Special Article

The Reality of Osteocalcin as a Marker of Vitamin K2

Narong Bunyaratavej MD*,
Shutipen Buranasinsup BSc, PhD**, Arunee Jangsangthong BS**

** Department of Orthopaedic Surgery, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand*
*** Department of Pre-clinic and Applied Animal Science, Faculty of Veterinary Science,*
Mahidol University, Nakornpathom, Thailand

The present study showed the correlation between undercarboxylated osteocalcin and vitamin D had a role in production of the undercarboxylated osteocalcin, when the amount of vitamin D 25 (OH) D, (below 30 ng/ml) was decreased, the linear correlation (r) between the vitamin D and undercarboxylated osteocalcin were also decreased, r = 0.032 when the level of vitamin D was risen, the linear correlation was 0.274,unfortunately the study-population had little group of the normal level of vitamin D due to most of them were vitamin D insufficiency so the authors could not show the more value of 'r'. However, the present study confirmed that the role of vitamin D in formation of undercarboxylated osteocalcin (UcOC) which we recognized the UcOC at the low level of vitamin D will misinterpretation of the level of vitamin K2.

Keywords: *Osteocalcin, Vitamin K2, Undercarboxylated-Osteocalcin*

J Med Assoc Thai 2011; 94 (Suppl. 5): S87-S89
Full text. e-Journal: *http://www.mat.or.th/journal*

The human osteocalcin consists of 49 amino acids synthesized by the osteoblast and the odontocyte. The development of osteocalcin needs two steps of formation: 1) the production of immature osteocalcin or undercarboxylated osteocalcin (UcOC) which needs an active form of vitamin D to be a cofactor, 2) The transformation of UcOC to be matured osteocalcin by vitamin K2. The level of UcOC is recognized as a marker of vitamin K2[1,2]. More amount of UcOC in the circulation is inversely associated with the vitamin K2 level. However, the amount of the UcOC depends on the concentration of active vitamin D3 according to the authors pilot study. It showed that the concentration of UcOC was increased after one month of 0.75-microgram calcitriol (Fig. 1). Thus, the amount of UcOC is relatively influenced by the amount of active vitamin D3.

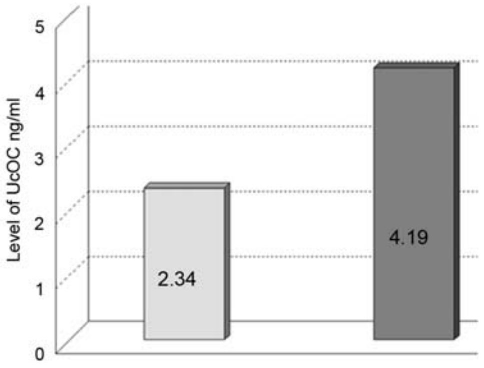

Fig. 1 The increase of UcOC after 1 month of 0.75-micro gram calcitriol (p = 0.001) compared with the base line (2.34 ng/ml), n = 31

Material and Method

The fasting blood from 506 volunteers with no underlying disease was confirmed by blood screening for blood sugar, renal, liver profiles and no history of vitamin D, and vitamin K intake at least 3 months before the examination.

The 25 (OH) D3 was investigated by Elecsys and Cobas e analyzer, Roche. The Undercarboxylated osteocalcin (UcOC) was measured by the enzyme immunoassay, Glu-OC EIA kit, Takara. The samples were centrifuged at 3,000 rpm for 15 minutes and kept at -30 degree Celsius for analysis.

Statistical analysis

The baseline demographic and characteristics (Table 1) include gender, number of the participants and history of underlying diseases and free intake of

Correspondence to:
Bunyaratavej N, Department of Orthopaedic Surgery, Siriraj Hospital, Bangkok 10700, Thailand.
Phone: 0-2419-4545
E-mail: todrnarong@yahoo.com

vitamin D3 and vitamin K2 within 3 months prior the present study.

The statistic analysis was performed by SPSS version 10 to show the mean, median screwness, Kutosis and linear correlation (r) between UcOC and 25 (OH) D3 (Table 2).

Results

The base line of the statistical characteristics and the results were showed in Table 2.

The comparison between the correlation (r) of 25 (OH) D3 and UcOC done at two different levels of 25 (OH) D3, *i.e.* at below 30 ng/ml and at 30-41 ng/ml was shown in Fig. 2.

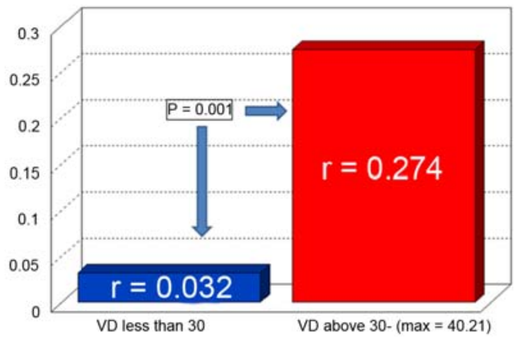

Fig. 2 The linear correlation between UcOC and 25 (OH) D3 was increased when the level of 25 (OH) D3 was higher

Table 1. The baseline characteristic of the participants

Number of case	506
Gender F/M	466/40
Age	28-45
No underlying disease	0
No previous medication	0

Table 2. Statistical results

	25 (OH) D3	UcOc
Number of case	506	505
Mean	12.97	
Median		1.14
Screwness	0.923	2.71
Kurtosis	0.683	9.768
r@25 (OH) D < 30	0.032	
r@25 (OH) D $\geq$ 30*	0.274	

* the level of 25 (OH) D3 is between 30-40.21 ng/ml. The normal value of 25(OH) D3 by using the cut point of calcidiol = 30-35 ng/ml[3-5] and the cut point of UcOC is 2.69 ng/ml[6]

Discussion

The biomarker of vitamin K2 status is inversely associated with vitamin K intake and the undercarboxylated osteocalcin is also associated inversely with vitamin K2 status. The present study found that the role of vitamin D3 in the UcOC formation was an important factor that should be considered before interpreting the vitamin K2 status. Small amount of vitamin D3 directly causes the occurrence of little amount of UcOC which can lead to misinterpretation of the vitamin K2 status. Our research showed that the more increase of vitamin D3, the more increase of UcOC. Unfortunately, this finding was based on not many cases (13 cases) of the normal vitamin D3 level. Thus, the correlation between UcOC and 25(OH) D3 cannot be shown.

Potential conflicts of interest

None.

References

1. 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: 566-73.
2. Jie KS, Hamulyak K, Gijsbers BL, Roumen FJ, Vermeer C. Serum osteocalcin as a marker for vitamin K-status in pregnant women and their newborn babies. Thromb Haemost 1992; 68: 388-91.
3. Soontrapa S, Soontrapa S, Chailurkit L. The prevalence and the calcidiol levels of vitamin D deficiency in the elderly Thai women in municipality of Khon Kaen Province, Thailand. Srinagarind Med J 2002; 17: 231-8.
4. Soontrapa S, Soontrapa S, Chailurkit L, Sakondhavat C, Kaewrudee S, Somboonporn W, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among postmenopausal women at Srinagarind Hospital, Khon Kaen Province, Thailand. Srinagarind Med J 2006; 21: 23-9.
5. Soontrapa S, Soontrapa S, Boonsiri P, Khampitak T. The prevalence of hypovitaminosis D in the elderly women living in the rural area of Khon Kaen Province, Thailand. J Med Assoc Thai 2009; 92 Suppl 5: S21-5.
6. Bunyaratavej N, Soontrapa S, Rojanasthin S, Kitimanon N, Lektrakul S. Level of undercarboxylated osteocalcin in reproductive Thai females. J Med Assoc Thai 2005; 88 (Suppl 5): S37-9.

ปริศนาของการใช้อนุพันธ์ของออสทิโอคัลซินเพื่อหาระดับวิตามินเคสอง

ณรงค์ บุณยะรัตเวช, ชุติเพ็ญ บูรณะสินทรัพย์, อรุณี แจ้งแสงทอง

วงจรการเกิด ออสติโอคัลซิน เริ่มจาก ออสติโอบาส สร้างออสติโอคัลซิน ชนิดยังไม่สมบูรณ์ (อัลเดอร์ออสติโอคัลซิน, ยูซีโอซี) โดยอาศัยวิตามินดีเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา หากว่ามีวิตามินเคสอง จะกระตุ้นให้ออสติโอคัลซินชนิดไม่สมบูรณ์เป็นออสติโอคัลซินที่สมบูรณ์นอกจากนี้ได้พิสูจน์ให้เห็นว่าวิตามินดี ช่วยกระตุ้นการเกิดอัลเดอร์ออสติโอคัลซิน ซึ่งเป็นบทบาทสำคัญของวิตามินดี มีการเสนอรายงานว่า ระดับออสติโอคัลซิน ชนิดยังไม่สมบูรณ์เป็นตัวดัชนีบอกสภาพวิตามินเคสองในเลือด จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าไม่เป็นความจริงเสมอไป

กลุ่มประชากรหญิงและชายที่ปกติ 506 คน ได้รับการตรวจเลือดทั่วไปและหาอัลเดอร์ออสติโอคัลซิน, วิตามินดี (25 OHD) พบว่าเมื่อแบ่งกลุ่มประชากรที่มีวิตามินดี ต่ำกว่า 30 นาโนกรัมต่อ มล. และมากกว่า 30 นาโนกรัมต่อ มล. และนำมาหาค่าสหสัมพันธ์เชิงเส้นตรง ระหว่าง อัลเดอร์ออสติโอคัลซินกับระดับวิตามินดี พบว่ากลุ่มที่มีวิตามินดีต่ำกว่า 30 นาโนกรัม ต่อ มล. มีค่าสหสัมพันธ์ (r) เท่ากับ 0.032 แสดงว่าวิตามินที่ระดับนี้ทำให้มีการบกพร่องการสร้าง อัลเดอร์ออสติโอคัลซิน ส่วนอีกกลุ่มมีค่าสหสัมพันธ์เท่ากับ 0.274 แสดงว่าเมื่อระดับวิตามินดีสูงขึ้นจะทำให้การเกิดอัลเดอร์ออสติโอคัลซิน ดีขึ้น ในการศึกษานี้พบว่ากลุ่มประชากรที่มีระดับวิตามินดีปกติคือ มากกว่าพบไม่มาก (เนื่องจากคนไทยมีระดับวิตามินดี ต่ำประมาณ 80 เปอร์เซ็นต์) หากว่ามีมากน่าจะได้ค่าสหสัมพันธ์สูงอีก สรุประดับของอัลเดอร์ออสติโอคัลซินจะเป็นดัชนีบอกระดับวิตามินเคสอง ได้ดีควรต้องมีระดับวิตามินดีปกติด้วย