

血清骨钙素对脂代谢的影响及其分子机制的研究进展

赵思齐¹, 白鲁岳¹, 高升², 孟纯阳^{3*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²青岛大学医学院, 山东 青岛

³济宁医学院附属医院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年10月1日; 录用日期: 2022年10月26日; 发布日期: 2022年11月2日

摘要

血清骨钙素(osteocalcin, OC)作为骨代谢的特异性标志物之一, 是一种维生素K依赖性蛋白, 主要由成骨细胞合成和分泌, 可反映骨活性和骨转化情况。目前越来越多的研究表明骨钙素除参与骨代谢, 还可作为内分泌激素以非羧化形式调节脂代谢。骨钙素可通过改善动脉粥样硬化和调节血脂等多种方式参与脂代谢; 可通过介导G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor 6A, GPCR6A)调控胰岛素分泌, 也可通过调控脂联素的表达及维生素K水平参与脂代谢。本文就血清骨钙素对脂代谢的影响及其相关分子机制做以综述。

关键词

骨钙素, 脂代谢, 脂联素, GPCR6A, 维生素K

Research Progress on the Effect of Osteocalcin on Lipid Metabolism and Its Molecular Mechanism

Siqi Zhao¹, Luyue Bai¹, Sheng Gao², Chunyang Meng^{3*}

¹School of Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

³Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Oct. 1st, 2022; accepted: Oct. 26th, 2022; published: Nov. 2nd, 2022

*通讯作者 Email: mengchunyang1600@mail.jnmc.edu.cn

文章引用: 赵思齐, 白鲁岳, 高升, 孟纯阳. 血清骨钙素对脂代谢的影响及其分子机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 9750-9755. DOI: 10.12677/acm.2022.12111406

Abstract

As one of the specific markers of bone metabolism, Serum Osteocalcin (OC) is a vitamin K-dependent protein, which is mainly synthesized and secreted by osteoblasts, and can reflect bone activity and bone transformation. At present, more and more studies show that osteocalcin not only participates in bone metabolism, but also acts as an endocrine hormone to regulate lipid metabolism in the form of non carboxylation. Osteocalcin can participate in lipid metabolism by improving atherosclerosis and regulating blood lipids; It can regulate insulin secretion by mediating G protein coupled receptor 6A (GPCR6A), and participate in lipid metabolism by regulating adiponectin expression and vitamin K level. This article reviews the effect of serum osteocalcin on lipid metabolism and its related molecular mechanisms.

Keywords

Osteocalcin, Lipid Metabolism, Adiponectin, GPCR6A, Vitamin

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

骨作为支撑身体、保护内脏和完成运动功能的重要器官单元,其又可参与人体内分泌的调节与代谢。在骨代谢过程中,作为重要生化指标的骨钙素(osteocalcin, OC)是一种维生素 K 依赖性钙结合蛋白,主要由成骨细胞合成。有研究发现,骨钙素是一种由骨骼分泌并具有调节新陈代谢功能的特异性因子,能够通过内分泌途径调节脂肪组织对胰腺 β 细胞的增殖、胰岛素的分泌和脂联素的产生,从而调节脂肪代谢[1]。除骨骼外的胰腺、肝脏、骨骼肌、白色脂肪组织、小肠和大脑等多个器官的内分泌调节均有骨钙素的参与[2]。目前已有较多动物试验及临床研究证明骨钙素参与调节脂代谢。本文就血清骨钙素对脂代谢的影响及相关分子调控机制进行系统综述。

2. 骨钙素的概述

骨钙素由 46~50 个氨基酸残基组成,又称作 γ -羧基谷氨酸蛋白(Bone- γ -Carboxyglutamic Acid-Containing protein, BGP),是成骨细胞分泌的一种非胶原性蛋白。该类蛋白在维生素 K 羧基化酶的参与下进行谷氨酸基的 γ -羧基化为成熟 BGP 后才具有生物学效应。除此之外,该类蛋白还可根据羧基化程度的差异分为未羧化骨钙素(under carboxylated osteocalcin, ucOC)和羧化骨钙素(fully carboxylated osteocalcin, cOC)。cOC 无生物活性,主要和羟基磷灰石结合,其氨基酸残基在钙离子存在时发生特异性构象变化,促进骨钙素结合于羟基磷灰石及在骨基质中的聚集,从而促进骨骼发育。它是成骨细胞分化、成熟的标志,也是骨形成或骨转换的重要标志[3]。cOC 脱 0~2 个羧基可转变为 ucOC。Mizokami A 团队[4]近期的一项临床研究表明,ucOC 可能具有治疗脂质代谢紊乱的潜力,可通过刺激脂肪细胞中的胰岛素分泌、胰腺 β 细胞增殖和脂联素表达来调节能量代谢。该团队另一项动物实验表明,长期间断或每日口服 ucOC 可以降低雌性小鼠的空腹血糖水平,改善葡萄糖耐量,并增加空腹血清胰岛素浓度和胰腺细胞区[5]。此外,相关研究[6]发现 ucOC 介导的 G 蛋白偶联受体(G protein coupled receptor 6 A, GPCR6A)对胰岛素分泌起关

键作用。以上研究成果表明,近年来血清骨钙素对脂代谢的影响逐渐引起人们的关注。

3. 骨钙素与脂代谢

3.1. 骨钙素对脂代谢的影响

相关文献表明,骨钙素有改善动脉粥样硬化[7]、调节脂代谢的作用。一项关于探究血清骨钙素水平与正确 QT 间期(QTc)间期延长(心脏疾病和死亡率的危险因素)之间相关性的临床队列研究指出,血清骨钙素水平与 QTc 间期之间呈负相关关系,这表明改善脂肪代谢可能是骨钙素预防心血管疾病的机制[8]。低循环 OC 和 ucOC 与血管钙化和心血管疾病之间也具有相关性。然而,并非所有的研究都报道了这种关系,相关研究的结果并不统一。由于研究的主观性,且目前无法直接评估 OC 和 ucOC 在人体心血管健康方面的关系,这可能导致结果之间的差异性。此外,性别、绝经期状况、血清成体内维生素 K 水平、体力活动水平、体重指数(BMI)、胰岛素敏感性(正常/胰岛素抵抗/T2DM)和组织特异性效应等其他混杂因素使得对人体 OC 和 ucOC 的研究变得更加复杂[9]。同样,有相关文献表明[10],在人体中,OC 与血管功能之间的关联是不一致的。一些研究报告表明总 OC(tOC)与不良功能或有益功能相关,而其他研究报告称 tOC 和 ucOC 对血管功能没有影响。综上,以上相关研究结果表明,血清骨钙素与动脉粥样硬化、心血管疾病之间的关系有待进一步研究探索。

值得关注的是,在针对肥胖、高脂血症及糖尿病患者的一系列研究中,澳大利亚的一项评估骨钙素与 BMI 和体脂百分比(%BF)相关性的 Meta 分析表明,较高的 OC 和 ucOC 与较低的 BMI 和 %BF 相关。TOC(两个总 OC)/ucOC 和 BMI 之间的负相关关系似乎受到种族和肥胖状态的影响[11]。Kord-Varkaneh H 等人[12]为调查血清骨钙素与 BMI 之间的关系进行的一项横断面研究显示,血清骨钙素与 BMI 之间存在总体显著的负相关($r = -0.161$; 95%CI: $-0.197, -0.124$, $p = 0.000$),但仍需要根据研究人群的类型以进行细致划分,具体分类为:健康($\chi^2 = 70.26$, $df = 15$, $p = 0.000$),绝经后妇女($\chi^2 = 6.90$, $df = 6$, $p = 0.330$),代谢综合征($\chi^2 = 0.09$, $df = 2$, $p = 0.957$)和绝经后妇女的代谢综合征($\chi^2 = 0.85$, $df = 1$, $p = 0.356$)。此外,在基于研究人群类型的亚组荟萃分析中,只有健康人群($\chi^2 = 70.26$, $df = 15$, $p = 0.000$)和代谢综合征研究中的相关性最高($r = -0.265$; 95%CI: $-0.294, -0.237$, $p = 0.000$)。吴超华等[13]在研究骨钙素对老年蛋鸡脂肪肝出血综合征的影响时发现,OC 可通过抑制过量能量饮食而诱导代谢紊乱,氧化应激和相关病理损伤。除此之外,复旦大学一项关联随机化研究评估了三种骨骼相关生物标志物-25 羟基维生素 D(25OHD)、甲状旁腺激素(PTH)和骨钙素与几种代谢表型的关系[14],结果表明循环 OC 与较高的舒张压(DBP)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)以及甘油三酯(TG)、血糖水平、胰岛素抵抗、肝脏脂肪含量、骨密度、BMI 和有利的身体脂肪分布模式显著相关。以上这些研究结果证实血清骨钙素密切参与了人体脂代谢的调节;并明确表示骨钙素水平与血脂水平呈负相关。然而,一项欧洲的随机对照试验[15]发现,某一固定年龄段内绝经后妇女接受 180 mcg/天的维生素 K2(甲基萘醌-7, MK-7)或安慰剂治疗 3 年后,血脂及葡萄糖代谢标志物的变化与 ucOC 的变化无关,这一事实并不支持 ucOC 刺激人类脂肪代谢的假设。因此,若想进一步明确骨钙素对脂代谢调节的相关性,仍需结合相应的动物实验进行深入的临床研究。

3.2. 骨钙素影响脂代谢的分子机制

3.2.1. GPRC6A 是骨钙素参与脂代谢调节的重要受体

美国一项关于骨钙素通过其与 GPRC6A 的相互作用所发挥的多器官效应及其临床意义的综述[16]表明,OC 序列或其羧化状态的修饰可为开发靶向其细胞受体 GPRC6A 的高亲和力肽提供蓝图,具有治疗脂代谢紊乱的治疗潜力。另有 Otani T 等研究[17]表示,低剂量(≤ 10 ng/ml)的 ucOC 通过 cAMP-PKA-ERK-CREB 信号通路诱导 3T3-L1 脂肪细胞中脂联素和过氧化物酶体增殖激活受体(PPAR)的表达。而高剂量(≥ 20

ng/ml)的 ucOC 可抑制脂联素和 PPAR 的表达。它通过触发 3T3-L1 脂肪细胞形态学改变,提示诱导细胞死亡,激活了假定的 ucOC 受体 GPRC6A,从而诱导 cAMP 的产生和蛋白激酶 A (PKA)的激活。核 PKA 介导了 SIK2 在 serine-358 位点的抑制磷酸化,从而减轻 CREB 共激活剂 p300 在 serine-89 位点的抑制磷酸化,使得转录因子 FoxO1 表达增加,进而导致质膜上 Fas 配体(FasL)上调,继而触发了苏氨酸-357/丝氨酸-358 的磷酸化和混合谱系激酶域样蛋白(MLKL)的同三聚化,产生反应氧和脂质过氧化物,导致线粒体破碎,从而引发脂肪细胞坏死。

3.2.2. 骨钙素通过调控脂联素调节脂代谢

已有许多研究表明,骨钙素能通过调控脂肪因子而参与脂代谢。国内一项关于检查 2 型糖尿病大鼠 OC 治疗后代谢参数和身体成分以及动脉僵硬度变化的动物实验[18]指出,OC 可通过增加小肠胰高血糖素样肽-1(GLP-1)以及脂肪组织脂联素分泌的方式,直接或间接地刺激胰腺中胰岛素分泌。此外,OC 还能够抑制过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR γ)和脂肪酸合成酶(FAS)等成脂因子的表达,减少脂滴积聚。此外,Kanazawa I [19]等人研究同样表示,ucOC 能够刺激脂肪细胞中脂联素的表达。美国一项探究肥胖青少年减肥过程中脂联素和瘦素对骨钙素影响的研究发现 OC 与脂联素水平呈正相关[20]。OC 还可在刺激炎症因子表达上调时,刺激骨吸收和 OC 周围基质的脱羧,诱导脂肪组织脂解[21] [22] [23] [24]。本过程在美国一项探究成骨细胞在能量平衡中的作用的临床试验[25]中得以体现。

3.2.3. 骨钙素作为维生素 K 依赖性蛋白在脂代谢中起关键作用

维生素 K 是一种脂溶性维生素,肥胖会增加脂溶性营养物质的储存。据研究报道,脂肪组织中维生素 K 的浓度较高,老年人肥胖的增加与维生素 K 的减少有关[26]。成骨细胞最初合成为 10 KD 前体的骨钙素,翻译后经过两种酶的催化,即胚胎干细胞磷酸酶(ESP)和维生素 K 依赖的 γ -谷氨酰羧化酶(GGCX)羧化形成成熟骨钙素[3]。在成骨细胞内质网的腔中,负责羧化的是维生素 K 循环, γ -谷氨酰羧化酶和维生素 K 环氧化物还原酶即为该循环中的两种酶[27]。Ding 等报道,维生素 K 环氧化物还原酶突变导致出生时白色脂肪组织发育不全。他们的研究还表明,维生素 K2 抑制成熟脂肪基因 Pparg2 的表达,该基因是促进脂肪生成的关键调节因子。此外,该研究还证明,维生素 K2 可能通过 PKA [28]调节脂肪生成。综上所述,骨钙素在合成过程中或可通过提升羧化所需的维生素 K 浓度,进而抑制成熟脂肪基因 Pparg2 的表达,最终达到抑制脂肪生成的目的。

4. 小结与展望

综上所述,由成骨细胞分泌的骨钙素作为参与脂代谢过程的一个重要调节因子,主要以未羧化形式调节脂肪细胞中的脂联素表达、胰岛素分泌及维生素 K 水平参与脂代谢的调控。在分子表达水平上,ucOC 通过激活受体蛋白 GPRC6A,诱导 cAMP 的产生和蛋白激酶 A (PKA)的激活,继而减轻 p300 的抑制磷酸化,导致质膜上 Fas 配体(FasL)上调,使得线粒体破碎及脂肪细胞坏死。此外,OC 能刺激脂肪细胞分泌脂联素,并通过上调炎症因子的表达诱导脂肪组织脂解;或可通过提升羧化所需的维生素 K 含量,进而抑制成熟脂肪基因 Pparg2 的表达,最终抑制脂肪生成。目前,关于骨钙素调节脂代谢的分子机制研究报道相对较少,亟需值得更多研究进一步深入探寻。

此外,大量的临床研究证实血清骨钙素在调节人体脂代谢中至关重要。然而,这些研究都存在同样的局限性,一方面不能从横断面分析推断两者之间的相关性,另一方面缺少纵向分析证明骨钙素与血脂水平及肥胖之间的关联。并且在证明血清骨钙素与血脂水平相关性方面,一些回顾性临床研究由于信息偏倚等因素所致,其可信度较低。相信在未来的研究中,骨钙素通过激活受体蛋白 GPRC6A 调控脂代谢紊乱的分子机制将会成为相关领域的研究热点,同时也将会为血清骨钙素调节脂代谢的临床应用治疗提

供新的理论支持。

利益冲突

所有作者均申明不存在利益冲突。

基金项目

国家自然科学基金(81974345)。

参考文献

- [1] Neve, A., Corrado, A. and Cantatore, F.P. (2013) Osteocalcin: Skeletal and Extra-Skeletal Effects. *Journal of Cellular Physiology*, **228**, 1149-1153. <https://doi.org/10.1002/jcp.24278>
- [2] Akiko, M., Tomoyo, K.-Y. and Masato, H. (2017) Osteocalcin and Its Endocrine Functions. *Biochemical Pharmacology*, **132**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.02.001>
- [3] 苏静, 顾朋颖. 骨钙素与腹型肥胖关系的研究进展[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(6): 765-768.
- [4] Otani, T., Mizokami, A., Kawakubo-Yasukochi, T., Takeuchi, H., Inai, T. and Hirata, M. (2020) The Roles of Osteocalcin in Lipid Metabolism in Adipose Tissue and Liver. *Advances in Biological Regulation*, **78**, Article ID: 100752. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2020.100752>
- [5] Yasutake, Y., Mizokami, A., Kawakubo-Yasukochi, T., Chishaki, S., Takahashi, I., Takeuchi, H. and Hirata, M. (2016) Long-Term Oral Administration of Osteocalcin Induces Insulin Resistance in Male Mice Fed a High-Fat, High-Sucrose Diet. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **310**, E662-E675. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00334.2015>
- [6] Rueda, P., Harley, E., Lu, Y., et al. (2016) Murine GPRC6A Mediates Cellular Responses to L-amino Acids, But Not Osteocalcin Variants. *PLOS ONE*, **11**, e0146846. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146846>
- [7] 孙婷婷, 王凯. 骨代谢相关因子参与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 上海医学, 2022, 45(2): 125-129. <https://doi.org/10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2022.02.013>
- [8] Xu, Y., Wang, Y., Ma, X., Xiao, Y., Wang, Y. and Bao, Y. (2020) The Mediating Role of the Visceral Fat Area in the Correlation between the Serum Osteocalcin Levels and a Prolonged QTc Interval. *Cytokine*, **136**, Article ID: 155261. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155261>
- [9] Levinger, I., Brennan-Speranza, T.C., Zulli, A., Parker, L., Lin, X., Lewis, J.R. and Yeap, B.B. (2017) Multifaceted Interaction of Bone, Muscle, Life Style Interventions and Metabolic and Cardiovascular Disease: Role of Osteocalcin. *Osteoporosis International*, **28**, 2265-2273. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-3994-3>
- [10] Tacey, A., Hayes, A., Zulli, A. and Levinger, I. (2021) Osteocalcin and Vascular Function: Is There a Cross-Talk? *Molecular Metabolism*, **49**, Article ID: 101205. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101205>
- [11] Liu, X., Liu, Y., Mathers, J., Cameron, M., Levinger, I., Yeap, B.B., Lewis, J.R., Brock, K.E. and Brennan-Speranza, T.C. (2020) Osteocalcin and Measures of Adiposity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Archives of Osteoporosis*, **15**, Article No. 145. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00812-6>
- [12] Kord-Varkaneh, H., Djafarian, K., Khorshidi, M. and Shab-Bidar, S. (2017) Association between Serum Osteocalcin and Body Mass Index: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine*, **58**, 24-32. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1384-4>
- [13] Wu, X.L., Zou, X.Y., Zhang, M., Hu, H.Q., Wei, X.L., Jin, M.L., Cheng, H.W. and Jiang, S. (2021) Osteocalcin Prevents Insulin Resistance, Hepatic Inflammation, and Activates Autophagy Associated with High-Fat Diet-Induced Fatty Liver Hemorrhagic Syndrome in Aged Laying Hens. *Poultry Science*, **100**, 73-83. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.10.022>
- [14] Zeng, H., Ge, J., Xu, W., Ma, H., Chen, L., Xia, M., Pan, B., Lin, H., Wang, S. and Gao, X. (2021) Type 2 Diabetes Is Causally Associated with Reduced Serum Osteocalcin: A Genomewide Association and Mendelian Randomization Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, **36**, 1694-1707. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4330>
- [15] Knapen, M.H.J., Jardon, K.M. and Vermeer, C. (2018) Vitamin K-Induced Effects on Body Fat and Weight: Results from a 3-Year Vitamin K2 Intervention Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, **72**, 136-141. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.146>
- [16] Kapoor, K., Pi, M., Nishimoto, S.K., Quarles, L.D., Baudry, J. and Smith, J.C. (2021) The Carboxylation Status of Osteocalcin Has Important Consequences for Its Structure and Dynamics. *Biochimica et Biophysica Acta—General Sub-*

- jects*, **1865**, Article ID: 129809. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2020.129809>
- [17] Otani, T., Matsuda, M., Mizokami, A., Kitagawa, N., Takeuchi, H., Jimi, E., Inai, T. and Hirata, M. (2018) Osteocalcin Triggers Fas/FasL-Mediated Necroptosis in Adipocytes via Activation of p300. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 1194. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1257-7>
- [18] Huang, L., Yang, L., Luo, L., Wu, P. and Yan, S. (2017) Osteocalcin Improves Metabolic Profiles, Body Composition and Arterial Stiffening in an Induced Diabetic Rat Model. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **125**, 234-240. <https://doi.org/10.1055/s-0042-122138>
- [19] Kanazawa, I. (2015) Osteocalcin as a Hormone Regulating Glucose Metabolism. *World Journal of Diabetes*, **6**, 1345-1354. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i18.1345>
- [20] Campos, R.M.D.S., Masquio, D.C.L., Corgosinho, F., Carvalho-Ferreira, J.P., Molin Netto, B.D., Clemente, A.P.G., Tock, L., Tufik, S., Mello, M.T. and Dâmaso, A.R. (2018) Relationship between Adiponectin and Leptin on Osteocalcin in Obese Adolescents during Weight Loss Therapy. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **62**, 275-284. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000039>
- [21] Ducy, P., Amling, M., Takeda, S., *et al.* (2000) Leptin Inhibits Bone Formation through a Hypothalamic Relay: A Central Control of Bonemass. *Cell*, **100**, 197-207. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81558-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81558-5)
- [22] Lee, N.K., Sowa, H., Hinoi, E., *et al.* (2007) Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. *Cell*, **130**, 456-469. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.047>
- [23] Ferron, M., McKee, M.D., Levine, R.L., Ducy, P. and Karsenty, G. (2012) Intermittent Injections of Osteocalcin Improve Glucose Metabolism and Prevent Type 2 Diabetes in Mice. *Bone*, **50**, 568-575. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.017>
- [24] Ferron, M., Hinoi, E., Karsenty, G. and Ducy, P. (2008) Osteocalcin Differentially Regulates Beta Cell and Adipocyte Gene Expression and Affects the Development of Metabolic Diseases in Wild-Type Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 5266-5270. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711119105>
- [25] Dirckx, N., Moorer, M.C., Clemens, T.L., *et al.* (2019) The Role of Osteoblasts in Energy Homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*, **15**, 651-665. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0246-y>
- [26] Shea, M.K., Booth, S.L., Gundberg, C.M., Peterson, J.W., Waddell, C., Dawson-Hughes, B. and Saltzman, E. (2010) Adulthood Obesity Is Positively Associated with Adipose Tissue Concentrations of Vitamin K and Inversely Associated with Circulating Indicators of Vitamin K Status in Men and Women. *The Journal of Nutrition*, **140**, 1029-1034. <https://doi.org/10.3945/jn.109.118380>
- [27] Oldenburg, J., Marinova, M., Müller-Reible, C. and Watzka, M. (2008) The Vitamin K Cycle. *Vitamins and Hormones*, **78**, 35-62. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(07\)00003-9](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(07)00003-9)
- [28] Ding, Y., Cui, J., Wang, Q., Shen, S., Xu, T., Tang, H., Han, M. and Wu, X. (2018) The Vitamin K Epoxide Reductase Vkorc111 Promotes Preadipocyte Differentiation in Mice. *Obesity (Silver Spring)*, **26**, 1303-1311. <https://doi.org/10.1002/oby.22206>