

L'OS : UN NOUVEL ACTEUR DANS LA RÉGULATION DE L'HOMÉOSTASIE GLUCIDIQUE

HAMMA S.A.^(1,2,3).

1) Laboratoire de Biochimie, CHU Constantine.

2) Faculté de Médecine de Constantine, Université Constantine 3.

3) Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire.

E-mail: siamhamma@yahoo.fr

RÉSUMÉ :

De nombreuses données récentes ont documenté le rôle d'un nouvel acteur dans la régulation de la balance énergétique et de l'homéostasie glucidique, il s'agit de l'os. L'ostéoblaste produit l'ostéocalcine, une Gla-protéine « γ -carboxyglutamic acid protein » assurant la régulation de la minéralisation osseuse. De nouvelles preuves génétiques et pharmacologiques ont attribué un rôle hormonal à cette protéine et l'ont impliquée dans la régulation du métabolisme du glucose. L'ostéocalcine joue le rôle d'un messager osseux régulant le métabolisme du glucose en augmentant la sécrétion d'insuline et la prolifération des cellules β pancréatiques. D'autre part, elle favorise l'expression du gène de l'adiponectine dans les adipocytes, améliorant ainsi la sensibilité à l'insuline. Ces nouvelles données fondamentales pourraient ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques pour lutter contre le diabète de type 2.

Mots clés : Os, ostéocalcine, Ostéoblaste, Insulinosécrétion, Insulinosensibilité.

ABSTRACT: BONE: A NEW PLAYER IN THE REGULATION OF GLUCOSE HOMEOSTASIS

Many recent data have documented the role of bone as new player in the regulation of energy balance and carbohydrate homeostasis. The osteoblast produces the osteocalcin, a Gla-protein « γ -carboxyglutamic acid protein » that regulates bone mineralization. New genetic and pharmacological evidence has attributed hormonal role to this protein which is involved in the regulation of glucose metabolism. Osteocalcin acts as a bone messenger regulating glucose metabolism by increasing insulin secretion and proliferation of pancreatic β cells. On the other hand, it promotes the expression of the adiponectin gene in adipocytes, thereby improving insulin sensitivity. These new fundamentals could open new therapeutic perspectives for the fight against diabetes mellitus type 2.

Key words: Bone, Osteocalcin, Osteoblast, Insulin secretion, Insulin sensitivity.

INTRODUCTION

L'os classiquement considéré comme étant l'échafaudage structurel nécessaire pour la mobilité, le régulateur de l'homéostasie phosphocalcique et la niche abritant les tissus hématopoïétiques, est considéré actuellement comme étant un véritable organe endocrine [1]. De nombreuses données récentes ont documenté le rôle de l'os dans la régulation de la balance énergétique et l'homéostasie glucidique [1]. Durant la dernière décennie, des études ont élaboré une fonction biologique élargie pour les ostéoblastes sécrétant l'ostéocalcine [2-4]. L'ostéocalcine ou « γ -carboxyglutamic acid protein » (Gla-protéine) assure la régulation de la minéralisation osseuse. Elle a été couramment utilisée en tant que marqueur sérique de la formation osseuse. De nouvelles preuves génétiques et pharmacologiques ont attribué un rôle hormonal à cette protéine et l'ont impliquée dans la régulation du métabolisme du glucose et l'homéostasie énergétique [2,5].

Le nombre de diabétiques connaît une croissance exponentielle mondiale. Une compréhension plus fine de la régulation du métabolisme glucidique et l'élucidation des mécanismes autrefois méconnus pourraient orienter la recherche scientifique vers de nouveaux outils thérapeutiques.

L'objectif de cette revue de littérature est d'étudier les effets de l'ostéocalcine sur la régulation de la balance énergétique et l'homéostasie glucidique et de recentrer le rôle de l'os en qualité de véritable glande endocrine modulant le fonctionnement de l'ensemble de l'organisme.

RAPPEL DE LA PHYSIOLOGIE DE L'OS

Le tissu osseux fait partie des plus grands systèmes d'organes du corps humain, il représente environ 15% du poids total du corps. C'est un organe structurel qui soutient le mouvement du corps et protège les organes internes [6].

Il est constitué d'un tissu conjonctif à substance fondamentale solide et minéralisée, traversé par des vaisseaux sanguins. Plusieurs types de cellules sont rencontrés au sein de la matrice osseuse. Les ostéoblastes élaborent la matrice, l'ostéoïde (accrétion ostéoblastique), tandis que les ostéoclastes assurent sa destruction (résorption ostéoclastique) [7]. L'os est un tissu dynamique en perpétuel renouvellement. Le remodelage osseux est un processus complexe au cours duquel de l'os ancien est résorbé et remplacé par de l'os nouveau sous l'action des ostéoclastes, responsables de la destruction, et des ostéoblastes [7,8]. Etant donné que la surface tissulaire de l'os est très importante, le processus de remodelage a un coût énergétique très élevé. Il existerait donc un lien étroit entre la physiologie osseuse et l'homéostasie énergétique [7]. Des observations cliniques renforcent l'existence de cette relation. Les sujets souffrants d'anorexie mentale [1,7] ou de maladie coeliaque [7] présentent un arrêt de croissance longitudinale et une faible masse osseuse. Des études cliniques récentes ont indiqué que l'augmentation de l'adiposité est associée à une faible densité minérale [1-3]. Les diabétiques présentent des anomalies du tissu osseux et sont prédisposés aux fractures [9]. Les études réalisées par Lee et al [10], sur des souris Knock-out (KO) du gène codant pour l'ostéocalcine, ont illustré l'existence de ce lien. Les souris KO pour l'ostéocalcine étaient obèses, intolérantes au glucose et présentaient une fertilité réduite.

INSULINE, HORMONE RÉGULANT L'HOMÉOSTASIE ÉNERGÉTIQUE

Le contrôle de l'homéostasie énergétique fait appel à des corrélations hormonales et nerveuses complexes dans lesquelles l'insuline occupe une place prépondérante.

L'insuline est un polypeptide produit par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas. C'est une hormone pléiotropique qui contrôle le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Elle est impliquée également dans la régulation de la croissance et la division cellulaire [11].

La synthèse et la sécrétion pancréatiques de l'insuline sont modulées par des effecteurs, notamment le glucose, et des facteurs hormonaux [11]. Le GLP-1 (glucagon-like peptide-1), une hormone intestinale sécrétée en réponse à une prise alimentaire, stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β et réduit la sécrétion de glucagon par les cellules α . Il en résulte une diminution de la production hépatique de glucose [12]. La leptine, ou hormone de la satiété, sécrétée par le tissu adipeux, exerce un rôle modulateur négatif sur la production d'insuline; ce qui préviendrait une accumulation trop importante de triglycérides dans le tissu adipeux [11].

L'ensemble des effets de l'insuline résulte de la liaison de l'hormone à un récepteur spécifique présent à la surface de toutes les cellules de l'organisme, mais exprimé surtout dans le foie, le muscle et le tissu adipeux [13]. Il est actuellement bien établi que l'os constitue également une cible majeure de l'insuline [1]. L'action de l'insuline sur ces tissus cibles est médiée par un récepteur spécifique (IR). Il s'agit d'une glycoprotéine membranaire hétérotramérique, constituée de deux sous-unités α et deux sous-unités β . Le récepteur IR possède une activité enzymatique tyrosine kinase. La liaison de l'insuline entraîne l'autophosphorylation de la sous-unité β sur un certain nombre de tyrosines. Cette autophosphorylation stimule l'activité tyrosine kinase du récepteur envers des substrats cellulaires (IRSs, Shc, etc...), dont le rôle est de transmettre le signal «insuline» à l'intérieur de la cellule [13,14]. Deux voies majeures sont alors activées. Ce sont celle de la phosphatidylinositol-3 kinase, activant la protéine kinase B et impliquée en priorité dans les effets métaboliques et celle des MAP (mitogen-activated protein)-kinases, impliquée en priorité dans les effets nucléaires, la croissance et la différenciation [13]. La déphosphorylation des résidus tyrosine du récepteur et des protéines IRS « insulin receptor substrat », par des tyrosine phosphatases entraîne un découplage entre le récepteur de l'insuline et ses substrats. Ce processus constitue un mécanisme de down régulation participant de façon secondaire à l'installation de l'insulinorésistance.

La phosphorylation des protéines IRS1 et 2 sur Ser/Thr (sérine/thréonine) par les cytokines inflammatoires comme le TNF (tumor necrosis factor) α découplerait également ces protéines du récepteur et arrêterait la transduction du signal insuline [13].

L'OSTÉOCALCINE, UNE PROTÉINE EXCLUSIVE- MENT OSTÉOBLASTIQUE

L'ostéocalcine est une petite protéine non collagénique synthétisée exclusivement par les ostéoblastes et incorporées dans la matrice osseuse. Elle fait partie des Gla-protéines, un groupe de protéines contenant dans leur séquence des résidus d'acide γ -carboxyglutamique (Gla). Ces derniers résultent d'une modification post-traductionnelle des résidus glutamate lors d'une réaction catalysée par une gammacarboxylase vitamine K dépendante [15,16].

L'ostéocalcine a une structure monomérique (46 résidus acides aminés) d'un poids moléculaire de 5,7KDa [15,16]. Le gène codant l'ostéocalcine, BGLAP est situé sur le chromosome 1 au locus 1q25-q31 [16]. Il code pour un pré-ostéocalcine comportant un peptide signal, clivé ultérieurement au niveau du réticulum endoplasmique, générant la pro-ostéocalcine. Ce propeptide subit par la suite une γ -carboxylation au niveau de trois résidus acide glutamique (positions 17, 21 et 24) et un cli-

vage par des peptidases aboutissant à la formation de l'ostéocalcine [15,16] (figure 1).

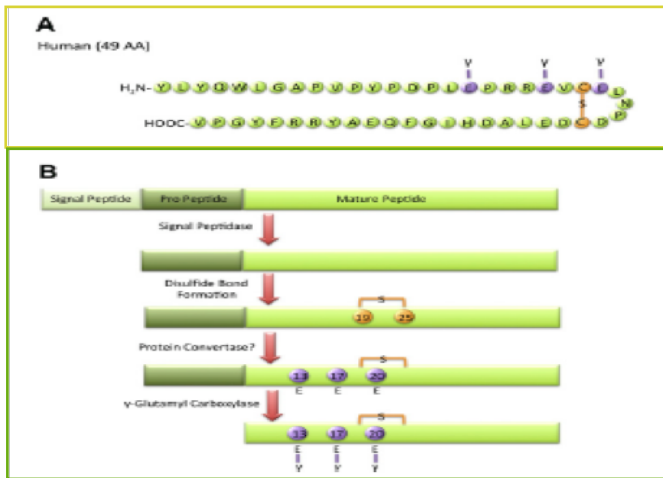


Figure 1. Structure de l'ostéocalcine, traduction et modifications post-traductionnelles.

(A) L'ostéocalcine humaine est constituée de 49 résidus acides aminés dont trois résidus acide γ -carboxyglutamique.

(B) Modifications post-traductionnelles de l'ostéocalcine [16].

L'ostéocalcine mature carboxylée est intégrée dans des vésicules et sécrétée dans la matrice osseuse riche en cristaux d'hydroxyapatite pour lesquels elle a une forte affinité [6,16]. L'environnement acide généré au cours des processus de résorption osseuse favorise la décarboxylation de l'ostéocalcine γ -carboxylée (GlaOC) piégée dans la matrice osseuse en GluOC, diminuant son affinité pour l'hydroxyapatite et favorisant ainsi sa libération dans la circulation sanguine [6] (figure 2).

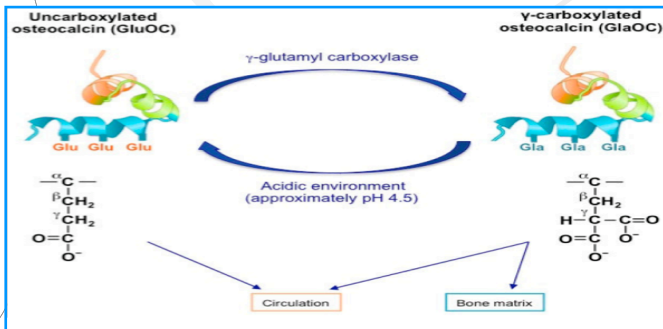


Figure 2. Cycle de carboxylation et décarboxylation de l'ostéocalcine [6].

Rapidement métabolisée, l'ostéocalcine présente une durée de vie très courte et une élimination rénale rapide. Deux rôles essentiels sont attribués à l'ostéocalcine dans la physiologie de l'os. Il s'agit de la régulation de la minéralisation de l'os (forte affinité pour le calcium due à la présence de résidus Gla) et de la régulation de l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes [17]. Le dosage de l'ostéocalcine circulante est considéré donc, en raison de sa haute spécificité ostéoblastique, comme l'un des marqueurs les plus sensibles à l'évaluation de la formation osseuse [8,15,17,18]. De nombreuses données récentes convergent vers des rôles hormonaux de l'ostéocalcine. Il s'agit de la régulation de la fertilité et de l'homéostasie énergétique [2-4,17]. Ces données actuelles attribuent à l'os une fonction supplémentaire, celle d'une glande endocrine.

L'OSTÉOCALCINE, UN RÉGULATEUR DE LA SÉCRÉTION DE L'INSULINE

Les études de Lee et al [10] ont illustré le rôle hormonal de l'ostéocalcine dans la régulation du métabolisme du glucose et l'homéostasie énergétique [2,5]. L'ostéocalcine jouerait le rôle d'un messager osseux régulant le métabolisme du glucose en augmentant la sécrétion d'insuline et la prolifération des cellules β pancréatiques [5,19,20]. De nombreuses études expérimentales réalisées sur des modèles animaux transgéniques ont permis d'élucider la voie de signalisation de l'ostéocalcine qui constitue une boucle dans laquelle intervient un deuxième acteur majeur, l'insuline. La liaison de l'insuline aux ostéoblastes via son récepteur inhibe l'expression du gène codant pour l'ostéoprotégérine (OPG) [7,21]. Cette protéine est inhibitrice de la différenciation des ostéoclastes en se fixant avec une forte affinité à son ligand RANKL bloquant ainsi la liaison de RANKL avec son récepteur

RANK [22]. L'inhibition de l'expression du gène de l'OPG par l'insuline a pour conséquence directe une activation de la différenciation des ostéoclastes et donc un déclenchement de la résorption osseuse. Le pH acide (4,5) généré par l'activité des ostéoclastes, dans les lacunes de résorption osseuse, entraîne une décarboxylation de l'ostéocalcine stockée dans la matrice extracellulaire. La décarboxylation de l'ostéocalcine l'active et lui permet donc d'exercer ses fonctions métaboliques [3,7,21] (figure 3). L'ostéocalcine ainsi activée est sécrétée dans le sang. A son tour, elle augmente la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques. Il s'ensuit une boucle de rétrocontrôle positif, où l'insuline favorise sa propre sécrétion via l'activation de l'ostéocalcine [3,7,21] (figure 3).

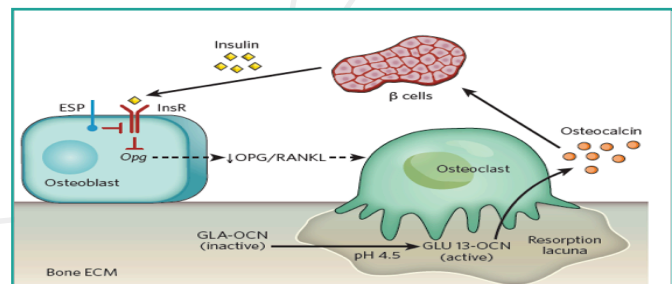


Figure 3. Boucle de régulation reliant l'insuline, la résorption osseuse et l'activité de l'ostéocalcine d'après Karsenty G et al [3].

La signalisation de l'insuline dans les ostéoblastes diminue l'expression d'Opg.

La diminution du rapport de l'ostéoprotégérine (OPG) à l'activateur du récepteur du facteur nucléaire κ B (RANKL) augmente la résorption osseuse par les ostéoclastes.

Le pH acide (4,5) des lacunes de résorption décarboxyle (c'est-à-dire active) l'ostéocalcine (GLA-OCN) stockée dans la matrice extracellulaire de l'os.

L'ostéocalcine active décarboxylée (GLU13-OCN) stimule ensuite la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots pancréatiques et favorise la sensibilité à l'insuline au niveau des organes périphériques. ECM, matrice extracellulaire; InsR, récepteur de l'insuline.

D'autre part, l'ostéocalcine active directement la protéine GPR-C6A (G protein-coupled receptor family class C group 6 subtype A) des îlots de Langerhans, déclenchant ainsi la prolifération des cellules β [6].

Trois facteurs interviennent comme régulateurs négatifs de cette boucle. Ils réduisent la biodisponibilité de l'ostéocalcine et permettent d'éviter une sécrétion inappropriée d'insuline [3] :

- La leptine stimule le système nerveux sympathique qui, à

son tour, augmente l'expression d'Esp « embryonic stem-cell phosphatase » dans les ostéoblastes via l'activation du facteur de transcription 4 [6]. L'ESP code pour la tyrosine phosphatase OST-PTP qui déphosphoryle le récepteur de l'insuline et réduit donc la signalisation de l'insuline dans l'ostéoblaste [6,23-25].

- Les glucocorticoïdes peuvent également diminuer la biodisponibilité de l'ostéocalcine en réduisant l'activité des ostéoblastes.

- Le troisième facteur est la « delta-like 1 homologue » (DLK1), une protéine transmembranaire appartenant à la famille Notch/Serrate/Delta. Le domaine extracellulaire du DLK1 est clivé pour former un ligand actif, probablement pour Notch1 dont l'activation inhibe la signalisation de l'insuline au niveau des ostéoblastes. L'ostéocalcine stimule les cellules β pour produire du DLK1 soluble entraînant une suppression de la signalisation de l'insuline dans les ostéoblastes et un rétrocontrôle négatif sur la production de l'ostéocalcine [6].

En plus de son effet direct sur les cellules β du pancréas, l'ostéocalcine favoriserait indirectement la sécrétion d'insuline en stimulant la sécrétion du GLP-1 de l'intestin grêle [26,27].

L'OSTÉOCALCINE AMÉLIORE L'INSULINOSENSIBILITÉ

Plusieurs études soutiennent l'hypothèse que l'ostéocalcine jouerait un rôle important dans l'homéostasie du glucose et la sensibilité à l'insuline.

Les souris KO pour l'ostéocalcine sont intolérantes au glucose et résistantes à l'insuline [10,28]. L'expression de l'ostéocalcine était augmentée dans un modèle de souris invalidées pour Foxo1 dans les ostéoblastes. Dans ce modèle, on a objectivé une augmentation de la sécrétion et de l'action de l'insuline, une diminution de la masse grasseuse et une protection contre l'obésité induite par l'alimentation [28].

FoxO1 est un facteur de transcription de la famille des Forkhead principalement exprimé dans le foie, la cellule β et l'adipocyte. Il est un des effecteurs majeurs de la signalisation du récepteur de l'insuline. L'insuline inactive FoxO1, ce qui conduit à une diminution de la néoglucogenèse hépatique et à une augmentation de l'insulinosécrétion et de la prolifération β -cellulaire [23]. L'ostéocalcine administrée à des souris recevant un régime normal a régulé leur métabolisme du glucose et leur masse grasse via l'augmentation de la prolifération des cellules β pancréatiques et la sécrétion de l'insuline [5].

L'administration quotidienne d'ostéocalcine à des souris nourries par un régime riche en graisse a restauré partiellement l'insulinosensibilité et la tolérance au glucose. De plus, les souris traitées par injections intermittentes d'ostéocalcine ont présenté des mitochondries supplémentaires au niveau de leur muscle squelettique, avaient une dépense énergétique accrue et ont été protégées de l'obésité induite par l'alimentation [5].

En outre, les taux sériques de l'ostéocalcine sont inversement corrélés à l'insulinorésistance aussi bien dans les modèles animaux que chez les humains [28,29].

Les mécanismes d'action moléculaires reliant l'ostéocalcine à l'insulinosensibilité n'ont pas été totalement élucidés. Selon les résultats de l'étude de Hill et al. [28], l'ostéocalcine (formes carboxylée et décarboxylée) agirait directement sur les myocytes et les adipocytes pour augmenter le transport du glucose et améliorer la sensibilité à l'insuline.

Dans les adipocytes, ces effets sont associés à une augmentation de la sécrétion d'adiponectine [16,28] et d'adipokine anti-inflammatoire IL-10 ainsi qu'à une diminution de la sécrétion des cytokines inflammatoires TNF α et IL-6. L'ostéocalcine jouerait donc un rôle protecteur contre le développement de l'insulinorésistance grâce à des mécanismes anti-inflammatoires [28].

CONCLUSION

Ces nouvelles données physiopathologiques recentrent l'os en qualité de véritable glande endocrine occupant un rôle crucial dans l'homéostasie du glucose. L'ostéocalcine joue le rôle de messager osseux dans une boucle de régulation complexe entre l'os et le pancréas dans laquelle intervient également l'insuline. L'ostéocalcine augmente, d'une part, la sécrétion de l'insuline et la prolifération des cellules β pancréatiques, et d'autre part, elle favorise l'expression des gènes de l'adiponectine et du IL-10 dans les adipocytes. L'ostéocalcine joue donc un rôle protecteur contre le développement de l'insulinorésistance grâce à des mécanismes anti-inflammatoires. Ces données fondamentales pourraient ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques du diabète de type 2.

CONFLIT D'INTÉRÊT

Aucun

RÉFÉRENCES

1. Oldknow KJ, MacRae VE, Farquharson C. Endocrine role of bone: recent and emerging perspectives beyond osteocalcin. *J Endocrinol.* avr 2015; 225(1): R1-19.
2. Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone* [Internet]. [cité 17 nov 2015]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328215002355>
3. Karsenty G, Ferron M. The contribution of bone to whole-organism physiology. *Nature.* 18 janv 2012; 481(7381): 314-20.
4. Kim Y-S, Paik I-Y, Rhie Y-J, Suh S-H. Integrative physiology: defined novel metabolic roles of osteocalcin. *J Korean Med Sci.* juill 2010; 25(7): 985-91.
5. Ferron M, McKee MD, Levine RL, Ducy P, Karsenty G. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. *Bone.* Févr 2012; 50(2): 568-75.
6. Mizokami A, Kawakubo-Yasukochi T, Hirata M. Osteocalcin and its endocrine functions. *Biochem Pharmacol.* Mai 2017; 132:1-8.
7. Mosbah H, Andreelli F. Os et métabolisme glucidique. *Médecine Mal Métaboliques.* Sept 2012; 6(4): 311-6.
8. Garnerio P. L'exploration biochimique du remodelage osseux dans l'ostéoporose : quels marqueurs utiliser ? *Rev Francoph Lab.* nov 2012; 2012(446): 43-51.
9. Leidig-Bruckner G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 23 nov 2001; 109(Suppl 2): S493-514.
10. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. *Cell.* Août 2007; 130(3): 456-69.
11. Karaca M, Magnan C. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. *EMC - Endocrinol - Nutr.* Avr 2013; 10(2): 1-17.
12. Nadkarni P, Chepurny OG, Holz GG. Regulation of Glucose Homeostasis by GLP-1. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 26 déc 2017]. p. 23-65. Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128001011000028>
13. Capeau J. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *médecine/sciences.* Août 2003; 19(8-9): 834-9.
14. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 13 déc 2001; 414(6865): 799-806.

15. **Kamel S.** Marqueurs biochimiques du remodelage osseux. In: Biochimie médicale, marqueurs et perspectives. 2^{ème} édition. Paris: Lavoisier, Médecine et Sciences publications. 2011.
16. **Zoch ML, Clemens TL, Riddle RC.** New insights into the biology of osteocalcin. *Bone*. Janv 2016; 82: 42-9.
17. **Willems BAG, Vermeer C, Reutelingsperger CPM, Schurgers LJ.** The realm of vitamin K dependent proteins: Shifting from coagulation towards calcification. *Mol Nutr Food Res*. Août 2014; 58(8): 1620-35.
18. **Garnero P.** Nouveaux marqueurs biologiques du remodelage osseux dans l'ostéoporose. *Médecine Nucl*. Janv 2009; 33(1): 17-27.
19. **Liatis S, Sfrikakis PP, Tsiakou A, Stathi C, Terpos E, Katsilambros N, et al.** Baseline osteocalcin levels and incident diabetes in a 3-year prospective study of high-risk individuals. *Diabetes Metab*. Juin 2014; 40(3): 198-203.
20. **Albadah MS, Dekhil H, Shaik SA, Alsaif MA, Shogair M, Nawaz S, et al.** Effect of weight loss on serum osteocalcin and its association with serum adipokines. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015: 508532.
21. **Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Del Fattore A, DePinho RA, Teti A, et al.** Insulin Signaling in Osteoblasts Integrates Bone Remodeling and Energy Metabolism. *Cell*. Juill 2010; 142(2): 296-308.
22. **Saidenberg-Kermanac'h N, Cohen-Solal M, Bessis N, De Vernejoul M-C, Boissier M-C.** Rôle de l'ostéoprotégérine dans l'inflammation et la polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum*. Janv 2004; 71(1): 11-6.
23. **Cariou B.** Physiopathologie du diabète de type 2 : l'os, un nouveau nommé inattendu. *Médecine Mal Métaboliques*. Mars 2011; 5(1): 35-6.
24. **Hinoi E, Gao N, Jung DY, Yadav V, Yoshizawa T, Kajimura D, et al.** An Osteoblast-dependent Mechanism Contributes to the Leptin Regulation of Insulin Secretion: Hinoi et al.: Leptin Regulation of Insulin Secretion. *Ann N Y Acad Sci*. Sept 2009; 1173: E20-30.
25. **Fernández-Real JM, Ricart W.** Osteocalcin: a new link between bone and energy metabolism. Some evolutionary clues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Juill 2011; 14(4): 360-6.
26. **Mizokami A, Yasutake Y, Gao J, Matsuda M, Takahashi I, Takeuchi H, et al.** Osteocalcin Induces Release of Glucagon-Like Peptide-1 and Thereby Stimulates Insulin Secretion in Mice. *Irwin N, éditeur. PLoS ONE*. 20 févr 2013; 8(2): e57375.
27. **Lacombe J, Karsenty G, Ferron M.** *In vivo* analysis of the contribution of bone resorption to the control of glucose metabolism in mice. *Mol Metab*. Nov 2013; 2(4): 498-504.
28. **Hill H, Grams J, Walton R, Liu J, Moellering D, Garvey W.** Carboxylated and Uncarboxylated Forms of Osteocalcin Directly Modulate the Glucose Transport System and Inflammation in Adipocytes. *Horm Metab Res*. 19 févr 2014; 46(05): 341-7.
29. **Fernández-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, Gorostiaga E, Gómez-Ambrosi J, Moreno-Navarrete JM, et al.** The Relationship of Serum Osteocalcin Concentration to Insulin Secretion, Sensitivity, and Disposal with Hypocaloric Diet and Resistance Training. *J Clin Endocrinol Metab*. Janv 2009; 94(1): 237-45.