

Departement Gezondheidszorg Bachelor in de voedings- en dieetkunde

Onderzoek naar de vitamine K-status bij hemodialysepatiënten

Eindwerk aangeboden tot het
behalen van het diploma van
bachelor in de voedings- en dieetkunde

door Maxim Dierckens

i.s.m. Mevr. K De Buyser
Dhr. D. Hermy
Dr. A. De Vriese

Academiejaar 2011 – 2012

talent@work

**Departement Gezondheidszorg
Bachelor in de voedings- en dieetkunde**

**Onderzoek naar de vitamine K-status bij
hemodialysepatiënten**

Eindwerk aangeboden tot het
behalen van het diploma van
bachelor in de voedings- en dieetkunde

door Maxim Dierckens

i.s.m. Mevr. K De Buyser
Dhr. D. Hermy
Dr. A. De Vriese

Academiejaar 2011 – 2012

talent@work

ABSTRACT

Titel

Onderzoek naar de vitamine K-status bij hemodialysepatiënten

Auteur

Maxim Dierckens

Opleiding

Voedings- en dieetkunde

Promotoren

Mevr. K. De Buyser, docente Katholieke Hogeschool Brugge – Oostende

Dhr. D. Hermy, diëtist Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan

Dr. A. De Vriese, hoofdnefrologe Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan

Plaats van tewerkstelling

Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan

Ruddershove 10

8000 BRUGGE

Abstract

Vitamine K is algemeen gekend als belangrijke factor in de bloedstolling, maar de functie van vitamine K is veelzijdiger. Het levert een belangrijke bijdrage in de preventie van vasculaire calcificaties. Dialysepatiënten blijken een groter risico te hebben tot het ontwikkelen van vasculaire calcificaties en dit al op relatief jonge leeftijd. Aangezien er een sterke relatie bestaat tussen cardiovasculaire sterfte en cardiovasculaire calcificaties werd onderzoek naar de inname en het nut van vitamine K in de preventie van cardiovasculaire calcificaties uitgevoerd bij een groep hemodialysepatiënten.

Daaruit blijkt dat de gemiddelde inname van vitamine K hoger ligt dan de aanbevolen behoefte, maar de inname van vitamine K₂ via de voeding vaak lager ligt dan de aanbevolen hoeveelheid. Ook toont het onderzoek aan dat de inname van vitamine K₂ via de voeding bijdraagt tot een afname van de concentratie aan dp-uc MGP en zo indirect betrokken is in de preventie van vasculaire calcificaties. Ditzelfde geldt voor het vitamine K-supplement MK-7.

Trefwoorden

- Vitamine K
- Hemodialyse
- Preventie
- Arteriosclerose
- Atherosclerose

Woord vooraf

De realisatie van dit eindwerk zou niet mogelijk geweest zijn zonder de steun en begeleiding van velen.

Mijn bijzondere dank gaat uit naar dhr. Dieter Hermy, diëtist op de dialyseafdeling van het Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan Brugge - Oostende om de rol als externe promotor op zich te nemen en mij uitstekend te begeleiden vanaf de eerste dag. Dit boeiende eindwerkonderwerp en de kennis die mij dit opleverde heb ik aan hem te danken.

Uiteraard wil ik ook mevr. Kristin De Buyser, docente aan de Katholieke Hogeschool Brugge - Oostende bedanken voor de raadgevingen, het vertrouwen en nakijken van mijn eindwerk.

Ook dokter An De Vriese, afdelingshoofd nefrologie in het Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan Brugge - Oostende verdient mijn oprechte dank voor de mogelijkheden die ze creëerde. Het onderzoek werd opgezet onder leiding van dr. De Vriese. Zonder haar zou dit eindwerk nooit gerealiseerd kunnen worden.

De vele gegevens heb ik slechts statistisch kunnen verwerken en interpreteren na de deskundige hulp van dhr. Jan Deklerck, docent statistiek aan de Katholieke Hogeschool Brugge - Oostende, vandaar mijn dank.

Dhr. Martijn Maes, eveneens diëtist in het Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan Brugge - Oostende, wil ik bedanken voor de nuttige literatuur die ik via hem verkreeg en voor het aandachtig nalezen van mijn eindwerk.

Graag wil ik ook de patiënten die deelnamen aan het onderzoek en mij de nodige gegevens bezorgden door drie dagen lang een eetdagboek bij te houden van harte bedanken voor de medewerking.

Daarnaast heb ik veel steun en hulp gekregen van mijn ouders, vrienden en zus. In het bijzonder wil ik dan ook mijn mama en zus bedanken voor het lezen en herlezen van mijn eindwerk.

Mijn oprechte dank aan allen.

Inhoudsopgave

Inleiding	1
1 Nieren	2
1.1 Anatomie en werking	2
1.1.1 Macroscopische bouw	2
1.1.2 Microscopische bouw	2
1.2 Chronische nierinsufficiëntie	4
1.2.1 Omschrijving	4
1.2.2 Verloop en verschijnselen	4
1.2.3 Gevolgen	4
1.3 Dialyse	5
1.3.1 Hemodialyse	5
1.3.2 Peritoneale dialyse	5
1.3.3 Medicatie	5
2 Vitamine K	6
2.1 Chemische structuur en voorkomen	6
2.1.1 Vitamine K ₁	6
2.1.2 Vitamine K ₂	6
2.1.3 Vitamine K ₃	6
2.2 Functies vitamine K	7
2.2.1 Bloedstolling	7
2.2.2 Botweefselvorming en mineralisatie	7
2.2.3 Calcificatieremming	7
2.3 Vitamine K in de voeding	10
2.3.1 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid	10
2.3.2 Vitamine K-rijke voedingsmiddelen	10
2.3.3 Absorptie en metabolisatie	11
3 Dieettherapie bij nierdialyse	12
3.1 Omschrijving en doel	12
3.2 Kenmerken	12
3.2.1 Eiwit	12
3.2.2 Energie	12
3.2.3 Natrium	12
3.2.4 Kalium	13
3.2.5 Fosfor	13
3.2.6 Vocht	13
3.3 Praktische uitwerking dieet	13
3.3.1 Dranken	13
3.3.2 Aardappelen en graanproducten	13
3.3.3 Groenten en fruit	14
3.3.4 Melk en melkproducten	14
3.3.5 Vlees, vis, eieren, noten en vervangproducten	14
3.3.6 Smeer- en bereidingsvetten	14
4 Vitamine K-rijke voedingsmiddelen en het dieet	15
4.1 Kalium- en fosforbeperking in relatie tot vitamine K-inname	15
4.1.1 Vitamine K-rijke voedingsmiddelen	15

5	Onderzoek	17
5.1	Probleemstelling en doelstelling	17
5.2	Methode	18
5.2.1	Onderzoeksopzet en populatie	18
5.2.2	Beschrijving en verantwoording onderzoeksinstrument.....	19
5.2.3	Dataverzameling.....	20
5.2.4	Verwerking en preparatie van de gegevens	20
5.2.5	Beschrijving en verantwoording van de analysebeslissingen	21
5.3	Resultaten	22
5.3.1	Gemiddelde inname aan vitamine K	22
5.3.2	Gemiddelde inname aan vitamine K ₂	23
5.3.3	Associatie vitamine K-inname en dp-uc MGP	24
5.3.4	Associatie vitamine K-inname en fosforconcentratie	26
5.4	Bespreking resultaten.....	27
5.4.1	Gemiddelde inname aan vitamine K	27
5.4.2	Gemiddelde inname aan vitamine K ₂	27
5.4.3	Associatie vitamine K-inname en dp-uc MGP	28
5.4.4	Associatie vitamine K-inname en fosfor	28
	Conclusie	29
	Lijst met tabellen.....	30
	Lijst met figuren en grafieken	31
	Literatuurlijst	32
	Bijlagen	1

Inleiding

Vitamine K is algemeen gekend als belangrijke factor in de bloedstolling. Zelfs de naam van het vitamine is afgeleid van Koagulation, het Duits voor coagulatie of bloedstolling. Toch is de functie van vitamine K veelzijdiger zoals recent gebleken is uit onderzoek. Vitamine K₂ levert een belangrijke bijdrage in de preventie van vasculaire calcificaties. Bij 60 tot 80 procent van de dialysepatiënten geven de pathofysiologische omstandigheden aanleiding tot een snelle progressie van vasculaire calcificaties en dit al op relatief jonge leeftijd. Aangezien cardiovasculaire sterfte de voornaamste doodsoorzaak is bij dialysepatiënten en er een sterke relatie bestaat tussen cardiovasculaire sterfte en cardiovasculaire calcificaties is onderzoek naar het nut van vitamine K in de preventie van cardiovasculaire calcificaties belangrijk.

Er zijn echter weinig studies die onderzoek voerden naar de vitamine K-inname bij hemodialysepatiënten en de relatie met vasculaire calcificaties. Vandaar dit onderzoek om het belang van vitamine K aan te tonen in het kader van de preventie van vasculaire calcificaties alsook om de kennis rond de vitamine K-inname te verhogen.

Als theoretische omkadering wordt inleidend de anatomie en werking van de nieren toegelicht waarna een beschrijving volgt van de nierfunctieervangende maatregelen indien nodig in het geval van een nierpathologie. Vervolgens wordt de veelzijdigheid van vitamine K toegelicht en wordt de nadruk gelegd op het ontstaansproces van vasculaire calcificaties.

De omschrijving van het dieet bij dialyse wordt gegeven waarbij de relatie met vitamine K-rijke voedingsmiddelen wordt gelegd.

Verder volgt de omschrijving van de praktische opzet van het onderzoek gevolgd door een weergave van de bekomen resultaten waarna een conclusie wordt gevormd.

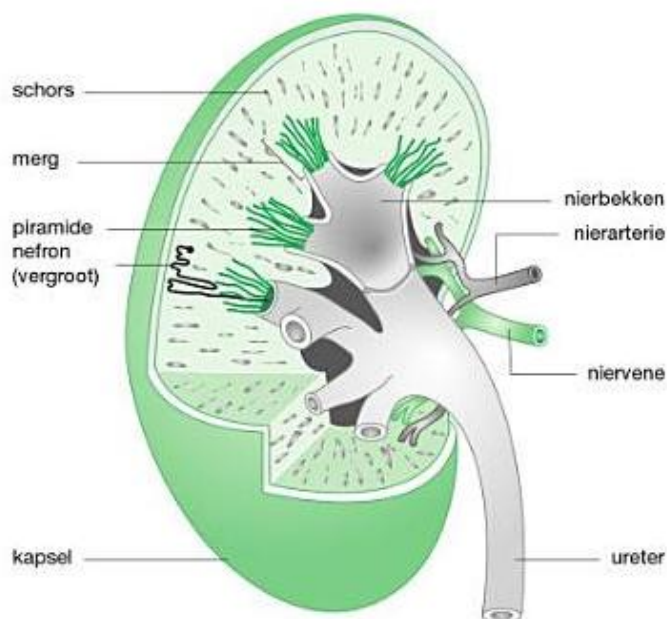
1 Nieren

1.1 Anatomie en werking

1.1.1 Macroscopische bouw

De nieren zijn retroperitoneaal gelegen, links en rechts van de wervelkolom. De nier is een boonvormig orgaan en wordt omgeven door vetmassa en een bindweefselig nierkapsel dat de nier beschermt en op zijn plaats houdt.

Onder het kapsel bevinden zich de nierschors (cortex) en het niermerg (medulla), dit vormt het functioneel nierweefsel. De urine geproduceerd in het functioneel nierweefsel wordt opgevangen ter hoogte van het nierbekken of pyelum en doorgevoerd naar de ureter (Groenink, 2007).



Figuur 1: macroscopische anatomie van de nier (Groenink, 2007)

1.1.2 Microscopische bouw

De ureter, bloedvaten, zenuwen en lymfevaten treden via de hilus de nier binnen. De nierslagader of arteria renalis vertakt zich na het binnentreden in interlobaire arteriën. Op de overgang van cortex naar medulla vormen zich hieruit de arteriële takjes die de aanvoerende arteriolen of vasa afferantia afgeven en waaruit de glomeruli ontstaan, een capillair netwerk dat uiteindelijk uitmondt in de afvoerende arteriolen of vasa efferens.

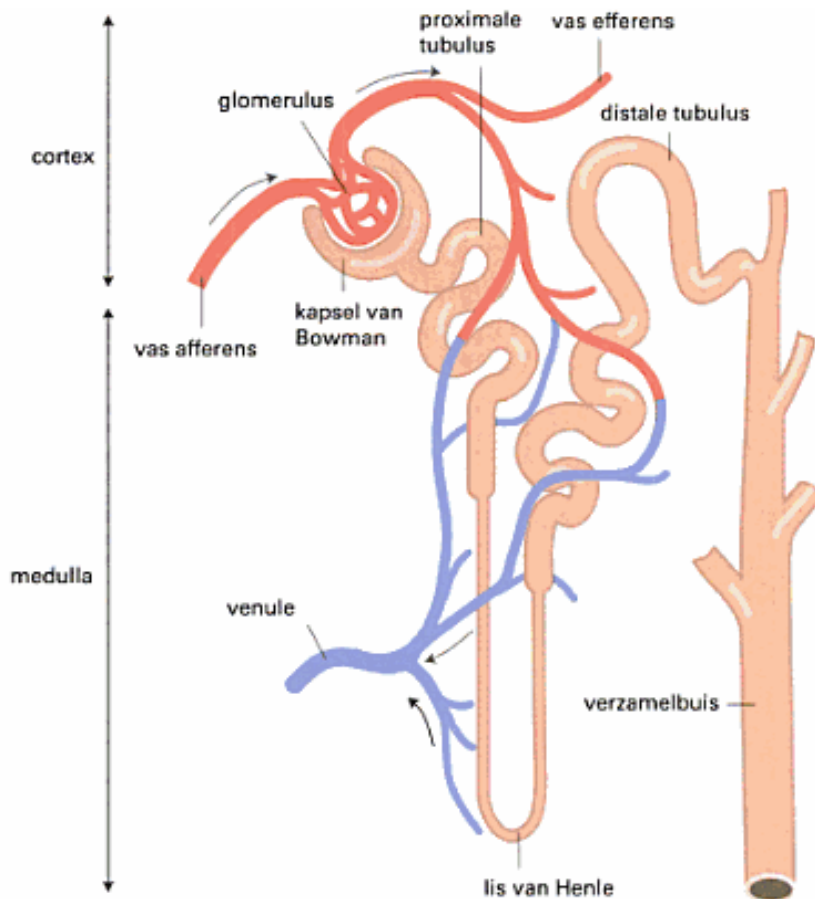
Samen met het kapsel van Bowman vormt de glomerulus het begin van het nefron, de functionele eenheid van de nier, dat verder verloopt in de tubulus. Het kapsel van Bowman is een cellaag dik en omgeeft het capillair netwerk.

De proximale tubulus sluit aan op het kapsel van Bowman, dat verder verloopt in de lis van Henle en de distale tubulus om uiteindelijk uit te monden in het verzamelbuisje of ductus colligans. Het nefron eindigt in de ductus colligans, waarop ook andere nefronen zijn aangesloten.

Het nefron bevat ook het juxtaglomerulair apparaat. Dit bestaat uit de juxtaglomerulaire cellen, de macula densa en de mesangiumcellen.

De juxtaglomerulaire cellen zijn de gladde spiercellen in de wand van de afferente arteriool. Ze geven renine af en fungeren als druksensor. De macula densa zijn de epitheelcellen van het opstijgende deel van de lis van Henle en treden op als natriumsensor. De mesangiumcellen zijn de bindweefselcellen tussen de bloedvaten in de nier.

Het juxtaglomerulair apparaat is verantwoordelijk voor de regeling van de vochtbalans (Groenink, 2007) (Jüngen & Tervoort, 2009).



Figuur 2: schematische weergave van het nefron (Jüngen & Tervoort, 2009)

1.2 Chronische nierinsufficiëntie

1.2.1 Omschrijving

Chronische nierinsufficiëntie wordt gekenmerkt door een geleidelijke, irreversibele afname van de glomerulaire filtratie ratio (GFR). Wanneer de nierfunctie minder dan 50% bedraagt, zal de klaring van endogene en exogene moleculen afnemen en stijgen de plasmaconcentraties van deze stoffen. Voordat dit niveau bereikt wordt, neemt de intraglomerulaire druk in de overgebleven functionele nefronen toe, wat leidt tot een verhoogde filtratie. Deze hyperfiltratie compenseert de afname van de functionele nefronen, maar leidt uiteindelijk tot fibrosevorming en sclerose van de glomerulus. Bijgevolg neemt de afbraak en het verlies aan nefronen toe en ontstaat uremie (Lingappa, 1997) (Vismans, 1997).

1.2.2 Verloop en verschijnselen

Typerend bij chronische nierinsufficiëntie is een toename aan ureum en creatinine in het bloed door een vermindering van de nierfunctie. Daarnaast worden ook andere moleculen in onvoldoende mate uitgescheiden waardoor ze toxische effecten veroorzaken. Bijkomend treedt er een elektrolytenstoornis op door een tekort aan glomeruli die voor filtratie beschikbaar blijven. Dit uit zich in een toename aan natrium en water intracellulair en een afname van kalium. Een hyperkaliëmie kan ontstaan wanneer het teveel aan kalium niet uitgescheiden kan worden (Lingappa, 1997). Ook de uitscheiding van fosfaat neemt af, dit leidt tot hyperfosfatemie. Hierop worden de bijnieren gestimuleerd tot aanmaak van PTH (parathormoon). In normale omstandigheden veroorzaakt PTH een verhoogde fosfaatresorptie uit het botweefsel en een verhoogde fosfaatexcretie via de nieren. Aangezien de nierfunctie afgenomen is, zal de hoeveelheid geresorbeerd fosfaat uit het botweefsel hoger zijn dan de excretie van fosfaat via de nieren, waardoor de hyperfosfatemie toeneemt. Dit wordt nog eens versterkt doordat de absorptie van fosfaat ter hoogte van de darmen gedaald is (Wetzels J. , 2010) (Lingappa, 1997).

Het hoge serumfosfaatgehalte en de afgenomen nierfunctie gaan gepaard met een tekort aan actief vitamine D₃ of calcitriol. Hierdoor komt de calciumabsorptie in het gedrang aangezien de absorptie verloopt via een carrier (calcium binding protein) die aangemaakt wordt onder invloed van calcitriol. Door de ontstane hypocalciëmie wordt de aanmaak van PTH gestimuleerd met een verhoogde calciumresorptie uit het bot als gevolg. Echter neemt ook de hyperfosfatemie hierdoor verder toe (Lingappa, 1997) (Hilbrands, Huysmans, & Brand, 2009).

1.2.3 Gevolgen

Uit bovenstaande blijkt dat een afname van het functioneel nierweefsel gepaard gaat met allerlei stoornissen die op hun beurt aanleiding geven tot tal van aandoeningen.

Cardiovasculaire aandoeningen zoals hypertensie als gevolg van een hypernatriëmie en atherosclerose door verhoogde calciumfosfaatgehalten zijn frequent voorkomende problemen, vooral bij dialysepatiënten (Lingappa, 1997) (Giachelli, 2004). Naast de cardiovasculaire problemen komt ook osteoporose en osteomalacie vaak voor. Osteoporose ontstaat als gevolg van een afname van de botmassa, terwijl osteomalacie zich ontwikkelt bij onvoldoende inbouw van calcium in het bot (Wetzels J. , 2010).

1.3 Dialyse

Dialyse is een nierfunctievervangende maatregel die noodzakelijk wordt indien de restcapaciteit van de nieren nog slechts 10 tot 15% bedraagt. Dialyse berust op een uitwisseling van overtollige, schadelijke stoffen doorheen een semipermeabel membraan volgens de principes van osmose, diffusie en ultrafiltratie. Afhankelijk van de gezondheidstoestand en de mogelijkheden zijn twee vormen van dialyse beschikbaar.

1.3.1 Hemodialyse

Bij hemodialyse wordt het bloed buiten het lichaam gezuiverd in een kunstnier. De kunstnier bestaat uit holle buisjes met een semipermeabel membraan waar het bloed doorheen stroomt. In de ruimte tussen de holle buisjes stroomt de dialysevloeistof. De overmaat aan moleculen die uit het lichaam gezuiverd moeten worden, diffunderen doorheen het semipermeabel membraan richting de dialysevloeistof onder invloed van de concentratiegradiënt. Omgekeerd kunnen ook moleculen zoals calcium en bicarbonaat uit de dialysevloeistof richting het bloedcompartiment stromen.

Naast diffusie wordt ook ultrafiltratie of omgekeerde osmose toegepast om het bloed te zuiveren. Hierbij wordt vocht uit het bloedcompartiment door hydrostatische krachten richting de dialysevloeistof gestuwd. Kleinere moleculen die gemakkelijk doorheen de poriën van het membraan kunnen, worden meegesleept met het vocht richting dialysevloeistof. Grotere moleculen die niet doorheen het membraan kunnen, worden tegengehouden (Hilbrands, Huysmans, & Brand, 2009).

1.3.2 Peritoneale dialyse

In het geval van peritoneale dialyse treedt het buikvlies of peritoneum op als semipermeabel membraan, waardoor de filtratie plaatsvindt. De dialysevloeistof wordt rechtstreeks in de buikholte gebracht met behulp van een katheter. Doorheen het buikvlies vindt de uitwisseling van moleculen plaats met de dialysevloeistof op basis van diffusie en ultrafiltratie (Hilbrands, Huysmans, & Brand, 2009).

1.3.3 Medicatie

Nierfunctievervangende therapie wordt aangevuld met medicatie en een ondersteunende dieetbehandeling. Om hyperfosfatemie en hyperkaliëmie te voorkomen, worden fosfor- en kaliumbinders toegediend. Deze medicatie binden respectievelijk fosfaationen en kaliumionen zodat deze via de ontlasting het lichaam verlaten.

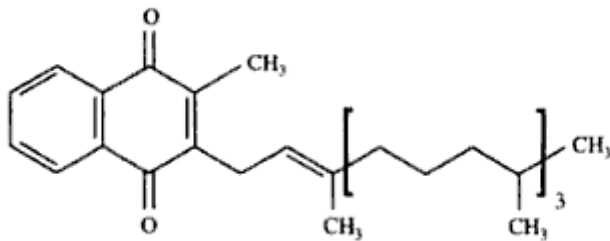
Aangezien heel wat wateroplosbare vitamines in het dialysaat oplossen en verloren gaan, wordt ook een vitamine B-complex toegediend. Vitamine D wordt gegeven om een goede botmineralisatie te bekomen en in het geval van anemie wordt ook erythropoëtine en/of een ijzersupplement gegeven. Een mogelijke overhydratie wordt behandeld met diuretica die natrium en bijgevolg ook water uitdrijven (Hilbrands, Huysmans, & Brand, 2009).

2 Vitamine K

2.1 Chemische structuur en voorkomen

2.1.1 Vitamine K₁

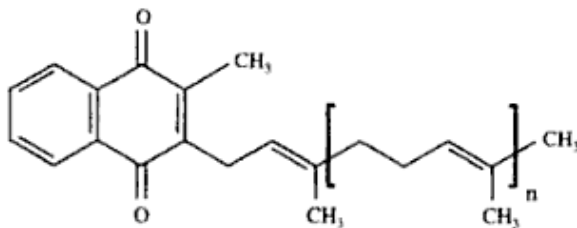
Vitamine K₁ of fyllochinon is van plantaardige oorsprong en is voornamelijk terug te vinden in kool, spinazie en soja, maar ook in plantaardige oliën. Kenmerkend in de structuur van de K-vitamines is de naftochinongroep met hieraan een zijketen gekoppeld. Bij vitamine K₁ bestaat deze zijketen uit 20 koolstofatomen met één dubbele binding (Engbersen & de Groot, 2009) (Schurgers & Vermeer, 2000).



Figuur 3: chemische structuur van vitamine K₁ (Smet & Lambers, 1996)

2.1.2 Vitamine K₂

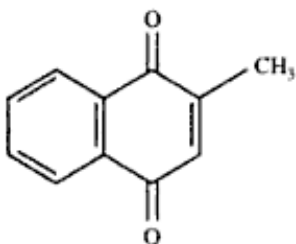
Vitamine K₂ of menachinon is van bacteriële oorsprong en is in beperkte hoeveelheden aanwezig in zuivelproducten, eieren en vlees. De zijketen van menachinon bestaat uit 20 tot 60 koolstofatomen en bevat meerdere dubbele bindingen. Het aantal isopreeneenheden in menachinon maakt een verdere onderverdeling mogelijk. Zo wordt MK-4, MK-7, MK-8 en MK-9 onderscheiden (Schurgers & Vermeer, 2000).



Figuur 4: chemische structuur vitamine K₂ (Smet & Lambers, 1996)

2.1.3 Vitamine K₃

Vitamine K₃ of menadion bestaat enkel uit een naftochinongroep en is van synthetische oorsprong (Engbersen & de Groot, 2009).



Figuur 5: chemische structuur vitamine K₃ (Smet & Lambers, 1996)

2.2 Functies vitamine K

Vitamine K is een cofactor van het enzym γ -glutamylcarboxylase dat zorgt voor de posttranslationale binding van een carboxylgroep aan glutaminezuur ter vorming van het γ -carboxyglutaminezuur. Proteïnen met een γ -carboxyglutaminezuurgroep worden Gla-eiwitten genoemd. Een Gla-eiwit treedt op als calciumchelator en is bijgevolg in staat calciumionen (Ca^{2+}) te binden (Geleijnse, et al., 2004).

Vitamine K wordt bij deze reactie geoxideerd tot vitamine K-epoxide en gerecycleerd tot vitamine K met het enzym vitamine K-epoxide reductase (KO-reductase). Zo kan vitamine K vele malen opnieuw gebruikt worden (Vermeer & Braam, 2001).

Een aantal vitamine K-afhankelijke Gla-eiwitten worden onderscheiden en dragen bij tot verschillende functies in het lichaam.

2.2.1 Bloedstolling

Vitamine K dankt zijn naam aan het Duitse 'Koagulation' en is bijgevolg onmisbaar in de bloedstolling. Vitamine K treedt op als coënzym van carboxylase dat tussenkomt bij de biosynthese van de stollingsfactoren II (protrombine), VII (proconvertine), IX (Christmas factor) en X (Stuart factor). Enkel door aanwezigheid van vitamine K kan de carboxylatie van de stollingsfactoren plaatsvinden, waarop ze calciumionen kunnen binden. Dit laatste is essentieel aangezien calcium een belangrijke factor is voor de bindingscapaciteit van de stollingsfactoren (Merlevede, 1989) (Engbersen & de Groot, 2009).

2.2.2 Botweefselvorming en mineralisatie

Osteocalcine wordt gevormd door de osteoblasten onder invloed van vitamine D₃ en bevat drie γ -carboxyglutaminezuurgroepen. Door het calciumbindend vermogen is osteocalcine in staat hydroxyapatiet te binden en zo botmatrix te vormen. Bij onvoldoende vitamine K is er een tekort aan gecarboxyleerd osteocalcine waardoor het vermogen om hydroxyapatiet te binden verloren gaat en botontkalking ontstaat (de Munck-Khoe, sd.).

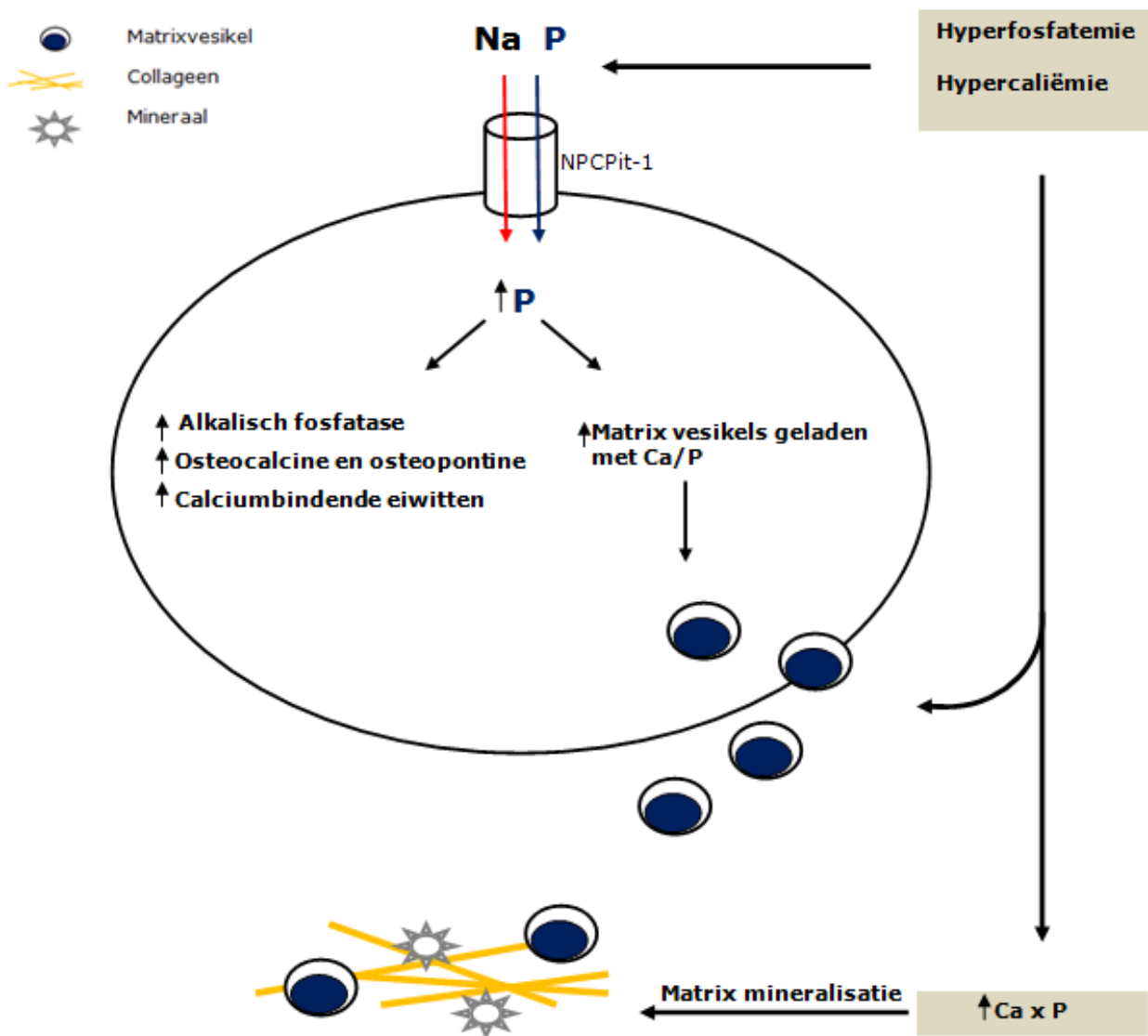
2.2.3 Calcificatieremming

Matrix Gla-proteïne (MGP) wordt door de kraakbeencellen en gladde spiercellen gesynthetiseerd in kraakbeenweefsel, bloedvaten en zachte weefsels. MGP is een belangrijke inhibitor van kalkafzettingen ter hoogte van de tunica intima en tunica media. Enerzijds door de aanwezigheid van vijf γ -carboxyglutaminezuurgroepen die in staat zijn calciumionen te sequesteren zodat deze niet kunnen neerslaan. Anderzijds inactieveert MGP het osteogene proces waarbij gladde spiercellen worden omgevormd tot osteoblastachtige cellen door te binden aan BMP-2 (bone morphogenetic protein-2). MGP inhibeert daarnaast ook de kristalgroei. Pyrofosfaat en fetuin-A verhinderen de hydroxyapatiet vorming (Craneburg, et al., 2008) (de Munck-Khoe, sd.) (Delanaye & Cavalier, 2010).

Onder pathologische omstandigheden kunnen vasculaire calcificaties zich alsnog ontwikkelen ter hoogte van de gladde spiercellen in de bloedvaten. Meer bepaald ter hoogte van de tunica intima en tunica media. Intimaverkalking komt voor bij atherosclerose, terwijl mediaverkalking kenmerkend is bij arteriosclerose. Leeftijd, diabetes en nierziekten staan in verband met arteriosclerose. Vaak wordt ook gesproken over Mönckebergse sclerose. Mediaverkalking draagt in grotere mate bij tot de cardiovasculaire sterfte dan intimaverkalking. Mediaverkalking leidt tot stijfheid van de vaten, een grotere drukgolfsnelheid (pulse wave velocity) over de aorta, linker ventriculaire hypertrofie en diastole disfunctie met een groter risico op cardiovasculaire sterfte tot gevolg (Delanaye & Cavalier, 2010).

Het ontstaan van vasculaire calcificaties is een actief gereguleerd proces waarbij een te hoog fosfaatgehalte aan de grondslag ligt. De hoge plasmafosfaatgehalten leiden tot fenotypische veranderingen van de gladde spiercellen waardoor ze gevoeliger worden voor calcificaties. Dit proces is afhankelijk van de natrium-fosfaat cotransporter Pit-1 (NPC Pit-1).

Als gevolg van de hyperfosfatemie wordt meer fosfaat opgenomen ter hoogte van de gladde spiercellen via NPC Pit-1 en vindt er een upregulatie plaats van NPC Pit-1 in het membraan. Het toegenomen intracellulair fosfaatgehalte zorgt voor de expressie van osteocalcine en osteopontine, genen die verantwoordelijk zijn voor de botdifferentiatie. Een toename aan alkalisch fosfatase, calciumbindende eiwitten en matrixvesikels zijn eveneens het gevolg. Dit alles leidt tot de vorming van osteoblastachtige cellen uit gladde spiercellen die neerslaan in de extracellulaire ruimtes (Giachelli, 2004).



Figuur 6: voorgesteld model voor de effecten van verhoogd Ca en P op vasculaire gladde spiercellen (Shea, et al., 2011)

Niet-gecarboxyleerd MGP (ucMGP), als gevolg van een vitamine K-deficiëntie, draagt in belangrijke mate bij tot het ontstaan van zowel atherosclerose als arteriosclerose (Geleijnse, et al., 2004). Dit is ook gebleken uit een studie waarbij het verband tussen circulerend ucMGP en de vitamine K-inname werd onderzocht (Shea, et al., 2011). Aangezien MGP enkel in gecarboxyleerde vorm werkzaam is, is vitamine K essentieel. De concentratie aan ucMGP is bijgevolg hoger in sclerotisch weefsel, terwijl MGP in hogere concentraties voorkomt in gezonde vasculaire weefsels.

Nog voordat de carboxylatie van ucMGP plaatsvindt, kan ucMGP een posttranslationale fosforylatie ondergaan. Er wordt verondersteld dat deze fosforylatie bijdraagt tot de functionaliteit. Gefosforyleerd ucMGP stapelt zich op in de bloedvatwand om daar gecarboxyleerd te worden in aanwezigheid van vitamine K. Gedefosforyleerd ucMGP (dp-uc MGP) is vooral aanwezig in het plasma (Shea, et al., 2011) en is een indirecte merker voor een vitamine K-deficiëntie door onvoldoende inname via de voeding, indien de serumconcentratie hoog is (Fusaro, et al., 2011).

Er moet een onderscheid gemaakt worden tussen de bijdrage van vitamine K₁ en K₂. Menachinon draagt bij tot minder verkalking van de aorta en een afname van het risico op coronaire hartziekten en plotselinge sterfte (Geleijnse, et al., 2004). Bovendien blijkt dat menachinon beter geschikt is voor de extrahepatische functies dan fylochinon, dat preferentieel aangewend wordt door de lever in de bloedstollingscascade. Daarbij komt dat de hogere menachinonen (MK-4 tot MK-10) langer in het weefsel opgestapeld blijven en minder snel geklaard worden in de lever dan fylochinon (Vitamine K: veelzijdiger dan voorheen gedacht, 2007). Zo bedraagt de halfwaardetijd voor MK-7 drie dagen, terwijl dit voor vitamine K₁ slechts een uur is (Fusaro, et al., 2011). In recente studies wordt de positieve bijdrage van menachinon aangetoond in de preventie van vasculaire calcificaties (Craneburg, et al., 2008).

Aangezien de pathofysiologische omstandigheden bij 60-80% van de dialysepatiënten aanleiding geeft tot een snelle progressie van vasculaire calcificaties en dit al op relatief jonge leeftijd, is het belang van vitamine K bij deze populatie aanzienlijk (Fusaro, et al., 2011). Daarnaast benadrukt het feit dat er een sterke relatie kan aangetoond worden tussen cardiovasculaire sterfte en vasculaire calcificaties het belang van vitamine K voor dialysepatiënten (Delanaye & Cavalier, 2010).

2.3 Vitamine K in de voeding

2.3.1 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid

De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH), opgesteld door de European Food Safety Authority (EFSA), bedraagt 1 µg per kilogram lichaamsgewicht. De Belgische aanbeveling bedraagt 50 tot 70 µg per dag (Kolanowski, 2009).

Deze aanbevelingen zijn opgesteld om te voldoen aan de hepatische functies van vitamine K (bloedstolling) en houden geen rekening met de extrahepatische functies van het vitamine, zoals de preventie van vasculaire calcificaties (Vermeer & Braam, 2001). Om ook de extrahepatische functies te kunnen verzekeren, zou de inname aan vitamine K hoger mogen liggen, zeker bij dialysepatiënten. Bij innames van 375 µg per dag voor vitamine K₁ en 45 µg per dag voor vitamine K₂ worden de grootse gezondheidsvoordelen ervaren in de preventie van vasculaire calcificaties en botontkalking (Geleijnse, et al., 2004). Zo blijkt uit de *Rotterdam Study* dat een dagelijkse inname van 45 µg vitamine K₂ bijdraagt tot een daling van 50% voor vasculaire calcificaties, 50% voor cardiovasculaire sterfte en 25% voor de totale sterfte na een periode van tien jaar (Geleijnse, et al., 2004) (Fusaro, et al., 2011).

2.3.2 Vitamine-K rijke voedingsmiddelen

Vitamine K komt zowel voor in dierlijke als plantaardige voedingsmiddelen, hoofdzakelijk in groene bladgroenten, zuivel en vlees. De verdeling van vitamine K₁ en vitamine K₂ in voedingsmiddelen is echter verschillend. Groene bladgroenten zoals boerenkool en spinazie bevatten grote hoeveelheden vitamine K₁, maar ook margarine op basis van plantaardige oliën is een goede bron. Roomboter, eigeel, geitenkaas en wilde gans bevatten zowel vitamine K₁ als vitamine MK-4. Opvallend is dat geitenkaas, maar ook de Goudse kaas rijk zijn aan hogere menaquinonen (MK-8 en MK-9), hoogstwaarschijnlijk geproduceerd door de bacteriële startcultuur. Natto, een Japans gefermenteerd sojaproduct, is een natuurlijke bron aan MK-7. Een gram natto bevat ongeveer 10 µg MK-7 (Schurgers & Vermeer, 2000).

Voedingsmiddel	K1	MK4	MK5	MK6	MK7	MK8	MK9	MK10
<i>Brood</i>								
Boekweitbrood	3,0	-	-	-	1,1	-	-	-
Bruinbrood	1,1	-	-	-	-	-	-	-
Roggebrood	0,7	-	-	-	-	-	-	-
<i>Groenten</i>								
Aardappel	0,5	-	-	-	-	-	-	-
Boerenkool	817,0	-	-	-	-	-	-	-
Erwten	36,0	-	-	-	-	-	-	-
Natto	34,7	-	7,5	13,8	998	84,1	-	-
Spinazie	400,0	-	-	-	-	-	-	-
Zuurkool	25,1	0,4	0,8	1,5	0,2	0,8	1,1	1,3
<i>Fruit</i>								
Appel	3,0	-	-	-	-	-	-	-
Banaan	0,3	-	-	-	-	-	-	-
<i>Vlees</i>								
Biefstuk	0,6	1,1	-	-	-	-	-	-
Kipfilet	-	8,7	-	-	-	-	-	-
Lever	0,2	0,3	-	-	0,5	1,1	-	-
Varkensvlees	0,3	2,1	-	-	-	-	-	-
Wilde gans	4,1	31,0	-	-	-	-	-	-
<i>Vis</i>								
Makreel	1,2	0,4	-	-	-	-	-	-
Schol	0,0	0,2	-	0,3	0,1	1,6	-	-
Zalm	0,1	0,5	-	-	-	-	-	-



<i>Voedingsmiddel</i>	K1	MK4	MK5	MK6	MK7	MK8	MK9	MK10
<i>Melk en -producten</i>								
Geitenkaas	10,4	4,7	1,5	0,8	1,3	16,9	51,1	-
Goudse kaas	4,4	5,2	0,3	0,6	1,1	16,2	37,5	-
Halfvolle melk	0,2	0,4	0,0	-	-	-	-	-
Magere platte kaas	-	0,1	0,1	0,2	0,3	1,4	17,0	-
Magere yoghurt	0,0	-	-	-	-	0,1	-	-
<i>Eieren</i>								
Eigeel	2,1	31,4	-	0,7	-	-	-	-
Eiwit	-	0,9	-	-	-	-	-	-
<i>Vetten</i>								
Margarine	93,2	-	-	-	-	-	-	-
Roomboter	14,9	15,0	-	-	-	-	-	-

Tabel 1: gemiddelde hoeveelheid ($\mu\text{g}/100\text{g}$ of $\mu\text{g}/100\text{ml}$) aan vitamine K in voedingsmiddelen (Schurgers & Vermeer, 2000)

2.3.3 Absorptie en metabolisatie

De absorptie van vitamine K is verschillend voor menachinon en fylochinon. Fylochinon bevindt zich in het membraan van de bladgroenkorrels van planten en wordt daardoor slechts voor tien tot vijftien procent geabsorbeerd. De absorptie voor menachinon ligt hoger (Kolanowski, 2009) (Schurgers & Vermeer, 2000).

De absorptie voor fylochinon en menachinon verloopt ook anders. Vitamine K₁ wordt met behulp van een actief transportmechanisme opgenomen ter hoogte van de dunne darm, terwijl vitamine K₂ op basis van passieve diffusie geabsorbeerd wordt in het colon. Zowel vitamine K₁ als vitamine K₂ worden via de chylomicronen opgenomen in de circulatie. Dit vereist de aanwezigheid van pancreas lipase, galzouten en vet. Eenmaal opgenomen in de chylomicronen wordt vitamine K via ApoE getransporteerd naar de lever waar het via VLDL en LDL wordt overgedragen naar de weefsels (Fusaro, et al., 2011).

Vitamine K wordt niet alleen opgenomen uit de voeding. In de darmen vindt er ook synthese plaats van vitamine K₂ door de darmflora. Deze synthese kent echter een geringe bijdrage tot de vitamine K status in het lichaam. Dit is enerzijds te verklaren doordat vitamine K₂ ingebed ligt in het membraan van de bacteriën en bijgevolg niet beschikbaar is voor absorptie (Kresser, 2008). Anderzijds is dit ook het gevolg van de synthesplaats. De hogere menachinonen worden gesynthetiseerd op het einde van het colon, waar de absorptie minder groot is.

Wanneer in het lichaam onvoldoende vitamine menachinon-4 aanwezig is, kan dit gemaakt worden uit fylochinon. Deze omzetting gebeurt zonder tussenkomst van bacteriën, ondermeer in de pancreas en de vaatwand (Schurgers & Vermeer, 2000).

3 Dieettherapie bij nierdialyse

3.1 Omschrijving en doel

De dieettherapie bij nierdialyse legt de klemtoon op voldoende inname van energie en eiwit, terwijl een beperking wordt ingevoerd voor natrium, kalium en fosfaat. Extra aandacht gaat uit naar de vocht-aanbreng en de inname van verzadigd vet. De dieettherapie heeft geen curatief effect, maar moet bijdragen tot een goede voedingstoestand. Daarnaast draagt de dieettherapie bij tot de regulatie van de homeostase van vocht, elektrolyten en mineralen. Ook de morbiditeit en mortaliteit liggen lager door de dieettherapie. Het dieet moet voor elke patiënt individueel samengesteld worden en wordt vaak gegeven in combinatie met andere diëten zoals het dieet bij diabetes dat beperkt is in de aanbreng van suiker en eveneens arm aan vet en arm aan verzadigd vet is (Spijker, Informatorium voor voeding en diëtetiek, 2005).

3.2 Kenmerken

3.2.1 Eiwit

De eiwitbehoefte bij nierfunctievervangende therapie bedraagt 1,2 gram eiwit per kg lichaamsgewicht en ligt hoger dan de aanbevolen behoefte van 0,8 gram eiwit per kg lichaamsgewicht onder normale omstandigheden. Deze verhoogde behoefte moet bijdragen tot een goede voedingstoestand om zo te voorzien in voldoende eiwitsynthese en om een katabole toestand te voorkomen. Ook het gering eiwitverlies dat optreedt bij dialyse wordt zo opgevangen.

Een te hoge eiwitaanbreng is echter nadelig aangezien dan meer afvalstoffen geproduceerd worden, die uitgescheiden moeten worden (Spijker, Informatorium voor voeding en diëtetiek, 2005).

3.2.2 Energie

Een goede voedingstoestand bij dialysepatiënten is noodzakelijk, vandaar dat een voldoende hoge energie-inname aangewezen is. De behoefte bedraagt 30 - 35 kcal per kg lichaamsgewicht. Bij personen ouder dan 60 jaar wordt 30 kcal per kg lichaamsgewicht aanbevolen. Indien de BMI meer dan 27 bedraagt, wordt een aanbeveling opgesteld die passend is voor een BMI van 27. Een lagere energie-inname draagt bij tot een katabole toestand.

3.2.3 Natrium

Hypertensie komt vaak voor bij dialysepatiënten als gevolg van overvulling. Diuretica drijven de overmaat aan natrium en dus ook vocht af. Een maatregel die ondersteund wordt door een natriumbeperving van meestal 2000 mg of vijf gram zout per dag. Bijkomend zorgt een natriumbeperving ook voor een minder groot dorstgevoel (Spijker, Informatorium voor voeding en diëtetiek, 2005).

3.2.4 *Kalium*

Hyperkaliëmie ontstaat vaak in het laatste stadium van nierfunctieverlies. Hoge serumkaliumgehaltes verstoren de prikkelbaarheid van de dwarsgestreepte spiervezels met spierkrampen, hartritmestoornissen of hartstilstand als gevolg. Afhankelijk van het serumkaliumgehalte wordt een beperking van 2000 tot 2400 mg kalium per dag gehanteerd. Een hypokaliëmie kan echter ook optreden en heeft dezelfde nefaste gevolgen als een hyperkaliëmie. Deze patiënten kan aangeraden worden extra kalium op te nemen, hoewel dit eerder om een kleine groep gaat (Spijker, Informatorium voor voeding en diëtetiek, 2005).

3.2.5 *Fosfor*

De maximale inname aan fosfor ligt tussen 800 tot 1200 mg per dag. Te hoge serumfosforgehaltes leiden tot secundaire hyperparathyreoïdie met renale osteodystrofie tot gevolg. Jeuk treedt op als een eerste symptoom van een te hoge fosforconcentratie. Een fosforbeperking via de voeding is vaak onvoldoende om het serumgehalte laag te houden vandaar dat ook fosfaatbindende geneesmiddelen worden ingenomen (Spijker, Informatorium voor voeding en diëtetiek, 2005).

3.2.6 *Vocht*

De vochtinname bij dialysepatiënten is sterk afhankelijk van de resterende diuresis en de gewichtstoename tussen twee dialysebehandelingen. Ideaal is een maximale gewichtstoename van twee kilogram. Een hogere gewichtstoename verhoogt het risico op hypertensie en het ontstaan van hypotensieve krampen tijdens de dialyse. Vandaar dat een vochtbeperking van 1100 ml tot 1500 ml per dag aanbevolen wordt, inclusief het vocht uit de voeding (Spijker, Informatorium voor voeding en diëtetiek, 2005).

3.3 **Praktische uitwerking dieet**

De veelheid aan beperkingen en complexiteit door combinatie met andere diëten draagt ertoe bij dat de praktische uitwerking van het dieet geen gemakkelijke opgave is. Hieronder worden de kernpunten van het dieet vertaald naar praktische adviezen per voedingsmiddelengroep (Hermey, 2010).

3.3.1 *Dranken*

Water met een laag natriumgehalte (≤ 100 mg natrium/liter) geniet de voorkeur. Lichte koffie en thee kunnen in een beperkte hoeveelheid aangezien deze dranken een bron zijn aan kalium. Fosforrijke dranken waaronder Cola en Schweppes, maar ook kaliumrijke dranken zoals fruit- en groentesappen worden beter vermeden. Alcoholische dranken kunnen, maar dienen met mate gebruikt te worden. De hoeveelheid vocht die onder de vorm van dranken ingenomen mag worden, is sterk afhankelijk van de vochtbeperking (Hermey, 2010).

3.3.2 *Aardappelen en graanproducten*

Aardappelen bevatten veel kalium en kunnen daarom slechts in kleine hoeveelheden geconsumeerd worden. Dit komt neer op ongeveer drie stuks ter grootte van een ei. Door de aardappelen na het schillen te weken in een ruime hoeveelheid water en ze nadien te koken in vers water, kan het kaliumgehalte sterk dalen. Bij aanhoudende te hoge kaliumwaarden kan besloten worden om de aardappelen tweemaal te koken in vers water. Aardappelbereidingen met schil of bereidingen in weinig kookvocht zijn af te raden. Frietjes kunnen, maar ook hier dient de portie beperkt te worden zodat die overeenkomt met drie aardappelen. Aardappelen vervangen door geraffineerde rijst of pasta dragen bij tot een lage kaliuminname in het dagmenu (Spijker, Informatorium voor voeding en diëtetiek, 2005).

Ongeraffineerde graanproducten waaronder volkoren brood, havermout, muesli en cornflakes passen niet binnen het dieet. Bruin brood kan wel omdat deze voldoende vezels bevatten en constipatieproblemen tegengaan (Hermy, 2010).

3.3.3 *Groenten en fruit*

Net zoals bij de aardappelen geldt dat het kaliumgehalte in groenten verlaagd kan worden door ze in een ruime hoeveelheid water te koken. Zelfs wanneer deze bereidingswijze wordt toegepast is het aan te raden de hoeveelheid groenten te beperken tot maximaal 150 gram per dag. Groenten die minder dan 250 mg kalium bevatten per 100 gram en minder dan 70 mg fosfaat per 100 gram passen binnen het dieet. Eenzelfde beperking geldt voor fruit wat betreft het kalium- en fosforgehalte en de toegestane hoeveelheid (Hermy, 2010).

3.3.4 *Melk en melkproducten*

Dagelijks een melkproduct of een glas melk (100 ml) kan. Grotere hoeveelheden zijn af te raden gezien het hoge kalium- en fosforgehalte. De voorkeur gaat uit naar magere en halfvolle melkproducten of een sojaproduct.

Kaas is rijk aan fosfor, hoewel het gehalte verschillend is. Algemeen gesteld bevatten oudere kazen meer fosfor dan jonge kazen. Smeer- en smeltkazen bevatten altijd veel fosfor. Kaas is daarnaast ook een bron aan zout, met uitzondering van platte kaas (Hermy, 2010).

3.3.5 *Vlees, vis, eieren, noten en vervangproducten*

Voedingsmiddelen die behoren tot de groep van vlees, vis, eieren, noten en vervangproducten zijn eiwitbronnen, maar bevatten ook veel fosfor. Een te hoge inname van dergelijke voedingsmiddelen draagt bij tot te hoge fosforwaarden. Wat betreft vlees gaat de voorkeur steeds uit naar magere vleeswaren, voor vis geldt dat zowel magere als vette vis kan. Een tot twee eieren per week kunnen, afhankelijk van het dieettype. Met betrekking tot de vervangproducten moet aandacht uitgaan naar het vet- en zoutgehalte. Noten zijn af te raden omdat ze een grote bron zijn aan zowel kalium als fosfor (Hermy, 2010).

3.3.6 *Smeer- en bereidingsvetten*

Smeer- en bereidingsvetten zijn arm aan kalium en fosfor, met uitzondering van de smeervetten waaraan kalium wordt toegevoegd door de producent. Olie bevat geen kalium en fosfor en is bijgevolg ideaal voor het bereiden van de warme maaltijd, maar ook een vloeibare margarine kan. Bij de smeer- en bereidingsvetten dient men rekening te houden met de hoge energieaanbreng en de vetzuursamenstelling. Een vetstof met een te hoge concentratie aan verzadigde vetzuren past niet binnen het dieet om het risico op hart- en vaatziekten (verder) te beperken (Hermy, 2010).

4 Vitamine K-rijke voedingsmiddelen en het dieet

4.1 Kalium- en fosforbeperking in relatie tot vitamine K-inname

In het kader van de preventie van vasculaire calcificaties maken de meest recente aanbevelingen voor vitamine K, volgens Vermeer & Braam, een onderscheid tussen vitamine K₁ en vitamine K₂. Niet tegenstaande de aanbrenghing van vitamine K₁ via de voeding belangrijk is gezien de hoge behoefte, is de bijdrage van vitamine K₂ in het kader van de preventie van vasculaire calcificaties groter. Dit houdt in dat zowel plantaardige als dierlijke voedingsmiddelen in voldoende mate aanwezig moeten zijn om de aanbeveling van 375 µg voor vitamine K₁ en 45 µg voor vitamine K₂ te halen. Gelet op de kalium- en fosforbeperking als dieetmaatregel bij nierdialyse kan het dieet een limiterende factor vormen voor de inname aan vitamine K. Toch zijn er een aantal voedingsmiddelen die een goede bron zijn aan vitamine K en arm zijn aan kalium en fosfor.

4.1.1 Vitamine K-rijke voedingsmiddelen

Enkele voedingsmiddelen zoals boter, margarine en olie zijn een goede bron aan vitamine K en arm aan kalium en fosfor, zie hiervoor tabel 2. Het beperkt gebruik van smeer- en bereidingsvetten kadert binnen de aanbevelingen van een gezonde voeding en ook binnen het dieet bij dialyse zijn smeer- en bereidingsvetten toegestaan. Dagelijks de boterhammen besmeren met een smeerstof draagt in belangrijke mate bij tot de dagelijkse vitamine K-inname. Boerenboter bevat als enige bron gelijke hoeveelheden vitamine K₁ en vitamine K₂.

Producten gemaakt op basis van olie zoals mayonaise bevatten eveneens een hoge concentratie aan vitamine K. Niet alleen de olie draagt hiertoe bij, ook de eieren verwerkt in de mayonaise zijn een bron aan vitamine K₁, maar voornamelijk van vitamine K₂.

Naast smeer- en bereidingsvetten is ook kaas een goede bron aan vitamine K₂, maar daarnaast een belangrijke fosforbron. In het dieet bij nierdialyse kan een beperkte hoeveelheid kaas geconsumeerd worden, eventueel in combinatie met een fosforbinder, maar dan gaat de voorkeur uit naar een kaas met een fosforgehalte lager dan 300 mg per 100 gram. Enkele van deze kazen zijn: camembert, geitenkaas en caprice des dieux. In het kader van een gezonde voeding geldt de aanbeveling om dagelijks een tot twee sneden kaas te consumeren. Dagelijkse kaasconsumptie in het dialysedieet is af te raden, maar af en toe kaas eten ter vervanging van ander hartig beleg zoals vlees- of viswaren kan wel. Kaas brengt in relatief kleine hoeveelheden veel vitamine K aan, voornamelijk onder de vorm van vitamine K₂.

Concluderend kan gesteld worden dat het gebruik van smeer- en bereidingsvetten en af en toe kaas de inname van vitamine K doet toenemen.

Melk en melkproducten zijn eveneens een goede bron aan vitamine K, maar bevatten hoge kalium- en fosforgehaltes. In het dieet bij dialyse is dagelijkse consumptie van een melkproduct toegelaten.

Het vitamine K-gehalte in vlees en vis is eerder beperkt, maar gezien vlees of vis dagelijks geconsumeerd worden, vormt dit eveneens een bron aan vitamine K. Ei en dan vooral de eidooier is een goede bron aan vitamine K₂. Afhankelijk van het dieettype is het gebruik van een tot twee eieren toegestaan, hiertoe worden ook de eieren gerekend die verwerkt worden in gerechten.

Naast producten van dierlijke oorsprong bevatten ook plantaardige voedingsmiddelen vitamine K, die een bijdrage leveren tot de inname van vitamine K₁. Rekening houdend met de hoeveelheid kalium en fosfor die groenten en fruit bevatten, dient de inname van deze voedingsmiddelen in het kader van het dieet bij dialyse beperkt te worden. Er zijn echter enkele groentesoorten die een laag kalium- en fosforgehalte bevatten en een goede bron zijn aan vitamine K₁ zoals ondermeer boerenkool, zuurkool, witlof en ui.

Uit de tabel blijkt dat ook spinazie veel vitamine K₁ bevat, naast een hoog kalium- en fosfor gehalte. Opmerkelijk is het hoge MK-7 gehalte in natto, maar net zoals bij spinazie ligt de concentratie aan kalium en fosfor hoog. Deze lijst is slechts een weergave van een beperkt aantal voedingsmiddelen, uiteraard zijn er nog andere voedingsmiddelen die voldoende vitamine K aanbrengen en passen binnen het dieet.

Voedingsmiddel	K ₁	MK4	MK5	MK6	MK7	MK8	MK9	Kalium	Fosfor
<i>Groenten</i>									
Boerenkool	817,0	-	-	-	-	-	-	300	41
Erwten	36,0	-	-	-	-	-	-	300	80
Natto	34,7	-	7,5	13,8	998	84,1	-	729	174
Spinazie	400,0	-	-	-	-	-	-	560	30
Ui	200	-	-	-	-	-	-	151	40
Witlof	200	-	-	-	-	-	-	232	29
Zuurkool	25,1	0,4	0,8	1,5	0,2	0,8	1,1	288	43
<i>Fruit</i>									
Appel	3,0	-	-	-	-	-	-	108	10
<i>Vlees</i>									
Kipfilet	-	8,7	-	-	-	-	-	330	220
Lever	0,2	0,3	-	-	0,5	1,1	-	326	245
Varkensvlees	0,3	2,1	-	-	-	-	-	377	181
Wildegans	4,1	31,0	-	-	-	-	-	400	290
<i>Vis</i>									
Makreel	1,2	0,4	-	-	-	-	-	380	244
Schol	0,0	0,2	-	0,3	0,1	1,6	-	326	200
Zalm	0,1	0,5	-	-	-	-	-	372	268
<i>Melk en -producten</i>									
Geitenkaas	10,4	4,7	1,5	0,8	1,3	16,9	51,1	93	101
Goudse kaas	4,4	5,2	0,3	0,6	1,1	16,2	37,5	82	524
Camembert	2,6	3,7	0,3	0,5	1,0	11,4	39,6	110	300
Caprice des dieux	20,0	-	-	-	-	-	-	115	221
Halfvolle melk	0,2	0,4	0,0	-	-	-	-	156	88
Magere platte kaas	-	0,1	0,1	0,2	0,3	1,4	17,0	124	102
Magere yoghurt	0,0	-	-	-	-	0,1	-	205	87
<i>Eieren</i>									
Eigeel	2,1	31,4	-	0,7	-	-	-	103	584
Eiwit	-	0,9	-	-	-	-	-	142	12
<i>Vetten</i>									
Margarine	93,2	-	-	-	-	-	-	100	-
Minarine	74,6	-	-	-	-	-	-	44	6
Olie	60,2	-	-	-	-	-	-	0	0
Roomboter	14,9	15,0	-	-	-	-	-	27	23
<i>Sauzen</i>									
Dressing	120	-	-	-	-	-	-	18	6
Mayonaise	200	-	-	-	-	-	-	37	45

Tabel 2: gemiddelde hoeveelheid (µg/100g of µg/100ml) aan vitamine K vergeleken met gemiddelde hoeveelheid(mg/100g) kalium en fosfor in voedingsmiddelen (Muls, 2009) (Schurgers & Vermeer, 2000) (Nutrient Data Laboratory, food composition, 2011) (Westenbrinck, et al., 2006)

5 Onderzoek

5.1 Probleemstelling en doelstelling

Recent onderzoek heeft aangetoond dat vitamine K niet alleen een belangrijke rol speelt bij de bloedstolling. Vitamine K komt ook tussen bij andere processen in het lichaam zoals de botvorming en mineralisatie en ook in de preventie van vasculaire calcificaties heeft vitamine K een groot aandeel. Dialysepatiënten vertonen een hoger risico op vasculaire calcificaties door fysiologische veranderingen ten gevolge van terminale nierinsufficiëntie met als gevolg een toenemende mortaliteit door hart- en vaatziekten. Bij een voldoende hoge inname van zowel vitamine K₁ als K₂ worden gezondheidsvoordelen ervaren.

Onder impuls van dokter De Vriese, hoofdnefrologe van het algemeen ziekenhuis Sint-Jan en in samenwerking met de diëtist van de dialyseafdeling, dhr. Hermy, rees op basis van deze kennis de vraag om onderzoek uit te voeren naar de totale vitamine K-inname en de inname van vitamine K₂ via de voeding van een groep dialysepatiënten in het Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan in Brugge.

Via het onderzoek wil nagegaan worden of de patiëntengroep al of niet voldoende vitamine K inneemt via de voeding om te voldoen aan de dagelijkse aanbeveling van 50 - 70 µg. Vervolgens wil via het onderzoek nagegaan worden of de inname aan vitamine K₂ voldoende hoog is om gezondheidsvoordelen te ervaren, dit is 45 µg vitamine K₂ per dag. Verder wil het onderzoek de gemiddelde vitamine K- en vitamine K₂-inname aantonen en ook de associatie tussen vitamine K₂ in de totale inname aan vitamine K wordt onderzocht.

Bijkomstig wil via het onderzoek het verband tussen de vitamine K-inname en de fosforconcentratie in het bloed onderzocht worden. Daarnaast wil ook nagegaan worden of er een verband is tussen een hoge vitamine K-inname, zowel vitamine K als vitamine K₂, en een lage concentratie aan gedefosforyleerd ucMGP (dp-uc MGP). Ten laatste wil ook onderzocht worden of de suppletie van 90 µg MK-7 leidt tot een daling van de plasmaconcentratie van dp-uc MGP.

Aangezien er weinig studies uitgevoerd zijn met betrekking tot het preventief belang van vitamine K betreffende vasculaire calcificaties, heeft dit onderzoek tot doel het belang van vitamine K aan te tonen alsook de kennis rond de vitamine K-inname te verhogen.

5.2 Methode

5.2.1 Onderzoeksopzet en populatie

De dialyseafdeling van het Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan in Brugge telt ongeveer 175 hemodialysepatiënten. Uit deze grote populatie werden 108 personen geselecteerd om deel te nemen aan het niet-experimenteel kwantitatief onderzoek om de vitamine K-inname na te gaan bij hemodialysepatiënten. Alle deelnemers ondergaan driemaal per week hemodialyse op de dialyseafdeling van het ziekenhuis met uitzondering van twee personen. Personen die gebruikmaken van bloedverdunnende medicatie werden niet opgenomen in het onderzoek gezien het tegenstrijdig karakter van vitamine K en het geneesmiddel. Gegevens met betrekking tot de voedselinname, voor een periode van drie dagen, werden verzameld aan de hand van een eetdagboek. De gegevens werden verzameld in de maand augustus, waarbij de eetdagboeken door de diëtist werden meegegeven met de patiënten.

Van de 108 geselecteerde personen werden slechts 36 deelnemers definitief opgenomen in het onderzoek. Deze drop-out is te verklaren doordat slechts 87 deelnemers effectief het eetdagboek terug indienden. Van 51 personen konden de gegevens echter niet gebruikt worden doordat de eetdagboeken onvolledig en/of onnauwkeurig ingevuld werden. De overige zeventien personen vertoonden geen interesse om deel te nemen aan het onderzoek, waren kwaad of bedroefd. Een andere verklaring voor de non-respons is het feit dat er voornamelijk een oudere populatie opgenomen is in het onderzoek. Sommige personen kunnen niet goed lezen en/of schrijven en zijn voor het invullen van de eetdagboeken afhankelijk van familie, vrienden of verzorgend personeel. Tijdens de duur van het onderzoek zijn ook vier personen overleden.

Van de 36 deelnemers werd bij 28 deelnemers de plasmaconcentratie aan dp-uc MGP gemeten. Daarnaast werd bij deze 36 deelnemers voor 34 deelnemers de plasmaconcentratie aan fosfor bepaald.

De onderzoekspopulatie bestaat uit zestien mannen en twintig vrouwen. De leeftijd varieert van 24 tot 91 jaar. Een overzicht van de onderzoekspopulatie wordt weergegeven in tabel 3.

n	Geslacht	Leeftijd
1	M	71
2	V	60
3	V	63
4	V	80
5	V	87
6	M	71
7	M	72
8	M	43
9	M	85
10	V	75
11	V	61
12	V	70
13	M	66
14	V	74
15	M	79



n	Geslacht	Leeftijd
17	V	80
19	M	60
20	M	48
21	M	70
22	V	58
23	V	80
24	M	61
25	V	75
26	V	60
27	M	65
28	V	24
29	M	91
30	M	82
31	V	63
32	M	90
33	V	80
34	V	57
35	V	75
36	M	73

Tabel 3: overzicht populatie

5.2.2 Beschrijving en verantwoording onderzoeksinstrument

De gegevens werden verzameld met behulp van een eetdagboek dat de voedselinname van drie dagen nagaat, zie hiervoor bijlage 1. Tijdens deze drie dagen is er minstens een dialyседag, een weekenddag en/of een weekdag opgenomen. Een dag be vraagt de drie hoofdmaaltijden: ontbijt, middagmaal en avondmaal alsook de tussendoortjes die genomen worden. Er is ook telkens ruimte voorzien om de genomen dranken te vermelden.

De voedingsmiddelen en de bereidingswijze moesten omschreven worden en de hoeveelheid diende aangeduid te worden in huishoudmaten. Ter illustratie:

*Ontbijt: brood: wit vierkant, 3 sneden;
smeerstof: minarine, 3 mespunten;
beleg: kalkoenham, 1 plakje;
gekookte ham, 2 plakjes;
drank: koffie met suiker en melk, 1 kopje met 1 klontje suiker en scheutje melk;
nagerecht: volle fruityoghurt, 1 potje
andere: geen.*

Het zou optimaal geweest zijn om de voeding na te vragen over een periode van minstens zeven dagen. Toch werd ervoor gekozen de voedselinname slechts drie dagen te bevragen om te voorkomen dat er een te grote non-respons zou zijn. Het bijhouden van een eetdagboek gedurende zeven dagen kan een te grote inspanning zijn voor de voornamelijk oudere populatie.

De aanvang van het onderzoek vond plaats in maart 2011, dit is voordat ik instapte in het onderzoek. De diëtist had toen al een eetdagboek opgemaakt en meegegeven met een groep onderzoekspersonen. Er werd gekozen om hetzelfde eetdagboek te gebruiken voor het verdere verloop van het onderzoek om eenduidige gegevens te verkrijgen.

5.2.3 Dataverzameling

De eetdagboeken werden steeds door de diëtist meegeven aan de patiënten met de vraag om deze eetdagboeken drie dagen bij te houden en in te vullen. Een ingevuld voorbeeld van het ontbijt werd toegevoegd aan de eetdagboeken als leidraad om de eetdagboeken nauwkeurig in te vullen.

Het invullen gebeurde ofwel thuis ofwel op de dialyseafdeling. Doorgaans waren de broodmaaltijden het nauwkeurigst ingevuld, maar ook de warme maaltijden gaven een goede indicatie van de voedselinname. Een aantal onderzoekspersonen vermeldde de hoeveelheid voedingsmiddelen in gram, terwijl het overgrote deel gebruikmaakte van huishoudmaten.

Uit de 87 ingediende eetdagboeken werden 36 nauwkeurig en volledig ingevulde eetdagboeken geselecteerd. De 51 overige eetdagboeken werden niet opgenomen in het onderzoek van zodra bleek dat een of meerdere maaltijden niet waren ingevuld. De eetdagboeken werden ook verworpen indien niet bij alle maaltijden de portiegrootte werd aangeduid in huishoudmaten of wanneer verwezen werd naar het menu van het ziekenhuis of OCMW zonder vermelding van de voedingsmiddelen en porties.

5.2.4 Verwerking en preparatie van de gegevens

Per eetdagboek werd een inventaris opgemaakt van de voedingsmiddelen. De verschillende voedingsmiddelen werden steeds weergegeven onder volgende voedingsmiddelengroepen in onderstaande volgorde:

- brood;
- smeerstof;
- zoet beleg;
- hartig beleg;
- vlees/vis;
- bereidingsvet;
- saus;
- groenten;
- aardappelen/deegwaren;
- fruit;
- melkproducten;
- koek;
- andere;
- drank.

Naast elk voedingsmiddel werd vermeld hoeveel ervan geconsumeerd werd in huishoudmaten. De omzetting van huishoudmaten naar hoeveelheden in gram of milliliter gebeurde aan de hand van de in 2005 herziene uitgave van '*Maten en gewichten*', een handleiding voor een gestandaardiseerde kwantificering van voedingsmiddelen, uitgegeven door de Hoge Gezondheidsraad. Portiegroottes die zelf afgewogen werden door de onderzoekspersoon werden als dusdanig overgenomen om de werkelijke inname zo nauwkeurig mogelijk te benaderen.

De Belgische voedingsmiddelentabel (NUBEL) en het Nederlands voedingstoffenbestand (NEVO) bevatten geen gegevens rond vitamine K. De berekeningen dienden daarom te gebeuren aan de hand van de gegevens die ter beschikking werden gesteld door prof. dr. L. Schurgers. De gegevenslijst is een weergave van de vitamine K₁-concentratie in Nederlandse voedingsmiddelen, alsook de hogere menachinonen (MK-4 tot MK-10) worden weergegeven. De lijst maakte het mogelijk om vitamine K₂ te berekenen in een groot aantal voedingsmiddelen.

Om het vitamine K₂-gehalte te berekenen werden eerst alle MK-n waarden per voedingsmiddel opgeteld en weergegeven naast het voedingsmiddel. Vervolgens werd ook het totaal vitamine K-gehalte berekend door de vitamine K₂-waarde en de vitamine K₁-waarde bij elkaar op te tellen.

Echter niet alle voedingsmiddelen stonden vermeld op de lijst vandaar dat ook de tabel '*Vitamin K-Gehalt ausgewählter Lebensmittel*' werd gebruikt. Deze tabel is op het internet te vinden en bevat vitamine K-waarden van heel wat voedingsmiddelen. De gegevens in deze tabel werden overgenomen uit de Duitse voedingsmiddelentabel '*Die Zusammensetzung der Lebensmittel*', uitgegeven door Stuttgart naar Souci SW, Fachmann W en Kraut H.

Op basis van deze gegevens werd het totale vitamine K-gehalte berekend en indien er gegevens beschikbaar waren, werd ook het vitamine K₂-gehalte berekend. De berekeningen werden manueel uitgevoerd en telkens naast het betreffende voedingsmiddel genoteerd.

Nadien werden alle afzonderlijke waarden opgeteld zodat een totaalwaarde voor de drie dagen verkregen werd voor zowel vitamine K₂ als vitamine K. Om de inname van een dag te verkrijgen, werden deze totaalwaarden gedeeld door drie. Deze gegevens werden statistisch verwerkt.

Om na te gaan of er een verband is tussen de vitamine K-inname en de concentratie aan dp-uc MGP, alsook om de invloed van het MK-7 supplement na te gaan, werd bij de patiënten tweemaal bloed afgenomen. Een eerste bloedafname vond plaats bij aanvang van het onderzoek en voor inname van het vitamine K-supplement MK-7. Na suppletie met MK-7 werd opnieuw bloed afgenomen. Daarnaast werd ook het fosfor in het bloed bepaald. Al deze waarden werden per patiënt gerangschikt en statistisch verwerkt.

5.2.5 *Beschrijving en verantwoording van de analysebeslissingen*

De data-analyse werd uitgevoerd met IBM SPSS statistics 20 voor Windows Vista. Voor de leeftijd, vitamine K₂, vitamine K, dp-uc MGP en fosfor werden de gegevens verkend door ondermeer het gemiddelde, de standaarddeviatie, het 95% betrouwbaarheidsinterval, de mediaan, de variantie en de scheefheid te analyseren.

Om na te gaan of de onderzoekspersonen voldoen aan de dagelijkse aanbevolen hoeveelheid vitamine K werd op een staafdiagram, met in de x-as het aantal eenheden en op de y-as de vitamine K-waarde, een minimum ondergrens van 50 µg vastgelegd en een minimum bovengrens van 70 µg. Hetzelfde werd uitgevoerd voor vitamine K₂ waarbij de minimumgrens werd vastgelegd op 45 µg.

Een enkelvoudige t-test werd uitgevoerd om na te gaan of er een significant verschil is in de inname aan vitamine K₂ en de minimumgrens van 45 µg om gezondheidsvoordelen te ervaren. Ook voor de totale vitamine K-inname werd dit gedaan met de norm van 70 µg als bovenste minimumgrens. Pearsoncorrelaties werden berekend om de associaties tussen dp-uc MGP en de vitamine K-inname te bepalen alsook om de associaties tussen dp-uc MGP en de inname van het MK-7 supplement na te gaan. Ook regressie-analyse werd toegepast om deze associaties te onderzoeken. Pearsonscorrelatie werd ook gebruikt om de associatie tussen de inname aan vitamine K en vitamine K₂ te onderzoeken. De associatie tussen zowel de inname van vitamine K als vitamine K₂ en de fosforconcentratie in het bloed werden eveneens bepaald op basis van de Pearsonscorrelatie. Een gepaarde t-test werd berekend om na te gaan of er significant verschil is in de plasmaconcentraties van dp-uc MGP na inname van het MK-7 supplement, hierbij werden ook de correlaties bepaald.

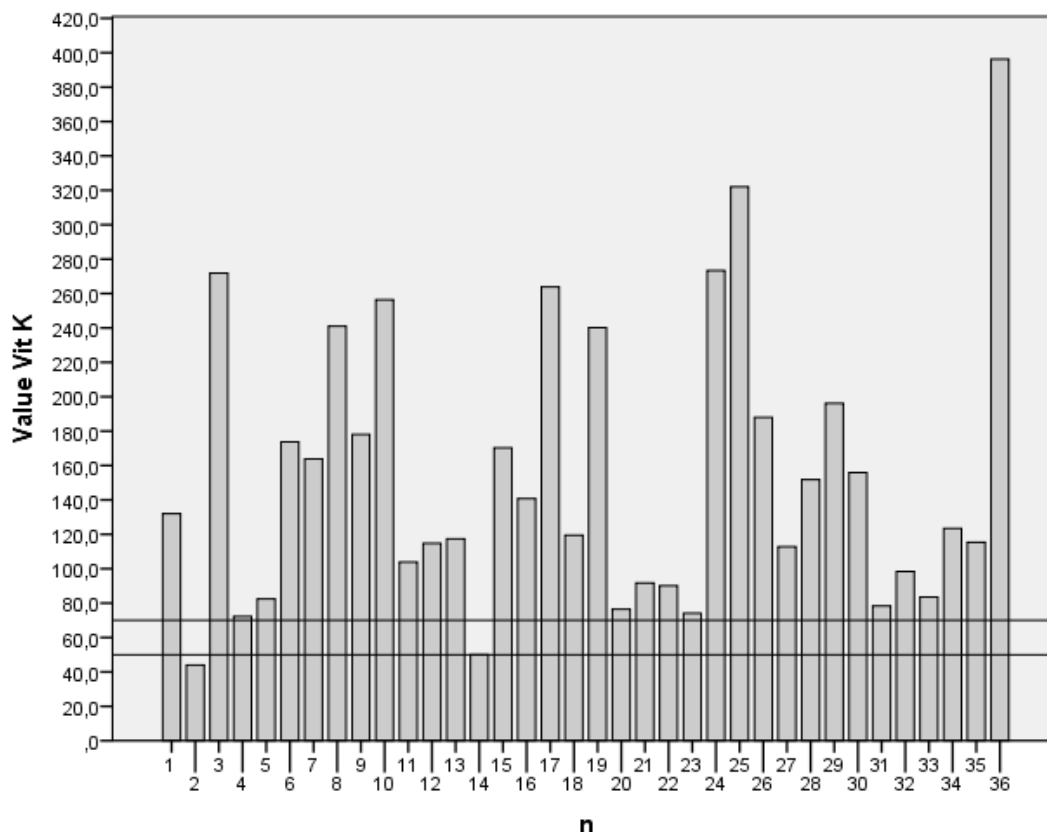
5.3 Resultaten

Een onderdeel van de resultaten werd bekomen na afloop van de statistische verwerking van de gegevens van de 36 deelnemende onderzoekspersonen. Het betreft resultaten die de associatie tussen de inname aan vitamine K₂ en de concentratie aan dp-uc MGP aantonen.

Deze resultaten werden na afloop van dit onderzoek in het kader van het eindwerk bekomen op basis van negen bijkomende berekeningen van eetdagboekjes van patiënten die uitgevoerd werden op vraag van dr. De Vriese. Uit resultaten van dr. De Vriese bleek er een trend van correlatie te bestaan tussen de inname van vitamine K₂ en de concentratie aan dp-uc MGP. Deze gegevens waren echter niet significant door een te kleine populatie. Op basis van de negen bijkomende berekeningen kon deze significantie wel aangetoond worden. Gezien het belangrijk karakter van deze gegevens werd beslist om de bekomen resultaten uit de statistische verwerking van dr. De Vriese hierbij weer te geven. Een beschrijving van de resultaten is terug te vinden onder *5.3.3 Associatie vitamine K-inname en dp-uc MGP*. Onder *5.4.3 Associatie vitamine K-inname en dp-uc MGP* wordt de bespreking weergegeven.

5.3.1 Gemiddelde inname aan vitamine K

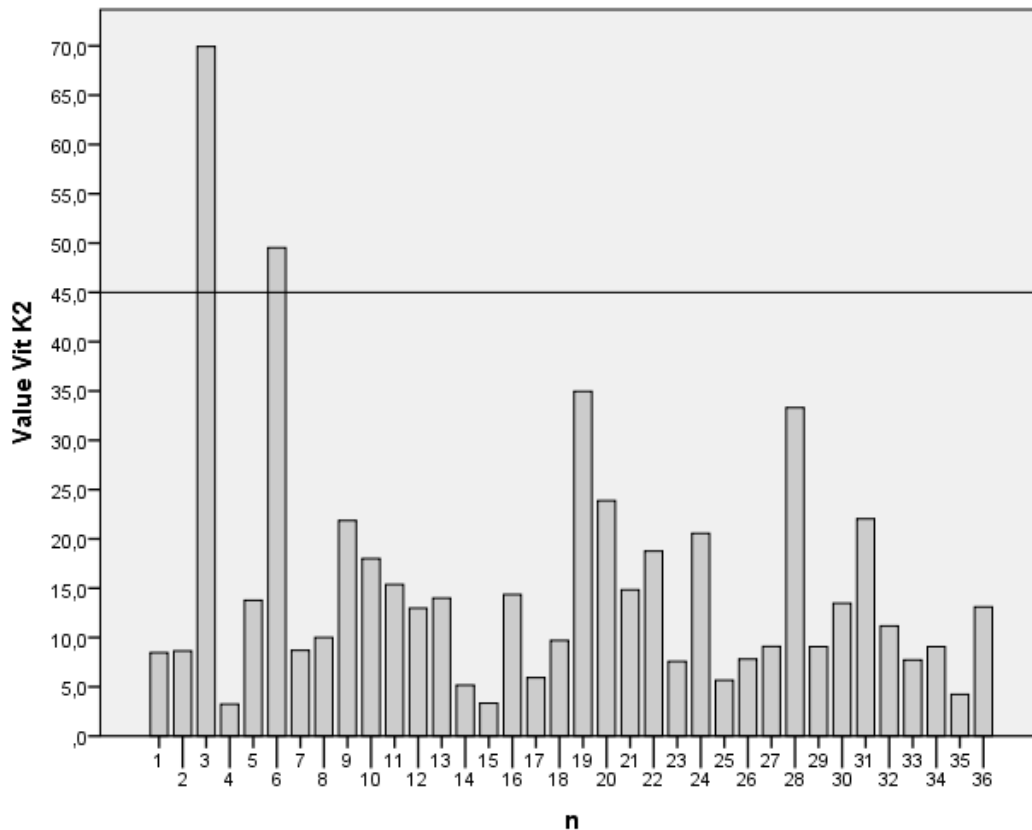
De gemiddelde inname aan vitamine K via de voeding bedraagt 154,6 µg per dag en voor vitamine K₂ is dit 15,5 µg per dag. Uit grafiek 1 blijkt dat een persoon niet voldoet aan de dagelijkse inname van minstens 50 µg vitamine K en een persoon voldoet net aan de aanbeveling. De overige 34 eenheden hebben een inname die hoger ligt dan de bovenste minimumgrens van 70 µg. Voor de inname aan vitamine K werd een zeer sterk significant verschil gevonden ten opzichte van de bovenste minimumgrens van 70 µg per dag. Dit verschil bedraagt gemiddeld 84,6 µg boven de grens van 70 µg (P<0,001).



Grafiek 1: inname totaal vitamine K vergeleken met aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van minstens 50 - 70 µg

5.3.2 Gemiddelde inname aan vitamine K₂

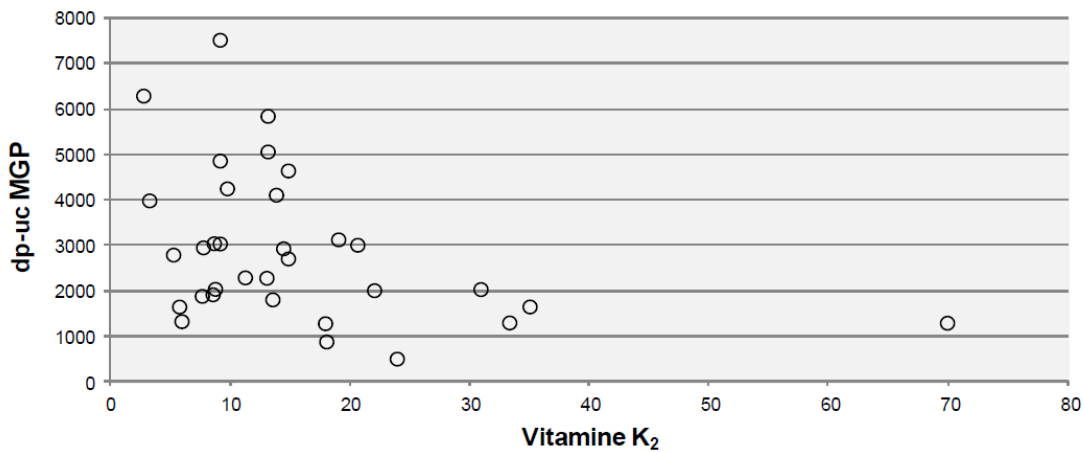
Slechts twee deelnemers voldoen aan een aanbevolen inname van 45 µg vitamine K₂, dit wordt weergegeven in grafiek 2. De hoogste inname aan menachinon bedraagt 69,9 µg, de laagste inname is 3,2 µg. Er is een zeer sterk significant verschil gevonden voor de inname aan vitamine K₂ ten opzichte van de minimumgrens van 45 µg per dag. Dit verschil bedraagt gemiddeld 29,5 µg onder de grens van 45 µg (P<0,001).



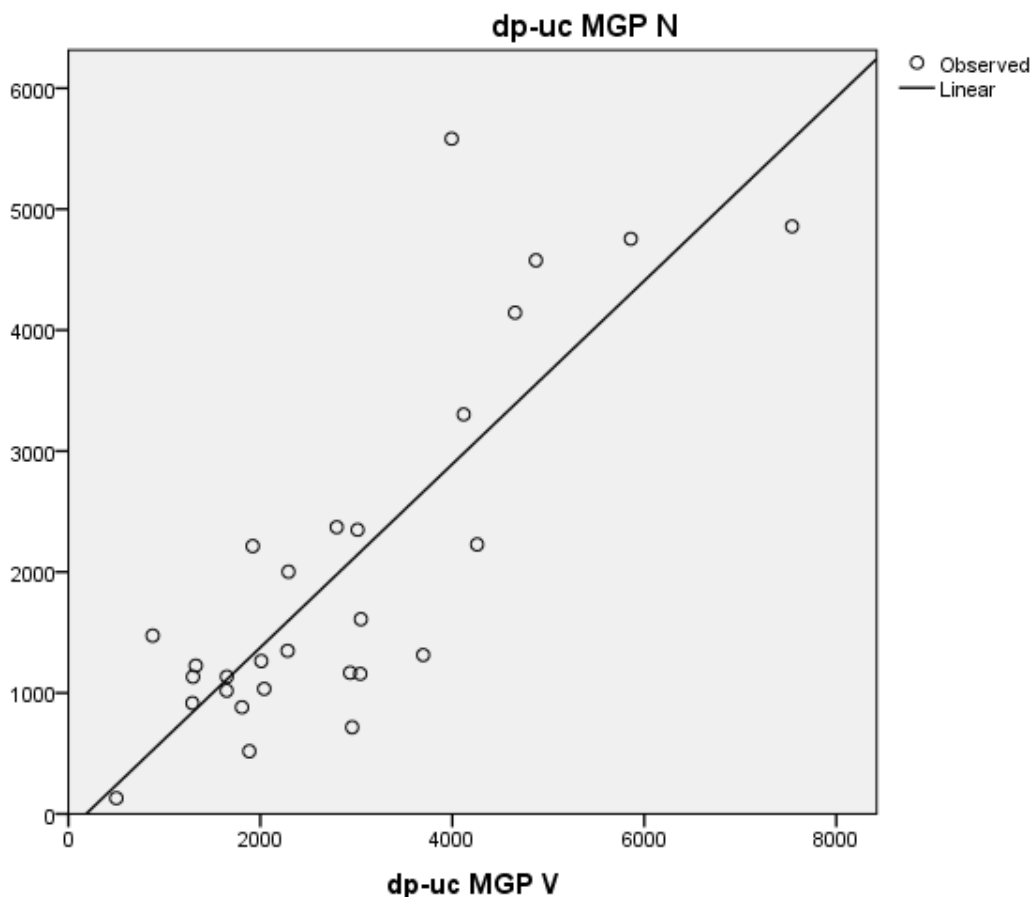
Grafiek 2: inname vitamine K₂ vergeleken met de aanbevolen minimumnorm van 45 µg

5.3.3 Associatie vitamine K-inname en dp-uc MGP

Wat betreft de associaties tussen dp-uc MGP en de vitamine K-inname kon er geen enkele correlatie gevonden worden. Wel kon er een significante negatieve correlatie gevonden worden tussen dp-uc MGP en de vitamine K₂-inname ($P < 0,05$). Dit laatste blijkt uit de statistische verwerking van de gegevens door dr. De Vriese en wordt weergegeven in grafiek 3. Daarnaast kon er een zeer sterke significante positieve correlatie gevonden worden tussen dp-uc MGP voor en na de inname van het MK-7 supplement ($R = 0,82$ en $P < 0,001$). Grafiek 4 toont duidelijk aan dat de gegevens goed gepaard liggen.

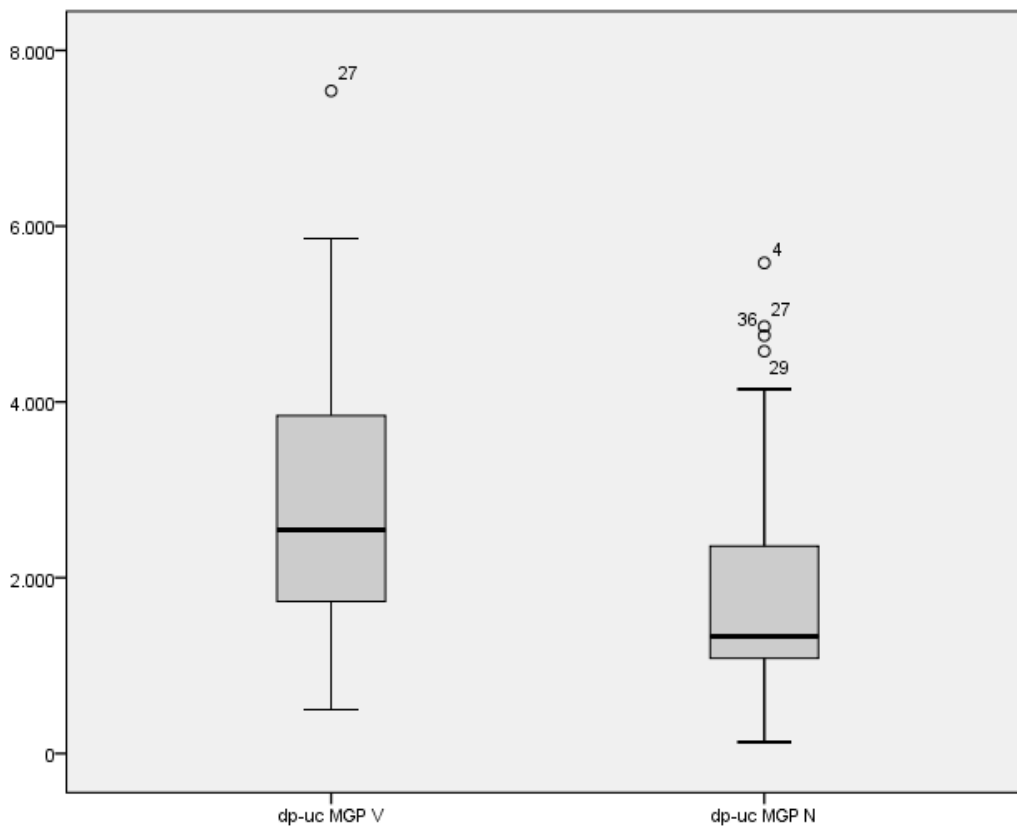


Grafiek 3: associatie vitamine K₂-inname en dp-uc MGP



Grafiek 4: correlatie dp-uc MGP V en dp-uc MGP na en MK-7 suppletie

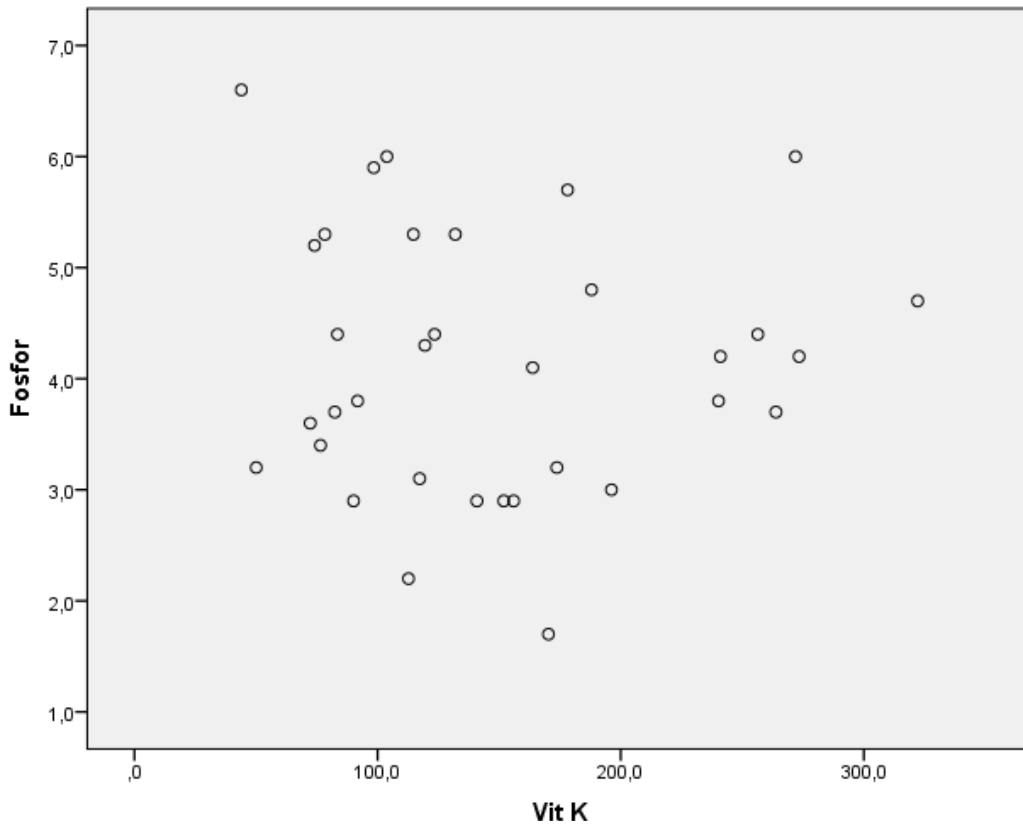
Bovendien kon een zeer sterke significante daling tussen dp-uc MGP voor en dp-uc MGP na aangetoond worden. Deze daling bedraagt gemiddeld 827,9 ($P < 0,001$), dit wordt weergegeven in de boxplot in grafiek 5. Tot slot kon er geen correlatie gevonden worden tussen de inname aan vitamine K₂ en totaal vitamine K.



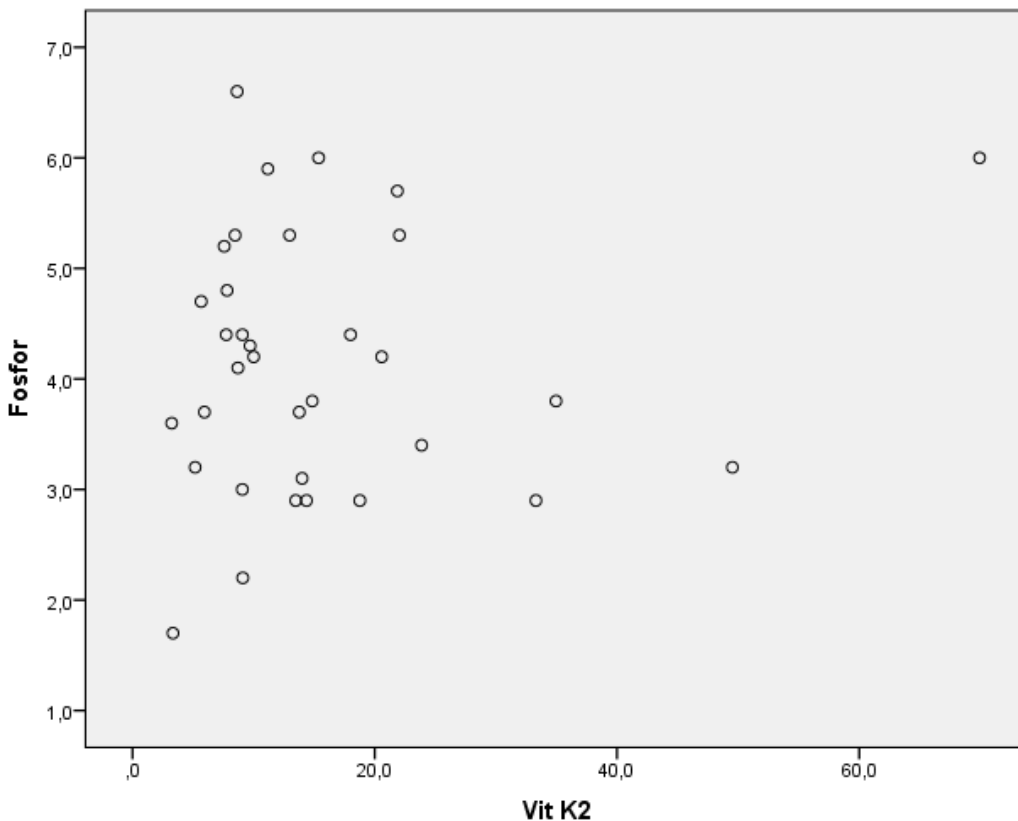
Grafiek 5: daling van dp-uc MGP V ten opzichte van dp-uc MGP N na inname MK-7

5.3.4 Associatie vitamine K-inname en fosforconcentratie

Er kon geen enkele associatie gevonden worden tussen zowel de vitamine K- als vitamine K₂-inname en de fosforconcentratie in het bloed. Dit blijkt duidelijk uit onderstaande grafieken 6 en 7.



Grafiek 6: associatie vitamine K en fosfor in bloed



Grafiek 7: associatie vitamine K₂ en fosfor in bloed

5.4 Bespreking resultaten

5.4.1 Gemiddelde inname aan vitamine K

De inname aan vitamine K via de voeding ligt beduidend hoger dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van minstens 50 - 70 µg. Ruim 94% van de onderzoekspersonen heeft een inname hoger dan 70 µg per dag. De inname voor de totale onderzoeksgroep kent een bovengrens van 369,3 µg en een ondergrens van 44,0 µg per dag. De inname voor vitamine K₁ bedraagt gemiddeld 139,0 µg per dag met als laagste inname 35,3 µg en als hoogste inname 383,2 µg. Hoge vitamine K₁-innames worden gezien bij onderzoekspersonen die vooral veel groenten gebruiken en specifiek kiezen voor witlof, spruiten, spinazie, kolen, salade, tuinkers, andijvie, ui en prei.

5.4.2 Gemiddelde inname aan vitamine K₂

Voor vitamine K₂ is de gemiddelde inname 15,5 µg per dag. De minimuminname bedraagt 3,2 µg en de maximuminname is 69,9 µg. Deze lage waarde vloeit voort uit een lage inname aan voedingsmiddelen en/of vitamine K bevattende voedingsmiddelen. De hoge waarde van 69,9 µg kan verklaard worden door een hoge inname aan melkproducten zoals platte kaas en yoghurt en het gebruik van boter. Personen die veel brood eten en bijgevolg veel smeren, hebben doorgaans een hoge vitamine K₂-inname. Daarnaast doet ook het gebruik van mayonaise en kaas zoals camembert, brie en belegen kaas de inname aan vitamine K₂ snel stijgen en dit al bij kleine porties. Dit kon opgemerkt worden bij de andere onderzoekspersonen met een hoge vitamine K₂-inname.

Onderzoekspersonen die dagelijks brood consumeren, gebruikmaken van smeerstof en hartig beleg zoals kaas en vleeswaren en daarnaast ook groenten consumeren hebben een relatief hoge inname aan vitamine K₁ en vitamine K₂. Uit de eetdagboeken en de berekeningen blijkt dat hoofdzakelijk de inname aan dierlijke voedingsmiddelen bijdraagt tot een hoge inname aan vitamine K₂ en dat de inname aan vitamine K₁ vooral het gevolg is van de inname aan plantaardige voedingsmiddelen. Onderzoekspersonen die dagelijks voldoende dierlijke en plantaardige voedingsmiddelen consumeren, kennen een goede vitamine K-inname. Vermeer en Braam verkregen uit hun onderzoek *Role of K vitamins in the regulation of tissue calcification* gelijkaardige resultaten. Uit dit onderzoek blijkt dat de inname aan vitamine K₁ tussen 124 en 375 µg per dag ligt en voor vitamine K₂ is dit tussen 10 en 45 µg.

Uit de meest recente Europese richtlijnen blijkt dat er geen vitamine K-deficiënties voorkomen bij hemodialysepatiënten (Fusaro, et al., 2011). Dit komt overeen met de resultaten van het onderzoek bij de onderzoekspersonen. Wel duidelijk aantoonbaar via het onderzoek is het tekort voor vitamine K₂. Slechts 5% van de onderzoekspersonen neemt minstens 45 µg vitamine K₂ in via de voeding, de overige 95% van de deelnemers kent een veel lagere inname, terwijl net vitamine K₂ de grootste rol speelt in de bescherming tegen vasculaire calcificaties. Door suppletie met 90 µg MK-7 ligt de inname van vitamine K₂ voor iedereen boven de minimumgrens van 45 µg om gezondheidsvoordelen te ervaren binnen een termijn van tien jaar zoals aangetoond werd in de *Rotterdam Study*.

5.4.3 *Associatie vitamine K-inname en dp-uc MGP*

Verscheidene studies zoals *Vitamin K, bone fractures and vascular calcifications in chronic kidney disease; an important but poorly studied relationship* door Fusaro et al. en *Circulating uncarboxylated matrix gla protein is associated with Vitamin K nutritional status, but not coronary artery calcium, in older adults* door Shea et al. hebben aangetoond dat de carboxylatie van dp-uc MGP afhankelijk is van vitamine K en een vitamine K-insufficiëntie leidt tot hogere concentraties aan dp-uc MGP.

Een associatie tussen de inname aan vitamine K en dp-uc MGP werd niet gevonden, maar wel werd een negatieve correlatie tussen de inname aan vitamine K₂ en dp-uc MGP aangetoond. Dit houdt in dat een hogere inname aan vitamine K₂ leidt tot een daling van de concentratie aan dp-uc MGP en bijgevolg de inname aan vitamine K₂ bijdraagt tot een afname van de vasculaire calcificaties.

Bijkomend kon er een zeer sterke significante positieve correlatie gevonden worden tussen dp-uc MGP voor en na de inname van het MK-7 supplement (R= 0,82 en P<0,001) en bovendien kon een zeer sterke significante daling van gemiddeld 827,9 tussen dp-uc MGP voor en dp-uc MGP na aangetoond worden (P<0,001). Dit wijst erop dat de inname van het MK-7 supplement zorgt voor een daling van de dp-uc MGP waarden en bijgevolg bijdraagt aan de carboxylatie van dp-uc MGP tot MGP.

5.4.4 *Associatie vitamine K-inname en fosfor*

Verder blijkt uit de resultaten dat er geen enkele associatie gevonden kan worden tussen de inname van vitamine K en vitamine K₂ en de fosforconcentratie in het bloed. Dit houdt in dat ondanks een hoge of lage inname van vitamine K en/of vitamine K₂ via de voeding de fosforconcentratie in het bloed niet wijzigt. Een belangrijke bevinding aangezien bepaalde vitamine K-bronnen in de voeding eveneens een bron zijn aan fosfor zoals melkproducten en kaas. Er werd geen rekening gehouden met het aantal fosforbinders die de patiënten innemen.

Conclusie

De laatste jaren is gebleken dat de functie van vitamine K ruimer is dan voorheen gedacht en zich verder uitstrekt dan enkel een belangrijke factor in de bloedstolling. Toch wordt vitamine K nog onderschat. Dit blijkt duidelijk uit de dagelijkse aanbevolen hoeveelheid die, volgens recente inzichten, te laag ligt gezien de tussenkomst van het vitamine bij allerlei processen ondermeer in de preventie van vasculaire calcificaties.

Vasculaire calcificaties treden op naarmate het ouder worden, maar ook diabetes en nierziekten spelen een belangrijke rol in het ontstaan ervan. Dialysepatiënten blijken een groter risico te hebben tot het ontwikkelen van vasculaire calcificaties en dit al op relatief jonge leeftijd. Dit is het gevolg van de pathofysiologische omstandigheden waaronder de hoge fosforconcentratie in het bloed die aanleiding geeft tot het actief gereguleerd proces van de ontwikkeling van vasculaire calcificaties. Vasculaire calcificaties geven op hun beurt aanleiding tot een toegenomen risico op cardiovasculaire sterfte.

Vitamine K en dan vooral vitamine K₂ speelt een belangrijke rol in de preventie van vasculaire calcificaties door tussenkomst van het vitamine als cofactor van het enzym γ -glutamylcarboxylase dat verantwoordelijk is voor de posttranslationale binding van een carboxylgroep aan glutaminezuur ter vorming van γ -carboxyglutaminezuur dat optreedt als calciumchelator. Matrix Gla-proteïne of MGP is zo'n proteïne dat de neerslag van calciumionen in het weefsel voorkomt en de vorming van osteoblastachtige cellen inhibeert.

Enkel in aanwezigheid van voldoende vitamine K kan de carboxylatie van gedefosforyleerd niet-gecarboxyleerd MGP (dp-uc MGP) plaatsvinden tot gecarboxyleerd MGP (cMGP) om zo de vorming van vasculaire calcificaties te voorkomen. Uit het onderzoek is gebleken dat de inname van vitamine K₂ via de voeding bijdraagt tot een afname van de concentratie aan dp-uc MGP en dus bijdraagt tot de carboxylatie van dp-uc MGP tot cMGP en zo indirect betrokken is in de preventie van vasculaire calcificaties.

Het gebruik van het vitamine K-supplement MK-7 draagt evengoed bij tot een afname van de concentratie aan dp-uc MGP en speelt zo bijgevolg ook een rol in de preventie van vasculaire calcificaties.

Een aantal voedingsmiddelen zoals bepaalde groenten, kaas en smeervet zijn een goede bron aan vitamine K₁ en/of vitamine K₂ en dragen bij tot de dagelijkse vitamine K-behoefte. De gemiddelde inname aan vitamine K ligt hoger dan de huidige aanbeveling van 50 – 70 μg per dag maar houdt geen rekening met de veelzijdige functies van het vitamine. Daarnaast wordt er in de dagelijkse aanbevolen hoeveelheid geen onderscheid gemaakt tussen vitamine K₁ en vitamine K₂, terwijl de rol van beide vitamines in het lichaam verschillend is. Een onderscheid in de aanbeveling en het verhogen van de dagelijkse aanbevolen hoeveelheid zou aangewezen zijn zoals blijkt uit de resultaten van het onderzoek.

Lijst met tabellen

- Tabel 1:** gemiddelde hoeveelheid ($\mu\text{g}/100\text{g}$ of $\mu\text{g}/100\text{ml}$) aan vitamine K in voedingsmiddelen 11
- Tabel 2:** gemiddelde hoeveelheid ($\mu\text{g}/100\text{g}$ of $\mu\text{g}/100\text{ml}$) aan vitamine K vergeleken met gemiddelde hoeveelheid($\text{mg}/100\text{g}$) kalium en fosfor in voedingsmiddelen 16

Lijst met figuren en grafieken

Figuur 1: macroscopische anatomie van de nier	2
Figuur 2: schematische weergave van het nefron	3
Figuur 3: chemische structuur van vitamine K ₁	6
Figuur 4: chemische structuur vitamine K ₂	6
Figuur 5: chemische structuur vitamine K ₃	6
Figuur 6: voorgesteld model voor de effecten van verhoogd Ca en P op vasculaire gladde spiercellen	8
Grafiek 1: inname totaal vitamine K vergeleken met aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van minstens 50 - 70 µg.....	22
Grafiek 2: inname vitamine K ₂ vergeleken met de aanbevolen minimumnorm van 45 µg.....	23
Grafiek 3: associatie vitamine K ₂ -inname en dp-uc MGP	24
Grafiek 4: correlatie dp-uc MGP V en dp-uc MGP na en MK-7 suppletie	24
Grafiek 5: daling van dp-uc MGP V ten opzichte van dp-uc MGP N na inname MK-7	25
Grafiek 6: associatie vitamine K en fosfor in bloed.....	26
Grafiek 7: associatie vitamine K ₂ en fosfor in bloed	26

Literatuurlijst

Bellemans, M., & De Maeyer, M. (2005). *Maten en gewichten, handleiding voor gestandaardiseerde kwantificering van voedingsmiddelen in België*. Brussel: G. De Backer.

Craneburg, E., Vermeer, C., Koos, R., Boumans, M.-L., Hackeng, T., Bouwman, F., et al. (2008). The circulating inactive form of matrix Gla-protein (ucMGP) as a biomarker for cardiovascular calcification. *Journal of Vascular Research*, 427-436.

de Munck-Khoe, L. Vitamine K2 bij botonkalking en aderverkalking. In L. de Munck-Khoe, *Het regulatiesysteem* (pp. 230-236). Springfield Nutraceuticals NV.

Delanaye, P., & Cavalier, E. (2010). Vascular calcifications in dialysis patients. *Up to date in nephrology*, 1-20.

Engbersen, J., & de Groot, A. (2009). *Bio-organische chemie voor levenswetenschappen*. Wageningen: Wageningen Academic Publishers.

Fusaro, M., Crepaldi, G., Maggi, S., Gall, F., D'Angelo, A., Calò, et al. (2011). Vitamin K, bone fractures and vascular calcifications in chronic kidney disease: an important but poorly studied relationship. *Journal Endocrinology*, 1-7.

Geleijnse, J., Vermeer, C., Grobbee, D., Schurgers, L., Knapen, M., van der Meer, I., et al. (2004). Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam study. *The Journal of Nutrition*, 3100-3105.

Giachelli, C. (2004). Vascular calcification mechanisms. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1-.

Groenink, J. (2007). Anatomie en pathofysiologie van de nieren. In J. Groenink, *Pathofysiologie: een inleiding tot de interne geneeskunde* (pp. 203-243). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

Hermly, D. (2010, oktober 20). Richtlijnen voeding bij dialyse. Brugge, AZ Sint-Jan, West-Vlaanderen, België.

Hilbrands, L., Huysmans, F., & Brand, H. (2009). Aandoeningen van nieren en urinewegen. In H. Brand, *Algemene ziekteleer voor tandartsen* (pp. 131-142). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

Jüngen, I., & Tervoort, M. (2009). *Medische fysiologie en anatomie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

Kolanowski, J. (2009). *Voedingsaanbevelingen voor België*. Brussel: Hoge Gezondheidsraad.

Kresser, C. (2008, mei 6). *Vitamin K2: the missing nutrient*. Opgeroepen op augustus 26, 2011, van Chris Kresser Medicine for the 21st century: <http://chriskresser.com/vitamin-k2-the-missing-nutrient>

Lingappa, R. V. (1997). Renal disease. In J. S. McPhee, R. V. Lingappa, & F. W. Ganong, *Pathophysiology of diseases* (pp. 444-470). New York: Lange Medical Books.

Muls, E. (2009). *Belgische voedingsmiddelentabel*. Brussel: vzw Nubel.

Nutrient Data Laboratory, food composition. (2011, oktober 3). Opgeroepen op november 23, 2011, van National Agricultural Library: http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/cgi-bin/list_nut_edit.pl

Schurgers, L., & Vermeer, C. (2000). Determination of phylloquinone and menaquinones in food. *Haemostasis* , 298-307.

Shea, M., O'Donnell, C., Magdeleyns, E., Crosier, M., Gundberg, C., Ordovas, J., et al. (2011). Circulating uncarboxylated matrix gla protein is associated with vitamin K nutritional status, but not coronary artery calcium, in older adults. *The Journal of Nutrition, Nutritional Epidemiology* , 1529-1534.

Smet, F., & Lambers, P. (1996). *Biochemie: leerboek voor paramedici*. Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum.

Souci, S., Fachmann, W., & Kraut, H. (1995 - 1996). *Die Zusammensetzung der Lebensmittel*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft .

Spijker, J. (2005, juli). *Informatorium voor voeding en diëtetiek*. Opgeroepen op oktober 12, 2011, van Vakbibliotheek Bohn Stafleu van Loghum: <https://stuiterproxy.associatie.kuleuven.be/corp/common/,DanaInfo=www2.bsl.nl+framecreator.asp?ak=paramedisch&ap=vakb>

Spijker, J. (2005, juli). *Informatorium voor voeding en diëtetiek*. Opgeroepen op oktober 12, 2011, van Vakbibliotheek Bohn Stafleu van Loghum: <https://stuiterproxy.associatie.kuleuven.be/corp/common/,DanaInfo=www2.bsl.nl+framecreator.asp?ak=paramedisch&ap=vakb>

Stegeman, N. (2007). *Voeding bij gezondheid en ziekte*. Groningen/Houten: Wolters-Noordhoff bv.

Vermeer, C., & Braam, L. (2001). Role of K vitamins in the regulation of tissue calcification. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* , 201-206.

Vismans, J. V. (1997). Aandoeningen van de nieren. In J. V. Vismans, *Algemene ziekteleer, klinische fysiologie en interne geneeskunde* (pp. 345-363). Utrecht: Elsevier/De Tijdstroom.

Vitamine K veelzijdiger dan voorheen gedacht. (2007). *Stichting Orthokennis* , 1-6.

Westenbrinck, S., Jansen-van der Vliet, M., Brants, H., van der Heijden, L., Huslhof, K. L., van Oosten, H., et al. (2006). *NEVO-tabel Nederlands voedingstoffenbestand*. Utrecht: Hoontetijl.

Wetzels, J. (2010). Nierziekten. In C. Stehouwer, & R. v. Koopmans, *Interne geneeskunde* (pp. 385-453). Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

Bijlagen

Bijlage 1: voedingsdagboek

Voorbeeld

Ontbijt	Hoeveelheid (een snede, een glas, gram, ml,...)
<u>Brood:</u> Wit vierkant klein	3 sneden
<u>Ontbijtgranen:</u> /	/
<u>Smeerstof:</u> Alpro Soya minarine	3 mespunten
<u>Beleg:</u> Gouda jonge kaas Gekookte ham	1 plakje 2 plakjes
<u>Drank:</u> Koffie met suiker en melk	1 kopje koffie, met 1 klontje suiker en scheutje melk
<u>Nagerecht:</u> Volle fruit yoghurt	1 potje
<u>Andere:</u> /	/

Indien mogelijk de bereidingswijze (gekookt, gebakken,...) en de merken (becel, everyday,...) erbij te vermelden.

Dag 1

Ontbijt	Hoeveelheid (een sneede, een glas, gram, ml,...)
<u>Brood:</u> <u>Ontbijtgranen:</u>	
<u>Smeerstof:</u>	
<u>Beleg:</u>	
<u>Drank:</u>	
<u>Nagerecht:</u>	
<u>Andere:</u>	

Tussendoortje (alles tussen ontbijt en middag)	Hoeveelheid
<u>Voeding (fruit, koek, yoghurt,...)</u>	
<u>Drank (water, cola,...)</u>	

Indien mogelijk de merken en bereidingswijze erbij vermelden

Warme maaltijd (middag / Avond)	Hoeveelheid
<u>Vlees/ vis/ vervangproduct</u> (vb.: gebakken kipfilet)	
<u>Vetstof (vb: olijfolie, boter, margarine,...)</u>	
<u>Groenten (vb: gekookte wortelen)</u>	
<u>Aardappelen, rijst, pasta (vb: aardappel puree)</u>	
<u>Saus (curry saus merk Knorr)</u>	
<u>Andere (vb: lasagne merk everyday)</u>	
<u>Drank (vb: water)</u>	

Tussendoortje (alles tussen middag en avond)	Hoeveelheid
<u>Voeding (fruit, koek, yoghurt,...)</u>	
<u>Drank (water, cola,...)</u>	

Brood maaltijd (avond / middag)	Hoeveelheid (een sneede, een glas, gram, ml,...)
<u>Brood:</u>	
<u>Smeerstof:</u>	
<u>Beleg:</u>	
<u>Drank:</u>	
<u>Nagerecht:</u>	
<u>Andere: (spaghetti, lasagne,...)</u>	

Tussendoortje (alles na avondeten)	Hoeveelheid
<u>Voeding (fruit, koek, yoghurt,...)</u>	
<u>Drank (water, cola,...)</u>	

Dag 2

Ontbijt	Hoeveelheid (een sneede, een glas, gram, ml,...)
<u>Brood:</u> <u>Ontbijtgranen:</u>	
<u>Smeerstof:</u>	
<u>Beleg:</u>	
<u>Drank:</u>	
<u>Nagerecht:</u>	
<u>Andere:</u>	

Tussendoortje (alles tussen ontbijt en middag)	Hoeveelheid
<u>Voeding (fruit, koek, yoghurt,...)</u>	
<u>Drank (water, cola,...)</u>	

Indien mogelijk de merken en bereidingswijze erbij vermelden

Warme maaltijd (middag / Avond)	Hoeveelheid
<u>Vlees/ vis/ vervangproduct</u> (vb.: gebakken kipfilet)	
<u>Vetstof (vb: olijfolie, boter, margarine,...)</u>	
<u>Groenten (vb: gekookte wortelen)</u>	
<u>Aardappelen, rijst, pasta (vb: aardappel puree)</u>	
<u>Saus (curry saus merk Knorr)</u>	
<u>Andere (vb: lasagne merk everyday)</u>	
<u>Drank (vb: water)</u>	

Tussendoortje (alles tussen middag en avond)	Hoeveelheid
<u>Voeding (fruit, koek, yoghurt,...)</u>	
<u>Drank (water, cola,...)</u>	

Brood maaltijd (avond / middag)	Hoeveelheid (een snede, een glas, gram, ml,...)
<u>Brood:</u>	
<u>Smeerstof:</u>	
<u>Beleg:</u>	
<u>Drank:</u>	
<u>Nagerecht:</u>	
<u>Andere: (spaghetti, lasagne,...)</u>	

Tussendoortje (alles na avondeten)	Hoeveelheid
<u>Voeding (fruit, koek, yoghurt,...)</u>	
<u>Drank (water, cola,...)</u>	

Dag 3

Ontbijt	Hoeveelheid (een sneede, een glas, gram, ml,...)
<u>Brood:</u> <u>Ontbijtgranen:</u>	
<u>Smeerstof:</u>	
<u>Beleg:</u>	
<u>Drank:</u>	
<u>Nagerecht:</u>	
<u>Andere:</u>	

Tussendoortje (alles tussen ontbijt en middag)	Hoeveelheid
<u>Voeding (fruit, koek, yoghurt,...)</u>	
<u>Drank (water, cola,...)</u>	

Indien mogelijk de merken en bereidingswijze erbij vermelden

Warme maaltijd (middag / Avond)	Hoeveelheid
<u>Vlees/ vis/ vervangproduct</u> (vb.: gebakken kipfilet)	
<u>Vetstof (vb: olijfolie, boter, margarine,...)</u>	
<u>Groenten (vb: gekookte wortelen)</u>	
<u>Aardappelen, rijst, pasta (vb: aardappel puree)</u>	
<u>Saus (curry saus merk Knorr)</u>	
<u>Andere (vb: lasagne merk everyday)</u>	
<u>Drank (vb: water)</u>	

Tussendoortje (alles tussen middag en avond)	Hoeveelheid
<u>Voeding (fruit, koek, yoghurt,...)</u>	
<u>Drank (water, cola,...)</u>	

Brood maaltijd (avond / middag)	Hoeveelheid (een sneede, een glas, gram, ml,...)
<u>Brood:</u>	
<u>Smeerstof:</u>	
<u>Beleg:</u>	
<u>Drank:</u>	
<u>Nagerecht:</u>	
<u>Andere: (spaghetti, lasagne,...)</u>	

Tussendoortje (alles na avondeten)	Hoeveelheid
<u>Voeding (fruit, koek, yoghurt,...)</u>	
<u>Drank (water, cola,...)</u>	