
Vitamine K tekort: een onderschat probleem

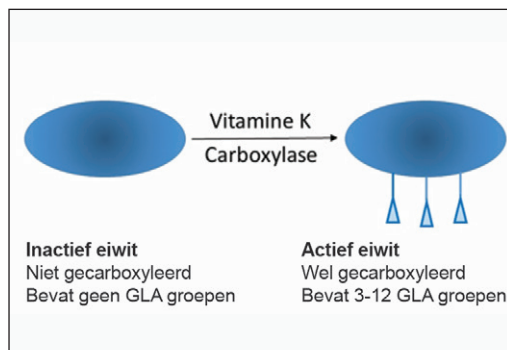
Al sinds 1935 weten we dat vitamine K nodig is voor een normale bloedstolling. In 1980 werd ontdekt dat dit vitamine ook een rol speelt bij de synthese van eiwitten in andere weefsels, zoals bot, vaatwand, nier en long. Sindsdien is de aandacht vooral gegaan naar het belang van vitamine K voor gezonde botten en bloedvaten, maar is er nauwelijks gekeken naar de rol in de longen. Er is echter gereede aanleiding om ook de relatie tussen vitamine K status en longziekten te onderzoeken.

DOOR: DR. CEES VERMEER

De K in vitamine K komt van het Duitse woord Koagulation, want in het artikel dat in 1935 de ontdekking van vitamine K beschreef werd de Duitse naam Koagulations-Vitamin voorgesteld.¹ Pas in 1974 werd ontdekt dat vitamine K een co-enzym is voor een carboxylase dat tijdens de eiwitsynthese in sommige eiwitten glutaminezuur (GLU) omzet in gammacarboxyglutaminezuur, kortweg GLA (figuur 1).² GLA-residuen vormen sterk calcium-bindende groepen in de betreffende eiwitten en zijn altijd essentieel voor de functie daarvan. Zoals te verwachten was het eerste eiwit waarin GLA-residuen ontdekt werden een stollingsfactor, protrombine. Maar in de tachtiger jaren van de vorige eeuw werden ook GLA-eiwitten ontdekt die niets met stolling te maken hebben, en één daarvan is het Matrix GLA-Proteïne (MGP).³

Calcificatie remmers

Calciumfosfaat is een slecht oplosbaar zout, en als de concentratie calcium en/of fosfaat in oplossing te hoog is



Figuur 1. De werking van vitamine K. Een aantal glutaminezuur residuen in een eiwit worden gecarboxyleerd tot gammacarboxyglutaminezuur (GLA, hier voorgesteld door drieboekjes), en hierbij speelt vitamine K de rol van co-enzym. Dit proces vindt alleen plaats in de eiwitfamilie van de GLA-proteïnes, waarvan er 17 bekend zijn. Door de introductie van de GLA-groepen verkrijgt het eiwit zijn biologische activiteit. In het geval van MGP is dat remming van de verkalking in zachte weefsels.

dan kristalliseert het. De concentraties waarbij de kristallisatie begint worden bepaald door het “oplosbaarheidsproduct” dat gedefinieerd is als de concentratie calcium x de concentratie fosfaat. Helaas zijn de concentraties van calcium en fosfaat in onze



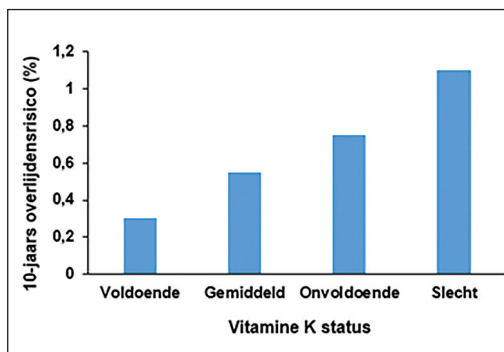
***Cees Vermeer** (1946) studeerde Biochemie in Leiden waar hij promoveerde op de initiatie van eiwitsynthese in bacteriën. Vervolgens werkte hij aan de optimalisatie van de bereiding van stollingsfactor VIII bij het Centraal Lab van de Bloedtransfusiedienst in Amsterdam, om in januari 1975 naar Maastricht te komen om te helpen bij de opstart van de universiteit aldaar. Hij was Principal Investigator bij het gerenommeerde onderzoeksinstituut CARIM en oprichter (2001) van VitaK, spin off van de Universiteit Maastricht. Hij heeft meer dan 300 wetenschappelijke artikelen (mede-)geschreven en is uitvinder van 17 patenten. Op dit moment is hij wetenschappelijk directeur van R&D Group VitaK, spin-off van de Universiteit Maastricht.*

lichaamsvloeistoffen en weefsels rond, en vaak boven die van het oplosbaarheidsproduct. Dat betekent dat – als er geen calcificatieremmers waren – onze weefsels en bloedvaten snel zouden verkalken. Het lichaam produceert daarom calcificatieremmers, en de belangrijkste daarvan is fetuïne A. Dit wordt gemaakt in de lever en komt via de bloedstroom in het gehele lichaam. Echter: fetuïne A is een groot eiwit en het kan niet doordringen tot de binnenkant van de belangrijkste vezels in het bindweefsel: collageen en elastine. En dat kunnen calcium en fosfaat ionen natuurlijk wel. Om te voorkomen dat de binnenkant van de collageen en elastine vezels snel verkalken, maakt het lichaam een tweede groep calcificatie remmers: de kleine GLA-eiwitten. Deze kunnen door de poriën van de vezels binnendringen tot in het lumen van die vezels en zo de vorming van calcium fosfaat kristallen voorkomen. In bot is het osteocalcine dat er voor zorgt dat de collageenvezels niet verkalken, en in de vaatwand is het MGP dat vooral nodig is voor de kwaliteit van elastine, maar natuurlijk ook van het vasculaire collageen. In tegenstelling tot fetuïne A zijn de kleine GLA-eiwitten lokale remmers van verkalking, dat wil zeggen dat ze hun werk doen op de plaats waar ze gemaakt worden.⁴ Omdat vitamine K nodig is voor hun calcificatie-remmende activiteit, wordt meteen duidelijk dat bij een vitamine K-tekort de collageen en elastine vezels in ons lichaam snel kunnen verkalken. Dit heeft implicaties voor onze gezondheid op allerlei gebied.

Circulerend MGP als biomarker

MGP wordt gemaakt in verschillende weefsels, en komt vandaar uit ook in de bloedstroom, waar het gemeten kan worden met eenvoudige tests. R&D Group VitaK

heeft conformatie-specifieke antilichamen ontwikkeld die gebruikt worden in tests waarmee de actieve en de niet-actieve vormen van MGP onafhankelijk van elkaar gemeten kunnen worden.⁵ Opmerkelijk is dat in de normale, gezonde bevolking omstreeks 30% van de totale hoeveelheid MGP in de niet-actieve vorm circuleert. Dit duidt op een subklinisch vitamine K-tekort dat gepaard gaat met een niet-optimale bescherming tegen verkalking van zachte weefsels (ectopische verkalking). Verhoging van de vitamine K-inname resulteert snel in een verhoging van de fractie actief MGP. In ons onderzoek bleek de test op inactief MGP (in de literatuur bekend als dp-ucMGP) de meest gevoelige biomarker voor ziekte en sterfte. Dp-ucMGP is een marker voor vitamine K-status en een hoge waarde is dus indicatief voor een slechte vitamine K-status. In diverse studies hebben wij de associatie onderzocht tussen dp-ucMGP en levensverwachting in de algemene volwassen bevolking.⁶



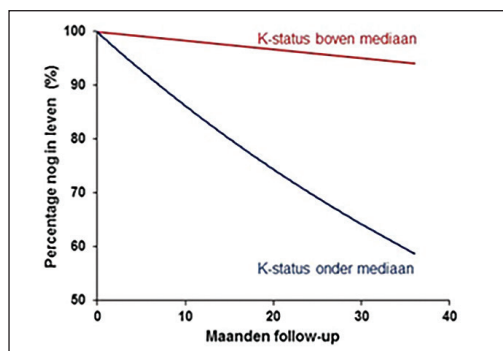
Figuur 2. Verband tussen vitamine K-status en sterfterisico in de algemene bevolking. Vitamine K status werd beoordeeld op basis van het marker-eiwit dp-ucMGP en is onderverdeeld in 4 groepen. Duidelijk is dat een onvoldoende vitamine K-voorziening wijd verbreid is in de algemene bevolking. Dit heeft consequenties voor risico's op ziekte en overlijden.

Een voorbeeld is gegeven in figuur 2. Duidelijk is dat er een inverse relatie is tussen vitamine K status, gemeten op basis van circulerend dp-ucMGP en mortaliteit (alle oorzaken). Hieronder zullen wij ook ingaan op de associatie tussen dp-ucMGP en diverse ziekten. Voor alle duidelijkheid: er zijn nog geen placebo-gecontroleerde interventiestudies die laten zien dat een verhoging van de vitamine K inname leidt tot een hogere levensverwachting.

Vaatgezondheid

Het belang van vitamine K voor de vaatwand werd voor het eerst duidelijk in dierproeven: ratten die onderworpen werden aan behandeling met de vitamine K-antagonist warfarine lieten reeds na 2 weken een sterke verkalking van de grote vaten zien, welke tijdsafhankelijk toenam. Bijzonder was dat vitamine K2 dit effect niet alleen volledig blokkeerde, maar ook dat reeds gevormde verkalkingen binnen enkele weken met circa 50% gereduceerd werden door een hoog vitamine K dieet. Deze dierproeven waren consistent met populatiestudies waaruit bleek dat de inname van vitamine K2 (via de voeding) omgekeerd evenredig is met de arteriële verkalking en met sterfte aan hart- en vaatziekten. Elke extra 10 µg vitamine K2 was geassocieerd met een risico reductie van 9%.⁷ De vraag welk vitamine K-afhankelijk eiwit van zo'n groot belang is voor de bloedvaten werd beantwoord via de creatie van MGP knock-out muizen: deze werden weliswaar normaal geboren, maar stierven binnen 6 weken na de geboorte aan massale verkalking van alle grote arteriën.⁸ Het lag dus voor de hand om ook de associatie tussen circulerend inactief MGP en hart- en vaatziekten te onderzoeken. In ruim 20 onafhankelijke cohorts werd inderdaad een sterke associatie gevonden tussen dp-ucMGP en diverse vormen van hart- en vaatlijden, met name mediasclerose zoals dat voorkomt bij chronisch nierlijden, diabetes mellitus en perifeer vaatlijden. Een voorbeeld is gegeven in figuur 3. Natuurlijk rijst de vraag of dit soort patiënten baat

kunnen hebben bij een verhoging van de vitamine K-inname. Op dit moment zijn er meerdere trials gestart, met name onder dialyse patiënten en patiënten met coronair verkalking. De uitkomsten van twee onafhankelijke trials in gezonde postmenopausale vrouwen zijn inmiddels bekend: in één trial werd de leeftijdsafhankelijke verstijving van de halsslagader volledig gestopt, in de andere nam de elasticiteit zelfs significant toe.



Figuur 3. Verband tussen vitamine K-status en sterfterisico bij aorta stenose. De vitamine K status onder patiënten met hart- en vaatziekten is slechter dan in de gezonde bevolking. Daarom werd hier het overlijdensrisico gemeten van patiënten met een vitamine K status boven de mediaan in deze groep en onder de mediaan. Duidelijk is dat patiënten met de slechtste vitamine K status de kortste levensverwachting hebben.

MGP in de long

Uit dierstudies is bekend dat MGP in hoge mate tot expressie komt in longweefsel. In de mens wordt het Keutel Syndroom veroorzaakt door mutaties in het MGP-gen waardoor MGP niet of in een inactieve vorm wordt aangemaakt.⁹ De belangrijkste kenmerken van het Keutel Syndroom zijn verkalking van collageen en elastine vezels, bijvoorbeeld in de luchtwegen (tracheeën, bronchiën), de arteriën (media) en de huid. Versnelde elastolyse in huidbiopsen werd daarbij regelmatig beschreven en er is geen reden om aan te nemen dat dit

niet het geval zal zijn in andere weefsels. Omdat vitamine K-insufficiëntie een risicofactor is voor ectopische verkalkingen en omdat elastine belangrijk is voor een gezonde longfunctie ligt het voor de hand om te onderzoeken of vitamine K status geassocieerd is met longziekten zoals interstitiële longaandoeningen of COPD.

Voedingsproduct	Vitamine K1 (µg/100 g)	vitamine K2 (µg/100 g)
Boerenkool	820	0
Spinazie	390	0
Spruitjes	350	0
Broccoli	260	0
Natto	35	1100
Goudse kaas	3,5	70
Edammer kaas	3,5	65
Kwark	1	25
Brie	4	12
Mozzarella	1,5	6
Yoghurt	0,4	1

Tabel 1. Vitamine K-gehalte van de belangrijkste bronnen in het Westerse dieet. Vitamine K1 komt vooral voor in groene groenten, en een klein beetje in zuivel (uit het gras dat koeien eten). Vitamine K2 zit vooral in harde kaas en in iets lagere hoeveelheden in kwark. Natto bestaat uit gefermenteerde sojabonen en heeft een zeer indringende geur en smaak. Het wordt vooral in Japan veel gegeten.

Voeding

Vitamine K wordt onderverdeeld in de chemisch iets verschillende vitaminen K1 en K2. K1 is van plantaardige oorsprong, het zit vooral in bladgroen. Groene groenten zoals boerenkool, spinazie, broccoli en spruitjes zijn voor de mens dus de belangrijkste bron van vitamine K1. Vitamine K2 is van bacteriële oorsprong. We vinden het vooral terug in sommige gefermenteerde producten zoals

kaas en kwark (zie tabel 1). Opvallend: niet in yoghurt, waarvoor andere bacteriestammen gebruikt worden. Ook darmbacteriën maken vitamine K2, maar dit vindt plaats in het colon en daaruit vindt nog maar weinig opname plaats. Voor een goede vitamine K status is het dus belangrijk om regelmatig groene groenten en kaas te eten. Daarnaast pleit ik voor een flinke dagelijkse portie magere kwark. Dit is een goede eiwitbron en het feit dat er geen vet in zit heeft geen invloed op het vitamine K-gehalte.

Oorzaken van vitamine K-insufficiëntie

Een slechte vitamine K-status, zoals we die vast stellen op basis van incomplete MGP carboxylering, komt voor bij meer dan 40% van de bevolking en kan veroorzaakt worden door diverse factoren:

- Onvoldoende inname van vitamine K-rijk voedsel. Omdat vitamine K maar in een beperkt aantal voedingsmiddelen voor komt, is het mogelijk dat mensen die het idee hebben gevarieerd te eten een heel lage vitamine K inname hebben. Dit is zeker het geval indien er regelmatig fastfood op het menu staat!
- Een slechte absorptie van vetten en vet-oplosbare vitaminen, zoals dat voorkomt bij een galgang obstructie, verstoorde galproductie (zoals bij lever cirrose), de ziekte van Crohn, coeliakie en taaislijmziekte; ook na een darmoperatie waarbij een deel van de darm verwijderd is, kan de absorptie van vitamine K verminderd zijn.
- Gebruik van bepaalde antistollingsmiddelen (coumarine derivaten), welke het hergebruik van vitamine K blokkeren. Vitamine K wordt gemiddeld ongeveer 2000 maal gerecycled voordat het wordt afgebroken. Dat recycelen gebeurt door het enzym Vitamin K Epoxide Reductase (VKOR), dat geblokkeerd wordt door medicijnen zoals sintrom, marcoumar en warfarine. Deze medicijnen worden veel gebruikt ter preventie van trombose.

- Gebruik van antibiotica; niet alleen doden deze een groot deel van de vitamine K-producerende darmflora, maar mogelijk nog belangrijker is dat veel van deze medicijnen ook zelf als directe vitamine K-antagonisten werken.
- Er zijn vele polymorfismen in het enzym VKOR en enkele andere enzymsystemen die betrokken zijn bij het vitamine K metabolisme.¹⁰ Deze polymorfismen kunnen de activiteit van de betreffende enzymsystemen sterk beïnvloeden, waardoor de recycling van vitamine K minder snel verloopt en dus de behoefte aan vitamine K verhoogd is.
- Door gebrekkig transport van vitamine K door de placenta zijn pasgeborenen vitamine K-deficiënt en dienen vitamine K toegediend te krijgen ter preventie van intracraniale bloedingen.

Voor de praktijk

Het belang van vitamine K voor de preventie van weefsel degeneratie door verstijving en afbraak van collageen en elastine en de preventie van ectopische verkalkingen wordt steeds duidelijker. Helaas is een mogelijke positieve bijdrage van vitamine K bij de begeleiding van patiënten met en longaandoening tot op heden onvoldoende onderzocht. Het lijkt echter raadzaam om met de nu op de markt komende point-of-care diagnostica de vitamine K status van patiënten te meten en dieetadviezen te geven die gericht zijn op verbetering van de vitamine K status. Voor klinisch onderzoekers bestaat de mogelijkheid om de vitamine K status van hun onderzoekspopulaties nauwkeurig te laten meten bij de R&D Group VitaK.

Mogelijkheden voor therapie

Vitamine K-insufficiëntie is wijd verspreid onder de westerse bevolking. In tegenstelling tot bijvoorbeeld Japan, waar natto (gefermenteerde sojabonen) een extreem vitamine K2-rijke groente is, eten we hier te weinig producten die rijk zijn aan vitamine K. De eenvoudigste manier om dit te verhelpen is natuurlijk vitamine K suppletie. Er zijn allerlei supplementen bij de drogist en op internet te verkrijgen, soms ook in zeer hoge doses. Een nadeel is dat hiermee geïnterefered wordt met orale anticoagulantia (coumarine derivaten) welke gegeven worden aan patiënten met verhoogd trombose risico. Patiënten dienen het gebruik van vitamine K supplementen dus altijd eerst met hun arts te bespreken. Voor het verbeteren van de vitamine K-status verdient het sowieso de voorkeur eerst te proberen de eetgewoonten bij te stellen: kies vooral groene groenten bij de hoofdmaaltijd, als je kaas eet kies dan voor harde kaassoorten (Goudse, Edammer, e.d.) en niet zachte kazen zoals Brie of Mozzarella, en tenslotte: als je gewend bent yoghurt of vla te eten, kies dan voor kwark.

Referenties

1. Dam H. The antihemorrhagic vitamin of the chick. *Biochem J* 1935; 29: 1273-85.
2. Stenflo J, et al. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 2730-33.
3. Price PA, Williamson MK. Primary structure of bovine matrix Gla protein, a new vitamin K-dependent bone protein. *J Biol Chem* 1985; 260: 14971-75.
4. Price PA, et al. Mineralization by inhibitor exclusion: the calcification of collagen with fetuin. *J Biol Chem* 2009; 284: 17092-101.
5. Cranenburg ECM, et al. Characterization and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species. *Thromb Haemostas* 2010; 104: 811-822.
6. Liu Y-P, et al. Inactive Matrix Gla Protein is causally related to health outcomes: a Mendelian randomization study in a Flemish population. *Hypertension* 2015; 65: 463-70.
7. Gast GCM, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 504-10.

8. Luo G, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386: 78-81.
9. Nanda A, et al. Keutel syndrome with overlapping features of cutis laxa: a new variant. *Am J Med Genet A* 140A; 2006: 1487-89.
10. Wijnen PA, et al. Variant VKORC1 and CYP2C9 alleles in patients with diffuse alveolar hemorrhage caused by oral anticoagulants. *Mol Diagn Ther* 2010; 14: 23-30.

ILD: Interstitiële
Longaandoeningen



(Marjolien Bastin)

'I Love Ducklings'

"We gaan nog steeds heel normaal om met zo'n dodelijk product als sigaretten"



De ild care foundation

stimuleert zorg op maat, voorlichting en onderzoek



Help mee: steun de ild care foundation met een donatie!

www.ildcare.nl

Restaurant **O**Mundo