Endokrynologia Pediatryczna Pediatric Endocrinology

Nieukarboksylowana postać osteokalcyny jako pośredni wskaźnik zaopatrzenia w witaminę K dziewcząt w różnych stadiach pokwitania

Undercarboxylated Osteocalcin as an Indirect Marker of Vitamin K Status in Girls in Various Pubertal Stages

Beata Kulik-Rechberger, Elżbieta Szponar, Artur Kościeszka, Aleksandra Billewicz-Kraczkowska

Zakład Propedeutyki Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Adres do korespondencji: Beata Kulik-Rechberger, Zakład Propedeutyki Pediatrii Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 2, 20-093 Lublin, brechberger@interia.pl

Słowa kluczowe: nieukarboksylowana osteokalcyna, metabolizm kostny, witamina K, dziewczęta, pokwitanie
Key words: undercarboxylated osteocalcin, bone metabolism, vitamin K, girls, puberty

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Wstęp. Witamina K bierze udział w γ -karboksylacji reszt glutaminowych (Glu) osteokalcyny. W postaci nieukarboksylowanej osteokalcyna nie ma dostatecznej zdolności do wiązania wapnia w kryształach hydroksyapatytu, zewnątrzkomórkowej macierzy kostnej. Uważa się, że stężenie nieukarboksylowanej osteokalcyny (ucOC) odzwierciedla stężenie witaminy K we krwi. **Celem** niniejszej pracy jest określenie stężenia osteokalcyny i ucOC w surowicy dziewcząt w różnych stadiach pokwitania. **Material i metody.** Badaniami objęto 133 zdrowe dziewczęta w wieku od 11,8 do 13,7 lat, których rozwój oceniano dwukrotnie w odstępie 6 miesięcy. Określano tempa wzrastania i nasilenie procesu kościotworzenia, mierząc stężenie N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PINP) w surowicy. **Wyniki.** Dziewczęta przed menarche (w II i III stadium pokwitania) miały istotnie wyższe średnie przyrosty wysokości ciała i średnie stężenie PINP niż dziewczęta po menarche (stadium IV). Stężenie osteokalcyny w surowicy było wyższe u dziewcząt w stadium II niż u dziewcząt w stadium IV, ale stężenie ucOC nie różniło się między grupami. Podobny był też %ucOC. **Wnioski.** Stężenie nieukarboksylowanej osteokalcyny w surowicy, w odróżnieniu od stężenia osteokalcyny, nie zależy od stadium pokwitania dziewcząt. Stężenia ucOC jak też %ucOC nie wskazują na niedobór witaminy K u badanych dziewcząt. Endokrynol. Ped. 12/2013;1(42):37-44.

Introduction. Vitamin K is involved in the γ -carboxylation of certain glutamate residues (Glu) of osteocalcin. In undercarboxylated form osteocalcin does not have sufficient capacity to bind calcium to hydroxyapatite crystals of extracellular matrix. Undercarboxylated osteocalcin (ucOC) concentration in blood is considered to be a sensitive measure of vitamin K status. **The aim** of this study is the assessment of serum concentration of osteocalcin and ucOC in girls in various pubertal stages. **Materials and methods.** The study was performed on 133 healthy girls (age range: 11.8-13.7 years) who were examined twice in 6 month intervals. Growth velocity and intensity of bone formation,

by the measurement of procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) concentration, were assessed. **Results.** Girls before menarche (in the II and III pubertal stage) had statistically higher mean height increase and serum PINP concentration than girls after menarche (IV pubertal stage). Osteocalcin concentration was higher in girls in the second than in the fourth stage, but ucOC concentration did not differ between groups. Percentage of ucOC (%ucOC) was also similar in investigated groups. **Conclusions.** Serum concentration of undercarboxylated osteocalcin, contrary to osteocalcin concentration, does not depend on pubertal stage. Neither concentration of ucOC nor %ucOC indicate deficiency of vitamin K in investigated girls. *Pediatr. Endocrinol.* 12/2013;1(42):37-44.

Wstęp

Witamina K nie jest substancją jednorodną, a grupą związków chemicznych będących pochodnymi 2-metylo-1,4-naftochinonu. Dla człowieka źródłem witaminy K jest dieta roślinna i flora bakteryjna przewodu pokarmowego. Dieta dostarcza witaminę K₁ (filochinon), która występuje w dużych stężeniach w zielonych warzywach i olejach roślinnych. Bakterie przewodu pokarmowego syntetyzują witaminę K₂ (menachinon), która obecna jest również w mięsie i sfermentowanych produktach sojowych. Organizm ludzki nie jest zdolny do syntezy witaminy K. Tymczasem jej niedobór może spowodować groźne dla życia krwawienia. Przykładem mogą być karmione mlekiem matki noworodki i niemowlęta w pierwszym kwartale życia, które nie otrzymują profilaktycznie witaminy K. Grozi im choroba krwotoczna, w której przebiegu obserwowane są krwawienia do skóry z przewodu pokarmowego, ale najgroźniejsze ze względu na późniejsze konsekwencje są krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego. W ostatnim dziesięcioleciu odkryto nową rolę witaminy K. Okazało się, że może ona brać udział w metabolizmie kostnym. Zarówno w procesie krzepnięcia, jak i w metabolizmie kostnym witamina K jest niezbędna do tworzenia aktywnych form zależnych od niej białek. Uczestniczy ona w potranslacyjnej modyfikacji białek, która polega na γ -karboksylacji reszt glutaminowych (Glu), w czego efekcie powstają reszty kwasu γ -karboksyglutaminowego (Gla), mające powinowactwo do jonów wapnia. Białka te noszą nazwę białek Gla. Należą do nich białka układu krzepnięcia, a także osteokalcyna i osteopontyna [1–4].

Osteokalcyna jest niekolagenowym białkiem o masie cząsteczkowej 5kDa, zbudowanym z 49 aminokwasów, syntetyzowanym przez dojrzałe osteoblasty i osteocyty. Uważa się, że bierze ona udział w mineralizacji kości. Jej stężenie we krwi uznawane jest za jeden ze wskaźników kościotworzenia [5]. Karboksylowana postać osteokalcyny posiada trzy reszty kwasu γ -karboksyglutaminowego (γ -carboxylated osteocalcin, Gla-OC), przez co

ma duże powinowactwo do jonów wapnia. Jony te wiązane są w kryształach hydroksyapatytu, zewnątrzkomórkowej macierzy kostnej. Nieukarboksylowana forma osteokalcyny (*undercarboxylated osteocalcin*, Glu-OC) ma mniej niż trzy reszty kwasu γ -karboksyglutaminowego, stąd jej powinowactwo do jonów wapnia i zdolność do mineralizacji jest mniejsza. Schemat różnych form osteokalcyny przedstawia rycina 1. Karboksylowana jak i nieukarboksylowana forma osteokalcyny znajdowane są głównie w kościach, w znacznie mniejszej ilości we krwi [6]. Uważa się, że stężenie nieukarboksylowanej osteokalcyny we krwi odzwierciedla stężenie witaminy K. U dorosłych, stężenie nieukarboksylowanej osteokalcyny obniża się w odpowiedzi na suplementację witaminy K [7, 8].

Celem niniejszej pracy było określenie stężenia osteokalcyny i nieukarboksylowanej formy osteokalcyny u dziewcząt w różnych stadiach pokwitania w odniesieniu do ich tempa wzrastania i nasilenia procesu kościotworzenia, mierzonego stężeniem N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PINP) w surowicy.

Materiał i metody

Badaniami objęto 133 dziewczęta w wieku od 11,8 do 13,7 lat. Dziewczęta badano dwukrotnie (w marcu i we wrześniu, w odstępie sześciu miesięcy) w szkolnym gabinecie lekarskim. Każdorazowo oceniano stan ich zdrowia, zbierając dokładny wywiad lekarski i przeprowadzając badanie fizykalne. Określano cechy somatyczne badanych, takie jak masa i wysokość ciała. Obliczano wskaźnik masy ciała (BMI). Dojrzałość płciową dziewcząt oceniano według skali Tannera, stężenia estradiolu w surowicy krwi i wywiadu odnośnie do menarche. Krew, celem wykonania badań biochemicznych, pobierano z żyły łokciowej w godzinach rannych (pomiędzy 08.00 a 10.00) w czasie pierwszej wizyty. Po wykrzepieniu krew odwirowywano, a otrzymaną surowicę zamrażano do temp. -80°C do czasu wykonania oznaczeń biochemicznych.

- A) ____ GLU ____ GLU ____ GLA ____ 49 forma nieukarboksylowana osteokalcyny (Glu-OC)
- B) ____ GLU ____ GLA ____ GLA ____ 49 forma nieukarboksylowana osteokalcyny (Glu-OC)
- C) ____ GLA ____ GLA ____ GLA ____ 49 forma karboksylowana osteokalcyny (Gla-OC)

Ryc. 1. Formy osteokalcyny w zależności od stężenia witaminy K. Niewystarczające stężenie witaminy K – forma A i B, wystarczające stężenie witaminy K – forma C

Fig. 1. The osteocalcin forms in relation to vitamin K levels

W surowicy krwi metodą radioimmunologiczną oznaczano stężenie: estradiolu (E2-RIA-CT, BioSource Europe SA, Belgium), N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PINP RIA, Orion Diagnostica, Finland) oraz osteokalcyny (hOST-IRMA, BioSource SA, Belgium). Stężenie nieukarboksylowanej formy osteokalcyny oznaczano metodą ELISA (GLU-OC EIA Kit, Takara Biomedical Group, Japan).

Po sprawdzeniu hipotezy zerowej o normalnym rozkładzie zmiennych istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami cech antropometrycznych i parametrów biochemicznych w analizowanych grupach oceniano stosując test Manna-Whitneya (nieparametryczny test dla zmiennych niepowiązanych). Istotności różnic w obrębie tej samej grupy sprawdzano stosując test Wilcozona (nieparametryczny test dla zmiennych powiązanych). Zależności między badanymi parametrami oceniano na podstawie współczynnika korelacji rang Spearmana. Przyjęto poziom istotności $p=0,05$.

Wyniki badań

Wszystkie dziewczęta były w okresie pokwitania, przy czym 101 było przed menarche a 32 po menarche. Dziewczęta po menarche były w czwartym stadium pokwitania, dziewczęta przed menarche w stadium drugim i trzecim. Zgodnie z oczekiwaniami dziewczęta przed menarche były lżejsze, niższe, miały mniejszy wskaźnik masy ciała (BMI) i niższe stężenia estradiolu, ale średnie przyrosty wysokości ciała i średnie stężenie PINP były u nich wyższe niż u dziewcząt po menarche. Porównując dziewczęta w stadium II z dziewczętami w stadium III okazało się, że te ostatnie są cięższe, mają większe BMI i wyższe stężenie estradiolu w surowicy krwi, ale wysokość ciała, przyrosty wysokości, stężenia PINP, osteokalcyny i nieukarboksylowanej osteokalcyny w obu grupach są podobne (tab. 1 i 2).

Tabela I. Charakterystyka badanych dziewcząt w okresie pokwitania

Table I. The characteristics of investigated girls in the time of puberty

	Dziewczęta przed menarche		Dziewczęta po menarche	Współczynnik istotności p		
	Stadium II n=25	Stadium III n=76	Stadium IV n=32	II vs III	III vs IV	II vs IV
Wiek (lata)	12,42±0,39	12,37±0,34	12,39±0,22	ns	ns	ns
Masa ciała (kg)	27,90±5,24	44,33±7,77	50,72±7,18	p=0,000	p=0,000	p=0,000
Wysokość (B-v) (cm)	152,24±6,13	155,26±6,83	158,85±5,19	ns	p=0,005	p=0,000
Półroczny przyrost B-v (cm)	3,56±1,25	3,03±1,10	1,99±0,99	ns	p=0,005	p=0,000
BMI	16,29±1,59	18,36±2,85	20,05±2,18	p=0,002	p=0,000	p=0,000

Tabela II. Stężenia estradiolu, N-końcowego propetydu prokolagenu typu I (PINP), osteokalcyny (OC), nieukarboksylowanej osteokalcyny (ucOC) w surowicy badanych dziewcząt w okresie pokwitania**Table II.** The levels of estradiol, PINP, OC, ucOC in the blood of investigated girls in the time of puberty

	Dziewczęta przed menarche	Dziewczęta po menarche	Współczynnik istotności p			
	Stadium II n=25	Stadium III n=76	Stadium IV n=32	IIvs III	IIIvs IV	IIvs IV
Estradiol [pg/mL]	20,89±13,48	31,73±18,25	50,96±18,55	p=0,003	p=0,000	p=0,000
PINP [μg/L]	923,07±489,97	815,78±390,82	544,26±252,03	ns	p=0,000	p=0,000
OC [ng/mL]	58,18 ±16,91	57,79 ±15,37	53,12 ±16,02	ns	p=0,07	p=0,048
ucOC [ng/mL]	9,09 ±4,90	8,81 ±5,45	8,17 ±5,41	ns	ns	ns

O ile stężenie osteokalcyny u dziewcząt w stadium IV było istotnie niższe niż u dziewcząt w stadium II i niemal istotnie niższe niż u dziewcząt w stadium III, to stężenie ucOC nie różniło się między grupami. Obliczając jaką część całkowitej osteokalcyny stanowi osteokalcyna nieukarboksylowana, ustalono, że jest to 15,62% u dziewcząt w stadium drugim, 15,24% u dziewcząt w stadium trzecim i 15,38% u dziewcząt w stadium czwartym. Tak więc wielkości odsetkowe nie różnią się między grupami.

Analizując zależności między badanymi parametrami (tab. III) stwierdzono, że istnieją wysoce dodatnie korelacje między stężeniem PINP a przyrostem wysokości ciała ($r=0,47$; $p=0,000$) oraz słabe dodatnie korelacje między: stężeniem osteokalcyny i osteokalcyny nieukarboksylowanej ($r=0,26$; $p=0,003$), stężeniem osteokalcyny czy stężeniem ucOC a przyrostem wysokości ciała (odpowiednio: $r=0,26$; $p=0,002$ oraz $r=0,20$; $p=0,015$). Dodatnia jest również korelacja między stężeniem PINP a stężeniem OC ($r=0,41$; $p<0,000$), ale korelacja między stężeniem PINP i stężeniem ucOC jest ujemna ($r=-0,20$; $p<0,02$).

Dyskusja

Powszechnie uważa się, że okres dzieciństwa i młodzieńczy to czas gromadzenia masy kostnej, a wielkość nagromadzonej masy może mieć znaczenie w rozwoju osteoporozy w wieku starszym. Najbardziej naturalna regulacja procesu gromadzenia się masy kostnej w okresie dzieciństwa i młodo-

ści powinna polegać na właściwie dobranej diecie i aktywności fizycznej. Niezaprzeczalnym dowodem na prawdziwość takiego rozumowania jest fakt pozytywnego wpływu na kości dostarczanych w diecie wapnia i witaminy D. Przypuszcza się, że istotne znaczenie ma również odpowiednia podaż witaminy K. Nawet niedoborowa dieta pokrywa zapotrzebowanie dzienne na witaminę K na tyle, aby zapewnić utrzymanie prawidłowych parametrów układu krzepnięcia. Z niektórych badań wynika, że stężenie witaminy K wystarczające do utrzymania hemostazy może być za niskie, aby zapewnić prawidłowy metabolizm kostny. Dowodzą one, że niedobór witaminy K przyczynia się do zmniejszenia mineralnej masy kostnej (BMD) i zwiększenia ryzyka złamań kości u pacjentów z osteoporozą. Natomiast zwiększenie spożycia witaminy K może zapobiegać złamaniom z powodu osteoporozy [9]. Korzyści wynikające z suplementacji witaminy K, w postaci zmniejszenia tempa utraty masy kostnej lub wręcz jej zwiększenia, obserwowano u kobiet w okresie postmenopauzalnym [10]. Zapoatrzenie w witaminę K oceniano poprzez określanie stężenia filochinonu (ang. *phylloquinone*) we krwi i pośrednio mierząc stężenie nieukarboksylowanej osteokalcyny (ucOC) [9].

Celem niniejszej pracy było określenie stężenia osteokalcyny i nieukarboksylowanej osteokalcyny u dziewcząt w różnych stadiach pokwitania w odniesieniu do ich tempa wzrastania i nasilenia procesu kościotworzenia. Od dawna zauważano, że dzieci i młodzież mają wyższe stężenia OC niż dorośli, co jest spowodowane intensywniejszym

Tabela III. Ocena korelacji między stężeniami estradiolu, N-końcowego propetydu prokolagenu typu I (PINP), osteokalcyny (OC), nieukarboksylowanej osteokalcyny (ucOC) i cechami somatycznymi dziewcząt w okresie pokwitania**Table III.** The correlation between the levels of estradiol, PINP, OC ucOC and somatic features of girls in the time of puberty

	Wiek	Masa ciała	B-v	BMI	Przyrost B-v	E2	PINP	OC	ucOC
Estradiol	ns	r=0,39 p=0,000	r=0,26 p=0,002	r=-0,30 p=0,000	r=-0,32 p=0,000	–	r=-0,17 p=0,045	ns	ns
PINP	ns	r=-0,28 p=0,001	r=-0,17 p=0,047	r=-0,28 p=0,001	r=0,47 p=0,000	r=-0,17 p=0,045	–	r=0,41 p=0,000	r=-0,20 p=0,02
OC	ns	r=-0,19 p=0,023	ns	r=-0,22 p=0,007	r=0,26 p=0,002	ns	r=0,41 p=0,000	–	r=0,26 p=0,003
ucOC	ns	ns	ns	ns	r=0,20 p=0,015	ns	r=-0,20 p=0,02	r=0,26 p=0,003	–

metabolizmem kostnym [11]. Obserwowane przez nas dziewczęta będące w drugim stadium pokwitania miały większe przyrosty wysokości ciała niż te będące w stadium czwartym. Wyższe były też u nich stężenia N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I, będącego wskaźnikiem syntezy kolagenu typu I (jedyne go kolagenu występującego w kościach) oraz osteokalcyny. Tymczasem stężenia ucOC nie różniły się istotnie między grupami.

Badania dotyczące związku karboksylowanych form osteokalcyny z metabolizmem i dobrostanem kości u dzieci nie są liczne. Pierwsza praca pochodzi z roku 2004, a jej autorami są Kalkwarf i wsp. [12]. Badano zależności między spożyciem witaminy K1 i zawartością mineralną kości (BMC) u zdrowych dziewcząt amerykańskich. Dziewczęta były w wieku od trzech do szesnastu lat. Zasoby witaminy K określano na podstawie stężenia filochinonu i ucOC w plazmie krwi. Badania trwały 36 miesięcy i polegały na systematycznej analizie składników diety, pomiarach BMC, masy i wysokości ciała oraz ocenie dojrzałości płciowej dziewcząt. Autorzy nie stwierdzili zależności między dawką filochinonu zawartą w diecie a jego stężeniem we krwi czy stężeniem wskaźników metabolizmu kostnego. Autorzy wykazali dodatnią zależność między stężeniem filochinonu a %ucOC oraz ujemną zależność między stężeniem filochinonu a stężeniem osteokalcyny w plazmie. Co więcej, zauważyli, że wzrost koncentracji witaminy K w plazmie wiązał się ze zmniejszeniem stężenia NTx (bez wpływu na stężenie fosfatazy alkalicznej), a wzrost %ucOC ze wzrostem stężenia NTx. Autorzy nie wykazali wyraźnych zależności między spożyciem czy stężeniem witaminy K we krwi a BMC, jak również między %ucOC a BMC. Reasumując stwierdzi-

li, że lepsze zaopatrzenie w witaminę K, wyrażone jako wyższe stężenie filochinonu w plazmie i niższy %ucOC, wiąże się z niższymi stężeniami wskaźników kościotworzenia i resorpcji kostnej. Nie znaleźli też wystarczających dowodów na to, żeby stwierdzić, że większe spożycie witaminy K i większe jej stężenie we krwi zwiększają masę kostną u dzieci i młodzieży. Wręcz wykazali, że lepszy status witaminy K, wyrażony jako niski %ucOC, wiąże się ze zmniejszeniem metabolizmu kostnego, a wyższe ucOC wiąże się ze wzrostem metabolizmu kostnego i mniejszą zawartością mineralną kości u młodych dziewcząt.

Późniejsze badania, przeprowadzone wśród zdrowych dzieci europejskich, zaprzeczyły tym stwierdzeniom. W roku 2007 van Summeren i wsp. [13], przeprowadzając badania przekrojowe wśród zdrowych dziewcząt i chłopców holenderskich w wieku od 3 do 18 lat oraz wśród zdrowych dorosłych ochotników w wieku od 25 do 35 lat, stwierdzili korzystny wpływ witaminy K na metabolizm kostny. Zasoby witaminy K w organizmie oceniano pośrednio, biorąc pod uwagę stężenia ucOC i oOC w surowicy, co dało podstawę do obliczenia wskaźnika UCR (stosunek ucOC do oOC). Podwyższony UCR wiązano z niższym zaopatrzeniem w witaminę K. Metabolizm kostny oceniany był na podstawie stężenia frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej (BAP) będącej wskaźnikiem kościotworzenia oraz usieciowanego N-końcowego telopeptydu kolagenu typu I (NTX) będącego wskaźnikiem kościogubienia. Wykazano, podobnie jak w badaniach własnych, istotne statystycznie różnice między stężeniami wskaźnika kościotworzenia w zależności od stadium pokwitania. W II–IV stadium wskaźnik ten był istotnie wyższy niż w stadium V. Stężenia ucOC

i wskaźnik UCR u dzieci były znacznie wyższe niż u dorosłych, przy czym najwyższe były w stadiach II–IV. Wysoki UCR u dzieci w okresie pokwitania autorzy interpretują jako efekt niedostatecznego zaopatrzenia kości w witaminę K. W badaniach własnych stwierdzono, że już dziewczęta w stadium IV mają niższe stężenia wskaźników kościotworzenia niż dziewczęta w stadium II i III, co wynika z mniejszego tempa wzrastania, ale stężenia ucOC, a także %ucOC nie różniły się istotnie między grupami.

W rok po pierwszej publikacji van Summeren i wsp. [14] opublikowali wyniki kolejnego badania, które tym razem dotyczyło dzieci w wieku 8–14 lat (średnio: 11,2 lat). Oprócz stężeń frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej (BAP) i wskaźnika resorpcji kostnej, C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I (ICTP) oznaczano również stężenie PINP w surowicy. Wykazano, że wskaźnik UCR wzrasta w miarę osiągnięcia wyższych stadiów dojrzałości płciowej i jest dodatnio skorelowany z masą ciała, BMI a także ze stężeniem BAP, PICP i ICTP. Nasze wyniki wskazują, że zachodzi dodatnia korelacja między stężeniem OC i PINP, między stężeniem ucOC i PINP, a także między stężeniem ucOC i osteokalcyny, ale korelacja między stężeniem ucOC i PINP jest ujemna.

Oceną wpływu witaminy K na metabolizm kostny zajmowali się także O'Connor i wsp. [15]. Obiektem ich badań były zdrowe dziewczęta duńskie w wieku 11–12 lat. Podobnie jak w naszym badaniu, mierzono ich masę i wysokość ciała oraz oceniano stopień dojrzałości płciowej (wg skali Tannera). W surowicy krwi oznaczano stężenie osteokalcyny całkowitej oraz ucOC, a następnie obliczano %ucOC. Ponadto oceniano zawartość BMC i oraz wskaźniki metabolizmu kostnego w moczu, takie jak pyridinolina (Pyr) i deoxypyridinolina (Dpyr). Stwierdzono, że stężenie osteokalcyny w surowicy nie korelowało z %ucOC, korelowało natomiast dodatnio ze stężeniem Pyr i Dpyr. Korelacja między %ucOC a BMC była ujemna. Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy pracy wysunęli wniosek, że lepsze zaopatrzenie w witaminę K, wyrażone mniejszym %ucOC, przyczynia się do zwiększenia mineralnej zawartości kości u dziewcząt w wieku 11–12 lat. Różnice między wynikami badań uzyskanymi przez Kalkwarf i wsp. [12] oraz O'Connor i wsp. [15] można tłumaczyć tym, że badane dzieci były w różnym wieku i o różnej dojrzałości biologicznej. Godny uwagi jest fakt, że wyniki pomiaru stężeń ucOC miały duży rozrzut, co może świad-

czyć o zmiennościach indywidualnych w jego tworzeniu się pod wpływem witaminy K. Z ostatnich badań wynika, że synteza funkcjonalnej osteokalcyny zależy nie tylko od witaminy K, ale też od witaminy D. Dwunastomiesięczna suplementacja witaminą D duńskich dziewcząt w wieku od 11 do 12 lat spowodowała, że stężenie ucOC w grupie suplementowanej było niższe niż w grupie otrzymującej placebo [16].

Reasumując, na podstawie prac van Summeren i wsp. [13,14] oraz O'Connor i wsp. [15,16] można wnioskować, że witamina K sprzyja mineralizacji kości. Pośrednim wskaźnikiem zaopatrzenia w witaminę K jest stężenie ucOC i %ucOC. Im wyższy jest %ucOC, tym zaopatrzenie w witaminę K jest niższe. O'Connor i wsp. [15] dokonali oceny %ucOC u badanych przez siebie dzieci i stwierdzili, że mediana tego parametru wynosi 21,9%, co jest wartością relatywnie wysoką, ale mieści się w zakresie wartości podawanych przez innych autorów. Z badań Kalkwarf i wsp. [12] wynika, że u zdrowych dzieci amerykańskich %ucOC wynosi 13,6. Powołując się na niepublikowane dane O'Connor i wsp. [15] podają, że u dzieci irlandzkich jest to 33,9%. U badanych przez nas dziewcząt %ucOC wynosi poniżej 16 i nie różni się w zależności od stadium pokwitania. Należy przy tym zaznaczyć, że wartość ta może być niedokładna, zważywszy na zastosowanie różnych metod oznaczania stężeń OC i ucOC. Z tych samych względów z dużą ostrożnością należy porównywać wyniki innych autorów między sobą.

Wnioski

1. Stężenie nieukarboksylowanej osteokalcyny, w odróżnieniu od stężenia osteokalcyny, nie zależy od stadium pokwitania dziewcząt.
2. Wielkość odsetkowa nieukarboksylowanej osteokalcyny (%ucOc) we krwi nie wskazuje na niedobór witaminy K w badanej populacji dziewcząt.
3. Odpowiedź na pytanie, czy dzieci wymagają dodatkowej podaży witaminy K, aby poprawić jakość kości, będzie możliwa po przeprowadzeniu dobrze zaplanowanych badań randomizowanych z podaniem witaminy K.

Podziękowania

Dziękujemy pani antropolog dr n. przyr. Marii Kozłowskiej za pomoc w ocenie rozwoju somatycznego i płciowego badanych dziewcząt.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Vermeer C., Braam L.: Role of K vitamins in the regulation of tissue calcification. *J. Bone Miner. Metab.*, 2001:19, 201-206.
- [2] Wallin R., Sane D.C., Hutson S.M.: Vitamin K 2,3-epoxide reductase and the vitamin K-dependent γ -carboxylation system. *Thromb. Res.*, 2003:108, 221-226.
- [3] Rubinacci A.: Expanding the functional spectrum of vitamin K in bone. Focus on: "Vitamin K promotes mineralization, osteoblast to osteocyte transition, and an anti-catabolic phenotype by $\{\gamma\}$ -carboxylation-dependent and -independent mechanisms". *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2009:297(6), C1336-8.
- [4] Berkner K.L.: Vitamin K-dependent carboxylation. *Witam. Horm.* 2008:78, 131-156.
- [5] Neve A., Corrado A., Cantatore F.P.: Osteoblast physiology in normal and pathological conditions. *Cell Tissue Res.*, 2011:343(2), 289-302.
- [6] Cairns J.R., Price P.A.: Direct demonstration that the vitamin K-dependent bone Gla protein is incompletely gamma-carboxylated in humans. *J. Bone Miner. Res.*, 1994:9(12), 1989-1997.
- [7] Binkley N.C., Krueger D.C. et al.: Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under- γ -carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000:72, 1523-1528.
- [8] Gundberg C.M., Lian J.B., Booth S.L.: Vitamin K-dependent carboxylation of osteocalcin: friend or foe? *Adv. Nutr.*, 2012:3(2), 149-157.
- [9] Booth S.L., Dallal G., Shea M.K. et al.: Effect of vitamin K supplementation on bone loss in elderly men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008:93, 1217-1223.
- [10] Braam L.A., Knapen M.H., Geusens P. et al.: Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. *Calcif. Tissue Int.*, 2003:73(1), 21-26.
- [11] Cioffi M., Molinari A.M., Patrizia Gazzero P. et al.: Serum osteocalcin in 1634 healthy children. *Clinical Chemist.*, 1997:43, 543-545.
- [12] Kalkwarf H.J., Khoury J.C., Bean J., Elliot J.G.: Vitamin K, bone turnover, and bone mass in girls. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2004:80(4), 1075-1080.
- [13] van Summeren M., Braam L., Noirt F. et al.: Pronounced elevation of undercarboxylated osteocalcin in healthy children. *Pediatr Res.*, 2007:61(3), 366-370.
- [14] Van Summeren M.J., van Coeverden S.C., Schurgers L.J. et al.: Vitamin K status is associated with childhood bone mineral content. *Br. J. Nutr.*, 2008:100(4), 852-858.
- [15] O'Connor E., Mølgaard C., Michaelsen K.F. et al.: Serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, and its relationship to bone health indices in Danish girls. *Br. J. Nutr.*, 2007:97(4), 661-666.
- [16] O'Connor E., Mølgaard C., Michaelsen K.F. et al.: 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.*, 2010:104(8), 1091-1095.
- [17] Lian J.B., Stein G.S., Stewart C. et al.: Osteocalcin: characterization and regulated expression of the rat gene. *Connect Tissue Res.*, 1989:21(1-4), 61-68; discussion 69.
- [18] Collins A., Cashman K.D., Kiely M.: A preliminary assessment of vitamin K1 intakes and serum undercarboxylated osteocalcin levels in 11-13 year old Irish girls. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2006:76(6), 385-390.