




RS Global
Journals

Scholarly Publisher
RS Global Sp. z O.O.
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773
Tel: +48 226 0 227 03
Email: editorial_office@rsglobal.pl

JOURNAL	World Science
p-ISSN	2413-1032
e-ISSN	2414-6404
PUBLISHER	RS Global Sp. z O.O., Poland
ARTICLE TITLE	ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ОСТЕОКАЛЬЦИНУ З ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ЧОЛОВІКІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ОЖИРІННЯ (огляд літератури і власні дослідження)
AUTHOR(S)	Ковальчук А. В., Прибила О. В., Кушнарева Н. М., Зінич О. В., Ковальчук В. М., Шишкань-Шишова К. О. Kovalchuk A. V., Prybyla O. V., Kushnareva N. M., Zinich O. V., Kovalchuk V. M., Shyshkan-Shyshova K. O. (2021)
ARTICLE INFO	Relationships Between Osteocalcin Level and Hormonal Metabolic Disorders in Type 2 Diabetic Men with Various Degrees of Obesity (literature review and own research). World Science. 9(70). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30092021/7690
DOI	https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092021/7690
RECEIVED	05 August 2021
ACCEPTED	13 September 2021
PUBLISHED	18 September 2021
LICENSE	 This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License .

© The author(s) 2021. This publication is an open access article.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ ОСТЕОКАЛЬЦИНУ З ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ЧОЛОВІКІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ОЖИРІННЯ (огляд літератури і власні дослідження)

Ковальчук А. В., к. мед. н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

Прибила О. В., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН

України», м. Київ, Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

Кушнарєва Н. М., к. мед. н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

Зінич О. В., д. мед. н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка

НАМН України», м. Київ, Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

Ковальчук В. М., к. мед. н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2363-7365>

Шишкань-Шишова К. О., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092021/7690

ARTICLE INFO

Received: 05 August 2021

Accepted: 13 September 2021

Published: 18 September 2021

KEYWORDS

osteocalcin, type 2 diabetes, obesity, insulin resistance, insulin secretion, androgenic security.

ABSTRACT

The bone hormone osteocalcin is formed by osteoblasts and is partially released into the bloodstream during bone resorption, being a biomarker of bone remodeling. Osteocalcin also plays an important role in the endocrine regulation of metabolic and energy processes in the body and in their coordination. Osteocalcin uses a feedback mechanism to regulate insulin secretion, insulin sensitivity of peripheral tissues, and adipokine levels. In general, the secretion of osteocalcin and insulin are important factors in the formation of hormonal-metabolic phenotype, body composition, determination of regional distribution and metabolic activity of both bone and adipose tissue. The aim of this study was to establish the relationship between osteocalcin concentration and hormonal changes in men with type 2 diabetes with and without obesity on the background of involutive changes. Results. 64 men with type 2 diabetes, older than 50 years, were divided into 2 groups by BMI: 1) non-obese, BMI <30 kg / m² (n = 31); 2) -obese, BMI ≥ 30 kg / m² (n = 33). Lower levels of insulin secretion (lower serum C-peptide and insulin levels) were observed in non-obese patients in the absence of a compensatory increase in proinsulin levels. It can be assumed that the increase in the concentration of osteocalcin in group 1 is compensatory, although it does not have a significant effect on blood glucose levels. However, it may have a protective effect on the severity of insulin resistance syndrome and related metabolic disorders. Lower levels of osteocalcin in the obese group were associated with a higher degree of insulin resistance and insulin secretion. There was no significant difference between the two groups in serum proinsulin levels, as well as in androgen supply, which was assessed by the levels of total testosterone, testosteronestradiol-binding globulin, and free testosterone index. Conclusion. Lower levels of osteocalcin may be a marker of an increased risk of adverse metabolic changes in obese patients with type 2 diabetes, followed by complications compared to non-overweight patients.

Citation: Kovalchuk A. V., Prybyla O. V., Kushnareva N. M., Zinich O. V., Kovalchuk V. M., Shyshkan-Shyshova K. O. (2021) Relationships Between Osteocalcin Level and Hormonal Metabolic Disorders in Type 2 Diabetic Men with Various Degrees of Obesity (literature review and own research). *World Science*. 9(70). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30092021/7690

Copyright: © 2021 Kovalchuk A. V., Prybyla O. V., Kushnareva N. M., Zinich O. V., Kovalchuk V. M., Shyshkan-Shyshova K. O. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

В останні десятиріччя беззаперечно встановлено, що кістка є ендокринним органом, який впливає на безліч фізіологічних та патологічних процесів шляхом секреції гормонів та відіграє важливу роль у регуляції гомеостазу глюкози, координації вуглеводного, ліпідного та енергетичного обміну [27, 28]. Три основні типи клітин у кістці – остеобласти, остеокласти та остеоцити – утворюють кісткові та секреторні фактори із системною активністю [9, 17, 34].

Кістковий гомеостаз – це динамічний баланс між кісткоутворюючими остеобластами та резорбційними остеокластами. Обидва типи клітин експресують рецептори інсуліну, через які інсулін регулює експресію специфічних генів, необхідних для проліферації, виживання та диференціації остеобластів та остеокластів [16].

З кісткових гормонів остеокальцин бере найбільш активну участь в ендокринній регуляції метаболічних процесів та відіграє роль у патофізіології дисметаболических станів, таких як цукровий діабет 2 типу (ЦД2) та серцево-судинні захворювання (ССЗ) [8, 33, 35].

Остеокальцин – структурний білок кісткового матриксу, який синтезується остеобластами і становить близько 25% всіх неколагенових кісткових білків. До кровотоку цей білок надходить в процесі резорбції кісткової тканини. Зміни його концентрації в сироватці крові відображають клітинну активність остеобластів, тому рівень остеокальцину в сироватці крові вважається маркером формування кістки [4, 17].

Остеокальцин реалізує дві функції: він регулює внутрішні процеси в кістці і зовнішні – у всьому організмі. Підтримання метаболізму глюкози тісно пов'язано з процесом руйнування кісткової тканини. Це друга роль остеокальцину – він стимулює роботу клітин-руйнівників остеобластів, причому лише в активній, тобто декарбоксілюваній, формі. Зниження концентрації карбоксильованого остеокальцину (Glu-OC) у крові може бути вибірково раннім симптомом інсулінорезистентності при ожирінні, тоді як зниження рівня декарбоксильованого остеокальцину (Gla-OC) пов'язують з появою ранніх маркерів запалення низького ступеня, що супроводжує ожиріння [18, 23].

Позакісткові ефекти остеокальцину охоплюють багато органів-мішеней, включаючи підшлункову залозу, печінку, м'язи, жирову клітковину, центральну та периферичну нервову систему. Остеокальцин регулює секрецію інсуліну, інсуліночутливість периферичних тканин, а також рівні адипокінів, що вказує на взаємозв'язки між кістковою та жировою тканинами [20, 21, 26]. Інсулін та лептин, у свою чергу, впливають на остеобласти через відповідні рецептори, модулюючи секрецію остеокальцину за механізмом зворотного зв'язку [1]. Виявлено асоціацію між сироватковим рівнем остеокальцину, ожирінням і метаболізмом глюкози. Клінічними дослідженнями зафіксовано, що високий сироватковий рівень остеокальцину асоціювався з наступним покращенням глікемічного контролю і показників варіабельності глюкози під час лікування [3, 4, 7, 24]. Крім того, в мета-аналізі зафіксовано негативну асоціацію індексу маси тіла та окружності талії з рівнем остеокальцину ($r = -0,161$; 95% CI: $-0,197, -0,124$, $p < 0,0001$). Це вказує на те, що ожиріння є небажаним фактором щодо метаболізму кісткової тканини, через зменшення остеокальцину в сироватці крові, а також збільшення С-реактивного протеїну і паратгормону, які сприяють резорбції кісткової тканини [13, 14].

Встановлено, що кількість вісцерального жиру тісно корелює з резистентністю до інсуліну. Хоча резистентність до інсуліну та ожиріння зазвичай існують одночасно, пацієнти з ожирінням можуть залишатися чутливими до інсуліну, за умови низького вмісту вісцерального жиру. Результати спостережень свідчать про те, що саме абдомінальний розподіл жиру, а не

загальна маса жиру в організмі, визначає взаємозв'язок між ожирінням та кістковим метаболізмом [12, 25, 29].

При ожирінні та ЦД2 спостерігається відносно нормальна або навіть підвищена мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) [9]. Низка досліджень показали, що ожиріння асоціюється з підвищеним ризиком переломів, а збільшена маса жиру та відсоток жиру в тілі позитивно пов'язані з МЩКТ, тоді як збільшення кількості центрального жиру, навпаки, мало зворотний зв'язок з МЩКТ [35]. Парадокс взаємозв'язку ожиріння, вісцерального ожиріння, щільності кісток та ризику переломів може пояснювати різницю в міцності та якості кісток між резистентними до інсуліну та чутливими до інсуліну особами [6, 11, 19].

Інсулінорезистентні особи з фенотипом ожиріння мають чіткий метаболічно дисфункціональний профіль жирової тканини. Показано, що гени жирової тканини, що регулюють запалення, гіпоксію та утворення позаклітинного матриксу, були підвищені у людей з інсулінорезистентним ожирінням у порівнянні з чутливими до інсуліну особами [5].

В експерименті на тваринах виявлено, що остеокальцин сприяє тестикулярній продукції тестостерону у самців. У людей також спостерігаються статеві відмінності у механізмах взаємозв'язку між більш високим рівнем остеокальцину та кращим метаболічним статусом: якщо у жінок інсулін-сенситизуючий ефект остеокальцину був опосередкований адипонектином, то у чоловіків тестостерон був незалежним предиктором рівня остеокальцину [5].

Отже, згідно з сучасними уявленнями, кістковий гормон остеокальцин може бути суттєвим чинником гуморальної регуляції енергетичних процесів та формування певних конституційних і метаболічних фенотипічних ознак організму, зокрема в аспекті визначення регіональності розподілу та метаболічної активності жирової тканини. Разом з тим, недостатньо вивченими лишаються питання взаємозв'язків між рівнем остеокальцину, як модулятора метаболічних процесів та конституційно-метаболічним фенотипом хворих на ЦД 2 типу.

Мета роботи полягала у встановленні причинного зв'язку між вмістом остеокальцину та гормональними змінами у чоловіків з ЦД 2 типу з ожирінням та без нього на тлі інволютивних змін.

Матеріали та методи.

До дослідження залучено 64 пацієнта чоловічої статі, хворих на цукровий діабет 2 типу, віком більше 50-ти років. Відповідно до Міжнародного Кодексу медичної етики клінічні дослідження проводились за усною згодою пацієнтів після відповідного роз'яснення.

Вміст ОК визначали методом хемілюмінесцентного імунологічного аналізу з використанням парамагнітних часток за допомогою імуноаналізатора "Immulite" (Siemens, Німеччина) (референсні показники 2,0-22,0 нг/мл). Стан вуглеводного обміну визначали за рівнем в сироватці крові інсуліну (3-25 мкОд/л), проінсуліну (0,5-6,1 пмоль/л), С-пептиду (0,81-3,85 нг/мл), глюкози натще (4,1-6,0 ммоль/л) та глікованого гемоглобіну (4,8-5,9%). Ступінь інсулінорезистентності оцінювали за допомогою моделі оцінки базального гомеостазу (НОМА-IR) [31]. Ступінь інволютивних змін оцінювався за показниками загального тестостерону (4,94-32,01 нмоль/л), тестостерон-естрадіол зв'язуючого глобуліну (13,5-71,4 нмоль/л) та шляхом обчислення індексу вільного тестостерону (23-103%).

Індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²) розраховували за загальноприйнятими методиками.

Достовірність різниці показників між групами пацієнтів визначали з використанням парного тесту Вілкоксона (Wilcoxon two sample test). Різницю вважали вірогідною при $P < 0,05$.

Результати і їх обговорення.

Обстежені пацієнти були розділені на 2 групи за значенням ІМТ (табл.1):

Група 1 – без ожиріння, з $ІМТ < 30$ кг/м² (n=31);

Група 2 – з ожирінням, з $ІМТ \geq 30$ кг/м² (n=33).

Середній вік пацієнтів, а також стан компенсації ЦД, не мали суттєвої різниці між двома групами ($P > 0,05$).

Отримані дані засвідчили різницю у стані вуглеводного обміну між пацієнтами з ЦД 2 типу з ожирінням та без нього. В групі пацієнтів з ожирінням виявлено достовірно більший, ніж у осіб без ожиріння, ступінь ІР, вищі концентрації інсуліну та С-пептиду в сироватці крові, що відповідає фенотипу з переважанням анаболічних процесів. Разом з тим, в пацієнтів обох груп не спостерігалось значущої різниці в показниках проінсуліну, який, як відомо, може частково компенсувати гіперглікемію [30].

Таблиця 1. Клініко-лабораторні показники у групах чоловіків, хворих на ЦД 2, в залежності від ступеня ожиріння, Медіана [нижній кuartиль – верхній кuartиль]

Показник	Група 1 – без ожиріння ІМТ <30 кг/м ² (n=31)	Група 2 – з ожирінням ІМТ ≥30 кг/м ² (n=33)	P (1-2)
Вік, р.	61 [55-67]	58 [54-63]	> 0,05
Остеокальцин, нг/мл	3,7 [2,5-4,8]	2,8 [2,0-3,6]	<0,01 (0,005)
НОМА-IR	3,45 [2,2-5,4]	5,6 [3,5-8,9]	<0,05 (0,019)
НbA1c, %	8,1 [7,0-9,5]	7,9 [7,0-9,3]	>0,05
С-пептид, нг/мл	1,36 [0,63-2,8]	2,8 [2,02-3,43]	<0,05
Інсулін, мкОд/мл	9,0 [6,4-11,1]	14,7 [10,1-16,5]	<0,05
Проінсулін, пмоль/л	14,41 [7,31- 20,69]	8,07 [6,03-14,1]	>0,05
Тестостерон загальний, нмоль/л	13,9 [10,05-17,7]	10,98 [8,09-16,1]	>0,05
Тестостерон-естрадіол зв'язуючий глобулін, нмоль/л	33,1 [23-60,6]	35,9 [23,7-53,2]	>0,05
Індекс вільного тестостерону, %	26,59 [22,23-42,46]	34,36 [29,93-50,34]	>0,05

P – вірогідність різниці показників пацієнтів з ожирінням та без ожиріння

Концентрація остеокальцину крові у пацієнтів групи 1 була достовірно вища порівняно з показниками групи 2, що може вказувати на більші компенсаторні можливості у хворих за відсутності ожиріння.

Отримані нами дані є відображенням неоднорідності порушень вуглеводного обміну серед чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу, що й привело до їх фенотипічної різниці. Тобто, серед пацієнтів, що не мають ожиріння, спостерігались більш низькі рівні секреції інсуліну (достовірно нижчий рівень С-пептиду, інсулінемії), за відсутності компенсаторного підвищення концентрації проінсуліну, що з часом приведе до виснаження потенціалу підшлункової залози та необхідності призначення замісної терапії. Можна припустити, що зростання концентрації остеокальцину в групі 1 також носить здебільшого компенсаторний характер, хоча не справляє значних зрушень в глікемії.

Стосовно пацієнтів групи 2 з ожирінням, зважаючи на попередні дослідження, зниження вмісту остеокальцину в крові тісно пов'язано з несприятливими гормонально-метаболічними змінами. Зокрема, за даними літератури, остеокальцин поліпшував метаболізм глюкози в чоловіків через стимуляцію секреції інсуліну, а також мала місце незалежна асоціація рівня остеокальцину з відсотком жиру, рівнем ЛПВЩ, глюкози та інсуліну [25]. В іншому дослідженні у чоловіків відзначено негативну кореляцію сироваткового рівня остеокальцину з ІМТ, діастолічним артеріальним тиском, глікемією натще і постпрандіально. Виявлено негативні кореляційні зв'язки остеокальцину з показниками інсулінемії, НОМА-IR, тригліцерідами, загальним холестеринном і позитивні – з показником функції β-клітин НОМА-β [6].

Враховуючи інволютивні зміни у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, наступним аспектом наших досліджень було визначення можливого впливу зменшення андрогенного забезпечення на згадані вище особливості вуглеводного обміну. Проте нами не було знайдено суттєвої різниці в рівнях загального тестостерону, тестостерон-естрадіол зв'язуючого глобуліну чи індексу вільного тестостерону незалежно від наявності чи відсутності ожиріння (табл. 1).

Таким чином, саме різниця у суті порушень вуглеводного обміну може бути першопричиною фенотипічних змін пацієнтів, з наступним розвитком ускладнень та перспективою замісної цукрознижувальної терапії. Зокрема, можна спрогнозувати, що саме серед пацієнтів з ожирінням, що страждають на цукровий діабет 2 типу, слід чекати збільшення числа макросудинних уражень, зважаючи на відомий взаємозв'язок між зниженим вмістом остеокальцину та кальцифікацією судин і метаболічними зрушеннями серцево-судинної системи. Розвиток ускладнень серед пацієнтів групи 1 здебільшого буде залежати від своєчасності призначення замісної цукрознижувальної терапії.

Висновки. У пацієнтів чоловічої статі, хворих на цукровий діабет 2 типу, без ожиріння спостерігалось підвищення вмісту остеокальцину, порівняно з особами з ожирінням, що може мати компенсаторний характер, проте не справляє суттєвого впливу на глікемічний контроль. Разом з тим, можливий протективний ефект остеокальцину на вираженість синдрому інсулінорезистентності і пов'язаних з ним метаболічних порушень. Відсутність ожиріння у пацієнтів з ЦД 2 типу не супроводжувалась компенсаторним підвищенням проінсуліну, а також суттєво не підвищувала показники андрогенного забезпечення у чоловіків на тлі інволютивних змін. У той же час, чоловіки з ожирінням, на тлі нижчого рівня остеокальцину, мали більше ознак підвищеного ризику метаболічних ускладнень, серед них більший ступінь інсулінорезистентності, вищий рівень секреції інсуліну.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Baldelli R, Coudert AE, Del Fattore A. Editorial: Advances in the Endocrine Role of the Skeleton. *Front Endocrinol (Lausanne)*. (2020) *Front. Endocrinol.*, 11, 591085. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.591085>
- Bao, Y. Q., Zhou, M., Zhou, J., Lu, W., Gao, Y. C., Pan, X. P., Tang, J. L., Lu, H. J., & Jia, W. P. (2011). Relationship between serum osteocalcin and glycaemic variability in Type 2 diabetes. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 38(1), 50–54. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2010.05463.x>
- Bao, Y., Ma, X., Yang, R., Wang, F., Hao, Y., Dou, J., He, H., & Jia, W. (2013). Inverse relationship between serum osteocalcin levels and visceral fat area in Chinese men. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(1), 345–351. Retrieved from <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2906>
- Bilotta, F. L., Arcidiacono, B., Messineo, S., Greco, M., Chiefari, E., Britti, D., Nakanishi, T., Foti, D. P., & Brunetti, A. (2018). Insulin and osteocalcin: further evidence for a mutual cross-talk. *Endocrine*, 59(3), 622–632. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1396-0>
- Buday, B., Pach, F. P., Literati-Nagy, B., Vitai, M., Vecsei, Z., & Koranyi, L. (2013). Serum osteocalcin is associated with improved metabolic state via adiponectin in females versus testosterone in males. Gender specific nature of the bone-energy homeostasis axis. *Bone*, 57(1), 98–104. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.07.018>
- Chen, L., Li, Q., Yang, Z., Ye, Z., Huang, Y., He, M., Wen, J., Wang, X., Lu, B., Hu, J., Liu, C., Ling, C., Qu, S., & Hu, R. (2013). Osteocalcin, glucose metabolism, lipid profile and chronic low-grade inflammation in middle-aged and elderly Chinese. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 30(3), 309–317. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03769.x>
- Cipriani, C., Santori R., Colangelo, L., Santori, R., Renella, M., Mastrantonio, M., Minisola, S., & Pepe, J. (2020). The Interplay Between Bone and Glucose. *Metabolism Front. Endocrinol.* Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00122>.
- DeLuccia, R., Cheung, M., Ramadoss, R., Aljahdali, A., & Sukumar, D. (2019). The Endocrine Role of Bone in Cardiometabolic Health. *Current nutrition reports*, 8(3), 281–294. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s13668-019-00286-0>
- Ehnert, S., Rinderknecht, H., Aspera-Werz, R. H., Häussling, V., & Nussler, A. K. (2020). Use of in vitro bone models to screen for altered bone metabolism, osteopathies, and fracture healing: challenges of complex models. *Archives of toxicology*, 94(12), 3937–3958. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02906-z>
- Hinton, P. S. (2016). Role of reduced insulin-stimulated bone blood flow in the pathogenesis of metabolic insulin resistance and diabetic bone fragility. *Medical hypotheses*, 93, 81–86. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.05.008>
- Hocking, S., Samocha-Bonet, D., Milner, K-L., Greenfield, J. R., & Chisholm, D. J. (2013). Adiposity and Insulin Resistance in Humans: The Role of the Different Tissue and Cellular Lipid Depots. *Endocrine Reviews*, 34(4), 463–500. Retrieved from <https://doi.org/10.1210/er.2012-1041>
- Hu, X., Ma, X., Pan, X., Luo, Y., Xu, Y., Xiong, Q., Bao, Y., & Jia, W. (2016). Association of androgen with gender difference in serum adipocyte fatty acid binding protein levels. *Scientific reports*, 6, 27762. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/srep27762>
- Kord-Varkaneh, H., Djafarian, K., Khorshidi, M., & Shab-Bidar, S. (2017). Association between serum osteocalcin and body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 58(1), 24–32. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1384-4>
- Kord-Varkaneh, H., Tangestani, H., Mansouri, S., Rahimi-Foroushani, A., & Shab-Bidar, S. (2019). Association of body mass index and waist circumference with osteocalcin and C-terminal telopeptide in Iranian elderly: results from a cross-sectional study. *Journal of bone and mineral metabolism*, 37(1), 179–184. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00774-018-0912-5>
- Lawler, H. M., Underkofler, C. M., Kern, P. A., Erickson, C., Bredbeck, B., & Rasouli, N. (2016). Adipose Tissue Hypoxia, Inflammation, and Fibrosis in Obese Insulin-Sensitive and Obese Insulin-Resistant Subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(4), 1422–1428. Retrieved from <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4125>

16. Lee, N. K., Sowa, H., Hinoi, E., Ferron, M., Ahn, J. D., Confavreux, C., Dacquin, R., Mee, P. J., McKee, M. D., Jung, D. Y., Zhang, Z., Kim, J. K., Mauvais-Jarvis, F., Ducy, P., & Karsenty, G. (2007). Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*, 130(3), 456–469. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.047>
17. Lin, X., Onda, D. A., Yang, C. H., Lewis, J. R., Levinger, I., & Loh, K. (2020). Roles of bone-derived hormones in type 2 diabetes and cardiovascular pathophysiology. *Molecular metabolism*, 40, 101040. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101040>
18. Liu, D. M., Guo, X. Z., Tong, H. J., Tao, B., Sun, L. H., Zhao, H. Y., Ning, G., & Liu, J. M. (2015). Association between osteocalcin and glucose metabolism: a meta-analysis. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 26(12), 2823–2833. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3197-8>
19. Ma, C., Tonks, K. T., Center, J. R., Samocha-Bonet, D., & Greenfield, J. R. (2018). Complex interplay among adiposity, insulin resistance and bone health. *Clinical obesity*, 8(2), 131–139. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/cob.12240>
20. Mao H, Li L Fan Q, *et al.* Endothelium-specific depletion of LRP1 improves glucose homeostasis through inducing osteocalcin. *Nat Commun.* 2021;12: 5296. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25673-6>
21. Mizokami, A., Yasutake, Y., Higashi, S., Kawakubo-Yasukochi, T., Chishaki, S., Takahashi, I., Takeuchi, H., & Hirata, M. (2014). Oral administration of osteocalcin improves glucose utilization by stimulating glucagon-like peptide-1 secretion. *Bone*, 69, 68–79. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.09.006>
22. Pourgholaminejad, A., Aghdami, N., Baharvand, H., & Moazzeni, S. M. (2016). The effect of pro-inflammatory cytokines on immunophenotype, differentiation capacity and immunomodulatory functions of human mesenchymal stem cells. *Cytokine*, 85, 51–60. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.06.003>
23. Razny, U., Fedak, D., Kiec-Wilk, B., Goralska, J., Gruca, A., Zdzienicka, A., Kiec-Klimczak, M., Solnica, B., Hubalewska-Dydejczyk, A., & Malczewska-Malec, M. (2017). Carboxylated and undercarboxylated osteocalcin in metabolic complications of human obesity and prediabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 33(3), e2862. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/dmrr.2862>
24. Riquelme-Gallego, B., Garcia-Molina, L., Cano-Ibáñez, N. *et al.* Circulating Undercarboxylated Osteocalcin as Estimator of Cardiovascular and Type 2 Diabetes Risk in Metabolic Syndrome Patients. *Sci Rep* 10, 1840 (2020). Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58760-7>
25. Rui, X., Xu, B., Su, J., Pan, C., Zhan, C., Su, B., Li, H., Wang, J., Sheng, H., & Qu, S. (2014). Differential pattern for regulating insulin secretion, insulin resistance, and lipid metabolism by osteocalcin in male and female T2DM patients. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 20, 711–719. Retrieved from <https://doi.org/10.12659/MSM.890130>
26. Saleem, U., Mosley, T. H., Jr., & Kullo, I. J. (2010). Serum osteocalcin is associated with measures of insulin resistance, adipokine levels, and the presence of metabolic syndrome. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 30(7), 1474–1478. Retrieved from <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.204859>
27. Sullivan, T. R., Duque, G., Keech, A. C., & Herrmann, M. (2013). An old friend in a new light: the role of osteocalcin in energy metabolism. *Cardiovascular therapeutics*, 31(2), 65–75. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00300.x>
28. Tacey, A., Hayes, A., Zulli, A., & Levinger, I. (2021). Osteocalcin and vascular function: is there a cross-talk? *Molecular metabolism*, 49, 101205. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101205>
29. Tang, A., Coster, A., Tonks, K. T., Heilbronn, L. K., Pocock, N., Purtell, L., Govendir, M., Blythe, J., Zhang, J., Xu, A., Chisholm, D. J., Johnson, N. A., Greenfield, J. R., & Samocha-Bonet, D. (2019). Longitudinal Changes in Insulin Resistance in Normal Weight, Overweight and Obese Individuals. *Journal of clinical medicine*, 8(5), 623. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/jcm8050623>
30. Then, C., Gar, C., & Thorand, B. (2020). Proinsulin to insulin ratio is associated with incident type 2 diabetes but not with vascular complications in the KORA F4/FF4 study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8, e001425. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001425
31. Wallace, T. M., & Matthews, D. R. (2002). The assessment of insulin resistance in man. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 19(7), 527–534. Retrieved from <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00745.x>
32. Wei, J., & Karsenty, G. (2015). An overview of the metabolic functions of osteocalcin. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 16(2), 93–98. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9307-7>
33. Xu, Y., Ma, X., Pan, X., He, X., Xiao, Y., & Bao, Y. (2018). Correlations between serum concentration of three bone-derived factors and obesity and visceral fat accumulation in a cohort of middle aged men and women. *Cardiovascular diabetology*, 17(1), 143. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0786-9>
34. Zanatta, L. C., Boguszewski, C. L., Borba, V. Z., & Kulak, C. A. (2014). Osteocalcin, energy and glucose metabolism. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 58(5), 444–451. Retrieved from <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003333>
35. Zhang, X. L., Shen, Y., Ma, X. J., Lu, Z. G., Xu, Y. T., Xiong, Q., & Bao, Y. Q. (2019). Low serum osteocalcin levels are correlated with left ventricular systolic dysfunction and cardiac death in Chinese men. *Acta pharmacologica Sinica*, 40(4), 486–491. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0080-0>