

Die Vitamine D₃ und K₂ im Calciumstoffwechsel

Mit wichtigen Tipps für die Praxis

Vitamin D₃ hat unter den Vitaminen eine prominente Rolle eingenommen. Viele Menschen lassen deshalb ihren Vitamin-D-Spiegel überprüfen. Bei einem vorliegenden Mangel ist oft unklar, wieviel Vitamin D über welchen Zeitraum supplementiert werden soll. Die wichtige Rolle von Vitamin K₂ ist vielen dagegen gar nicht erst bekannt.

In diesem Artikel lernen Sie die wichtigsten Formen und Aufgaben der Vitamine D und K kennen und erfahren, welche Bedeutung diese im Calciumstoffwechsel haben. Zudem erhalten Sie wertvolle, praxisrelevante Tipps: Wie hoch sollten die Serumwerte idealerweise sein? Mit welchen Dosierungen können Sie einen vorliegenden Mangel beheben?

Die Vitamine D und K – eine kurze Einführung

Formen und Aufgaben von Vitamin D

Die Bildung von aktivem Vitamin D ist ein mehrstufiger Prozess (s. Abb. 1). Durch die verschiedenen Aktivierungsstufen, die zudem alternative Bezeichnungen haben, kommt es häufig zu Verwirrung. Das inaktive Vitamin D₃ (Cholecalciferol, Calcidiol) wird durch die UVB-Strahlung der Sonne in der Haut gebildet. Die Zufuhr über Lebensmittel spielt nur eine Nebenrolle. In der Leber wird Vitamin D₃ in 25-OH-Vitamin D₃ (Calcidiol) umgewandelt. Dieses eignet sich als Serummarker zur Bestimmung des Vitamin-D-Status. In den Zellen der Zielgewebe wird schließlich durch das Enzym 1-alpha-Hydroxylase 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ (Calcitriol) gebildet, das stoffwechselaktive Vitamin-D-Hormon (Gröber *et al.*, 2013).

Calcitriol bindet im Zellkern der Zielgewebe an den Vitamin-D-Rezeptor. Auf diese Weise steuert es als Transkriptionsfaktor die Bildung der unterschiedlichsten Proteine. Aufgrund der Vielfalt an Vitamin-D-Zielzellen ist das Hormon im Menschen an der Regulation von mehr als 2000 Genen beteiligt (Gröber *et al.*, 2013).

Formen und Aufgaben von Vitamin K

Die natürlicherweise vorkommenden Formen von Vitamin K sind Phyllochinon (Vitamin K₁) und die Gruppe der Menachinone (Vitamin K₂). Letztere haben unterschiedlich lange Seitenketten, nach deren Länge die Benennung erfolgt (Anzahl der Isoprenoid-Einheiten) (Menachinon 4 bis 13 bzw. MK-4 bis MK-13) (Booth, 2012).

Vitamin K trägt als Cofaktor des Enzyms γ -Glutamylcarboxylase zur Carboxylierung bestimmter Proteine bei. Durch die Carboxylgruppen können diese Proteine Calcium binden. Bei einem Vitamin-K-Mangel ist diese Calciumbindung folglich beeinträchtigt. Zu den bekanntesten Zielproteinen zählen die Gerinnungsfaktoren, so dass Vitamin K entscheidend zur Blutgerinnung beiträgt. Aber auch die Proteine Osteocalcin und das Matrix-Gla-Protein (MGP) benötigen Vitamin K (Vermeer, 2012), um Calcium in die Knochen einlagern und die Ablagerung in den Arterien verhindern zu können (Schurgers *et al.*, 2010).

Regulation des Calciumstoffwechsels

Insbesondere bei der Regulation des Calciumstoffwechsels im Körper spielen – neben dem Parathormon – das aktive Vitamin D₃ (Calcitriol) und Vitamin K eine wichtige Rolle (s. Abb. 2):

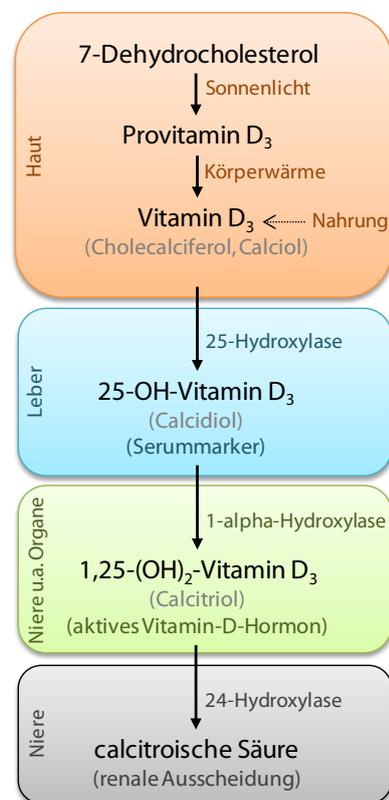


Abb. 1: Übersicht zur Bildung und zum Abbau verschiedener Vitamin-D-Formen

Calcium im Serum

Das Parathormon wird in der Nebenschilddrüse gebildet. Seine Aufgabe ist es, den Calciumspiegel im Serum bei zu niedrigen Werten wieder auf ein normales Niveau anzuheben (2,2-2,65 mmol/l). Bei sinkendem Serum-Calciumspiegel wird deshalb vermehrt Parathormon freigesetzt. Dieses gewährleistet durch drei Mechanismen, dass der Calciumspiegel im Serum wieder ansteigt:

- 1) **Knochen:** Durch Aktivierung der Osteoklasten (Zellen für Knochenabbau) wird aus den Knochen Calciumphosphat freigesetzt (s. Abb. 2, grüner Ablauf).
- 2) **Nieren:** In den Nieren reduziert das Parathormon die Phosphatresorption und steigert die Calciumresorption. Dadurch steigt im Serum der Anteil am physiologisch bedeutsamen freien Calcium (s. Abb. 2, blauer Ablauf).
- 3) **Darm:** Die Aktivität des Enzyms 1-alpha-Hydroxylase wird gesteigert. Dieses Enzym ist für die Bildung von Calcitriol verantwortlich (s. Abb. 1). Durch die erhöhten Calcitriolspiegel wird die Calciumresorption im Dünndarm verbessert (s. Abb. 2, oranger Ablauf).

Steigende Serum-Calciumspiegel hingegen hemmen die Freisetzung des Parathormons. Auch Calcitriol übt diese negative Feedback-Regulation auf das Parathormon aus. Auf diese Weise werden zu hohe Parathormon-Werte im Blut verhindert.

Calcium im Knochen

Für den Einbau von Calcium in die Knochen sind Calcitriol und Vitamin K verantwortlich. Als Transkriptionsfaktor ist Calcitriol für die Abschreibung der Gene für Osteocalcin und das Matrix-Gla-Protein (MGP) verantwortlich. Die entstandenen Proteine werden durch Vitamin K aktiviert. Zudem hemmt Vitamin K die Aktivität der knochenabbauenden Osteoklasten. Auf diese Weise fördern Calcitriol und Vitamin K im Zusammenspiel die Mineralisierung der Knochen und wirken der Einlagerung von Calcium in die Blutgefäße entgegen.

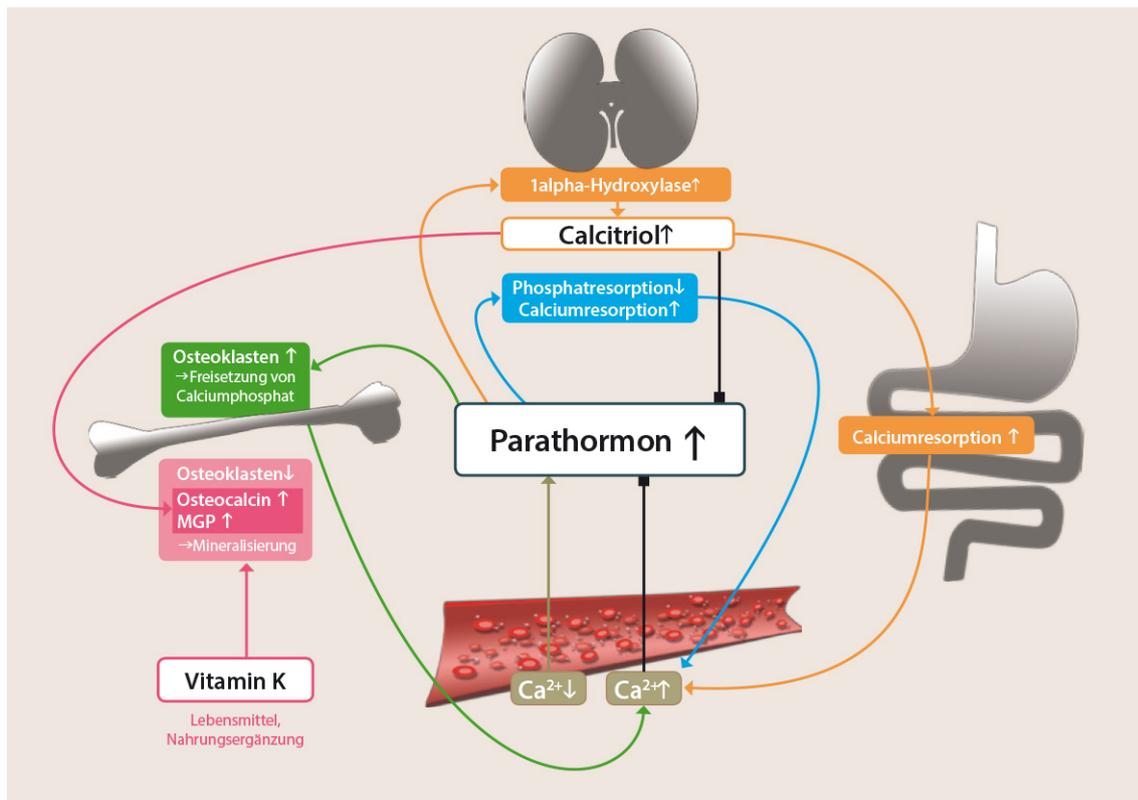


Abb. 2: Regulation des Calciumstoffwechsels durch Parathormon, Calcitriol und Vitamin K

Auswirkungen eines Vitamin-D- und -K-Mangels

Vitamin D

Geringe Vitamin-D-Serumwerte können zahlreiche Mangelerscheinungen hervorrufen. Am bekanntesten sind wohl Mineralisationsstörungen im Knochen (Rachitis bzw. Osteomalazie): Ein Vitamin-D-Mangel hat dauerhaft erniedrigte Serum-Calciumspiegel zur Folge. In diesem Fall reguliert der Körper mit erhöhten Parathormonwerten gegen. Langfristig führt dies zu einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen (sekundärer Hyperparathyreoidismus): Vermehrte Calcium-Freisetzung aus den Knochen (Demineralisierung) sowie Calcium-Ablagerungen in Nieren (Nierensteine) und Arterien („Verkalkung“ der Blutgefäße) sind die Folge.

Ein Vitamin-D-Mangel kann aber z. B. auch zu Muskelschwäche, Muskelschmerzen, einer schlechten Immunfunktion, einer erhöhten Anfälligkeit für Autoimmunerkrankungen sowie zu einer reduzierten Insulinsensitivität beitragen. Zudem nimmt der vorherrschende Vitamin-D-Status Einfluss auf die Entstehung und Weiterentwicklung von Krebserkrankungen (Gröber *et al.*, 2013).

Vitamin K

Bei einem Vitamin-K-Mangel können die Zielproteine nicht mehr ausreichend Calcium binden. Dies hat zur Folge, dass Zähne und Knochen einen reduzierten Calciumgehalt aufweisen und porös werden. Wird Calcium nur noch unzureichend im Knochen gebunden, so lagert es sich in den Arterien ab. Der Mangel an Calcium in den Knochen führt zu Osteoporose, während Calcium-Ablagerungen in den Arterienwänden die Ursache der Koronaren Herzkrankheit und anderer Formen von Herz-Kreislauf-, Nieren- und neurodegenerativen Krankheiten sind.

Serumwerte und Dosierung

Vitamin-D-Serumwerte

Zur Ermittlung des Vitamin-D-Status eignet sich der 25-OH-Vitamin-D-Serumwert (Gröber *et al.*, 2013). Der optimale Wert liegt bei **75-125 nmol/l (30-50 ng/ml)**.

Bei einem vorliegenden Vitamin-D-Mangel kann es in manchen Fällen sinnvoll sein, neben dem 25-OH-Vitamin-D-Spiegel auch den 1,25-(OH)₂-Vitamin-D-Spiegel zu bestimmen. Bei chronischen Entzündungen ist letzterer häufig erhöht. Bakterielle Entzündungsprozesse (wie z. B. bei Borrelien und Chlamydien) können den Vitamin-D-Rezeptor blockieren und auf diese Weise neben erniedrigten 25-OH-Vitamin-D-Spiegeln zu erhöhten 1,25-(OH)₂-Vitamin-D-Spiegeln führen. In diesem Fall sollte mit einer entsprechenden Therapie die Entzündungsursache bekämpft werden. Häufig normalisieren sich anschließend auch die Vitamin-D-Serumwerte (Mangin *et al.*, 2014).

Supplementierung von Vitamin D

Aufdosierung

Wenn ein Vitamin-D-Mangel festgestellt wurde, sollte der Serumwert zunächst aufdosiert werden. Generell sind Vitamin-D-Supplemente auf Ölbasis vorteilhaft. In dieser Form ist die Bioverfügbarkeit des fettlöslichen Vitamin D am besten (Grossmann und Tangpricha, 2010). Eine empfehlenswerte Formel zur Aufdosierung von Vitamin D ist folgende:

$$40 \times (\text{Sollwert [nmol/l]} - \text{Istwert [nmol/l]}) \times \text{Körpergewicht [kg]}$$

Das Ergebnis aus dieser Formel sollte auf etwa zehn Tage verteilt supplementiert werden (Gröber *et al.*, 2015a).

Beispiel: Bei einem Körpergewicht von 70 kg, einem Sollwert von 125 nmol/l und einem Istwert von 50 nmol/l ergibt sich eine Aufdosierungsmenge von 210.000 I.E. Vitamin D₃. Bei Verteilung auf 10 Tage müssen so 21.000 I.E. Vitamin D₃ täglich aufgenommen werden.

Alternativ können Sie auch diese einfachere Formel anwenden:

$$10 \times 800 \times 10$$

Das bedeutet: Über einen Zeitraum von **10** Wochen sollten täglich **10** Tropfen eines Vitamin D₃ Öls à **800** I.E. (8000 I.E.) eingenommen werden.

Beachten Sie bei dieser einfacheren Formel, dass sie als Mittelwert für normalgewichtige Personen gilt. Da der Vitamin-D₃-Bedarf durch das Körpergewicht beeinflusst wird, sollte sie für kleine Menschen und Schlanke nach unten bzw. für große Menschen und Übergewichtige nach oben angepasst werden. Auch Entzündungen erhöhen den Vitamin-D-Bedarf.

Eine sehr hohe Vitamin-D-Dosierung innerhalb eines kurzen Zeitraums ist allerdings eher unphysiologisch und kann mit Risiken einhergehen (z. B. Calciumablagerungen außerhalb der Knochen). **Beachten Sie** daher die empfohlene Ergänzung von Vitamin K₂ bei hohen Vitamin-D-Dosierungen (s. unten).

Erhaltungsdosis

Nach der Aufdosierung sind täglich 40-60 I.E. Vitamin D₃ pro kg Körpergewicht als sogenannte Erhaltungsdosis zur Aufrechterhaltung des erreichten Wertes empfehlenswert. Neben dem Körpergewicht sind bei der individuellen Erhaltungsdosis auch eventuelle Entzündungsprozesse sowie die körpereigene Vitamin-D-Bildung durch Sonneneinstrahlung zu berücksichtigen.

Etwa 10 Wochen nach Beginn der Vitamin-D-Supplementierung sollte der Serumspiegel erneut überprüft werden. Auf zu hohe oder zu geringe Werte kann dann mit einer Anpassung der Erhaltungsdosis entsprechend reagiert werden.

Überdosierung

Bei einer regelmäßigen täglichen Zufuhr von über 4000 I.E. (100 µg) Vitamin D können unerwünschte Wirkungen wie die Bildung von Nierensteinen oder Nierenverkalkung auftreten. Dies ist bei den üblichen Ernährungsgewohnheiten derzeit nur durch eine übermäßige Einnahme von Vitamin-D-Präparaten möglich. Aus medizinischen Gründen können höhere Vitamin-D-Zufuhrmengen ärztlich angezeigt sein.

Eine Vitamin-D-Überdosierung durch exzessive Bestrahlung der Haut mit Sonnenlicht ist übrigens nicht möglich. In diesem Fall werden Provitamin D₃ und Vitamin D₃ in inaktive Photoprodukte abgebaut (Gröber *et al.*, 2013).

Tipp: Es ist wichtig, seinen Vitamin-D-Serumspiegel über das Jahr hinweg möglichst konstant zu halten. Bei sinkenden Vitamin-D-Werten im Herbst und Winter kann es in vielen Zielgeweben, wie z. B. der Prostata, zu einem lokalen Calcitriol-Mangel kommen. Dies begünstigt möglicherweise organspezifische Erkrankungen (Vieth, 2004 und 2009). Besser für einen gleichmäßig hohen Vitamin-D-Serumspiegel ist daher auch **die tägliche Aufnahme kleinerer Vitamin-D-Mengen**, statt einmal im Monat eine hohe Dosis zu supplementieren.

Vitamin-K-Serumwerte

Der Normbereich der Vitamin-K-Serumwerte liegt bei **50-900 ng/l**. Statt der direkten Bestimmung von Vitamin K im Serum wird in der Praxis häufig die Gerinnungsaktivität des Blutes gemessen. Um diese aufrechtzuerhalten wird jedoch wesentlich weniger Vitamin K benötigt als für die Vitamin-K-abhängige Aktivierung von Zielproteinen außerhalb der Leber (z. B. Osteocalcin, Matrix-Gla-Protein). Die Bestimmung der γ -Carboxylierung dieser Zielproteine ist wesentlich aussagekräftiger für den Vitamin-K-Versorgungsstatus. In einer Studie wurde bei der Mehrheit der Teilnehmer ein hoher Anteil an nicht-carboxyliertem Osteocalcin und Matrix-Gla-Protein festgestellt (Theuwissen *et al.*, 2014).

Supplementierung von Vitamin K

Für die Dosierung von Vitamin K geben Fachgesellschaften lediglich Schätzwerte oder Empfehlungen für die angemessene Zufuhr an (Deutsche Gesellschaft für Ernährung: 60-80 µg/Tag (DGE, 2015); *Food and Nutrition Board*: 90-120 µg/Tag (Booth, 2012)). Diese Werte berücksichtigen die Dosierung an Vitamin K, die zur Vorbeugung von Blutungen benötigt wird. Allerdings ist die Carboxylierung der Blutgerinnungsfaktoren die erste Funktion, die Vitamin K im Körper erfüllt, da diese Funktion unmittelbar für das Überleben wichtig ist. Um auch für die weiteren Funktionen ausreichend Vitamin K zur Verfügung zu haben, benötigt der Körper vermutlich größere Mengen (Vermeer, 2012).

Die Fachgesellschaften unterscheiden bei ihren Empfehlungen nicht zwischen den verschiedenen Formen von Vitamin K. Vitamin K₁ hat eine geringe Halbwertszeit und wird zum Großteil in der Leber für die Blutgerinnung verbraucht. Aufgrund der außergewöhnlich hohen Bioverfügbarkeit und langen

Halbwertszeit (Schurgers *et al.*, 2007) ist die Supplementierung in Form von Vitamin K₂ als Menachinon-7 (MK-7) ratsam. So steht auch für die Carboxylierung der Zielproteine außerhalb der Leber ausreichend Vitamin K zur Verfügung.

Dosierung

Präventiv ist die tägliche Supplementierung von 0,5-1 µg Vitamin K₂ pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG) empfehlenswert. Bei bereits bestehender Osteoporose oder anderen auf einen Vitamin-K-Mangel zurückführbaren Erkrankungen sollten täglich besser 2-4 µg Vitamin K₂ / kg KG ergänzt werden (Gröber *et al.*, 2015b).

Bei der Einnahme von mehr als 4000 I.E. Vitamin D₃ am Tag (z. B. zur Aufdosierung) sollten je 800 I.E. Vitamin D₃ etwa 20 µg Vitamin K₂ MK-7 ergänzt werden. Bei 5600 I.E. Vitamin D₃ wären dies 140 µg Vitamin K₂ pro Tag.

Überdosierung

Eine Überdosierung mit Vitamin K ist nur schwer möglich, was die Tatsache zeigt, dass das *Food and Nutrition Board* für Vitamin K keinen *Tolerable Upper Intake Level* (UL) festlegt. Der UL bezeichnet die Dosis eines Nährstoffs, die von einer Person täglich langfristig maximal aufgenommen werden kann, ohne gesundheitliche Probleme hervorzurufen.

Vorsicht gilt jedoch bei der Einnahme von Gerinnungshemmern vom Coumarin-Typ (z. B. Marcumar). In diesem Fall sollte Vitamin K₂ nur nach Absprache mit dem behandelnden Arzt supplementiert werden, da Wechselwirkungen möglich sind.

Literatur:

- Booth SL (2012): Vitamin K: food composition and dietary intakes. *Food Nutr Res*; 56.
- DGE (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.) (2015): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. URL: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/vitamin-k/> (27.07.2015).
- Gröber U, Kisters K, Spitz J, Adamietz IA (2015a): Vitamin D in der onkologischen Intervention: Update 2015. *DZO*; 47(4): 173-177.
- Gröber U, Reichrath J, Holick MF, Kisters K (2015b): Vitamin K: an old vitamin in a new perspective. *Dermatoendocrinol*; 6(1): e968490.
- Gröber U, Spitz J, Holick MF, Wacker M, Kisters K (2013): Vitamin D: Update 2013: Von der Rachitis-Prophylaxe zur allgemeinen Gesundheitsvorsorge. *Deutsche Apotheker Zeitung*; 153(15): 1518-1526.
- Grossmann RE, Tangpricha V (2010): Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: a systematic review. *Mol Nutr Food Res*; 54(8): 1055-1061.
- Mangin M, Sinha R, Fincher K (2014): Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflamm Res*; 63(10): 803-819.
- Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Renard C, Magdeleyns EJ, Vermeer C, Choukroun G, Massy ZA (2010): The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol*; 5(4): 568-575.
- Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyák K, Knapen MH, Vik H, Vermeer C (2007): Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood*; 109(8): 3279-3283.
- Theuwissen E, Magdeleyns EJ, Braam LA, Teunissen KJ, Knapen MH, Binnekamp IA, van Summeren MJ, Vermeer C (2014): Vitamin K status in healthy volunteers. *Food Funct*; 5(2): 229-234.
- Vermeer C (2012): Vitamin K: the effect on health beyond coagulation - an overview. *Food Nutr Res*; 56: 5329.
- Vieth R (2004): Enzyme kinetics hypothesis to explain the U-shaped risk curve for prostate cancer vs. 25-hydroxyvitamin D in nordic countries. *Int J Cancer*; 111(3): 468; author reply 469.
- Vieth R (2009): How to optimize vitamin D supplementation to prevent cancer, based on cellular adaptation and hydroxylase enzymology. *Anticancer Res*; 29(9): 3675-3684.