

Vitamine K2 bij botontkalking en aderverkalking

L.K. de Munck-Khoe

Voorwoord

Vitamine K is in de mens een voorbeeld van de samenwerking tussen de microben in onze darm, en de samenhang van ons lichaam. De darmmicroben halen de vitamine K uit onder meer bladgroen en soja. Wanneer de darmfunctie verstoord is of wanneer we ons met verkeerde voeding voeden, dan kunnen ook onze lichaamsfuncties worden ontregeld. Dit artikel toont dit aan de hand van het voorbeeld van vitamine K. Het legt het verschil uit tussen vitamine K1 en K2, en de relatie die ze hebben in het functioneren van de lever en het kalkgehalte van botten en bloedvaten. Vitamine K is betrokken bij de aanmaak van 6 van de 13 bloedstollingseiwitten. Suppletie van vitamine K2 wordt met name besproken.

Inleiding

Recent onderzoek heeft licht geworpen op vitamine K; het blijkt dat daarin twee varianten bestaan, K1 en K2, die hier worden beschreven.

Kernpunten

- Vitamine K heeft belangrijke extrahepatische functies.
- Vitamine K beschermt tegen botontkalking en aderverkalking.
- Voor de extrahepatische functies is meer vitamine K nodig dan voor de bloedstolling.
- Een aanzienlijk deel van de bevolking zou een subklinisch vitamine K-tekort hebben in de extrahepatische weefsels.
- Vitamine K2 (met name menaquinone-7) is effectiever voor extrahepatische weefsels dan vitamine K1.

- Bij de preventie of behandeling van osteoporose en aderverkalking zou het aan te bevelen zijn om de bepaling van de vitamine K-status in het protocol op te nemen.
- Postmenopausale vrouwen, ouderen (mannen en vrouwen) en patiënten met diabetes of nierziekten zijn de belangrijkste risicogroepen, die baat zouden kunnen hebben bij extra suppletie met vitamine K2.
- Het risico op vasculaire calcificatie door chronisch gebruik van coumarinederivaten verdient meer aandacht.

Nieuwe rol voor vitamine K

In het afgelopen decennium zijn er nieuwe inzichten verkregen over de extrahepatische functies van vitamine K die, in het licht van een steeds verder toenemende vergrijzing van de bevolking, een niet te onderschatten betekenis zouden kunnen hebben.

Uit onderzoek blijkt dat vitamine K belangrijke fysiologische functies vervult voor het behoud van de botmassa en het tegengaan van aderverkalking. Een lage vitamine K-status blijkt een onafhankelijke risicofactor te zijn voor deze ouderdomsziekten. Osteoporose leidt tot een vermindering van de kwaliteit van leven en aderverkalking is in de meeste westerse landen nog steeds een belangrijke ziekte- en doodsoorzaak. Onderzoekresultaten suggereren dat bepaalde risicogroepen gebaat zouden zijn bij extra inname van vitamine K.

Extrahepatische functies van vitamine K

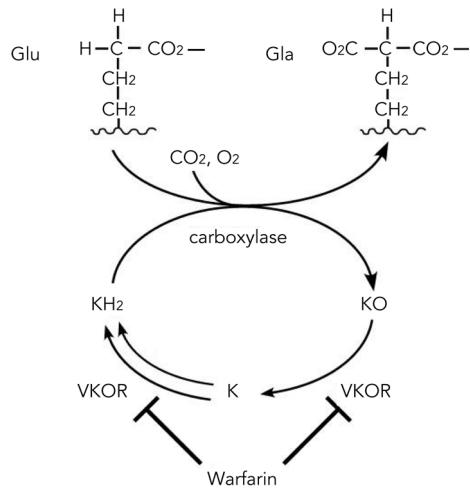
Vitamine K is een essentiële cofactor voor de carboxylering van specifieke proteïnen, waardoor ze in

hun actieve vorm komen (zie bijvoorbeeld Figuur 1). Deze proteïnen komen in het hele lichaam voor en hebben vele functies. Bij een tekort aan vitamine K is er sprake van ‘ondercarboxylering’, waardoor vitamine K-afhankelijke proteïnen minder werkzaam of volledig onwerkzaam worden. Naast de bloedstolling zijn zij betrokken bij het op de juiste wijze verkalken (mineraliseren) van de botten tijdens de botvorming en het verhinderen van het verkalken van zachte weefsels. Verder spelen deze eiwitten een rol bij verschillende celregulerende processen, die te maken hebben met onder andere celgroei, celdifferentiatie en apoptose. De rol van vitamine K bij de preventie van botontkalking bij ouderen (osteoporose) heeft het afgelopen decennium veel wetenschappelijke belangstelling genoten en wordt nu gevolgd door een toegenomen belangstelling aangaande de rol bij atherosclerose. Ruim tien jaar geleden (1995) werd voor het eerst een verband gelegd tussen de vitamine K-status en het risico op atherosclerose.

Vitamine K-status

Uit onderzoek is naar voren gekomen dat voor de uitoefening van de extrahepatische functies, de dagelijkse behoefte aan vitamine K hoger ligt dan nodig is voor de bloedstolling (hepatische functie). Extrahepatische vitamine K-afhankelijke proteïnen zijn gevoeliger voor een vitamine K-tekort dan de bloedstollingsfactoren in de lever. Dat betekent dat bij een normale bloedstolling er toch een onopgemerkt vitamine K-tekort kan zijn voor de andere functies.

De vitamine K-status wordt gemeten aan de mate van carboxylering van het boteiwit osteocalcine. Bij een vitamine K-inname die voldoende is om de bloedstollingsfactoren volledig te carboxyleren, kan 20 tot 30% van het osteocalcine ondergecarboxyleerd zijn. De aanwezigheid van ondergecarboxyleerd osteocalcine duidt er op dat het zeer waarschijnlijk is dat andere vitamine K-afhankelijke proteïnen eveneens minder actief zijn, zoals het matrix-Gla-proteïne (MGP), dat verkalking van zachte



Figuur 1

Enzymatische carboxylering van vitamine K-afhankelijke proteïnen

weefsels tegengaat. Zo wordt er al gesproken van de zogenaamde ‘calcificatie-paradox’, de situatie waarbij botontkalking enerzijds en aderverkalking anderzijds gezamenlijk optreden.

Er komen steeds meer aanwijzingen, o.a. uit analyses van de gegevens uit de Rotterdam Studie (Geleijnse ea, 2004), dat een chronisch, subklinisch vitamine K-tekort in extrahepatische weefsels, algemeen voorkomt onder de bevolking.

Herziening van de dagelijkse behoefte vitamine K

De huidige (Amerikaanse) aanbeveling voor de dagelijkse behoefte aan vitamine K is van oudsher gebaseerd op de werking voor de bloedstolling en is nog niet aangepast aan de nieuwe inzichten verkregen in de afgelopen tien jaar. De Amerikaanse aan-

beveling voor volwassenen is 90 tot 120 microgram per dag. In Nederland is er nog geen officiële aanbeveling voor volwassenen. Schurgers e.a. (2003) suggereren dat 370 microgram vitamine K1 en 45 microgram vitamine K2 per dag voldoende zouden zijn om bloedvaten en botten te beschermen tegen aderverkalking, respectievelijk botontkalking.

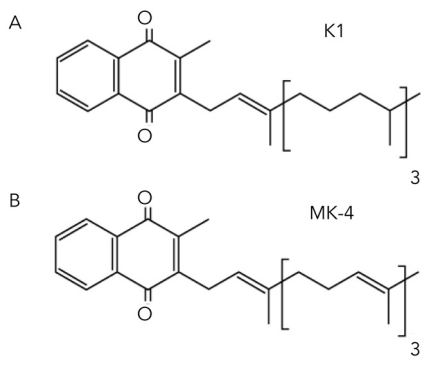
Fysiologische verschillen tussen vitamine K1 en K2

Vitamine K komt voor in twee vormen. Vitamine K1 (fyllochinon) is van plantaardige oorsprong en vitamine K2 (menachinon) is van bacteriële oorsprong. Rijke vitamine K1-bronnen zijn groene bladgroenten, vooral spinazie en koolsoorten en plantaardige oliën. Vitamine K2 bestaat uit een reeks van menachinonen (MK-n), hoofdzakelijk MK-4 (zie Figuur 2) en de hogere menachinonen, MK-7 tot MK-10. Vitamine K2 komt vooral voor in gefermenteerde zuivel- en sojaproducten (met name de hogere menachinonen), en verder in vlees, vis en ei. Rijke bronnen zijn kaas, kwark en in het bijzonder 'natto', een traditioneel Japans sojaproduct.

Uit de Rotterdam Studie komt een beschermend effect naar voren tegen hart- en vaatziekten en het overlijden tengevolge van een hartaanval, bij een hogere consumptie van vitamine K2-rijke voedingsmiddelen. Dit verband werd niet gevonden voor vitamine K1. Eerder was al bekend dat het effect bij osteoporose sterker is van vitamine K2 dan van K1. Verschillende andere studies, uitgevoerd aan de Universiteit van Maastricht, ondersteunen de bevinding dat vitamine K2 effectiever is dan vitamine K1 voor de extrahepatische functies. Studies bij proefdieren en gezonde vrijwilligers naar de opname, de weefseldistributie en de accumulatie in het lichaam, tonen aan dat vitamine K1 vooral verblijft in de lever (bloedstollingsfactoren) en vitamine K2 meer verspreid wordt naar extrahepatische weefsels. Met de hogere menachinonen (MK-7-9) kan een aanzienlijk hogere weefselconcentratie opgebouwd worden door de veel langere halfwaardetijd (enkele dagen versus enkele uren). Bovendien vertonen extrahepatische weefsels een voorkeur voor vitamine K2. MK-7 zou de effectiefste cofactor zijn voor de carboxyleringsreactie.

Figuur 2

Structuur van fyllochinon (vitamine K1) en menachinon (vitamine K2)



Vitamine K2 en osteoporose

Vitamine K speelt een sleutelrol in de bothomeostase en is naast calcium en vitamine D van kritiek belang voor de botdichtheid. Bij een suboptimale vitamine K-status is het risico op een heupfractuur aanzienlijk verhoogd. Bij patiënten met osteoporose worden lagere serumspiegels van vitamine K gevonden en hogere spiegels van ondergecarboxyleerd osteocalcine. Vooral lage bloedspiegels van MK-7 en MK-8 zouden geassocieerd zijn met fracturen als gevolg van botontkalking.

Voor het behoud van de botmassa werkt vitamine K via regulatie van gen-expressie in botcellen en via carboxylering van het vitamine K-afhankelijke boteiwit osteocalcine. Vitamine K (K1 en K2) stimuleert de vorming van osteoblasten (botvormende cellen) en remt de vorming van osteoclasten (botafbrekende cellen).

Osteocalcine wordt aangemaakt door osteoblasten

onder invloed van vitamine D₃ (genexpressie) en accumuleert vervolgens in de botmatrix onder invloed van vitamine K. Vitamine K verhoogt de vitamine D₃-geïnduceerde aanmaak van osteocalcine. Gecarboxyleerd osteocalcine hecht zich sterk aan het calcium in het botmineraal (hydroxyapatiet) en faciliteert en reguleert de mineralisering van de botmatrix. De activiteit van osteocalcine is zeer gevoelig voor een suboptimale voorziening met vitamine K.

Vitamine K2 heeft bovendien een belangrijke functie voor het gezond houden van de extracellulaire botmatrix, waarin de calcificatie plaatsvindt. Het induceert in osteoblasten de synthese (genexpressie) van collageenvezels en de assemblage daarvan. Collageen is als onderdeel van de botmatrix van belang voor het vasthouden van calciumkristallen. Bij veroudering en bij osteoporose is de hoeveelheid en de kwaliteit van de collageenvezels verminderd.

Klinische studies

Uit verschillende klinische studies blijkt dat vitamine K, zowel afzonderlijk als in combinatie met andere middelen, botverlies in heupen, dijbeen en lumbale wervels vermindert en daarmee het risico op fracturen. De afname van de incidentie van heupfracturen met ongeveer 80% is zeer opvallend te noemen. De effecten van vitamine K zijn aangetoond bij postmenopauzale vrouwen met of zonder osteoporose en bij premenopauzale vrouwen, zowel bij gezonde vrouwen als bij (chronische) patiënten met een hoog risico op osteoporose. Hoewel vitamine K1 en vitamine K2 beide effectief zijn gebleken, zou het effect van vitamine K2 sterker zijn. De meerderheid van de klinische studies is uitgevoerd met vitamine K2 en is afkomstig uit Japan. De studies zijn uitgevoerd met vitamine K alleen of in combinatie met calcium, een mineralensupplement, vitamine D₃, of met bisfosfonaten. In vergelijking met het osteoporosegeneesmiddel etidronaat (een bisfosfonaat) was er bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose geen verschil in het optreden van nieuwe fracturen tussen de behandeling met etidronaat

of vitamine K2. Verschillende studies hebben laten zien dat combinatie van vitamine K2 met bisfosfonaten, hormoontherapie of met vitamine D₃ of calcium effectiever is dan deze middelen afzonderlijk.

Vitamine K2 en aderverkalking

Vasculaire calcificatie blijkt een dynamisch en complex proces te zijn, dat in hoge mate gereguleerd verloopt en overeenkomsten vertoont met de botvorming. Recent onderzoek heeft tot het nieuwe inzicht geleid dat bij atherosclerose verkalking al in een vroeg stadium optreedt en invloed heeft op de ernst en progressie ervan. Ongeveer gelijktijdig is ontdekt dat, naast andere factoren, verschillende vitamine K-afhankelijke proteïnen een rol spelen in het proces van atherogenese en verkalking. Recente ontwikkelingen suggereren dat vitamine K ingezet zou kunnen worden om op directe wijze in te grijpen in het calcificatieproces. Hiervoor zijn nog geen geneesmiddelen voorhanden.

Ondergecarboxyleerd matrix-Gla-proteïne: risicofactor voor aderverkalking

Matrix-Gla-proteïne (MGP) is één van de sterkste remmers van kalkafzetting in de vaatwanden en de hartkleppen. MGP wordt voornamelijk gesynthetiseerd in bloedvaten en kraakbeen en verder in andere zachte weefsels zoals hart, longen en nieren. Vitamine D en vitamine A zijn nodig voor de genexpressie van MGP.

Matrix-Gla-proteïne verhindert calcificatie bij zowel atherosclerose als bij Mönckebergse arteriosclerose. Mönckebergse sclerose komt algemeen voor bij diabetes mellitus, nierziekten en veroudering. Bij diabetes is Mönckebergse sclerose een sterke risicofactor voor sterfte door hart- en vaatziekten en voor het optreden van een beroerte. MGP wordt in gezonde slagaders aangemaakt door endotheelcellen en door gladde spiercellen in de tunica media (middenwand). Het matrixproteïne wordt afgezet in de extracellulaire matrix van de vaatwand, vooral in de elastische vezels. Onder pathologische omstandigheden treedt er plaatselijk verkalking op van de

extracellulaire matrix. In gezonde slagaders is het matrix-Gla-proteïne volledig gecarboxyleerd. In slagaders van patiënten met atherosclerose of Mönckebergse arteriosclerose wordt daarentegen voornamelijk ondergecarboxyleerd MGP aangetroffen in verkalkte gebieden. Ondergecarboxyleerd MGP is een sterke risicofactor gebleken voor het ontstaan van vasculaire calcificatie.

Rondom verkalkte gebieden vindt er een upregulatie plaats van de genexpressie van MGP. Het is belangrijk dat er ter plaatse steeds voldoende vitamine K aanwezig is om het toegenomen MGP in de actieve vorm te brengen en te houden.

Patiënten met ernstige calcificaties vertonen een algemeen vitamine K-tekort, gemeten aan de ratio tussen ondergecarboxyleerd en gecarboxyleerd osteocalcine en plasmaconcentraties van vitamine K. MGP werkt door een directe vermindering van de vorming van calciumkristallen en door vermindering van het in gang zetten van het osteogene proces. MGP inactiveert BMP2 (bone morphogenetic protein-2), dat vasculaire gladde spiercellen verandert in een osteogeen fenotype, en beïnvloedt apoptose van gladde spiercellen, waarmee indirect verkalking verhinderd wordt.

Humane studies

In 1995 werd door de onderzoeksgroep van Vermeer van de Universiteit Maastricht voor het eerst (bij postmenopauzale vrouwen) het verband beschreven tussen de vitamine K-inname en het risico op atherosclerose. Sindsdien zijn er veel experimentele studies verricht en het wachten is nog op klinische studies. Er is één klinische studie gepubliceerd (2004).

Braam e.a. (Universiteit Maastricht, 2004) verrichtten bij postmenopauzale vrouwen een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek naar het effect van drie jaar lange supplementie met mineralen in combinatie met vitamine D (MD-groep) of met vitamine D en vitamine K1 (MDK-groep). Hier werd voor de combinatie van vitamine K met vitamine D gekozen, vanuit de wetenschap dat matrix-Gla-pro-

teïne een sterke remmer is van vasculaire calcificatie en afhankelijk is van vitamine K (activering) en vitamine D (genexpressie). Van 108 (van de 181) vrouwen werden de gegevens in de analyse betrokken. Na drie jaar was de elasticiteit van de halsslagader niet achteruit gegaan in de MDK-groep. Dit in tegenstelling tot de placebogroep en de vrouwen die er geen vitamine K bij kregen. De gemeten waarden in de MD-groep verschilden nauwelijks van de placebo-groep. Het verschil tussen de vitamine K-groep (MDK-groep) en de placebogroep was significant.

Uit gegevens van grootschalige epidemiologische studies, de Nurses' Health Study (1984-2000) en de Health Professionals' Follow-up Study (1986-2000), komt een hoge vitamine K-inname (K1) als indicator naar voren voor een lager risico op hart- en vaatziekten. De eerder genoemde Rotterdam Studie (1990-2000) liet een omgekeerd verband zien tussen de consumptie van vitamine K2-rijke voedingsmiddelen en het risico op hart- en vaatziekten en het overlijden tengevolge daarvan.

Gedeeltelijke opheffing van calcificatie bij Mönckebergse sclerose

Schurgers e.a. (Universiteit Maastricht, 2006) vonden in een recent gepubliceerd experiment met ratten, boven verwachting, dat een (zeer) hoge dosis vitamine K1 of K2 experimenteel geïnduceerde vasculaire calcificatie gedeeltelijk kan opheffen. In dit experiment werd een model gebruikt voor Mönckebergse sclerose. Naast de gedeeltelijke verdwijning van de calcificatie (37% vermindering in de aorta en 44% in de linker halsslagader) werd de elasticiteit van de slagaders weer normaal (gelijk aan de controlegroep).

Slotopmerking

Aangetoond is dat een lage vitamine K-status een nieuwe, onafhankelijke risicofactor is voor de ontwikkeling van zowel botontkalking als aderverkalking. Een aanzienlijk deel van de Nederlandse bevolking zou een (mild) tekort hebben aan vitamine

K. Door veroudering kan de vitamine K-status verder verminderen, door een verandering in de opname en de distributie van vitamine K.

Het verdient aanbeveling om bij patiënten met een hoog risico voor osteoporose en bij de behandeling van osteoporose, niet alleen de vitamine D- en calciumstatus te verbeteren, maar zo nodig ook de vitamine K-status, gemeten aan de bloedspiegels van ondergecarboxyleerd osteocalcine. Evenzo zou men bij de preventie of behandeling van hart- en vaatziekten niet alleen de bloeddruk en het lipidenprofiel moeten volgen, maar ook de vitamine K-status. Van gesuppleerd vitamine K2 is de klinische effectiviteit voor het behoud van de botmassa reeds aangetoond. Meer studies zullen nodig zijn om de klinische waarde van toegediend vitamine K2 bij de preventie en behandeling van cardiovasculaire aandoeningen nader te kunnen vaststellen.

Literatuur

De complete literatuurlijst is op te vragen bij Springfield Nutraceuticals BV.

- Braam, LA; Hoeks, AP; Brouns, F; et al. (2004) Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women: a follow-up study, *Thromb Haemost*, 91(2), 373-80
- Geleijnse, JM; Vermeer, C; Grobbee, DE; et al. (2004) Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study, *J Nutr*, 134(11), 3100-5
- Schurgers, LJ; Spronk, HM; Soute, BA; et al. (2006) Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats *Blood*, Epub ahead of print
- Vermeer, C; Hamulyak, K (2004) Vitamin K: lessons from the past, *J Thromb Haemost*, 2(12), 2115-7

■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

> **Samenvatting**

Vitamine K2 bij botontkalking en aderverkalking

Recent onderzoek heeft laten zien dat vitamine K een rol speelt in de calcificatie van bloedvaten en botten. Het artikel vat de resultaten samen. Voor een vergrijzende bevolking is dit nuttige informatie:

door een goed dieet – bladgroen – zijn de gesignaleerde problemen door vitamine K-gebrek te voorkomen.

> **Summary**

Vitamin K2 deficiency in osteoporosis and arterial calcification

Vitamin K is now known play a role in the body processes of calcification. Bone density and arterial calcification have recently been extensively studied. The article summarises the findings. In an ageing

population the importance of sufficient vitamin K intake through the diet – leafy greens – is of importance.

Auteur

L.K. de Munck-Khoe, Springfield Nutraceuticals BV

Bron

Springfield Nutraceuticals is een Nederlands bedrijf dat sinds 1998 voedingssupplementen introduceert met een klinisch aangetoonde werking. Recente publicaties over vitamine K2 in toonaangevende we-

tenschappelijke tijdschriften – zoals *Blood* op het gebied van Hematologie en in *Osteoporosis International* – laten een werking zien op het terrein van atherosclerose en osteoporose.