

Kombinierte Vitamin-D- und Vitamin-K-Supplemente für Kinder und Jugendliche: Nutzen oder Risiko?

Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)

Monatsschrift Kinderheilkunde
Zeitschrift für Kinder- und
Jugendmedizin

ISSN 0026-9298

Monatsschr Kinderheilkd
DOI 10.1007/s00112-020-01080-x



Your article is published under the Creative Commons Attribution license which allows users to read, copy, distribute and make derivative works, as long as the author of the original work is cited. You may self-archive this article on your own website, an institutional repository or funder's repository and make it publicly available immediately.

Monatsschr Kinderheilkd
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-01080-x>
Angenommen: 19. November 2020

© Der/die Autor(en) 2020

Redaktion
A. Borkhardt, Düsseldorf
S. Wirth, Wuppertal



Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)

Kombinierte Vitamin-D- und Vitamin-K-Supplemente für Kinder und Jugendliche: Nutzen oder Risiko?

Empfehlungen der Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)

Einleitung

Die Gabe von Vitamin-D₃-Supplementen im Säuglings- und Kleinkindalter zur Prävention einer Rachitis ist unumstritten [1–3]. Die Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde empfiehlt eine Supplementierung für Säuglinge von 400–500 IE Vitamin D₃/Tag bis zum zweiten erlebten Frühsommer. Die Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) schließt sich dieser Empfehlung an. Jenseits des Säuglingsalters beträgt die wünschenswerte Gesamtaufnahme an Vitamin D₃ 600–800 IE/Tag [1].

Ebenfalls wird die Gabe von Vitamin K₁ bei Neugeborenen zur Vorbeugung von Vitamin-K-Mangel-Blutungen (VKMB), insbesondere von schweren Hirnblutungen, von der Ernährungskommission der ÖGKJ empfohlen [4–6]. Gesunde Reifgeborene und oral ernährte

Frühgeborene sollen 3-mal 2 mg Vitamin K₁ peroral kurz nach der Geburt, am 4. bis 6. Tag und im Alter von 4 bis 6 Wochen erhalten.

Zu Vitamin K₂ fehlen gültige Empfehlungen.

Seit einiger Zeit sind Kombinationsprodukte der beiden fettlöslichen Vitamine D₃ und K₂ auf dem Markt erhältlich, die mit positiven synergistischen Effekten wie einem verbesserten Knochenaufbau und Schutz vor vaskulärer Kalkeinlagerung beworben werden. Inwieweit diese Kombination eine positive Wirkung auf die Gesundheit des Kindes und späteren Erwachsenen hat, ist bisher nicht systematisch untersucht. Der vorliegende Artikel fasst die gegenwärtige Evidenz für die Anwendung im Kindesalter zusammen.

Methoden

Für die den folgenden Empfehlungen zugrunde liegende Literaturübersicht wurde eine Suche auf PubMed im Februar 2020 durchgeführt. Folgende „Medical Subject Headings (MeSH) terms“ wurden verwendet:

- „Vitamin D AND Vitamin K₂“ (166 Artikel),
- „vitamin D AND K₂ AND children“ (10 Artikel),

- „vitamin D AND K AND neonate“ (123 Artikel).

Vitamin D

Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin, und ca. ein Zehntel des Bedarfs wird durch den Verzehr verschiedener Nahrungsmittel wie Fisch, Milchprodukten oder Eiern gedeckt. Die größte Menge an Vitamin D wird durch die Sonnenexposition (Ultraviolett-B-Spektrum) in der Haut gebildet.

Wird von „Vitamin D“ gesprochen, ist Vitamin D₃ (Cholecalciferol) oder Vitamin D₂ (Ergocalciferol) gemeint. Vitamin D₃ wird im menschlichen Körper synthetisiert, die Vitamine D₂ und D₃ werden auch durch die Nahrung aufgenommen.

In der Leber wird aus Vitamin D₃ das 25-Hydroxy-Vitamin D (25[OH]D, Calcidiol) hydroxyliert. Das 25(OH)D gilt als der verlässlichste Metabolit zur Beurteilung des Vitamin-D-Status des Körpers, ist aber ebenso wie Vitamin D₃ biologisch inert. Es wird wiederum in der Niere zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25[OH]₂D), auch Calcitriol oder aktives Vitamin D genannt, umgewandelt. Calcitriol ist ein potentes Hormon und bindet an den Calcitriolrezeptor (Vitamin-D-Rezeptor). Streng genommen ist daher die historische Bezeichnung „Vita-

Die Mitglieder der Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) werden am Beitragsende gelistet.

Das Konsensuspapier der Ernährungskommission wurde vom Präsidium der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ) freigegeben.

min“ nicht mehr zutreffend, da Calcitriol zu den Hormonen zählt.

Vitamin D reguliert den Kalziumstoffwechsel, indem es die Kalziumresorption im Darm fördert [7]. Vermehrtes Kalziumangebot hat einen positiven Effekt auf die Mineralisation des Knochens [8]. Seitens der großen pädiatrischen Gesellschaften besteht Konsens, dass „zur Förderung der enteralen Kalziumresorption und damit der Knochengesundheit eine adäquate Vitamin-D-Versorgung im Kindes- und Jugendalter anzustreben ist“ [2]. Auch wird postuliert, dass eine Serum-25(OH)D-Konzentration >50 nmol/l (20 ng/ml), mindestens aber >30 nmol/l (12 ng/ml), einen positiven Effekt auf die Muskelkraft und auf eine reduzierte Sturzneigung bei Älteren sowie auf das Immunsystem habe [9–11]. Es gibt aber auch Hinweise, dass die vermehrte Aufnahme von Kalzium zu Gefäß- und Herzklappenverkalkung führt [12–14]. Aus diesem Grund sollte man eine längerfristige Einnahme von Vitamin-D-Supplementen und von Kombinationspräparaten mit Kalzium mit medizinischem Fachpersonal besprechen.

Für alle Säuglinge in Deutschland und Österreich wird zusätzlich zur Muttermilch oder zur Säuglingsnahrung eine orale Supplementierung mit 400–500 IE Vitamin D₃/Tag bis zum zweiten erlebten Frühsommer, also je nach Geburtszeitpunkt für die Dauer von einem bis 1½ Jahren, empfohlen. Man geht davon aus, dass ab diesem Zeitpunkt sowohl eine höhere UV-Exposition stattfindet und dadurch eine bessere Vitamin-D-Eigensynthese besteht als auch der Bedarf durch geringeres Körperwachstum sinkt [1, 2]. Risikogruppen für das Auftreten eines relevanten Vitamin-D-Mangels sind Kinder und Jugendliche mit dunkler Hautfarbe, in gemeinschaftlichen Einrichtungen, in denen sich die Kinder und Jugendlichen weniger im Freien aufhalten können, oder mit bestimmten chronischen Erkrankungen, z. B.: Malabsorption, Leber- und Nierenfunktionsstörungen. Bei diesen Kindern soll eine prophylaktische Vitamin-D-Gabe, insbesondere in den Wintermonaten, von 500–1000 IE Vitamin D/Tag in Erwägung gezogen werden [15]. Beachtenswert ist auch die Ver-

wendung von Sonnenschutzcremes mit hohem Lichtschutzfaktor, da hierdurch die UV-Exposition deutlich vermindert wird.

Zur Überprüfung des Vitamin-D-Status sollte laborchemisch immer nur das 25(OH)D im Serum bestimmt werden, wobei Konzentrationen über 50 nmol/l (20 ng/ml) als suffizient und Konzentrationen unter 30 nmol/l (12 ng/ml) als defizient zu bewerten sind [3, 16]. Generell aber haben Konzentrationen unter 50 nmol/l (20 ng/ml) ohne das Vorliegen der typischen Labor constellation der Rachitis/Osteomalazie (erhöhte Serumwerte von alkalischer Phosphatase und Parathormon) für sich allein keine pathologische Bedeutung [17, 18]. Ergänzend werden ungezielte Bestimmungen der Vitamin-D-Serum-Konzentrationen bei gesunden Kindern ohne vorliegende Risikofaktoren nicht empfohlen, v. a. weil vielerorts unpassend hohe Referenzwerte verwendet werden [16].

Vitamin K

Auch Vitamin K ist ein fettlösliches Vitamin und besteht aus zwei Unterformen:

- Vitamin K₁ (Phyllochinon), welches v. a. in grünen Blattgemüsen vorkommt und eine Rolle bei der Blutgerinnung spielt,
- Vitamin K₂ (Menachinon) ist keine einzelne definierte Substanz, sondern eine Gruppe von chemischen Substanzen, die sich in den Längen der Seitenkette unterscheiden. Typische Vertreter sind Menachinon-7 (MK-7) und Menachinon-4 (MK-4). Die Bioverfügbarkeit von MK-7 ist den anderen Vitamin-K₂-Formen weit überlegen. Vitamin K₂ kommt v. a. in fermentierten Milchprodukten vor, wird aber auch von der körpereigenen Darmflora hergestellt. Das traditionelle, japanische Nahrungsmittel „Nattō“, welches durch die Fermentation der Sojabohne mithilfe von *Bacillus subtilis* hergestellt wird, ist besonders reich an Vitamin K₂ [19, 20].

Vitamin K₁, welches für die Blutgerinnung wichtig ist, wird in der Leber gespeichert. Eine Supplementation wird nach

dem in der Einleitung erwähnten Schema allen Früh- und Neugeborenen als Prophylaxe für VKMB empfohlen. In einer rezenten Literaturübersicht werden die verschiedenen Dosierungen, Intervalle und Wege der Applikation diskutiert [21]. Hervorzuheben ist, dass sich die tägliche niedrig dosierte Gabe von Vitamin K₁ als Prophylaxe von VKMB als nicht effektiv erwiesen hat und deshalb nicht empfohlen wird [22, 23]. Da Vitamin K₁ für den Knochenstoffwechsel praktisch keine Bedeutung hat, wird im Folgenden nicht mehr darauf eingegangen.

Hingegen wird MK-7 in das extrahepatische Gewebe wie z. B. in die Knochen und Gefäße transportiert und aktiviert γ -Carboxyglutaminsäure (GLA)-Proteine, welche für die Steuerung der Kalziumaufnahme wichtig sind. Bisher wurden 15 GLA-Proteine beschrieben. Die GLA-Proteine aktivieren Gerinnungsfaktoren in der Leber, Osteocalcin im Knochen und das Matrix-GLA-Protein im Blutkreislauf. Sie sorgen für die Einlagerung von Kalzium in den Knochen und verhindern oder vermindern Kalkablagerungen in den Arterien [24–28].

Ein eindeutige Assoziation zwischen der Vitamin-K₂-Aufnahme und einem niedrigeren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen konnte erstmals in der groß angelegten Rotterdam-Studie im Jahr 2004 nachgewiesen werden [29]. Die Ergebnisse dieser Studie an 4807 erwachsenen Teilnehmern zeigte, dass die Todesfälle aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen unter jenen Teilnehmern, die die größten Mengen Vitamin K₂ über die Nahrung aufgenommen hatten, um 57% niedriger waren, als bei jenen, die am wenigsten aufgenommen hatten. Dieser Zusammenhang konnte für Vitamin K₁ nicht nachgewiesen werden.

Das Zusammenspiel zwischen Vitamin D und Vitamin K₂

Die Interaktion zwischen Vitamin D und Vitamin K₂ wird v. a. in Bezug auf die Synthese des Peptidhormons Osteocalcin deutlich, welches für die Orientierung von Hydroxylapatitkris-

tallen im Knochengewebe essenziell ist [30]. Vitamin K₂ ist als Koenzym für die γ -Carboxylierung spezifischer Glutaminsäure(Glu)-Reste in verschiedenen Vitamin-K-abhängigen Proteinen (z.B. Osteocalcin oder Matrix-GLA-Protein) essenziell. Die so gebildeten γ -Carboxyglutaminsäure-Verbindungen sind in der Lage, Kalziumionen komplex zu binden. Das führt zu einer Konformationsänderung des Proteins, die Voraussetzung für seine physiologische Funktion ist [31]. Carboxyliertes Osteocalcin bindet im Knochengewebe Kalzium, welches im Mineralisationsprozess von Osteoblasten in das Hydroxylapatit des Knochens eingebaut wird [32].

Durch Vitamin D in seiner hormonaktiven Form Calcitriol wird die Synthese des uncarboxylierten Osteocalcins und des dephosphorylierten uncarboxylierten Matrix-GLA-Proteins gesteigert. Während carboxyliertes Osteocalcin den Einbau von Kalzium in die Knochenmatrix fördert und einer Hypomineralisierung des Knochens vorbeugt, wirkt das Vitamin-K₂-abhängige Matrix-GLA-Protein (cMGP) der Gefäßkalzifizierung entgegen und schützt die Blutgefäße vor einer übermäßigen Kalziumablagerung ([33]; **Abb. 1**).

Erste Hinweise auf einen Synergismus beider Vitamine ergaben Studien, bei denen die kombinierte Supplementierung von Vitamin K₂ mit Vitamin D die Knochendichte bei postmenopausalen Frauen stärker erhöhte als die Gabe von Vitamin K₂ allein [34]. Der pathophysiologische Mechanismus ist sehr wahrscheinlich durch vermehrte Carboxylierung des Osteocalcins durch Vitamin K₂ erklärbar. Dadurch wird Kalzium vermehrt in den Knochen eingebaut und gleichzeitig durch die Carboxylierung des Matrix-GLA-Proteins aus den Gefäßen wegtransportiert. Eine weitere, indirekte Rolle von Vitamin D in diesem Prozess ist die Stimulation der Aufnahme von Kalzium aus dem Darm.

Die aktuelle Literatur in Bezug auf Erwachsene zeigt also die Wichtigkeit der optimalen Vitamin-D- und Vitamin-K₂-Versorgung für die Gesundheit von Knochen und des kardiovaskulären Systems. Gleichzeitig wird aber auch vor einer

Monatsschr Kinderheilkd <https://doi.org/10.1007/s00112-020-01080-x>
© Der/die Autor(en) 2020

Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)

Kombinierte Vitamin-D- und Vitamin-K-Supplemente für Kinder und Jugendliche: Nutzen oder Risiko? Empfehlungen der Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)

Zusammenfassung

Eine tägliche Vitamin-D-Supplementierung für Säuglinge bis zum zweiten erlebten Frühsommer zur Prävention der Rachitis und die Gabe von Vitamin K₁ bei Neugeborenen zur Prävention von Vitamin-K-Mangel-Blutungen sind empfohlen.

Seit einiger Zeit sind in Österreich Kombinationsprodukte der beiden fettlöslichen Vitamine D₃ und K₂ auf dem Markt erhältlich, die mit gesundheitsfördernden Effekten wie verbesserter Knochenmineralisation und Schutz vor vaskulärer Kalkeinlagerung beworben werden.

Die Wirkung einer kombinierten Supplementierung von Vitamin D und Vitamin K₂ bei Kindern ist aus physiologischer Sicht gesehen zwar potenziell sinnvoll, um Effekt, Risiken

oder unerwünschte Nebenwirkungen zu evaluieren. Zuvor werden aber Dosisfindungs- und Sicherheitsstudien für die kombinierte Verabreichung benötigt. Insbesondere sind randomisierte kontrollierte Studien bei Risikokindern und Frühgeborenen notwendig. Solange diese Daten nicht vorliegen, erscheint die Gabe von Vitamin D in Kombination mit Vitamin K₂ im Kindesalter nicht gerechtfertigt und kann daher auch nicht empfohlen werden.

Schlüsselwörter

Nahrungsergänzungsmittel · Vitaminmangel · Knochenmineralisation · Kardiovaskuläre Erkrankungen · Osteocalcin

Combined vitamin D and vitamin K supplements for children and adolescents: benefit or risk? Recommendations of the nutrition committee of the Austrian Society for Pediatric and Adolescent Medicine (ÖGKJ)

Abstract

Daily vitamin D supplementation of infants up to the second experienced summer is recommended to prevent rickets and administration of vitamin K to neonates is recommended to prevent bleeding because of vitamin K deficiency.

For some time, combination products of these two fat-soluble vitamins D₃ and K₂ have been available on the market in Austria, which are advertised as having health-promoting effects, such as improved bone mineralization and protection against vascular calcium deposits.

The effect of a combined supplementation of vitamin D and vitamin K₂ in children would be potentially beneficial from a physiological point of view in order to evaluate the

effect, risks or undesirable side effects; however, beforehand dose finding and safety studies are required for the combined administration. In pediatrics, in particular, randomized controlled studies in children at risk and premature babies are necessary. As long as these data are not available, the administration of vitamin D in combination with vitamin K₂ in childhood does not appear to be justified and therefore cannot be recommended.

Keywords

Dietary supplements · Vitamin deficiency · Bone mineralization · Cardiovascular diseases · Osteocalcin

unkontrollierten kombinierten Supplementierung ohne Indikation und medizinische Betreuung gewarnt sowie eine gesunde Ernährung und somit eine natürliche Aufnahme beider Vitamine empfohlen [35].

Die Evidenz für einen kombinierten Effekt der beiden Vitamine im Kindes- und Jugendalter ist spärlich. Sehr wenige Studien existieren bei Kindern, allesamt in „low-impact journals“, mit geringen Fallzahlen, ohne klinisch relevante Out-

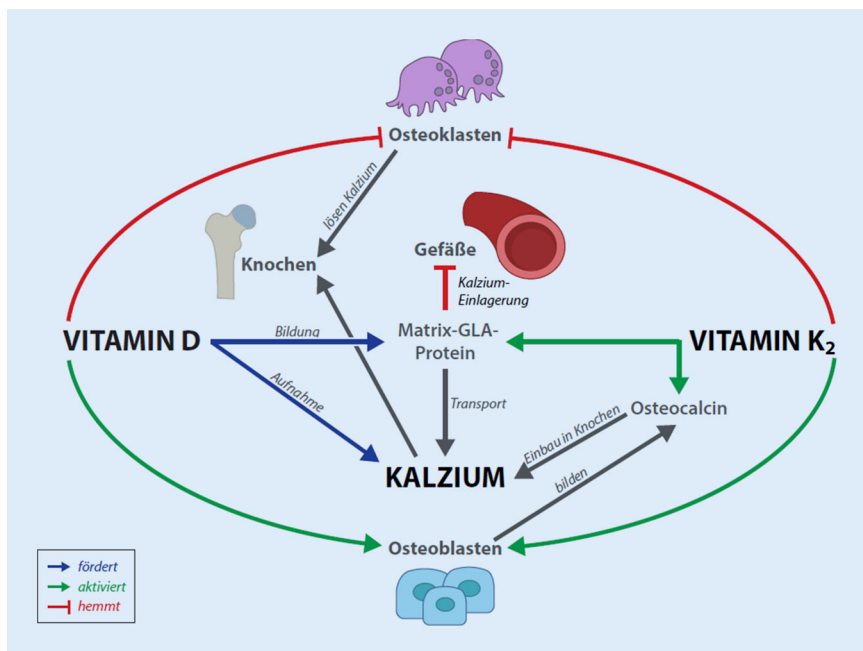


Abb. 1 ▲ Zusammenspiel von Vitamin D und Vitamin K₂, GLA γ -Carboxyglutaminsäure

come-Parameter und mit substanziellen methodologischen Limitationen.

Höhere Vitamin-K-Konzentrationen korrelieren bei gesunden Mädchen mit einem höheren Mineralgehalt des Knochens, eine Vitamin-D-Supplementation hatte aber keinen positiven Effekt auf untercarboxyliertes Osteocalcin [36, 37].

Darüber hinaus konnte keine einzige randomisierte klinische Studie im Kindesalter gefunden werden, die den Effekt einer Kombinationstherapie mit den Vitaminen D und K₂ auf die Knochendichte oder das Frakturrisiko untersucht [38].

Unklar ist auch eine rationale Dosierung von Vitamin K₂, da es keine relevanten Dosisfindungsstudien gibt. Ebenso wenig liegen Studien dazu vor, in welchem Verhältnis Vitamin D und Vitamin K₂ kombiniert supplementiert werden sollten. Die meisten im Handel erhältlichen Produkte enthalten 5000 I.E Vitamin D und 200 μ g Vitamin K₂. Für Säuglinge sind auch niedrigere Dosierungen erhältlich (800 I.E Vitamin D₃ und 12,5 μ g Vitamin K₂). Bei den Studien mit erwachsenen Teilnehmern wurde häufig Vitamin K₁ anstelle des Vitamin K₂, verwendet, und auch hier variieren die Dosierungen von Studie zu Studie [39].

Da beide Vitamine – D und K₂ – die Knochenmineralisation bzw. die Organisation von Hydroxylapatit fördern, ist

der Einsatz bei Krankheiten mit bereits erhöhter Knochenmineralisation wie bei Osteogenesis imperfecta speziell infrage zu stellen.

Zusammenfassung und Fazit für die Praxis

- Die prophylaktische Gabe der Vitamine D und K nach aktuellen Leitlinien wird unverändert empfohlen. Für Vitamin D sehen diese eine Supplementation von 400–500 IE Vitamin D₃/Tag bis zum zweiten erlebten Frühsommer vor. Bezüglich Vitamin K sollen gesunde Reifgeborene und oral ernährte Frühgeborene 3-mal 2 mg Vitamin K₁ peroral kurz nach der Geburt, am 4. bis 6. Tag und im Alter von 4 bis 6 Wochen erhalten.
- Die Wirkung einer kombinierten Supplementierung von Vitamin D und Vitamin K₂ im Kindesalter ist, aus physiologischer Sicht gesehen, zwar potenziell sinnvoll, aber noch nicht erforscht, sodass valide Empfehlungen derzeit nicht möglich sind.
- Vitamin D und Vitamin K₂ haben einen positiven Effekt auf die Knochen- und Gefäßgesundheit bei Erwachsenen, bei allerdings niedrigem Level der Evidenz. Es braucht

prospektive randomisierte kontrollierte Studien bei Kindern und Jugendlichen, die einen möglichen Effekt untersuchen und die Sicherheit einer kombinierten Vitamin-D- und Vitamin-K₂-Substitution in Bezug auf klinisch relevante Outcome-Parameter z. B. Frakturreduktion oder Knochendichte darstellen. Weiters sind spezifische Interventionsstudien notwendig, um die Wirkung bei verschiedenen Formen der Osteoporose zu untersuchen (immobilitäts-, zytokin- oder steroidinduziert bzw. primär-genetisch; [40]).

- Solange diese Daten nicht vorliegen, erscheint die Gabe von Vitamin D in Kombination mit Vitamin K₂ im Kindesalter nicht gerechtfertigt und wird daher auch nicht empfohlen.

Korrespondenzadresse

Dr. Anna-Maria Schneider
 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung, Paracelsus Medizinische Privatuniversität
 Müllner Hauptstr. 48, 5020 Salzburg, Österreich
 an.schneider@salk.at

Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ). Susanne Greber-Platzer¹, Nadja Haiden² (Vorsitzende), Almuthe Christina Hauer³, Roland Lanzerdorfer⁴, Beate Pietschnig⁵, Anna-Maria Schneider⁶, Sabine Scholl-Bürgi⁷, Wolfgang Sperl⁶, Helga-Christina Stenzl⁸, Daniel Weghuber⁹, Karl Zwiauer⁹, Fabian Eibensteiner¹ (Gastautor), Wolfgang Höglner⁴ (Gastautor) und George Marx¹⁰ (Gastautor)

¹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien

²Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Wien

³Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz

⁴Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Johannes Kepler Universität Linz und Kepler Universitätsklinikum

⁵Magistratsabteilung 15, Gesundheitsdienst der Stadt Wien (in Pension)

⁶Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

⁷Department Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrie I, Medizinische Universität Innsbruck

⁸Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

⁹Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Karl Landsteiner Universität St. Pölten

¹⁰Ostschweizer Kinderspital St. Gallen, Schweiz

Funding. Open access funding provided by Paracelsus Medical University.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Greber-Platzer, N. Haiden, A.C. Hauer, R. Lanzersdorfer, B. Pietschnig, A.-M. Schneider, S. Scholl-Bürgi, W. Sperl, H.-C. Stenzl, D. Weghuber, K. Zwiauer, F. Eibensteiner, W. Höglger und G. Marx geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Kunz C, Zittermann A (2015) Vitamin D im Kindes- und Jugendalter in Deutschland. *Monatsschr Kinderheilkd* 163(8):776–782
2. Reinehr T, Schnabel D, Wabitsch M et al (2018) Vitamin-D-Supplementierung jenseits des zweiten Lebensjahres: Gemeinsame Stellungnahme der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ e.V.) und der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und Diabetologie (DGKED e.V.). *Monatsschr Kinderheilkd* 166:814–822
3. Munns CF, Shaw N, Kiely M et al (2016) Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 101(2):394–415
4. Zwiauer K (2014) Vitamin-K-Prophylaxe bei Neugeborenen – Update 2013: Empfehlung der Ernährungskommission der ÖGKJ (Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde). *Monatsschr Kinderheilkd* 162:64–67
5. Bührer C, Genzel-Boroviczény O, Jochum F et al (2014) Vitamin-K-Prophylaxe bei Neugeborenen. *Monatsschr Kinderheilkd* 162:62–63
6. Sankar MJ, Chandrasekaran A, Kumar P, Thukral A, Agarwal R, Paul VK (2016) Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *J Perinatol* 36(Suppl 1):S29–S35
7. Fleet JC (2017) The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 453:36–45
8. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D et al (2014) Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD7470
9. Dawson-Hughes B (2017) Vitamin D and muscle function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 173:313–316
10. Halfon M, Phan O, Teta D (2015) Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed Res Int* 2015:953241
11. Trochoutsou AI, Kloukina V, Samitas K, Xanthou G (2015) Vitamin-D in the immune system: genomic and non-genomic actions. *Mini Rev Med Chem* 15(11):953–963
12. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR (2011) Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 342:d2040
13. Challoomas D, Stavrou A, Pericleous A, Dimitrakakis G (2015) Effects of combined vitamin D—calcium supplements on the cardiovascular system: should we be cautious? *Atherosclerosis* 238(2):388–398
14. Meier C, Kranzlin ME (2011) Calcium supplementation, osteoporosis and cardiovascular disease. *Swiss Med Wkly* 141:w13260
15. Braegger C, Campoy C, Colomb V et al (2013) Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56(6):692–701
16. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL (2016) Vitamin D deficiency—is there really a pandemic? *N Engl J Med* 375(19):1817–1820
17. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T et al (2017) Vitamin D in European children—statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr* 176(6):829–831
18. Uday S, Hogler W (2019) Spot the silent sufferers: a call for clinical diagnostic criteria for solar and nutritional osteomalacia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 188:141–146
19. Kojima A, Ikehara S, Kamiya K et al (2020) Natto intake is inversely associated with osteoporotic fracture risk in postmenopausal Japanese women. *J Nutr* 150(3):599–605
20. Tarvainen M, Fabritius M, Yang B (2019) Determination of vitamin K composition of fermented food. *Food Chem* 275:515–522
21. Lembo C, Buonocore G, Perrone S (2020) The challenge to define the optimal prophylactic regimen for vitamin K deficiency bleeding in infants. *Acta Paediatr*. <https://doi.org/10.1111/apa.15566>
22. van Hasselt PM, de Koning TJ, Kvist N et al (2008) Prevention of vitamin K deficiency bleeding in breastfed infants: lessons from the Dutch and Danish biliary atresia registries. *Pediatrics* 121(4):e857–863
23. Witt M, Kvist N, Jorgensen MH et al (2016) Prophylactic dosing of vitamin K to prevent bleeding. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4222>
24. Knapen MH, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuvsen E (2013) Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 24(9):2499–2507
25. Sato T, Inaba N, Yamashita T (2020) MK-7 and its effects on bone quality and strength. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu12040965>
26. Chatrou ML, Reutelingsperger CP, Schurgers LJ (2011) Role of vitamin K-dependent proteins in the arterial vessel wall. *Hamostaseologie* 31(4):251–257
27. Tesfamariam B (2019) Involvement of vitamin K-dependent proteins in vascular calcification. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 24(4):323–333
28. Ferland G (2012) The discovery of vitamin K and its clinical applications. *Ann Nutr Metab* 61(3):213–218
29. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE et al (2004) Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 134(11):3100–3105
30. Moriishi T, Ozasa R, Ishimoto T et al (2020) Osteocalcin is necessary for the alignment of apatite crystallites, but not glucose metabolism, testosterone synthesis, or muscle mass. *PLoS Genet* 16(5):e1008586
31. Furie B, Bouchard BA, Furie BC (1999) Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood* 93(6):1798–1808
32. Grabowski P (2009) Physiology of bone. *Endocr Dev* 16:32–48
33. Miyake N, Hoshi K, Sano Y, Kikuchi K, Tadano K, Koshihara Y (2001) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 promotes vitamin K2 metabolism in human osteoblasts. *Osteoporos Int* 12(8):680–687
34. Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M (2002) Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 41(3):211–221
35. van Ballegoijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, Grubler MR, Verheyen N (2017) The synergistic interplay between vitamins D and K for bone and cardiovascular health: a narrative review. *Int J Endocrinol* 2017:7454376
36. O'Connor E, Molgaard C, Michaelsen KF, Jakobsen J, Lamberg-Allardt CJ, Cashman KD (2007) Serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, and its relationship to bone health indices in Danish girls. *Br J Nutr* 97(4):661–666
37. O'Connor E, Molgaard C, Michaelsen KF, Jakobsen J, Cashman KD (2010) Vitamin D-vitamin K interaction: effect of vitamin D supplementation on serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, in Danish girls. *Br J Nutr* 104(8):1091–1095
38. Kalkwarf HJ, Khoury JC, Bean J, Elliot JG (2004) Vitamin K, bone turnover, and bone mass in girls. *Am J Clin Nutr* 80(4):1075–1080
39. Cheung AM, Tile L, Lee Y et al (2008) Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. *PLoS Med* 5(10):e196
40. Hogler W, Ward L (2015) Osteoporosis in children with chronic disease. *Endocr Dev* 28:176–195