K2 werden mehrere Menachinone bezeichnet, darunter MK-4 und MK-7, die sich durch die Länge ihrer Seitenkette unterscheiden. Vitamin K2 stammt aus Bakterien und ist in kleinen Mengen in Fleisch und Eiern (MK-4) und (fermentierten) Milchprodukten wie Käse und Joghurt (MK-8 und MK-9) enthalten. In begrenztem Masse wird es auch von Bakterien im Dickdarm gebildet. Die bei weitem ergiebigste, für die Ernährung genutzte Vitamin-K2-Quelle (MK-7) ist Natto, ein fermentiertes Sojabohnenprodukt aus Japan. Das in den westlichen Nahrungsmitteln enthaltene Vitamin K besteht zu 90% aus dem schlecht resorbierbaren Phyllochinon (hauptsächlich aus grünen Gemüsearten) und zu 10% aus Menachinon, das hervorragend aufgenommen werden

kann. Asiaten nehmen von jeher mehr Menachinon zu sich, vor allem durch den Verzehr von Natto.

## Vitamin-K-Bedarf

Die Speichermöglichkeit für Vitamin K im Körper ist beschränkt und die Stoffwechselrate ist gross, vergleicht man es mit anderen fettlöslichen Vitaminen. Trotz der Rückbildung von Vitamin K ist eine ausreichende tägliche Aufnahme des Vitamins zu empfehlen. In den Niederlanden wurde die empfohlene Tagesdosis „ADH“ (in Deutschland bezeichnet als RDA – Recommended Daily Allowance) für Vitamin K auf 80 Mikrogramm pro Tag festgelegt. Der geschätzte Vitaminbedarf (1 bis 1,5 µg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag) bezieht sich auf eine normale Blutgerinnung. Ob diese Menge auch für die sonstigen Funktionen von Vitamin K ausreichend ist, wird in den letzten Jahren stark bezweifelt.<sup>(1-3)</sup>

Nach britischen und amerikanischen Untersuchungen nehmen junge Erwachsene pro Tag durchschnittlich 60-70 Mikro-gramm Vitamin K mit der Nahrung auf, ältere 80-120 Mikrogramm pro Tag. In den Niederlanden liegt die durchschnittliche Vitamin-K-Zufuhr bei etwa 250 µg/Tag, Niederländer essen mehr grünes Gemüse als Briten und Amerikaner.<sup>(25)</sup> Von Person zu Person gibt es grosse Unterschiede bei der Vitamin-K-Zufuhr: Etwa die Hälfte der betrachteten Versuchspersonen hatte eine Vitamin-K-Zufuhr unter dem veranschlagten Vitamin-K-Bedarf.

## Carboxylierungsreaktion

Vitamin K (K1 und K2) ist für die Bildung und Aktivität der so genannten Gla-Eiweisse (das sind Eiweisse mit einer  $\gamma$ -Carboxyglutaminsäuregruppe) essentiell. Vitamin K fungiert nämlich als essentieller Co-Faktor\* des Enzyms GGCX ( $\gamma$ -Glutamylcarboxylase), das für die Anbindung einer Carboxylgruppe\* (-COOH) an eiweissgebundenes Glutamat\* sorgt, wodurch  $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure entsteht (diese Anbindung einer Carboxylgruppe an eine andere Verbindung wird Carboxylierung genannt). Das verbrauchte Vitamin K wird danach durch das Enzym VKOR (Vitamin K Epoxide Reductase) wieder aufbereitet. Vitamin-K-Antagonisten (blutverdünnende Cumarinderivate wie

z.B. Warfarin) hemmen VKOR, wodurch sich der körpereigene Vorrat an Vitamin K schneller erschöpft und die Carboxylierung der Gerinnungseiweisse in der Leber (und anderer Vitamin-K-abhängiger Eiweisse im Körper) abnimmt.

Die Absenkung des Vitamin-K-Status führt zur „Untercarboxylierung“ (und damit zur verminderten Aktivität) der Gla-Eiweisse, wobei der Prozentanteil carboxylierter (aktiver) Gla-Eiweisse ab- und der Prozentanteil nicht-carboxylierter (inaktiver) Gla-Eiweisse zunimmt. Die Carboxylierung Vitamin-K-abhängiger Eiweisse versetzt diese Eiweisse in die Lage, Calciumionen zu binden, was für ihre biologische Aktivität essentiell ist.

## Gla-Eiweisse

Es gibt eine Reihe Vitamin-K-abhängiger Gla-Eiweisse. Dazu gehören:

- Prothrombin, die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X und Protein C, S und Z; diese sind für die Blutgerinnung von Bedeutung und werden in der Leber gebildet.
- Osteokalzin, ein Eiweiss, das nur von Osteoblasten\* und Odontoblasten\* in Knochengewebe und Gebiss gebildet wird und die Bildung und Mineralisierung von Knochen- und Zahngewebe reguliert.
- MGP (Matrix-Gla-Protein), ein Eiweiss, das in den meisten Weichteilgeweben gebildet wird, so im Knorpel (Synthese durch Knorpelzellen), in Blutgefässen (Synthese durch glatte Muskelzellen\* und Endothelzellen\*), in den Nieren, der Lunge und der Milz. MGP hemmt die Verkalkung der Weichteilgewebe, indem es Calcium bindet.
- Gas6 (growth arrest-specific gene 6 protein) ist ein Vitamin-K-abhängiges Eiweiss, das von Leukozyten (Abwehrzellen) und Deckgewebezellen (Endothel- und Epithelzellen\*) als Reaktion auf Schädigungen gebildet wird. Gas6 reguliert Zellprozesse wie die Zellteilung, Zelldifferenzierung\* und Zellmigration\* und schützt Zellen vor der Apoptose

\* Siehe die Begriffserläuterung am Ende.

(dem programmierten Zelltod). Gas6 ist vermutlich u.a. an Reparaturprozessen in Blutgefäßen, Augen (Linse, Retina), Nervenzellen, Thrombozyten, Nieren und Leber beteiligt.<sup>(1,4)</sup>

### Qualitative Unterschiede zwischen Phyllochinon und Menachinon

Hinsichtlich der Gamma-Carboxylierung Vitamin-K-abhängiger Eiweiße sind Phyllochinon und Menachinon gleichwertig. Menachinon hat darüber hinaus aber besondere Eigenschaften. Menachinon hemmt die Kalkablagerung in den Arterien viel wirksamer als Phyllochinon, ist vorteilhaft für den Cholesterinspiegel, besitzt eine Antitumor-Aktivität in verschiedenen Krebszelllinien und beeinflusst den Steroidhormon-Stoffwechsel\*: Wirksamkeiten, die mit Phyllochinon nicht nachgewiesen wurden.<sup>(1,2,5,6)</sup> Dabei ist Menachinon ein um den Faktor 15 stärkeres Antioxidans als Phyllochinon.<sup>(1)</sup> In-vitro-Experimente legen zudem nahe, dass nur Menachinon eine entzündungshemmende Aktivität besitzt und die Synthese von Prostaglandin E2\* hemmt.<sup>(1-3)</sup>

Untersuchungen haben gezeigt, dass Menachinon für die Gesundheit von Knochen, Knorpeln und Blutgefäßen wichtiger ist als Phyllochinon – auch weil sich Menachinon nach der Aufnahme besser in den Körpergeweben verteilt, während sich Phyllochinon vornehmlich in der Leber akkumuliert und schnell ausgeschieden wird.<sup>(1,7)</sup>

### Subklinischer Vitamin-K-Mangel weit verbreitet

Risikogruppen für eine klinische Vitamin-K-Defizienz, bei der lebensbedrohliche Blutungen auftreten können, sind (neugeborene) Babys, Personen, die über lange Zeit (Breitband-) Antibiotika, Blutverdünnungsmittel (Vitamin-K-Antagonisten) oder hohe Dosen Salicylate einnehmen, Personen mit chronischen Magen-Darm-Erkrankungen (schlechte Vitamin-K-Aufnahme) und Personen, die parenteral ernährt\* werden.

Bei den meisten Menschen ist die Blutgerinnung glücklicherweise normal. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass ein subklinischer (chronischer) Vitamin-K-Mangel auch bei gesunden Kindern und Erwachsenen weit verbreitet ist.<sup>(1-3,8)</sup> Die Leber, die Vitamin K am wirksamsten aus dem Blut aufnimmt, wird ausreichend

versorgt, um damit Gerinnungsfaktoren zu bilden (erste Priorität), für andere Gewebe, darunter Knochen und Blutgefäße, bleibt jedoch zu wenig Vitamin K übrig. Die Thromboplastin-Zeit\* ist normal und die Gerinnungsfaktoren sind nahezu vollständig carboxyliert. Der Anteil nicht-carboxylierten Osteokalzins und MGPs im Blut kann dagegen erheblich sein, vor allem bei älteren Menschen, was indiziert, dass der Vitamin-K-Gehalt in Knochengewebe, Knorpeln und Blutgefäßen suboptimal ist. Die Bestimmung des Blutspiegels von carboxyliertem und nicht-carboxyliertem Osteokalzin ist ein empfindlicherer Indikator für den Vitamin-K-Status als die Gerinnungsfaktoren.

Es gibt immer mehr Beweise dafür, dass eine höhere Vitamin-K-Einnahme – insbesondere von Menachinon – bei gesunden Erwachsenen zur Prävention von Osteoporose, Osteoarthritis und Herz- und Gefäßkrankheiten beiträgt. Allerdings bleibt die Frage, ob der Mensch das benötigte Vitamin K einfach aus seiner Nahrung gewinnen kann. Die Alternative ist ein Vitamin-K-Nahrungsergänzungsmittel. Bei Anwendung eines hochdosierten Vitamin-K-Ergänzungspräparats sinkt der Anteil an nicht-carboxyliertem Osteokalzin und MGP meist auf unter 5%.<sup>(3)</sup>

### Vitamin K hält die Knochen stark

Ein subklinischer Vitamin K-Mangel bedingt wahrscheinlich einen schnelleren (altersbezogenen) Knochenschwund – auch bei Männern – und eine erhöhte Gefahr osteoporotischer Frakturen.<sup>(1-3,9,10)</sup> Bei Personen, die aufgrund von Osteoporose einen Knochenbruch erleiden, kann der Vitamin-K-Spiegel mehr als 70% unter dem normalen Blutspiegel liegen. Am Menschen durchgeführte Beobachtungsstudien\* zeigen, dass eine höhere Vitamin-K-Einnahme mit der Nahrung (und ein niedrigerer Anteil nicht-carboxyliertes Osteokalzin) die Knochenmineraldichte begünstigt und die Gefahr eines beschleunigten Knochenschwunds und von Osteoporose und Knochenbrüchen senkt, vor allem bei Frauen in der Postmenopause.<sup>2,3,12-14)</sup>

### Zusammenhang zwischen Natto-Verzehr und Knochenqualität

Postmenopausale japanische Frauen, die viel Natto essen, haben einen viel höheren MK-7-Serumspiegel und erleiden signifikant

\* Siehe die Begriffserläuterung am Ende.

seltener eine Hüftfraktur als postmenopausale Frauen, die wenig oder kein Natto essen.<sup>(2,14)</sup> Im Vergleich zu Altersgenossinnen, die dieses Nahrungsmittel nicht verzehren, haben postmenopausale Frauen mit hohem Natto-Konsum eine höhere Knochenmineraldichte.<sup>(1,15)</sup> Dass Hüftfrakturen in Japan signifikant seltener auftreten als in westlichen Ländern, ist wahrscheinlich auch dem Verzehr von Natto zu verdanken.<sup>(16)</sup> Natto enthält ca. 10 Mikrogramm Menachinon-7 pro Gramm und hat grossen Einfluss auf den Vitamin-K-Status. Die Einnahme von Menachinon-7 führt im Vergleich zur gleichen Menge Phyllochinon zu einer stärkeren Zunahme an carboxyliertem Osteokalzin. In Tierstudien wurde nachgewiesen, dass Menachinon durch Hemmung der Knochenauflösung und Stimulierung der Knochenmineralisierung viel stärker vor der altersbedingten Abnahme der Knochenmasse schützt als Phyllochinon.<sup>(14)</sup> Die Nahrungsergänzung mit MK-7 brachte den Prozess des Knochenabbaus in einem Tiermodell für die postmenopausale Osteoporose vollständig zum Stillstand.<sup>(1)</sup>

## Intervention mit Vitamin K

Verschiedene Interventionsstudien\* deuten auf eine günstige Wirkung der Nahrungsergänzung mit Vitamin K auf die Knochendichte älterer Menschen hin, insbesondere bei postmenopausalen Frauen.<sup>(1,2,17,18)</sup> In der „Maastricht Osteostudy“ wurden 188 postmenopausale Frauen im Alter von 50 bis 60 Jahren drei Jahre lang mit Ergänzungspräparaten behandelt.<sup>(17)</sup> Die erste Gruppe erhielt ein Placebo, die zweite Gruppe Vitamin D (8 µg pro Tag) und Mineralstoffe (500 mg Calcium, 150 mg Magnesium und 10 mg Zink pro Tag), die dritte Gruppe erhielt Vitamin D3, Mineralstoffe und zum Schluss 1 mg Vitamin K1 pro Tag. Nur in der letzten Gruppe nahm der Knochenverlust im Oberschenkelknochen im Vergleich zu den anderen Gruppen weniger schnell ab (um 35 bis 40%); eine vollständige Verhinderung des Knochenabbaus war durch die Nahrungsergänzung nicht möglich.

In Japan werden viele postmenopausale Frauen mit hohen Dosen (synthetischem) MK-4 behandelt (45 mg pro Tag), nachdem klinische Studien gezeigt hatten, dass MK-4 die weitere Abnahme der Knochenmineraldichte verlangsamt oder sogar stoppt und das Risiko für Knochenbrüche signifikant

senkt.<sup>(1,2,18,19)</sup> Die Menachinon-Dosis ist recht hoch. Wird MK-7 angewendet, reicht eine viel geringere Menachinon-Dosis aus.<sup>(20)</sup>

## Vitamin K für geschmeidige Knorpel

Matrix-Gla-Protein (MGP) ist das erste körpereigene Eiweiss, von dem in-vivo (im Tierversuch) nachgewiesen wurde, dass es die Kalkablagerung in der extrazellulären Matrix von Weichteilgeweben (darunter Knorpeln) verlangsamt. Vitamin K wurde im Hinblick auf Knorpel bisher wenig untersucht. In einer Beobachtungsstudie\* wurde ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Vitamin-K-Status und Osteoarthritis in Hand und Knie festgestellt.<sup>(21)</sup> Klinische Studien zur Wirksamkeit der Vitamin-K-Ergänzung bei Osteoarthritis und in der Osteoarthritis-Prävention fehlen noch.

## Hemmung der Kalkablagerung in der Gefässwand

Das Vitamin-K-abhängige Matrix-Gla-Protein ist für den Erhalt geschmeidiger Arterien essentiell, da es Kalkablagerungen in der Gefässwand (sowohl in der Tunica intima\* als auch in der Tunica media\*) verhindert. Transgene MGP-defiziente Mäuse\* entwickeln aus diesem Grund in kürzester Zeit und in grossem Umfang Verkalkungen in den grossen Schlagadern und sterben frühzeitig durch eine Aortenruptur in der Brust- oder Bauchhöhle.<sup>(2)</sup> Der Vitamin-K-Antagonist Warfarin verursacht bei Ratten Verkalkungen der Schlagadern und Herzklappen, da MGP unzureichend carboxyliert wird und deshalb unwirksam ist.<sup>(1)</sup> Bei den Tieren handelte es sich um die Mönckeberg'sche Mediasklerose, für die Kalkeinlagerungen in die mittlere Arterienwand (Tunica media) kennzeichnend sind. Die Mönckeberg-Sklerose tritt vor allem bei älteren Menschen und Personen mit Diabetes oder Nierenerkrankungen auf. Die Kalkablagerungen (umgeben von nicht-carboxyliertem MGP) beginnen rund um die Elastinfasern und dehnen sich danach aus. Die Verabreichung hoher Dosen Vitamin K an Ratten machte die Kalkeinlagerung in die Tunica media teilweise rückgängig, wodurch die Elastizität der Arterien wieder zunahm.<sup>(22)</sup>

Nicht-carboxyliertes MGP wurde auch bei verkalkten atherosklerotischen Plaques in der Tunica intima (innere Schicht) der Gefässwand gefunden.<sup>(1,3,23,24)</sup> In gesunden Arterien tritt jedoch ausschliesslich carboxyliertes

\* Siehe die Begriffserläuterung am Ende.

---

MGP auf. Eine schwere Verkalkung atherosklerotischer Plaques erhöht das Risiko auf Herzinfarkt und Schlaganfall, während eine Verkalkung der Tunica media vor allem zu einer Versteifung der Arterien führt, die zur Dysfunktion der linken Herzkammer und zu Herzversagen beiträgt.

### Menachinon schützt die Gefässwand

In epidemiologischen Studien wurde eine positive Assoziation zwischen dem Gehalt an nicht-carboxyliertem (inaktivem) MGP oder Vitamin K im Blut und dem Ausmass der Arterien- bzw. Gefässverkalkung gefunden.<sup>(1-3,30)</sup>

Forscher der Rotterdam-Studie, einer prospektiven Kohortenstudie\* mit 4807 Versuchspersonen im Alter von 55 und mehr Jahren, entdeckten, dass eine höhere Einnahme von Menachinon mit der Nahrung (über 32,7 Mikrogramm pro Tag), nicht aber eine höhere Einnahme von Phyllochinon, mit einer signifikant geringeren Verkalkung der Aorta und einem signifikant geringeren Risiko auf eine Koronarerkrankung und Sterblichkeitsrisiko assoziiert ist.<sup>(25)</sup> Dies legt nahe, dass Menachinon einen viel besseren Schutz vor Herz- und Gefässkrankheiten bietet als Phyllochinon. In einem Tiermodell für Arterienverkalkung konnte die Nahrungsergänzung mit Vitamin K2 die Verkalkung der Schlagadern völlig verhindern, wohingegen Vitamin K1 nur wenig Wirkung zeigte.<sup>(3)</sup>

Vitamin K1 scheint eine grössere Schutzwirkung zu haben, wenn es mit anderen Nährstoffen kombiniert wird. In einer drei Jahre dauernden klinischen Studie mit 108 postmenopausalen Frauen führte die Nahrungsergänzung mit Vitamin K1 (1 mg/Tag) in Kombination mit Vitamin D (8 µg/Tag), Calcium, Zink und Magnesium zu einer signifikant geringeren Verkalkung der Halsschlagader.<sup>(23)</sup>

### MK-7 überlegen

Die beste Methode zur Verbesserung des Vitamin-K-Status ist der Verzehr von Natto oder die Einnahme eines Vitamin-K-Ergänzungsmittels mit MK-7.<sup>(1,3,7,20)</sup> Menachinon-7 ist Phyllochinon und MK-4 in vielerlei Hinsicht überlegen:

- Menachinon wird aus der Nahrung viel effizienter aufgenommen als Phyllochinon; die Aufnahme von MK-7 ist 10x besser als die

Aufnahme von Phyllochinon aus pflanzlichen Lebensmitteln.

- Menachinon wird in den Körpergeweben viel besser verteilt als Phyllochinon, das sich nach der Aufnahme hauptsächlich in der Leber akkumuliert.
- Menachinon ist für die Gesundheit von Knochen und Blutgefässen folgenreicher als Phyllochinon.
- Menachinon hat einzigartige gesundheitsfördernde Eigenschaften, die Phyllochinon fehlen.
- MK-7 ist viel länger wirksam als MK-4 und Phyllochinon: Die Halbwertszeit im Serum beträgt für MK-4 nur 1 Stunde, für Phyllochinon 1,5-7,5 Stunden und für MK-7 sogar 56 Stunden. Die Einnahme von MK-7 führt zu einem viel besseren und gleichmässigeren Vitamin-K-Status.
- MK-7 stammt aus natürlicher Quelle (Bakterien). Das in Nahrungsergänzungsmitteln enthaltene Vitamin K1 und MK-4 wird (zumeist) synthetisch hergestellt.
- Aufgrund der langen Halbwertszeit und der guten Verteilung in allen betreffenden Geweben ist MK-7 in viel geringerer Dosis wirksam (rund 50 Mikrogramm pro Tag) als Phyllochinon oder MK-4.

### Nutzen der Nahrungsergänzung mit MK-7

Nach Meinung von Wissenschaftlern ist eine tägliche Vitamin-K-Aufnahme von 200 bis 500 µg über die Nahrung erforderlich, um einen guten Vitamin-K-Status zu erreichen (optimale Carboxylierung von Osteokalzin); dabei ist der Vitamin-K-Bedarf älterer Menschen höher als der (junger) Erwachsener.<sup>(26)</sup> Es ist schwierig, ausreichend Vitamin K aus der Nahrung zu beziehen, vor allem, wenn es sich um das wichtige Menachinon handelt. Das bedeutet, dass grundsätzlich jeder von einer Nahrungsergänzung mit MK-7 profitieren kann, insbesondere Kinder im Wachstum<sup>(8)</sup>, Frauen über 40 Jahre und Personen mit erhöhtem Risiko, an kardiovaskulären Krankheiten und Osteoporose zu erkranken. Ausdauersportler<sup>(27)</sup>, Personen mit einer Nierenerkrankung, Fettaufnahmestörung, Anorexia nervosa<sup>(28)</sup> oder Diabetes mellitus<sup>(29)</sup> und Personen, die bestimmte Arzneimittel einnehmen (Corticosteroide, Breitband-Antibiotika,

Leuprolid, Sulfonamide, Chinin, Chinidin, Salicylate, Antikonvulsiva wie z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin, die gallensäurenbindenden Harze Colestyramin und Colestipol) profitieren ebenfalls von einer Vitamin-K2-Ergänzung. Die Einnahme hoher Dosen Vitamin A oder Vitamin E (> 800 IU pro Tag) erhöht den Vitamin-K-Bedarf.

Vitamin K ist normalerweise unbedenklich und hat bei hohen Dosierungen keine Nebenwirkungen. In Ländern wie Japan, Korea, Thailand und Taiwan hat man schon viele Jahre Erfahrung mit hohen Dosierungen von 45 mg MK-4 pro Tag. Die Gerinnungsneigung zeigt keine abnormale Zunahme (die Gerinnungseiwisse sind normalerweise bereits fast vollständig carboxyliert). MK-7 wirkt in viel geringeren Dosen als MK-4 und Vitamin K1. Personen, die eine bestimmte Klasse orale Antikoagulantien (Vitamin-K-Antagonisten, wie z.B. Warfaran) einnehmen, sollten vor der Einnahme eines Vitamin-K2-Nahrungsergänzungsmittels zuerst mit einem Arzt sprechen.<sup>(1,17)</sup>

## Erläuterung der Begriffe

**Beobachtungsstudie** – Untersuchung, bei der keine Intervention oder experimentelle Behandlung erfolgt (Beispiel: Prospektive Kohortenstudie, siehe dort).

**Carboxylgruppe** – Baugruppe einer organischen Verbindung, bestehend aus einem Kohlenstoffatom, zwei Sauerstoffatomen und einem Wasserstoffatom (-COOH).

**Co-Faktor/Co-Enzym** – kleine Komponente (beispielsweise ein Mineralstoff oder Vitamin), die erforderlich ist, damit ein Enzym seine Funktion erfüllen kann.

**Endothelzellen** – Zellschicht, die die Innenseite von Organen oder Hohlräumen (Höhlen) auskleidet, z.B. in Blutgefäßen.

**Epithelzellen** – Zellschicht, die die Aussenseite von Organen, Darm und Gallenblase umkleidet.

**Glatte Muskelzellen** – Muskelzellen in Blutgefäßen und Organen, die von selbst (unwillkürlich) kontrahieren und nicht bewusst angesteuert werden können wie z.B. Skelettmuskeln (die aus quergestreiften Muskelzellen bestehen).

**Glutamat** – negatives Ion der (sauren) Aminosäure Glutaminsäure.

**Interventionsstudie** – ein Experiment, bei dem die Wirkung einer bestimmten Behandlung an ausgesuchten Versuchspersonen untersucht wird; meistens wird die Wirkung einer (neuen) Behandlung mit einer Standardbehandlung oder einer Placebogruppe verglichen.

**Odontoblasten** – spezialisierte Zellen im Inneren des Zahns, die Zahngewebe (Dentin/Zahnbein) aufbauen.

**Osteoblasten** – spezialisierte Zellen, die Knochengewebe aufbauen.

**Parenterale Ernährung** – Ernährung, die über ein Katheter (dünnes biegsames Röhrchen) in eine grosse Körpervene erfolgt.

**Prospektive Kohortenstudie** – eine Kohorte ist eine Gruppe von Personen, die Gegenstand einer Untersuchung ist; prospektiv bedeutet, dass diese Personen über eine bestimmte Zeit (in die Zukunft) verfolgt werden.

**Prostaglandin E2** – lokal wirksamer hormonartiger Stoff, abgeleitet von der mehrfach ungesättigten Fettsäure Arachidonsäure, der in die Blutgerinnung und das Entzündungsgeschehen eingreift und bei zahlreichen Erkrankungen eine Rolle spielt.

**Steroidhormone** – Hormone, die mit Cholesterin verwandt sind, darunter Sexualhormone und Hormone der Nebennierenrinde.

**Thromboplastin-Zeit** – ein Mass, das angibt, wie lange es dauert, bis im menschlichen Blut Fibrin gebildet wird (Blutgerinnung).

**Transgene MGP-defiziente Mäuse** – genmanipulierte Mäuse, die kein MGP (Matrix-Gla-Protein) bilden können.

**Tunica intima** – innerste Schicht der Blutgefässwand, aufgebaut aus Endothelzellen und von einer elastischen Schicht gestützt.

**Tunica media** – mittlere Schicht der Blutgefässwand, aufgebaut aus glatten Muskelzellen und einem elastischen Gewebe.

**Zelldifferenzierung** – Prozess, bei dem sich Stammzellen spezialisieren; Prozess, bei dem sich Zellen in Form und Funktion immer weiter ausdifferenzieren.

**Zellmigration** – die Bewegung von Zellen in eine bestimmte Richtung.

## Literaturhinweise

1. Kaneki M, Hosoi T, Ouchi Y et al. Pleiotropic actions of vitamin K: protector of bone health and beyond? Nutrition. 2006;22(7-8):845-52.

2. Vermeer C, Shearer MJ, Zittermann A et al. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *Eur J Nutr*. 2004;43<sup>(6)</sup>:325-35.
3. Cranenburg EC, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K: the coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost*. 2007;98<sup>(1)</sup>:120-5.
4. Hasanbasic I, Rajotte I, Blostein M. The role of gamma-carboxylation in the anti-apoptotic function of gas6. *J Thromb Haemost*. 2005;3<sup>(12)</sup>:2790-7.
5. Otsuka M, Kato N, Ichimura T et al. Vitamin K2 binds 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase 4 and modulates estrogen metabolism. *Life Sci* 2005;76:2473-82.
6. Nagasawa Y, Fujii M, Kajimoto Y et al. Vitamin K2 and serum cholesterol in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1998;351:724.
7. Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phyloquinone and menaquinones in food: effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis* 2000;30:298-307.
8. van Summeren M, Braam L, Noirt F et al. Pronounced elevation of undercarboxylated osteocalcin in healthy children. *Pediatr Res*. 2007;61<sup>(3)</sup>:366-70.
9. Booth SL, Broe KE, McLean RR et al. Low vitamin K status is associated with low bone mineral density and quantitative ultrasound in men. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl 1):S200.
10. 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;71:1201-1208.
11. Booth SL, Broe KE, Gagnon DR et al. Vitamin K intakes and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr* 2003;77:512-516.
12. Feskanich D, Weber P, Willett WC et al. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:74-79.
13. 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.
14. Shea MK, Booth SL. Role of vitamin K in the regulation of calcification. *International Congress Series* 2007;1297:165-178.
15. Katsuyama H, Ideguchi S, Fukunaga M et al. Promotion of bone formation by fermented soybean (Natto) intake in premenopausal women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2004;50<sup>(2)</sup>:114-20.
16. 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 hip-fracture risk. *Nutrition*. 2001;17<sup>(4)</sup>:315-21.
17. 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;73:21-26.
18. Knapen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2007;18<sup>(7)</sup>:963-72.
19. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C et al. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:515-21.
20. Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyak K et al. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood*. 2007;109<sup>(8)</sup>:3279-83.
21. T. Neogi, et al., Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1255-1261.
22. Schurgers LJ, Spronk HM, Soute BA et al. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats. *Blood*. 2007;109<sup>(7)</sup>:2823-31.
23. Braam LA, Hoeks AP, Brouns F et al. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study. *Thromb Haemost*. 2004;91<sup>(2)</sup>:373-80.
24. 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.
25. 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<sup>(1)</sup>:3100-5.
26. Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y et al. Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr*. 2006;83<sup>(2)</sup>:380-6.
27. Braam LA, Knapen MH, Geusens P et al. Factors affecting bone loss in female endurance athletes: a two-year follow-up study. *Am J Sports Med*. 2003;31:889-895.
28. Iketani T, Kiriike N, Murray et al. Effect of menatetrenone (vitamin K2) treatment on bone loss in patients with anorexia nervosa. *Psychiatry Res*. 2003;117<sup>(3)</sup>:259-69.
29. Horiuchi T, Kazama H, Araki A et al. Impaired gamma carboxylation of osteocalcin in elderly women with type II diabetes mellitus: relationship between increase in undercarboxylated osteocalcin levels and low bone mineral density. *J Bone Miner Metab*. 2004;22<sup>(3)</sup>:236-40.
30. Jie K-SG, Bots ML, Vermeer C et al. Vitamin K intake and osteocalcin levels in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Atherosclerosis* 1995;116:117-123.



