

Status osteokalcyny jako wskaźnik niedoboru witaminy K₂ u dzieci z nieswoistymi zapaleniami jelit – badanie pilotażowe

Osteocalcin status as an indicator of vitamin K₂ deficiency in inflammatory bowel disease children – a pilot study

AGNIESZKA KOZIOŁ-KOZAKOWSKA^{1/}, ANNA STOCHEL-GAUDYN^{1/}, OLGA MAZURYK^{2/},
MAŁGORZATA BRINDELL^{2/}

^{1/} Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywnienia, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

^{2/} Zakład Chemii Nieorganicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Wprowadzenie. Witamina K jako kofaktor γ -karboksylazy bierze udział w metabolizmie kości. Wśród dzieci zapotrzebowanie na nią jest największe. Pacjenci pediatryczni z nieswoistymi zapaleniami jelit (NZJ) wydają się być szczególnie narażeni na niedobory tej witaminy z uwagi na toczący się proces zapalny.

Cel. Ocena poziomu wit. K i D w kontekście podaży z dietą oraz stężenia w surowicy krwi osteokalcyny niekarboksylowanej (nieaktywnej) (ucOC), osteokalcyny karboksylowanej (cOC) i stosunku ucOC do cOC (UCR) – jako wskaźnika statusu wit. K₂ wśród dzieci zdrowych z grupy kontrolnej oraz dzieci z NZJ w okresie remisji.

Materiały i metody. Do badania prospektywnego pilotażowego włączono 24 dzieci (15 zdrowych oraz 9 z NZJ w remisji klinicznej), średni wiek dzieci 12 lat. Od każdego uczestnika pobrano próbkę krwi, celem oznaczenia stężeń cOC oraz ucOC przy pomocy testów ELISA oraz wit. D₃ przy użyciu metod standardowych. Dodatkowo przeprowadzono ilościową ocenę spożycia witamin przy pomocy wywiadu 24-h.

Wyniki. W obu grupach zaobserwowano niską realizację normy na wit. K – średnio na poziomie 39,21% (dzieci z NZJ) i 32,23% (dzieci zdrowe) oraz wit. D średnio 45,00% (dzieci z NZJ) i 32,60% (dzieci zdrowe). Mediana UCR w surowicy krwi wynosiła 1,85 w grupie dzieci zdrowych oraz 1,11 ng/ml w grupie dzieci z NZJ. Poziom wit. D₃ był zaskakująco niski w obu grupach; w grupie zdrowej wnosił 15,40 ug/ml, a w grupie z NZJ – 27,20 ug/ml (p=0,0027). Jedynie 7/24 dzieci (w tym 6 z NZJ) otrzymywało suplementację witaminową.

Wnioski. Dzieci nie realizują z dietą norm żywienia na składniki biorące udział w obrocie kostnym. Niedobór witamin był większy u dzieci zdrowych niż u dzieci z NZJ w okresie remisji klinicznej. Wskazane są dalsze badania na większych grupach dzieci.

Słowa kluczowe: witamina K, żywienie dzieci, nieswoiste zapalenia jelit, witamina D, metabolizm kości

Introduction. Vitamin K as the γ -carboxylase cofactor takes part in bone metabolism. The children's requirements for this vitamin are among the greatest, its insufficient dietary intake may have an impact on the peak bone mass appearance time as well as on osteoporosis risk in adulthood. Pediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD) seem to be prone to vitamin K deficiency due to ongoing inflammation.

Aim. To assess the circulating levels of undercarboxylated (inactive) osteocalcin (ucOC), carboxylated fraction of osteocalcin (cOC) and ucOC; cOC ratio (UCR) (indicator for vitamin K₂ status), in healthy children and children with IBD in reference to dietary intake.

Material and method. 24 children were enrolled in a pilot prospective study (15 healthy and 9 with IBD in clinical remission), with mean age of 12 years. A blood sample was obtained from each participant for the cOC and ucOC levels analysis with ELISA kits and for the vitamin D₃ concentration, using standard methods. Additionally a quantitative evaluation of dietary intake of studied vitamins was obtained using the 24-hour interview.

Results. In both studied groups poor implementation of the recommended vitamin K and D with the dietary intake was observed, for vitamin K approximately 39.21% (IBD group) and 32.23% (controls) and for vit. D approximately 45.00% (IBD group) and 32.60% (controls). The median UCR serum concentration was 1.85 in the healthy group and 1.11 in the IBD group. The median vitamin D serum concentration was surprisingly low in both groups; especially in healthy children – 15.40 ug/ml, as compared to the IBD group – 27.20 ug/ml (p=0.0027). Only 7/24 children (6 from the IBD group) received vitamin supplementation daily.

Conclusion. Children do not implement the recommended norms for vitamins K and D with their dietary intake. We found that both vitamin K₂ and vitamin D₃ deficiencies were higher in the control group than in the IBD group in clinical remission. Further studies on larger groups are required.

Key words: vitamin K, children's nutrition, inflammatory bowel disease, vitamin D, bone metabolism

© Hygeia Public Health 2018, 53(2): 206-211

www.h-ph.pl

Nadesłano: 31.08.2017

Zakwalifikowano do druku: 10.02.2018

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. o zdrowiu Agnieszka Kozioł-Kozakowska
Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywnienia, CM UJ
ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków
tel. 504 09 56 02, e-mail: agnieszka.kozioł-kozakowska@uj.edu.pl

Wprowadzenie

Witamina K, to termin określający grupę związków rozpuszczalnych w tłuszczach, w której skład wchodzi trzy główne witaminy: K₁ (fitomenadion),

K₂ (menachinony) i K₃ (menadion). Związki te są pochodnymi naftochinonu, a różnią się składowymi lipofilnymi łańcuchów bocznymi [1]. Od czasu odkrycia wit. K w latach 30. XX w. przypisywano jej rolę wy-

łącznie w procesach związanych z krzepnięciem krwi, jednak badania przeprowadzone w ostatnich trzech dekadach sugerują istotną rolę tej witaminy, jako kofaktora γ -karboksylazy – enzymu zaangażowanego m.in. w metabolizm kostny, prewencję osteoporozy czy proces uwapnienia naczyń krwionośnych [2, 3].

Źródłem pokarmowym wit. K₁ są zielone warzywa (kapusta włoska, boćwina, szpinak, brokuły brukselka, sałata, natka pietruszki). Witamina K występuje w nich w ilości proporcjonalnej do zawartości chlorofilu, od 50 do 800 μg w 100 g świeżego produktu. Mleczne produkty fermentowane, oleje roślinne i margaryny oraz w niewielkim stopniu mięso również mogą być jej źródłem. Witamina K₂, to grupa związków o różnej liczbie nienasyconych grup izoprenoidowych, które znaleźć można w fermentowanych przez bakterie produktach spożywczych, takich jak sery czy pickle; małe ilości występują również w jajach i mięsie. Witamina K₃ jest syntetycznym analogiem wit. K pełniącym rolę prowitaminy [4]. Witamina K₁ jest główną formą (ponad 80%) wit. K spożywanej z dietą w Europie oraz USA. Pozostały procent, to witaminy z grupy K₂. W krajach azjatyckich natomiast procentowy udział wit. K₂ w spożywanej diecie jest wyższy. Fakt ten przypisywany jest spożywaniu japońskich dań tradycyjnych z fermentowanych ziaren soi, tj. natto. Ponadto w organizmie ludzkim dochodzi do konwersji filochinonu oraz menadionu do menachinonów, dlatego mogą one również zasilać pulę wit. K₂ [5].

Dzienne zapotrzebowanie na wit. K w postaci filochinonu na osobę/dobę waha się w granicach 5-10 μg dla niemowląt, 15-65 μg dla dzieci w wieku 1-18 lat [6]. Aktualnie brak jest norm spożycia dla wit. K₂.

Istotną rolę wit. K₂, jako kofaktora γ -karboksylazy, jest udział w potranslacyjnym przekształceniu reszt glutaminowych (Glu) białek prekursorowych do reszt γ -karboksylglutaminowych (Gla) [7, 8]. Jednym z takich białek jest osteokalcyna, niekolagenowe białko odgrywające ważną rolę w metabolizmie kostnym. Osteokalcyna syntetyzowana jest przez osteoblasty i należy do białek wchodzących w skład ECM (*Extracellular matrix*), a zawarte w niej reszty kwasu glutaminowego (Glu) mają wysokie powinowactwo do wapnia. Aktywna osteokalcyna wiąże wapń do hydroksyapatytów w kościach. Dodatkowo wit. K₂ tłumy resorpcję kości poprzez hamowanie aktywności i indukowanie apoptozy osteoklastów przy jednoczesnej inhibicji apoptozy osteoblastów, w konsekwencji przesuwając równowagę w kierunku tworzenia, a nie resorpcji kości [9-11]. W świetle danych literaturowych niski status wit. K₂ w organizmie ludzkim będzie prowadził do zwiększonej syntezy osteokalcyny niekarboksylowanej (ucOC), a zmniejszonej syntezy osteokalcyny karboksylowanej (cOC). Jednocześnie badania przeprowadzone na populacji zdrowych dorosłych pokazują, iż stopień karboksylacji osteokalcyny

jest różny, często niski, sugerując niewystarczającą podaż wit. K₂ z dietą [10, 12]. Dodatkowo wśród kobiet w okresie pomenopauzalnym stwierdzono jednoznacznie korelację pomiędzy podwyższonym poziomem ucOC w surowicy krwi, a ryzykiem złamań, co szczególnie podkreśla rolę wit. K₂ w metabolizmie kostnym [13-15]. Ilość przeprowadzonych do tej pory badań wśród populacji dziecięcej na temat statusu wit. K₂ jest niewielka, głównie dotyczą one dzieci zdrowych. Dostępne wyniki pokazują, iż poziomy zarówno ucOC, jak i cOC wśród dzieci są wyższe niż u zdrowych dorosłych [16]. Również stosunek ucOC/cOC, tzw. wskaźnik UCR, który ma odzwierciedlać status wit. K₂ w organizmie ludzkim jest wśród dzieci wyższy niż u dorosłych. Im wyższy UCR, tym niższy status wit. K₂ [9, 17]. Dodatkowo w badaniu O'Connor i wsp. udało się wykazać związek pomiędzy lepszym statusem wit. K₂, a wzrostem mineralizacji kości [18]. Natomiast w badaniu obserwacyjnym wśród dzieci przed okresem pokwitania stwierdzono wzrost gęstości mineralnej kości wraz ze zwiększoną podażą wit. K [19]. Brak jest porównawczych badań dotyczących statusu wit. K wśród dzieci z NZJ w stosunku do dzieci zdrowych. Nieliczne badania przeprowadzone na grupie pacjentów dorosłych z NZJ pokazują podwyższone stężenia ucOC u pacjentów z chorobą Crohna (CD) w porównaniu ze zdrowymi dorosłymi [20]. Pojedyncze badania wśród dzieci z NZJ sugerują deficyty wit. K₂, jednak dotyczą one niewielkich grup badanych [21].

Cel

Ocena poziomu wit. K i D w kontekście podaży z dietą oraz stężenia w surowicy krwi osteokalcyny niekarboksylowanej (nieaktywnej) (ucOC), osteokalcyny karboksylowanej (cOC) i stosunku ucOC do cOC (UCR) – jako wskaźnika statusu wit. K₂ wśród dzieci zdrowych z grupy kontrolnej oraz dzieci z NZJ w okresie remisji.

Materiały i metody

Prospektywnym badaniem pilotażowym objęto 24 dzieci, w tym 9 dzieci z rozpoznaniem NZJ (7 z chorobą Crohna i 2 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego) pacjentów Kliniki Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia Collegium Medicum UJ, będących w remisji klinicznej oraz 15 dzieci zdrowych stanowiących grupę kontrolną. Rozpoznanie NZJ ustalono zgodnie z Kryteriami z Porto [22]. Średni wiek w obu badanych grupach wynosił $12,17 \pm 4,12$ lat (NZJ – $11,89 \pm 3,48$; kontrolna – $12,33 \pm 4,29$). Wśród badanych było 13 dziewczynek, w tym 6 z NZJ.

Stan odżywienia dzieci oceniano przy pomocy pomiaru wysokości (m) oraz masy ciała (kg), na podstawie których obliczono wskaźnik BMI. Wskaźnik ten następnie odniesiono do norm dla wieku i płci przy pomocy siatek OLAF [23]. Z uwagi na stan

odżywienia wyodrębniono 3 podgrupy: z niedowagą (2 osoby, w tym 1 z NZJ), masą ciała w zakresie normy (20 osób, w tym 7 z NZJ) oraz z nadwagą/otyłością (2 osoby, w tym 1 z NZJ).

W obu badanych grupach przeprowadzono ilościową ocenę spożycia wit. D i K przy pomocy wywiadu 24-godzinnego z trzech dni. Analiz ilościowych spożytych składników odżywczych dokonano w oparciu o program komputerowy ALIANT. Stosowana suplementacja nie była uwzględniana w obliczeniach realizacji norm na poszczególne składniki. Do oceny wielkości porcji spożywanych potraw użyto Albumu fotografii produktów i potraw [24]. Pacjenci wraz z rodzicami wypełniali również ankietę żywieniową, w której znalazły się następujące zagadnienia: częstotliwości spożycia grup produktów żywnościowych (*Food Frequency Questionnaire* – FFQ), częstotliwości spożycia napojów, liczby i częstotliwości spożywanych posiłków, dojadania między posiłkami, regularności spożywanych posiłków, spożywania produktów typu fast-food, stosowania suplementów diety [25].

Od każdego uczestnika badania pobrano próbkę krwi. Po odwirowaniu surowicy próbki były mrożone oraz przechowywane w temp. -40°C do momentu analizy. Stężenia osteokalcyny karboksylowanej (cOC) oraz niekarboksylowanej (ucOC) w surowicy krwi były mierzone przy pomocy testów ELISA (Takara, Japan) w laboratorium Zakładu Chemii Nieorganicznej, Wydziału Chemii UJ w Krakowie. Połączenie dwóch testów pozwoliło otrzymać dokładniejsze dane na temat metabolizmu kostnego. Na podstawie otrzymanych wyników obliczono wskaźnik UCR (stosunek ucOC/cOC), który jest wykładnikiem statusu wit. K_2 w ludzkim organizmie. Dodatkowo mierzono stężenie wit. D_3 w surowicy krwi przy pomocy standardowych metod.

Analizy otrzymanych danych dokonano przy użyciu pakietu statystycznego Statistica 10.PL. Rozkłady zmiennych jakościowych opisywano za pomocą liczebności. Rozkłady zmiennych ilościowych opisywano za pomocą median (Me), zakresów (min-max) oraz za pomocą średniej arytmetycznej (\bar{X}) i odchylenia standardowego (SD). Istotność różnic pomiędzy dwiema niezależnymi grupami weryfikowano za pomocą testu Manna-Whitney'a oraz testu chi-kwadrat odpowiednio dla zmiennych ilościowych i jakościowych. Współzależność pomiędzy dwiema zmiennymi ilościowymi opisywano za pomocą współczynnika korelacji Spearmana. Uznawano, że wartości $p < 0,05$ wskazują na obecność wyniku statystycznie istotnego.

Wszystkie badania były przeprowadzone po uzyskaniu pisemnej zgody rodziców lub prawnych opiekunów dzieci oraz pacjentów, którzy ukończyli 16 r.ż. Każdy uczestnik otrzymał pisemną informację o strukturze, celach i założeniach badania. Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Wyniki

W badanej grupie dzieci z NZJ tylko 2/9 dzieci jadło warzywa 1 raz dziennie, 5/9 dzieci 2-3 razy w tygodniu, reszta badanych jadła te produkty rzadziej lub wcale. Owoce 1 raz dziennie spożywało 3/9 badanych, 4/9 dzieci jadło je 2-3 razy tygodniu, reszta dzieci spożywała owoce jeszcze rzadziej. Żadne z badanych dzieci nie spożywało warzyw i owoców kilka razy dziennie. W grupie dzieci zdrowych 11/15 dzieci jadło owoce codziennie, z czego połowa kilka razy dziennie. Warzywa były codziennie spożywane przez 6/15 dzieci z czego 5 dzieci jadło je kilka razy dziennie. Warzywa zielone będące źródłem wit. K w obu grupach były jedzone średnio raz w tygodniu. Mleko było spożywane częściej w grupie dzieci zdrowych, fermentowane produkty mleczne w obu grupach jedzone były średnio kilka razy w tygodniu (tab. I). Ilość spożywanych posiłków oraz regularność spożycia nie różniły się istotnie w stosunku do dzieci chorych, dzieci zdrowe spożywały średnio 4 posiłki dziennie a czas między poszczególnymi posiłkami wynosił średnio do 4 godzin. Wszystkie dzieci w obu grupach badanych deklarowały podjadanie między posiłkami, w tym najczęściej słodczyce.

Wywiad 24-godzinny

W grupie badanej rozkład energii pochodzącej z węglowodanów, białek i tłuszczu był następujący: 16,09% z białek, 25,80% z tłuszczu i 58,11% z węglowodanów. W grupie dzieci zdrowych było wyższe spożycie węglowodanów a niższe białka (odpowiednio: 61,3 i 12,3%), co może tłumaczyć fakt stosowania przez dzieci z NZJ preparatów przemysłowych, które w grupie badanej stosowało 3/9 pacjentów. Najczęściej stosowanym preparatem był Nutridrink, spożywany średnio 1 raz dziennie po 200 ml. Odnotowano bardzo niską realizację normy na wapń, która w badanej grupie wyniosła tylko 46,74%, a w grupie dzieci zdrowych 56,20% oraz niskie spożycie wit. D, które realizowało normę żywienia na poziomie 32,60% w grupie dzieci chorych i 45,00% w grupie dzieci zdrowych. W obu grupach zaobserwowano niską realizację normy na wit. K – średnio na poziomie 39,21% w grupie dzieci chorych i 32,23% w grupie dzieci zdrowych (tab. II). Jedynie 7/24 dzieci otrzymywało suplementację witaminową, w tym 6 dzieci z NZJ. Suplementacja nie była brana pod uwagę w ocenie realizacji pokrycia norm zapotrzebowania składników odżywczych pochodzących z diety.

Wyniki badań laboratoryjnych

Mediana stężeń osteokalcyny niekarboksylowanej (ucOC) w surowicy krwi w całej badanej grupie wynosiła 34,30 ng/ml; w grupie dzieci z NZJ – 35,03 ng/ml, podczas gdy w grupie kontrolnej była niższa i wynosiła 32,39 ng/ml. Mediana stężeń osteokalcyny karboksylowanej (cOC) wynosiła dla ogółu 19,77 ng/ml;

Tabela I. Średnia częstotliwość spożycia (X±SD) wybranych grup produktów i potraw w badanych grupach
Table I. Mean frequency (X±SD) of selected product group consumption in examined groups

Grupy produktów spożywczych /Groups of products	Dzieci z NZJ /IBD group (n=9)	Grupa kontrolna /Control group (n=15)	p
pieczywo pszenne /wheat bread	1,54+0,93	2,36+2,20	0,6171
pieczywo razowe i wieloziarniste /wholemeal bread	6,13+1,65	4,08+1,89	0,0007
ryż biały /white rice	4,21+1,41	3,44+0,96	0,0891
ryż brązowy /brown rice	6,54+1,02	5,44+1,56	0,0188
makaron z białej mąki /white flour pasta	3,46+1,18	3,56+0,96	0,7188
makaron z ciemnej mąki /wholemeal pasta	6,50+1,06	5,12+1,90	0,0114
grube kasze /buckwheat	6,17+1,20	4,80+2,16	0,0293
otręby owsiane/pszenne /oatbran, wheatbran	6,63+0,71	6,12+0,63	0,3561
jaja /eggs	3,29+0,75	3,32+1,22	0,5687
nasiona roślin strączkowych /legumes	6,62+0,84	6,61+1,63	0,5402
warzywa /vegetables	3,38+1,38	2,44+1,36	0,0251
warzywa zielone /green vegetables	4,21+1,45	4,34+1,22	0,0345
owoce /fruit	3,08+1,14	1,96+1,31	0,0019
masło /butter	1,67+0,48	2,32+1,91	0,9920
sery żółte /cheese	4,08+2,02	3,08+1,53	0,0891
sery twarogowe /cottage cheese	4,29+1,63	2,88+1,59	0,0022
mleko /milk	3,42+1,44	2,64+1,41	0,0196
fermentowane produkty mleczne /fermented milk products	3,23+1,41	3,64+1,12	0,5742
mięso czerwone /red meat	4,38+1,24	3,68+0,90	0,0643
drób /poultry	3,09+0,73	3,60+1,53	0,6498
ryby /fish	4,67+1,01	4,24+1,45	0,1868

Skala częstotliwości spożycia: 1 – 2-3 razy dziennie, 2 – raz dziennie, 3 – 2-3 razy w tygodniu, 4 – raz w tygodniu, 5 – kilka razy w miesiącu, 6 – rzadziej niż kilka razy w miesiącu, 7 – wcale /scale of consumption frequency: 1 – 2-3/daily, 2 – once daily, 3 – 2-3 per week, 4 – once per week, 5 – few times a month, 6 – less than once a month, 7 – none

17,57 ng/ml w grupie dzieci z NZJ oraz 18,21 ng/ml w grupie dzieci zdrowych. Wyliczono wskaźnik UCR (ucOC/cOC), jako wykładnik statusu wit. K₂ w organizmie. UCR w surowicy krwi dzieci zdrowych wynosił 1,85, podczas gdy wśród dzieci z NZJ zaledwie 1,11, co wskazuje na wyższy status wit. K₂ w tej grupie. Nie było istotnych różnic pomiędzy chłopcami i dziewczętami w badanych grupach. Mediana stężeń wit. D₃ była zaskakująco niska w obu grupach, zwłaszcza w grupie dzieci zdrowych (15,4 ug/ml) w porównaniu z grupą dzieci z NZJ (27,2 ug/ml) (tab. III).

Dyskusja

W powyższym badaniu podjęto próbę oszacowania wielkości spożycia wit. K i D wraz z dietą wśród dzieci zdrowych oraz dzieci z NZJ w podobnej grupie wiekowej. Dodatkowo oznaczając stężenia ucOC, cOC w surowicy krwi oraz ich wzajemny stosunek (wskaźnik UCR), próbowano oszacować status wit. K₂ wśród dzieci z badanych grup. Badano również przy użyciu standardowych metod poziom wit. D₃.

Tabela II. Średnia wartość realizacji normy dla energii i wybranych składników pokarmowych
Table II. Mean norm implementation for energy and selected products

Składnik pokarmowy /Product	Dzieci z NZJ /IBD group (n=9) % normy RDA/AI	Grupa kontrolna /control group (n=15) % normy RDA/AI	p
witamina A (ekwiw. retinolu) /vitamin A (retinol rquivalent)	139,81+43,20	110,79+25,8	0,8171
witamina E (ekwiw. α-tokoferolu) /vitamin E (α-tokoferol equivalent)	74,86+32,46	47,33+22,46	0,0025
tiamina /tiamin	91,83+42,20	61,92+49,43	0,0391
ryboflawina /riboflavin	151,36+35,60	125,11+56,71	0,0670
niacyna /niacin	104,33+19,65	38,06+15,57	0,0114
witamina B ₆ /vitamin B ₆	164,98+26,61	122,89+18,34	0,0414
witamina C /vitamin C	66,76+27,52	24,35+31,37	0,0293
foliany (ekwiw. diety) /folians' (diet equivalent)	54,33+27,9	18,51+36,12	0,3561
witamina B ₁₂ /vitamin B ₁₂	126,72+56,34	59,05+34,32	0,0087
witamina K /vitamin K	39,21+11,34	32,23+9,01	0,3122
witamina D /vitamin D	45,00+15,57	32,60+22,46	0,0251
jod /iodine	98,78+14,56	37,37+23,45	0,0019
sód /sodium	221,83+66,52	164,02+36,02	0,0120
potas /potasium	50,72+42,19	13,57+36,7	0,0891
wapń /calcium	56,20+10,01	46,74+8,90	0,8722
fosfor /phosphorus	107,17+12,56	49,97+5,6	0,0068
magnez /manganese	87,25+42,19	42,14+32,19	0,0498
żelazo /ferrum	74,91+42,19	26,93+27,74	0,0643
cynk /zinc	101,59+17,87	38,66+20,39	0,0296
miedź /copper	111,91+29,55	41,30+12,30	0,0087
błonnik ogółem /fiber in total	35,21+3,02	24,12+3,12	0,6171

W badanej grupie spożycie produktów, będących dobrym źródłem wit. K, jak warzywa było niskie; dzieci nie spożywały tych produktów codziennie. Odbiegająca od rekomendacji była również częstość spożycia produktów mlecznych, w tym fermentowanych produktów mlecznych będących również źródłem wit. K oraz wit. D. Wyniki te są zgodne z wynikami międzynarodowego badania HBSC, które wskazują, że w Polsce jedynie co trzeci nastolatek spożywa warzywa i owoce co najmniej raz dziennie [26]. Niskie spożycie tych grup produktów przekłada się na brak realizacji normy zapotrzebowania na wit. K. Norma ta została zrealizowana w grupie dzieci zdrowych na poziomie 32,23% RDA, a u chorych – 39,21% RDA. Średnie spożycie wit. K wyniosło odpowiednio 13 μg/kg/dzień i 19 μg/kg/dzień. W polskich badaniach brak jest danych dotyczących spożycia wit. K w grupie pediatrycznej. Tymczasem statystyki innych krajów pokazują, że spożycie wit. K wśród dzieci na przełomie kilkudziesięciu lat znacznie się zmniejszyło (39 μg/d na 24 μg/d, p<0,001), zmienił się udział poszczególnych jej źródeł w diecie, charakterystyczne jest niskie spożycie warzyw i owoców przy wzroście spożycia tłuszczu i produktów węglowodanowych [27]. Obserwacje te są zgodne z wynikami omawianego badania.

Tabela III. Wartości ucOC, cOC, UCR oraz wit. D₃
Table III. UcOC, cOC, UCR and vitamin D levels in serum

		Ogółem /Total (n= 24)	Dzieci z NZJ /IBD group (n=9)	Grupa kontrolna /control group (n=15)	p
ucOC [ng/ml]	X±SD Me	29,80±8,37	28,27±12,03	30,72±5,48	0,72
	[min-max]	34,3 [7,37-37,51]	35,03 [7,37-36,40]	32,29 [20,38-37,51]	
cOC [ng/ml]	X±SD Me	19,77±10,32	21,82±13,47	18,55±8,18	0,46
	[min-max]	17,89 [6,38-46,22]	17,57 [8,36-6,22]	18,21 [6,38-34,46]	
UCR [ucOC/cOC]	X±SD Me	1,88±1,07	1,66±1,15	2,02±1,04	0,21
	[min-max]	1,45 [0,48-4,3]	1,11 [0,48-3,46]	1,85 [0,94-4,3]	
Vit. D ₃ [ug/ml]	X±SD Me	22,39±9,83	28,44±7,72	18,19±9,10	0,0027
	[min-max]	20,1 [10,0-44,8]	27,2 [20,4-43,3]	15,4 [10,0-44,8]	

W badanej grupie dzieci zaobserwowano również niskie spożycie produktów mlecznych; norma spożycia została zrealizowana na poziomie 45% w grupie zdrowych dzieci i 32% dzieci z NZJ; w obu grupach dzieci nie realizowały nawet w połowie zapotrzebowania na wapń. Jak pokazują wyniki badań w populacji polskich dzieci, przewlekłe niedobory wit. D występują w diecie 99% dzieci, a przewlekłe niedobory wapnia u 51% dzieci [28].

Niskie spożycie produktów mlecznych (wit. K₂) oraz warzyw i owoców (wit. K₁), przekładające się na mniejsze niż zalecane spożycie wit. K u dzieci przy większym zapotrzebowaniu, powoduje wzrost ryzyka rozwoju subklinicznych niedoborów, które mogą znaleźć swoje odbicie w układzie kostnym. W obu badanych grupach stwierdzono podwyższone stężenia ucOC, sugerujące znaczne niedobory wit. K₂ w niewralgicznym dla wzrastającego kośćca okresie życia i mogące zwiększać ryzyko osteoporozy w życiu dorosłym. Wyniki te są zgodne z danymi literaturowymi. W badaniu Theuwissen i wsp. na grupie zdrowych dzieci oraz dorosłych, stwierdzono dużo wyższe stężenia ucOC w grupie pediatrycznej w porównaniu z dorosłymi [28]. Im młodsze dzieci, tym wyższe poziomy ucOC. W grupie dzieci w wieku 10-19 lat mediana stężeń wynosiła 32 ng/ml. Dzieci uczestniczące w naszym badaniu miały średnio 12 lat, a mediany stężeń ucOC wynosiły odpowiednio 35,03 ng/ml dla grupy z NZJ oraz 32,29 ng/ml dla dzieci zdrowych. Wcześniejsze badania dostępne w literaturze również pokazują podwyższone stężenia ucOC w młodszych grupach wiekowych [16, 19, 29]. Biorąc pod uwagę mediany stężeń, wyższe wartości ucOC stwierdzano u dzieci z NZJ niż wśród dzieci zdrowych, jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Tymczasem średnie stężenia ucOC były wyższe w grupie dzieci zdrowych niż wśród tych z NZJ. Otrzymane wyniki mogą być skutkiem wpływu na poziomy ucOC innych poza wit. K₂ czynników.

Dokładniejszym wykładnikiem statusu wit. K₂ w organizmie ludzkim wydaje się być wskaźnik UCR (stosunek ucOC do cOC), który jest mniej wrażliwy na zakłócenie wyników przez inne parametry aktywności metabolicznej kości. Wcześniejsze badania donoszą, iż UCR wynosi od 2-3 wśród młodszych dzieci do 0,8 u młodych dorosłych [16]. W naszym badaniu me-

diana UCR wśród całej badanej grupy wynosiła 1,45; w grupie dzieci zdrowych 1,85 oraz 1,11 w grupie dzieci z NZJ. Z powyższych danych wynika, iż status wit. K₂ był niski w obu grupach, jednak gorsze wyniki stwierdzono wśród dzieci z grupy kontrolnej.

W literaturze brak jest badań porównawczych w populacji pediatrycznej dotyczących statusu wit. K₂ wśród pacjentów z NZJ oraz zdrowych ochotników. Pojedyncze badanie wśród pacjentów dorosłych z NZJ wykazało wyższe stężenia ucOC wśród pacjentów z NZJ w porównaniu ze zdrowymi dorosłymi, jednak różnice te dotyczyły jedynie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna (CD), a nie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (UC) [20]. Dodatkowo poziom ucOC były skorelowany z aktywnością choroby; im wyższy wskaźnik aktywności choroby (CDAI), tym wyższe stężenie ucOC. W naszym badaniu uczestniczyli pacjenci z NZJ w remisji klinicznej, przyjmujący w większości zalecaną suplementację wit. D₃ (6/9 pacjentów), co mogło wpłynąć na lepszy status wit. K₂ w tej grupie. Dostępne jest jedno badanie w grupie pediatrycznej z NZJ dotyczące statusu wit. K₂, jednak bez grupy kontrolnej, a status oceniano inną metodą, poprzez pomiar białka PIVKA-II (*protein induced by vitamin K absence-II*) [21]. W badaniu tym stwierdzono niski status wit. K₂ wśród dzieci z NZJ, większy u pacjentów z CD niż tych z UC. Również w tym badaniu autorzy zaobserwowali pozytywną korelację deficytu wit. K₂ z aktywnością choroby.

W naszym badaniu stwierdziliśmy zaskakująco niskie stężenia wit. D₃ w obu grupach. Mediana stężeń tej witaminy wynosiła odpowiednio 15,4 ug/ml wśród dzieci zdrowych oraz 27,2 ug/ml wśród dzieci z NZJ, pomimo stosowania przez tą grupę zalecanej suplementacji tej witaminy. Wyniki te potwierdzają liczne dane literaturowe [30-32].

Wnioski

Zwiększona aktywność metaboliczną kości wśród dzieci może przyczyniać się zarówno do niedoborów wit. K₂, jak i D₃ w organizmie. Dlatego niezmiernie ważne jest prawidłowe żywienie oraz dostarczanie z pokarmem wystarczającej ilości tych witamin, jak również stosowanie zalecanych suplementów wit. D₃ pod kontrolą jej stężeń w surowicy krwi. Większość

dzieci nie realizuje z dietą zalecanych norm na wit. K oraz D. Dzieci z NZJ w remisji klinicznej wydają się nie odbiegać istotnie od dzieci zdrowych w zakresie statusu wit. K₂, jednak potrzebne są dalsze badania na większych grupach pacjentów.

Źródło finansowania: K/DSC/003580.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo / References

- Bügel S. Vitamin K and bone health in adult humans. *Vitam Horm* 2008, 78: 393-416.
- Binkley NC, Suttie JW. Vitamin K nutrition and osteoporosis. *J Nutr* 1995, 125(7): 1812-1821.
- Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006, 166(12): 1256-1261.
- Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phyloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations. *Haemostasis*. 2000, 30(6): 298-307.
- Kaneki M, Hodges SJ, Hosoi T, et al. Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K₂: possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition* 2001, 17(4): 315-321.
- Jarosz M. Normy żywienia człowieka – nowelizacja. IŻŻ, Warszawa 2012.
- Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. *Cell* 1988, 53(4): 505-518.
- Shearer MJ. Role of Vitamin K and Gla proteins in pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000, 3(6): 433-438.
- Varmeer C, Shearer MJ, Zittermann A, et al. Beyond deficiency: potential benefits of increased intakes of vitamin K for bone and vascular health. *Eur J Nutr* 2004, 43(6): 325-335.
- Koshihara Y, Hoshi K. Vitamin K₂ enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro. *J Bone Miner Res* 1997, 12(3): 431-438.
- Tabb MM, Sun A, Zhou C, et al. Vitamin K₂ Regulation of Bone Homeostasis is Mediated by the Steroid and Xenobiotic Receptor SXR. *J Biol Chem* 2003, 278(45): 43919-43927.
- Binkley NC, Krueger DC, Engelke JA, et al. Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under-gamma-carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2000, 72(6): 1523-1528.
- Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a maker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone* 1996, 18(5): 487-488.
- Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 1993, 91(4): 1769-1774.
- Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82(3): 719-724.
- van Summeren M, Braam L, Noirt F, et al. Pronounced elevation of undercarboxylated osteocalcin in healthy children. *Pediatr Res* 2007, 61(3): 366-370.
- Sokoll LJ, Sadowski JA. Comparison of biochemical indexes for assessing vitamin K nutritional status in a healthy adult population. *Am J Clin Nutr* 1996, 63(4): 566-573.
- O'Connor E, Mølgaard C, Michaelsen KF, 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.
- van Summeren MJ, van Coeverden SC, Schurgers LJ, et al. Vitamin K status is associated with childhood bone mineral content. *Br J Nutr* 2008, 100(4): 852-858.
- Nakajima S, Iijima H, Egawa S, et al. Association of vitamin K deficiency with bone metabolism and clinical disease activity in inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2011, 27(10): 1023-1028.
- Nowak JK, Grzybowska-Chlebowczyk U, Landowski P, et al. Prevalence and correlates of vitamin K deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Sci Rep* 2014, 4: 4768.
- IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis – the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005, 41(1): 1-7.
- Kułaga Z, Rózdżyńska A, Palczewska I i wsp. Siatki centylowe wysokości, masy ciała i wskaźnika masy ciała dzieci i młodzieży w Polsce – wyniki badania OLAF. *Stand Med Pediatr* 2010, 7: 690-700.
- Szponar L, Wolnicka K, Rychlik E. Album fotografii produktów i potraw. IŻŻ, Warszawa 2000.
- Gawęcki J (red). Kwestionariusz do badania poglądów i zwyczajów żywieniowych oraz procedura opracowania danych. Komitet Nauki o Żywieniu Człowieka PAN, Warszawa 2014. http://www.knozpc.pan.pl/images/stories/MLonnie/Kwestionariusz_KomPAN.pdf (24.04.2017).
- Dzielska A. Zachowania żywieniowe. [w:] Wyniki badań HBSC 2010 Tendencje zmian zachowań zdrowotnych i wybranych wskaźników zdrowia młodzieży szkolnej w latach 1990-2010. Woynarowska B, Mazur J (red). IMiD, Warszawa 2012: 51-72.
- Vermeer C, Braam L. Role of K vitamins in the regulation of tissue calcification. *J Bone Miner Metab* 2001, 19(4): 201-206.
- Theuwissen E, Magdeleyns EJ, Braam LA, et al. Vitamin K status in healthy volunteers. *Food Funct* 2014, 5(2): 229-234.
- Tsugawa N, Uenishi K, Ishida H, et al. A novel method based on curvature analysis for estimating the dietary vitamin K requirement in adolescents. *Clin Nutr* 2012, 31(2): 255-260.
- Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, et al. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2006, 118(5): 1950-1961.
- Sentongo TA, Semaio EJ, Stettler N, et al. Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2002, 76(5): 1077-1081.
- El-Matary W, Sikora S, Spady D. Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011, 56(3): 825-829.