

OSTEOCALCINA E ALTERAÇÕES METABÓLICAS RELACIONADAS AO CONTROLE GLICÊMICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

DIAS, Felipe Rodrigues¹
PESCADOR, Marise Vilas Boas²
DIAS FILHO, Claudemir Rodrigues³

RESUMO

O quesito funcional do esqueleto tem se alterado nos últimos anos com a adição de sua função também endócrina. A sua capacidade de produção de Osteocalcina descarboxilada à partir da degradação óssea pelos Osteoclastos, apresenta um papel importante dentro no metabolismo energético da glicose. Estudos recentes evidenciam a associação entre a osteocalcina e IMC elevado, assim como resistência aumentada à insulina e casos de Diabetes. O objetivo deste trabalho é, esclarecer o que se sabe, dentro da literatura, de maneira didática, o que já se sabe sobre este novo hormônio (Osteocalcina) e incentivar a comunidade científica à abranger as pesquisas dentro dessa área, pois, como os estudos evidenciam, o déficit deste hormônio se relaciona com a Obesidade e o Diabetes mellitus tipo 2, algumas das doenças mais prevalentes na população mundial hoje em dia.

PALAVRAS-CHAVE: Osteocalcina, Osteocalcina descarboxilada, metabolismo da glicose.

OSTEOCALCIN AND METABOLIC CHANGES RELATED TO GLYCEMIC CONTROL: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

The functional of the skeletal has changed on the last years with the addition of its endocrine function. Its undercarboxylated osteocalcin production capacity from bone degradation by osteoclasts, plays an important role in energy metabolism of glucose. Recent studies show an association between high BMI and osteocalcin, as well as increased resistance to insulin and cases of diabetes. The objective of this work is to clarify what is known within the literature, didactic way, what is known about this new hormone (osteocalcin) and encourage the scientific community to develop new researches in this area because, as studies show, the deficit of this hormone is related to obesity and diabetes mellitus type 2, some of the most prevalent diseases in the world population nowadays.

KEYWORDS: Osteocalcin, undercarboxylated osteocalcin, glucose metabolism

1. INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, o esqueleto é responsável pelo suporte e locomoção de um organismo. Entretanto, juntamente com suas propriedades mecânicas, os ossos tem emergido como reguladores de diversos processos metabólicos, os quais são independentes do metabolismo mineral. Recentemente, o esqueleto tem sido considerado um órgão endócrino por causa de sua capacidade de secretar osteocalcina, uma proteína específica dos ossos, a qual tem sido associada à homeostase energética e do metabolismo da glicose (LEE *et al.*, 2007). Edgar - Alfonso *et al.* (2015) descobriram uma aparente associação entre o IMC e a OC sérica. Im *et al.* (2008) encontraram uma associação significativa entre os níveis séricos mais elevados de osteocalcina com a sensibilidade à insulina, menor índice glicêmico e menos taxas de hemoglobina glicada (HbA1c). Além disso, as concentrações de osteocalcina foram significativamente menores nos pacientes com diabetes. Ferron *et al.* (2012) observaram que injeções diárias de osteocalcina melhoraram significativamente a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina em ratos. Este fato foi atribuído, em parte, à um aumento, tanto da massa de células β quanto a secreção de insulina. Estes resultados proporcionam evidências de que as injeções diárias de osteocalcina podem melhorar o manuseio da glicose e prevenir o desenvolvimento de diabetes tipo 2.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, retrospectiva, de natureza descritiva, de abordagem quantitativa, com ênfase na produção científica acerca da temática em questão (GIL, 2002).

Foram utilizadas fontes de dados a partir das bases de dados do PUBMED, SCIELO e MEDLINE, assim como livros especializados no assunto. Na base de dados PUBMED, MEDLINE e Scielo foram utilizados como indexadores de busca as palavras-chave “osteocalcin”, “undercarboxylated osteocalcin”, “osteocalcin glucose metabolism”. Foram encontrados, ao todo, 897 artigos.

Como critérios de inclusão foram incluídos os artigos na língua inglesa e portuguesa, publicados em um período de até 26 anos (entre 1989 e 2015), que contemplassem ou outros que fornecessem informações compatíveis com o objetivo do trabalho. Após a identificação dos artigos considerados relevantes para o tema proposto, foi realizada a

¹ Acadêmico de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz. E-mail: feliperodriguesdias@gmail.com

² Orientadora, Docente do Curso de Medicina da Faculdade Assis Gurgacz, Médica, Mestrada em Endocrinologia. E-mail: marisevilasboas@hotmail.com

³ Co-orientador, Mestre em Genética e Biologia Molecular. E-mail: diascr@gmail.com

análise descritiva dos mesmos e ponderações foram efetuadas, com respeito à confiabilidade e generalizabilidade dos métodos diagnósticos utilizados.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 OSTEOPROTEGERINA: DEFINIÇÃO E ASPECTOS GERAIS

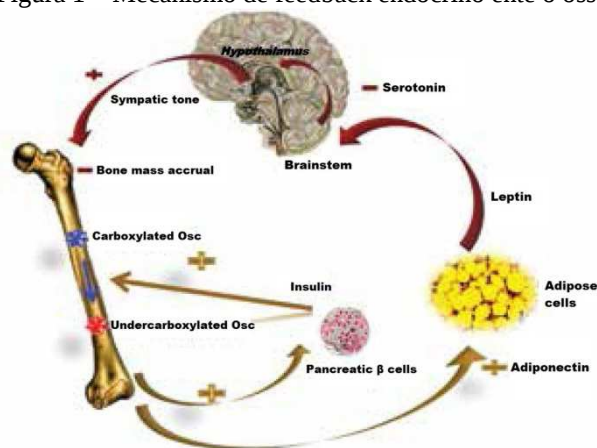
Tradicionalmente, o esqueleto é responsável pelo suporte e locomoção de um organismo. Entretanto, juntamente com suas propriedades mecânicas, o osso tem emergido como um regulador de diversos processos metabólicos, os quais são independentes do metabolismo mineral. Recentemente, o esqueleto tem sido considerado um órgão endócrino por causa de sua capacidade de secretar osteocalcina, uma proteína específica dos ossos, a qual tem sido associada à homeostase energética e do metabolismo da glicose (LEE *et al.*, 2007).

A osteocalcina é um peptídeo formado por 49 amino ácidos sintetizada exclusivamente pelos osteoblastos e estocada na matriz mineral óssea na forma de cristais de hidroxiapatita (HAUSCHKA, 1989).

Foi demonstrado que a Insulina se liga ao seu receptor tirosina quinase expressado nos osteoblastos e estimula a produção de osteocalcina descarboxilada por dois diferentes mecanismos: [1] estimulando a transcrição dos genes de osteocalcina e [2] reduzindo a síntese de osteoprotegerina e a expressão do gene *Esp* (LEE, 1996; MAURO, 1994).

Como consequência da baixa produção de osteoprotegerina, osteoclastos são ativados, estimulando a acidificação da matriz mineral óssea na reabsorção e aumentando a liberação de osteocalcina descarboxilada. Neste processo, a osteocalcina carboxilada perde seus ácidos glutâmicos e, conseqüentemente, reduz a sua afinidade óssea, o que facilita a sua secreção para a corrente sanguínea numa isoforma metabolicamente ativa (ZANATTA, 2014).

Figura 1 – Mecanismo de feedback endócrino entre o osso e o metabolismo energético da glicose.



Fonte: Figura adaptada de P. DUCY (54 Diabetologia: 1291-7).

Nota: Ligação da leptina a neurônios serotoninérgicos do tronco cerebral, inibindo a serotonina e estimulando o tônus simpático central. Como consequência, prejudica o acréscimo de massa óssea e a síntese de osteocalcina. No osso, a insulina estimula a secreção de osteocalcina descarboxilada, o que estimula a proliferação de células β pancreáticas e secreção de insulina. Além disso, aumenta a produção de adiponectina em células de gordura, o que resulta no aumento de sensibilidade à insulina.

3.2 OSTEOPROTEGERINA E SEU PAPEL NA REGULAÇÃO DO METABOLISMO DA GLICOSE

Nos mamíferos, a utilização de glicose como fonte principal de energia é necessária para a sobrevivência. Disfunção na regulação e uso desta fonte de energia leva a uma grande variedade de síndromes metabólicas (GRUNDY, 1999). Recentes investigações, particularmente do grupo Karsenty, identificaram um papel crucial para a osteocalcina na regulação do metabolismo da insulina de um modo hormonal. Foi subsequentemente notado que o fenótipo adiposidade resultou de alterações no aumento mediado da osteocalcina descarboxilada em células β, proliferação e a secreção de insulina e sensibilidade. O grupo Karsenty, em uma série de experiências, passou a demonstrar que os efeitos relativamente fortes de perda da osteocalcina na homeostase da glicose foram em parte devido a mudanças na atividade da enzima fosfatase, que se liga ao receptor de insulina (LEE *et al.*, 2007).

Estudos indicam que há tirosina fosfatases adicionais, como TCPTP1, que são expressos em osteoblastos. Estes podem regular a atividade da osteocalcina e a homeostase da glicose por atuar na via de sinalização da insulina nos osteoblastos (LEE *et al.*, 2007; COUSIN, 2004; ZEE, 2012).

3.3 ESTUDOS GENÉTICOS EM ANIMAIS ENVOLVENDO OSTEOCALCINA E A REGULAÇÃO DO METABOLISMO DA GLICOSE

Camundongos com a inativação da osteocalcina apresentaram diminuição do gasto energético, e os ratos com inativação do gene *Esp* específico do osso mostraram o fenótipo exatamente o contrário (ou seja, aumento do gasto energético e resistência à obesidade induzida por dietas altamente gordurosas (LECKACZERNIK, 2010).

Tanto a eliminação da linhagem germinativa quanto a deleção do gene *ESP* (*Esp*/) demonstraram que o fenótipo metabólico destes ratos é exatamente oposto à da inativação osteocalcina (LEE *et al.*, 2007; COUSIN, 2004; ZEE, 2012).

Embora a inativação do *Esp* tenha exibido o fenótipo oposto da inativação da osteocalcina, a inativação do receptor de insulina (RI) osteoblasto-específico também forneceu pistas sobre o mecanismo pelo qual a sensibilidade à glicose está alterada. A utilização de ratos com a inativação condicional dos receptores de insulina (supressão dos RI apenas em osteoblastos), em que a *Cre* recombinase necessária para deletar o RI está sob o controle do promotor de colágeno 1, demonstrou que, em comparação com ratos de controle, ratos IR/ condicionados têm níveis aumentados de glicose sanguínea e diminuição dos níveis de insulina em resposta à glicose (FERRON *et al.*, 2010; FULZELE *et al.*, 2010).

A deleção do gene *FoxO1*, que é um dos principais genes *FoxOs* expressos nos ossos, tem sido estudada usando ratos com inativação condicional para examinar o papel desta proteína exclusivamente nos ossos. Ratos com a inativação de *FoxO1* em osteoblastos têm menores níveis de glicose no sangue e níveis de insulina mais elevados do que os controles de tipo selvagem (RACHED *et al.*, 2010).

Uma evidência adicional que envolve o receptor transmembrana GPCR6A como um receptor para a osteocalcina, foi a descoberta de que a inativação deste gene em ratos resulta na fenocópia da síndrome metabólica da supressão da osteocalcina (PI *et al.*, 2008).

Tabela 1 – Modelos em ratos e Fenótipos Metabólicos

Inativação (Em ratos)	Referências	Fenótipos observados Metabólicos
Osteocalcina	DUCY <i>et al.</i> , 1996	Aumento dos níveis de glicose no sangue, níveis de insulina diminuídos, obesidade.
<i>Esp</i> (tanto linhagem germinativa quanto osteoblasto-específico)	LEE <i>et al.</i> , 1996	Aumento da sensibilidade à insulina, proteção contra obesidade (induzida por dietas altamente calóricas (aumento da osteocalcina ativa))
<i>FoxO1</i> (osteoblasto-específico)	RACHED <i>et al.</i>	Diminuição dos níveis de glicose sanguínea, aumento nos níveis de insulina.
Receptor insulínico (osteoblasto-específico)	FERRON <i>et al.</i> , 2010; FULZELE <i>et al.</i> , 2010	Aumento dos níveis de glicose no sangue, níveis de insulina diminuídos
<i>GPCR6</i>	PI <i>et al.</i> , 2008	Aumento dos níveis de glicose no sangue (intolerância a glicose), níveis de insulina diminuídos

Fonte: Dados da pesquisa.

3.4 ESTUDOS EM HUMANOS EVIDENCIANDO A ASSOCIAÇÃO DE OSTEOCALCINA E OS NÍVEIS DE GLICOSE SANGUÍNEA

Im *et al.* (2008) investigaram a associação entre a osteocalcina e índices glicêmicos em 339 mulheres pós-menopausa com e sem diabetes. Eles encontraram uma associação significativa entre os níveis séricos mais elevados de osteocalcina com a sensibilidade à insulina (estimadas pelo modelo de avaliação do índice de resistência à insulina - HOMA -IR), menor índice glicêmico e menos taxas de hemoglobina glicada (HbA1c). Além disso, as concentrações de osteocalcina foram significativamente menores nos pacientes com diabetes.

Edgar-Alfonso *et al.* (2015), em um estudo de caso-controle, um total de 125 pacientes com diabetes tipo 2 (63 mulheres e 62 homens) e 125 indivíduos saudáveis (IS) (85 mulheres e 40 homens) foram recrutados consecutivamente no programa para a detecção e tratamento da doença metabólica no Departamento de Biologia Molecular da Universidade de Guadalajara, México. As características basais da população estudada estão demonstradas na Tabela 2.

Eles descobriram uma aparente associação entre o IMC e a OC sérica. Além disso o genótipo TT, do polimorfismo do gene TaqI VDR, foi associado com baixos níveis de OC em indivíduos com sobrepeso e obesidade.

Tabela 2 – Características clínicas e bioquímicas na população estudada

	DT2 (n = 125)	IS (n = 125)	P*
Gênero:			
Feminino n (%)	63 (50,4)	85 (68)	
Masculino n (%)	62 (49,6)	40 (32)	
Idade (anos)	50,8 +/- 7,3	44,5 +/- 8,2	0.001
IMC (kg/m ²)	29,6 +/- 6,4	28,4 +/- 6,2	0.07
Glicose (mg/dL)	181,1 +/- 74,8	84 +/- 14,5	0.001
VLDL-c (mg/dL)	44,8 +/- 28,5	32 +/- 19,5	0.04
Colesterol Total (mg/dL)	206,8 +/- 67,4	180,8 +/- 53,8	0.006
Triglicerídeos (mg/dL)	224,8 +/- 140,8	165,2 +/- 108,5	0.01
OC (ng/dL)	6,61 +/- 3,5	10,8 +/- 6,5	0.008

Nota: DT2: Diabetes tipo 2; IS: Indivíduos saudáveis; IMC: Índice de massa corporal; VLDL-c: *cholesterol bound to very low density lipoproteins*; OC: Osteocalcina; *Idade ajustada por teste de Kruskal-Wallis

Cutrim *et al.* (2007) investigaram 42 pacientes com diabetes tipo 2 sob controle estável por pelo menos 1 ano, 22 deles com bom controle metabólico (BCM: idade = 48,8 ± 1,5 anos, 11 mulheres) e 20 com mau controle metabólico (MCM: média de idade = 50,2 ± 1,2 anos e 8 mulheres) e 24 indivíduos controles normais (ICN: idade = 46,5 ± 1,1 anos, 14 do sexo feminino). Eles observaram que os pacientes com DM tipo 2 com mau controle metabólico apresentaram níveis de osteocalcina significativamente mais baixos do que os indivíduos normais. Estes resultados são coerentes com os relatados em outros estudos, mas seu significado não é totalmente compreendido (AKIN, 2003).

Kindblom *et al.*, (2009) demonstrou que os níveis de osteocalcina foram inversamente proporcionais aos níveis de glicose no plasma e massa de gordura em pessoas idosas não diabéticas.

Fernandez-Real *et al.*, (2009) relataram que o nível de osteocalcina no soro foi associado com a sensibilidade à insulina em pacientes não diabéticos.

Pitass *et al.*, (2009) demonstrou que a concentração de osteocalcina sérica foi inversamente associada com glicemia de jejum, insulina de jejum, um parâmetro de resistência à insulina e gordura corporal em análises transversais. Eles também descobriram que o nível de osteocalcina foi associada com alteração na glicemia de jejum em análises prospectivas.

3.5 TESTES CLÍNICOS ENVOLVENDO OSTEOCALCINA EM CAMUNDONGOS

Ferron *et al.*, (2012) observaram que injeções diárias de osteocalcina nas doses de 3 ou 30 ng/g/dia melhoraram significativamente a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina em ratos alimentados com dieta normal. Este fato foi atribuído, em parte, a um aumento, tanto da massa de células β quanto a secreção de insulina. Quando os ratos foram alimentados com uma dieta rica em gordura (DRG), injeções diárias de osteocalcina restauraram parcialmente a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose. Além disso, os ratos tratados com injeções de osteocalcina intermitentes exibiram mitocôndrias adicionais em sua musculatura esquelética, tiveram aumento do gasto energético e foram protegidos contra a obesidade induzida pela dieta. Finalmente, a esteatose hepática induzida pela DRG foi completamente recuperada em ratos que receberam diariamente osteocalcina. No geral, estes resultados proporcionam evidências de que as injeções diárias de osteocalcina podem melhorar o manuseio da glicose e prevenir o desenvolvimento de diabetes tipo 2.

3.6 MODULAÇÃO DA OSTEOCALCINA EM HUMANOS

Schafer *et al.*, (2011) investigaram se o tratamento da osteoporose poderia influenciar os níveis de osteocalcina descarboxilada e seu impacto sobre a gordura corporal e índices glicêmicos. No estudo, o uso terapêutico do paratormônio recombinante humano (hrPTH 1-84) e alendronato foram comparados em 97 mulheres pós-menopausa com osteoporose. O tratamento anabólico com hrPTH 1-84 aumentou os níveis de osteocalcina descarboxilada depois de três meses, ao passo que o tratamento anti-reabsorção com alendronato reduziu-os.

Um estudo intervencionista em 28 homens obesos de meia-idade, com e sem diabetes, submetidos a dois tipos de exercício (aeróbico e de força), analisou as alterações dos níveis de glicose, HbA1c, adiponectina, osteocalcina descarboxilada e total, pré e pós-exercício. Os dois tipos de exercício foram eficazes na redução do índice glicêmico, mas apenas a atividade aeróbica foi capaz de aumentar a osteocalcina descarboxilada. No subgrupo com diabetes, o

aumento da porcentagem de osteocalcina descarboxilada foi o principal preditor da redução dos níveis de glicose pós exercício. Estes resultados sugerem que a melhoria do metabolismo da glicose após o exercício pode ser parcialmente explicado pelo aumento de osteocalcina descarboxilada (LEVINGER, 2011).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O quesito funcional do esqueleto tem se alterado nos últimos anos com a adição de sua função também endócrina. A sua capacidade de produção de Osteocalcina descarboxilada a partir da degradação óssea pelos Osteoclastos, apresenta um papel importante dentro no metabolismo energético da glicose.

Estudos recentes evidenciam a associação entre a osteocalcina e IMC elevado, assim como resistência aumentada à insulina e casos de Diabetes (IM *et al.*, 2008).

Em ratos, é possível observar que, a administração de osteocalcina corrigiu e reverteu, problemas endócrino metabólicos da glicose, além de, aparentemente, impedir o desenvolvimento de Diabetes tipo 2 induzida por alimentação altamente gordurosa (FERRON, 2012).

O Diabetes Mellitus tipo 2 é uma das doenças mais prevalentes da atualidade. A descoberta da Osteocalcina, e sua associação com a modulação do metabolismo da glicose, permitindo ao corpo humano utilizá-la da forma mais eficiente, abre novas vertentes para as pesquisas e um futuro promissor para o tratamento dessa patologia. Novas pesquisas permitirão um maior esclarecimento das funções desta substância, ainda tão nova, dentro do corpo humano.

REFERÊNCIAS

AKIN O, GOL K, AKTURK M, ERKAYA S. Evaluation of bone turnover in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus using biochemical markers and bone mineral density measurements. **Gynecol Endocrinol** v.17, p. 19-29, 2003.

CLEMENS TL, KARSENTY G. The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis. **J Bone Miner Res.** v. 26, n. 4, p. 677-80, 2011.

COUSIN W, COURSEAU A, LADOUX A, DANI C, PERALDI P. Cloning of hOSTPTP: the only example of a proteintyrosinephosphatase the function of which has been lost between rodent and human. **Biochem Biophys Res Commun.** v. 321, p. 259-265, 2004.

CUTRIM, D.M.S.L. *et al.*. Lack of relationship between glycemic control and bone mineral density in type 2 diabetes mellitus. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research.** v. 40, p. 221-227, 2007.

DUCY P, DESBOIS C, BOYCE B, *et al.*. Increased bone formation in osteocalcindeficient mice. **Nature.** v. 382, p. 448-452, 1996.

EDGAR-ALFONSO RL, *et al.*. Vitamin-D receptor gene polymorphisms (TaqI and ApaI) and circulating osteocalcin in patients with type 2 diabetes and healthy subjects. **Artigo Vit D. Endokrynologia Polska**, v. 66, n. 4, 2015.

FERNANDEZ-REAL JM, IZQUIERDO M, ORTEGA F, GOROSTIAGA E, GOMEZ-AMBROSI J, *et al.*. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 94, p. 237-245, 2009.

FERRON, M., MCKEE, M. D., LEVINE, R. L., DUCY, P., & KARSENTY, G. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice. **Bone.** v. 50, n. 2, p. 568-575, 2012.

FERRON M, WEI J, YOSHIZAWA T, *et al.*. **Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism.** *Cell.* 2010; 142:296-308.

FERRON M, WEI J, YOSHIZAWA T, *et al.*. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. **Cell.** v. 142, p. 296-308, 2010.

FULZELE K, RIDDLE RC, DIGIROLAMO DJ, *et al.*. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. **Cell.** v. 142, p. 309-319, 2010.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa.** 4. ed. São Paulo: Atlas, 2002.

- GRUNDY SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. **Am J Cardiol.** v. 83, p. 25-29, 1999.
- HAUSCHKA PV, LIAN JB, COLE DE, GUNDBERG CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. **Physiol Rev**, v. 69, p. 990-1047, 1989.
- IM JA, YU BP, JEON JY, KIM SH. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. **Clin Chim Acta**, v. 396, n. 1-2, p. 66-9, 2008.
- KINDBLOM JM, OHLSSON C, LJUNGGREN O, KARLSSON MK, TIVESTEN A, *et al.*. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. **J Bone Miner Res.** v.24, p. 785-791, 2009.
- LECKACZERNIK B. Bone loss in diabetes: use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis. **Curr Osteoporos Rep**, v. 8, p. 178–184, 2010.
- LEE NK, SOWA H, HINOI E, FERRON M, AHN JD, CONFAYREUX C, *et al.*. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. **Cell.** v. 130, p. 456-69, 2007.
- LEE K, NICHOLS J, SMITH A. Identification of a developmentally regulated protein tyrosine phosphatase in embryonic stem cells that is a marker of pluripotential epiblast and early mesoderm. **Mech Dev.** v. 59, p. 153-64, 1996.
- LEVINGER I, ZEBAZE R, JERUMS G, HARE DL, SELIG S, SEEMAN E. The effect of acute exercise on undercarboxylated osteocalcin in obese men. **Osteoporos Int.** v. 22, p. 1621-6, 2011.
- MAURO LJ, OLMSTED EA, SKROBACZ BM, MOUREY RJ, DAVIS AR, DIXON JE. Identification of a hormonally regulated protein tyrosine phosphatase associated with bone and testicular differentiation. **J Biol Chem**, v. 269, p. 30659-667, 1994.
- PI M, CHEN L, HUANG MZ, *et al.*. GPRC6A null mice exhibit osteopenia, feminization and metabolic syndrome. **PLoS One.** v. 3, 2008.
- PITASS AG, HARRIS SS, ELIADES M, STARK P, DAWSON-HUGHES B. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, p. 827-832, 2009.
- RACHED MT, KODE A, SILVA BC, *et al.*. FoxO1 expression in osteoblasts regulates glucose homeostasis through regulation of osteocalcin in mice. **J Clin Invest.** v. 120, p. 357–368, 2010.
- SCHAFER AL, SELLMEYER DE, SCHWARTZ AV, ROSEN CJ, VITTINGHOFF E, PALERMO L, *et al.*. Change in undercarboxylated osteocalcin is associated with changes in body weight, fat mass, and adiponectin: parathyroid hormone (1-84) or alendronate therapy in postmenopausal women with osteoporosis (the PaTH study). **J Clin Endocrinol Metab.** v. 96, n. 12, p. 1982-9, 2011.
- ZANATTA, LEILA C. B. *et al.* Osteocalcin, energy and glucose metabolism. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 58, p. 444-451, 2014.
- ZEE T, SETTEMBRE C, LEVINE RL, KARSENTY G. Tcell protein tyrosine phosphatase regulates bone resorption and wholebody insulin sensitivity through its expression in osteoblasts. **Mol Cell Biol.** v. 32, p. 1080–1088, 2012.