

Riziko osteoporotických fraktúr u diabetikov liečených glitazónmi

J. PAYER¹, P. JACKULIAK¹, Z. KILLINGER¹

¹V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNsP Bratislava

SÚHRN

Payer J., Jackuliak P., Killinger Z.: **Riziko osteoporotických fraktúr u diabetikov liečených glitazónmi**

Osteoporóza je častou komplikáciou pacienta s diabetes mellitus oboch typov. U pacientov s 2. typom diabetu medzi dôležité rizikové faktory vzniku osteoporotického zlomeniny patrí aj užívanie glitazónov. Glitazóny ako selektívne agonisty skupiny nukleárných receptorov tzv. *Peroxisome Proliferator-Activated receptors gamma* (PPAR- γ receptorov) vstupujú do inhibície diferenciácie osteoblastov a naopak do stimulácie osteoklastov z hematopoietickej bunky. Klinickým obrazom tohto efektu je vyšší výskyt osteoporotických fraktúr v predilekčných lokalitách (distálne časti dolných končatín a horné končatiny) najmä u rizikovej populácie žien nad 65 rokov. U pacientov s rizikom osteoporózy je pri indikácii dlhodobej liečby glitazónmi nutné zvážiť i tento potenciálny negatívny efekt.

Kľúčové slová: glitazóny, PPAR-gama receptory, osteoporóza, fraktúry

SUMMARY

Payer J., Jackuliak P., Killinger Z.: **Risk of osteoporotic fractures in diabetic patients treated with glitazones**

Osteoporosis is a common complication in patients with both types of diabetes mellitus. In type 2 diabetes patients, the important risk factors for osteoporotic fractures include the use of glitazones. As selective agonists of a group of nuclear receptors, the so-called *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ), glitazones participate in the inhibition of osteoblast differentiation and stimulation of osteoclasts from haematopoietic cells. The effect is clinically manifested by a higher rate of osteoporotic fractures at predilection sites (the distal lower extremities and upper extremities), especially in the population at risk, i.e. women over 65 years of age. This potentially negative effect should be borne in mind when long-term therapy with glitazones is indicated in patients at risk of osteoporosis.

Keywords: glitazones, PPAR-gamma, osteoporosis, fractures

Osteologický bulletin 2010;15(2):57–60

Adresa: Prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., V. interná klinika LF UK a FNsP Bratislava, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava 2, Slovenská republika, e-mail: payer@ruzinov.fnspsba.sk

Došlo do redakcie: 8. 4. 2010

Prijato k tisku: 16. 5. 2010

Úvod

Osteoporóza sa dnes považuje spolu s kardiovaskulárnymi a onkologickými ochoreniami za civilizačnú chorobu. Predstavuje celosvetovo významne narastajúci zdravotný problém, ktorý vzhľadom na vysoký výskyt fraktúr, výrazne prispieva k chorobnosti, úmrtnosti a zvyšuje náklady na zdravotnú starostlivosť. Jej nárast má exponenciálny charakter a súvisí, rovnako ako u iných civilizačných ochorení, s predlžovaním priemerného veku populácie a zmenou životného štýlu [1]. Diabetes mellitus je ďalšie závažné chronické ochorenie, ktoré v súčasnosti postihuje asi 246 miliónov ľudí na celom svete a očakáva sa že do roku 2050 to bude viac ako 380 miliónov ľudí. V súčasnosti je každých 5 sekúnd niekto diagnostikovaný na toto ochorenie [2]. Obe ochorenia teda patria medzi najčastejšie metabolické ochorenia súčasnosti s obrovským epidemiologickým a farmakoekonomickým rozmerom. Existuje množstvo údajov potvrdzujúcich vysoký výskyt osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus 1. aj 2. typu.

Osteoporóza u diabetikov

U diabetikov je možné nájsť rôzne typy metabolického postihnutia kostí, okrem osteoporózy aj osteomaláciu, oste-

opetrózu či osteodystrofiu. Nálezy zmien kostného metabolizmu u diabetikov sú nehomogénne, zhoda panuje len v tom, že tak u diabetikov 1. typu ako aj 2. typu je zvýšené riziko fraktúr. Najväčšie riziko majú ženy s diabetes mellitus 1. typu. Hlavným poškodzujúcim mechanizmom je pokles kostnej formácie a znížený kostný obrat. Znížená koncentrácia inzulínu je tiež považovaná za nezávislý prediktor rizika fraktúr [3]. Inzulín spolu s amylnom majú anabolický efekt na kosť a ich pokles poškodzuje kostnú novotvorbu predovšetkým poklesom IGF-1 [4]. Avšak diabetes mellitus 2. typu, kde je kostná hmota naopak zvýšená, je paradoxne tiež asociovaný so zvýšením rizika fraktúr [3].

V patofyziológii metabolickej kostnej choroby diabetikov je v súčasnej dobe v centre záujmu spôsob, akým je regulovaná diferenciácia mezenchymálnych kmeňových buniek na osteoblasty, resp. adipocyty. Kľúčovú úlohu tu zohrávajú PPAR- γ receptory, ich aktivácia či útlm aktivity a tým zmena smeru diferenciácie kmeňovej bunky na osteoblasty alebo adipocyty [4].

Príčiny vzniku osteoporózy u diabetikov sú mnohopočetné. Jednak sú to rizikové faktory rovnaké ako v populácii nediabetikov a jednak sú pacienti s diabetom predisponovaní k vzniku fraktúr mechanizmami, ktoré vyplývajú z mi-

krovaskulárných a makrovaskulárných diabetických komplikácií (viď. *tabuľka 1*) [5]. Diabetická neuropatia a retinopatia ako aj cerebrovaskulárne príhody vedú k zvýšenému riziku pádov, diabetická polyneuropatia môže spôsobovať lokálnu osteopéniu a v neposlednom rade chronické ochorenia obličiek na podklade diabetickej nefropatie sú tiež asociované s osteodystrofiou a narušením kostnej hmoty (renálne osteopatie). K novozisteným faktorom patria zmeny v kostnej geometrii a najmä narušená kvalita kolagénu spôsobená silnou enzymatickou a slabou neenzymatickou väzbou.

Ako vieme, z etiopatogenetického hľadiska rozlišujeme dva základné typy osteoporózy. Primárnu osteoporózu, ktorá zahŕňa dva typy (postmenopauzálnu a senilnú osteoporózu) a sekundárnu osteoporózu, ktorá vzniká ako následok iného ochorenia, resp. liečby (viď. *tabuľka 2*). Význam odlišenia sekundárnej osteoporózy spočíva najmä v často diametrálne odlišnom terapeutickom postupe [7]. Medzi časté príčiny sekundárnej osteoporózy patria ochorenia gastrointestinálneho traktu, pankreasu, pečene a obličiek, endokrinné a reumatické ochorenia a liekmi indukovaná osteoporóza [8]. Rozsah liekov, ktoré sú asociované so zvýšeným rizikom vzniku osteoporotickej fraktúry sa postupne rozširuje. Rozličné epidemiologické štúdie, rozsiahle randomizované štúdie, menšie observačné štúdie a metaanalýzy preukázali tiež zvýšenú fragilitu kostí a vyššiu incidenciu fraktúr u diabetikov 2. typu dlhodobo užívajúcich tiazolidíndióny – glitazóny.

Tabuľka 1
Rizikové faktory vzniku osteoporotických fraktúr
u diabetikov [6]

Rizikové faktory pre osteoporózu

Súvisiace priamo s diabetom

- zlá glykemická kompenzácia
- diabetická nefropatia

Súvisiace s diabetickými komplikáciami

- neuropatia
- diabetické hnačky

Súvisiace s ochoreniami asociovanými s diabetom

- Morbus Graves-Basedow, celiakálna sprue, amenorea, oneskorená puberta, poruchy výživy

Rizikové faktory pádov

- epizódy hypoglykémie
- noktúria
- znížený vízus pri diabetickej retinopatii alebo katarakte
- poruchy rovnováhy pre diabetickú neuropatiu a diabetickú nohu
- znížené reflexy

Glitazóny

Glitazóny (tiazolidíndióny) sú skupinou antidiabetík (hypoglykemizujúcich liekov), ktoré ovplyvňujú inzulínovú senzitivitu. Prvá látka z tejto skupiny ciglitazón bol vyvinutý v Japonsku začiatkom 90. rokov 20. storočia. Zlepšoval glykemickú kompenzáciu v zvieracích modeloch inzulínovej rezistencie, ale tento mechanizmus bol vtedy ešte málo známy a pre koexistujúcu toxicitu nebol ďalej schválený pre výskum v humánnej medicíne. Až pochopením mechanizmov zúčastňujúcich sa na hypoglykemizujúcom účinku glitazónov boli do klinickej praxe zaradené ďalšie glitazóny – troglitazón, pioglitazón a rosiglitazón [10]. Troglitazón bol ale pre svoju hepatotoxicitu s rozvojom pečenej zlyhania vyradený z klinického použitia. V súčasnosti sú na trhu dostupné dve látky z tejto skupiny rosiglitazón (farmaceutický prípravok Avandia 1, 2 a 4 mg) a pioglitazón (farmaceutický prípravok Actos 15, 30 alebo 45 mg).

Glitazóny progresívne redukovujú hodnoty glykémie. Glykovaný hemoglobín (HbA1C) sa zníži o 0,5–1,5 % už za 1–3 mesiace liečby [11]. Maximálny účinok sa prejaví avšak až po 3 mesiacoch liečby a preto úprava dávky musí byť veľmi opatrná. Vzhľadom na výborný hypoglykemizujúci efekt sú glitazóny ako lieky ovplyvňujúce inzulínovú rezistenciu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu pomerne často predpisovanou skupinou liekov, v USA tvorili až 21 % predpísaných antidiabetík a v Európe asi 5 % [12].

Glitazóny majú viaceré pozitívne účinky zasahujúce do komplexných mechanizmov metabolického syndrómu (viď. *tabuľka 3*). Vieme, že znižujú glykémiu, glykovaný hemoglobín, ovplyvňujú lipidy, zlepšujú inzulínovú rezistenciu, znižujú mikroalbuminúriu, znižujú hladiny C-reaktívneho proteínu, PAI-1 (inhibitor plazmínového aktivátora), priaznivo ovplyvňujú hyperkoagulačný stav, znižujú krvný tlak, znižujú objem centrálneho tuku (priaznivo ovplyvňujú centrálnu obezitu) [12,13]. Majú taktiež pozitívny inotropný účinok, zlepšujú periférnu cievnu rezistenciu, znižujú rozsah infarktového lôžiska, potencujú koronárnu vazodilatáciu a znižujú restenózy v koronárnom stente [12].

Molekulárny účinok glitazónov

Glitazóny pôsobia ako selektívne agonisty skupiny nukleárných receptorov tzv. *Peroxisome Proliferator-Activated receptors gamma* (PPAR- γ receptorov). Expresia PPAR- γ receptorov prebieha v mnohých tkanivách, ako je kostrové svalstvo, pečeň, srdce, hrubé črevo, aktivované makrofágy, ale hlavne sú viazané na adipocyty [15]. Pri aktivácii sa PPAR- γ receptory naviažu na 9-*cis* retinoid acid receptor (RXR [retinoid X receptor]) za tvorby heterodiméru, ktorý sa naviaže na DNA a tým ovplyvňuje génovú transkripciu a transláciu rozličných proteínov ovplyvňujúcich diferenciáciu buniek a zasahujúcich do metabolizmu cukrov a tukov [15].

Kosť je tiež dynamické tkanivo, ktoré podlieha vplyvu rozličných faktorov (hormonálnych, imunologických a nutričných) ovplyvňujúcich tvorbu ako aj resorpciu. Glitazóny ako agonisty PPAR- γ receptorov ovplyvňujú účinok inzulínu, diferenciáciu adipocytov, metabolizmus lipidov, zápalovú reakciu, aterosklerózu, obličkové funkcie ako aj karcinogenézu. Bolo dokázané, že PPAR- γ receptory hrajú aj dôležitú úlohu v kostnom a minerálnom metabolizme [16].

Na jednej strane aktivácia PPAR- γ receptorov glitazónmi inhibuje diferenciáciu osteoblastov z mezenchýmovej kmeňovej bunky tým že stimuluje jej diferenciáciu na adipocyty. Na druhej strane je preukázané, že aktivácia PPAR- γ receptorov hlavne rosiglitazónom má úlohu v stimulácii diferenciácie osteoklastov z hematopoetickej bunky. Jedným z cieľových génov PPAR- γ je *c-fos*, kľúčový regulátor makrofágovej/monocytovej línie, teda línie, ktorá ovplyvňuje osteoklasty. U myši strata funkcie PPAR- γ receptorov vedie k osteopetróze, ktorá je charakterizovaná zvýšeným kostným obratom, alterovanou remodeláciou kostí a extramedulárnou hematopoézou v slezine [17]. Glitazóny teda ovplyvňujú kostný obrat aktiváciou PPAR- γ receptorov v mezenchýmovej ako aj hematopoetickej kmeňovej bunke, čím vedú k poklesu novotvorby kostí a naopak k akcentácii kostnej resorpcie. Vysoké dávky glitazónov taktiež vedú k nárastu adipozity kostnej drene, čo tiež prispieva k ovplyvneniu kostného metabolizmu [18].

Klinický pohľad

Prelom v úvodnom nadšení z glitazónov priniesla v roku 2006 veľká randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial), ktorá porovnávala účinok rosiglitazónu, metformínu a glyburidu na kontrolu glykémie u 4 360 pacientov vo veku 30–75 rokov (medián 57 rokov, 42 % žien). Analýza nežiadúcich účinkov preukázala, že 9,3 % žien liečených rosiglitazónom utrpelo fraktúru, v porovnaní s 5,1 % žien v skupine liečenej metformínom a 3,5 % žien v skupine liečenej glyburidom. Relatívne riziko (RR) fraktúry u žien užívajúcich rosiglitazón v porovnaní s inou medikáciou (metformín alebo glyburid) bolo 2,18 (95 % CI, 1,52–3,13) [19,20].

Klinická štúdia porovnávajúca pacientov s diabetes mellitus 2. typu liečených pioglitazónom so skupinou pacientov liečených inou medikáciou preukázala, že v porovnaní s 1,7 % žien v tejto skupine až u 2,6 % žien v skupine liečenej pioglitazónmi došlo k vzniku fraktúry. Incidencia fraktúr v pioglitazónovej skupine bola 1,9/100 pacientov za rok v porovnaní s 1,0 fraktúr/100 pacientov za rok v druhej skupine [21].

Vo viacerých štúdiách sa preukázalo, že riziko vzniku fraktúr je nezávislé od veku [22]. Avšak Habib a spol. vo svojom sledovaní preukázali zvýšené riziko vzniku fraktúr u žien starších ako 65 rokov. Výsledky tejto kohortnej štúdie, ktoré boli publikované vo februári 2010, potvrdili zvýšené riziko vzniku fraktúr v celej kohorte starších ako 65 rokov [adjusted hazard ratio (aHR) 1,35], u žien (aHR 1,57) avšak nie u mužov (aHR 1,05). Pričom ženy staršie ako 65 rokov mali štatisticky signifikantne vyššie riziko fraktúry (aHR 1,72), a toto zvýšené riziko bolo zjavné už po roku liečby glitazónmi, podobne ako ukázala post hoc analýza štúdie ADOPT [20,23]. Pri zohľadnení týchto výsledkov treba však brať v úvahu známy efekt, že ženy staršie než 65 rokov sú vo všeobecnosti zvýšene ohrozené vznikom osteoporózy a osteporotických fraktúr a tak sa tu riziká fraktúry vzájomne potencujú.

Stupeň glitazónmi-indukovaného poklesu BMD nie je zatiaľ známy, rovnako ani či je tento efekt reverzibilný po vysadení glitazónov. Avšak viaceré štúdie zaoberajúce sa dávkovou závislosťou rizika fraktúr preukázali, že dlhodobejšie

užívanie glitazónov je signifikantne častejšie asociované s osteporotickými fraktúrami a hospitalizáciami pre zlomeniny než krátkodobé užívanie glitazónov. Meier a spol. dokázali, že zvýšené OR (odds ratio) vzniku fraktúry je asociované s dlhodobejším užívaním glitazónov. Dĺžku užívania rozdelil do troch skupín na základe počtu preskripcií a výsledky preukázali, že u ≥ 15 preskripcií je OR 2,86 v porovnaní s 1–7 preskripcií kde je OR 0,90 a 8–14 preskripcií s OR 1,85 [24]. Tieto výsledky potvrdili aj závery taiwanskej populačnej štúdie porovnávajúcej riziko hospitalizácie pre osteporotickú fraktúru v závislosti od dĺžky užívania glitazónov. Pri užívaní glitazónov < 30 dní bolo OR 1,32; 30–180 dní OR 1,42, avšak pri dĺžke užívania > 180 dní bolo OR 1,54. Táto dávková závislosť bola v oboch štúdiách signifikantná len u žien, a nie u mužov [24].

Na základe vyššie uvedených výsledkov klinických štúdií boli fraktúry popísané ako nežiadúce účinky iba u žien. Na druhej strane observačné štúdie preukázali aj akcelerovanú stratu kostnej hmoty u mužov – diabetikov užívajúcich glitazóny [25]. Štúdia UK General Practice Research Database (UKGPRD) dokázala zvýšenie rizika fraktúry nielen u žien,

Tabuľka 2

Sekundárna osteoporóza vyvolaná farmakoterapiou [8,9]

- Liečba glukokortikoidmi
- Vysoké dávky L-tyroxínu
- Antiepileptiká (fenytoín, fenobarbital)
- Lítium
- Hliník
- Cytostatiká a imunosupresíva (napr. cyklosporín A, takrolimus)
- Heparín (podávaný dlhodobo)
- Glitazóny
- Lieky spôsobujúce hypogonadizmus (inhibítory aromatázy, metotrexát, antimetabolity, medroxyprogesterón acetát, analógy gonadoliberínu – busorelín, leuprolid, nafarelín)

Tabuľka 3
Účinky glitazónov [14]

- Hypoglykemizujúci účinok zvýšením inzulínovej senzitivity
- Ovplyvnenie metabolizmu lipidov (HDL, LDL, TAG)
- Mierne zníženie krvného tlaku
- Zníženie incidencie mikroalbuminúrie
- Zníženie hladín inhibítora plazmínového aktivátora (PAI-1) a fibrinogénu
- Vazorelaxácia
- Zvýšenie vaskulárnej reaktivity
- Protizápalové účinky

ale aj u mužov, najmä u tých, ktorí užívali glitazóny po dobu 12–18 mesiacov (ekvivalent cca 8 a viac preskripcií), kde OR bolo 2,50 (95 % CI 0,84–7,41), čo však nebolo štatisticky významné [22]. Napriek týmto údajom je potrebné myslieť na možnosť zvýšenia rizika mužskej osteoporózy u diabetikov 2. typu liečených glitazónmi. Túto tézu podporujú aj početné predklinické štúdie, ktoré demonštrovali nežiaduce účinky glitazónov na kosť taktiež u mužskej populácie.

V post hoc analýzach sa zistilo, že užívanie glitazónov bolo asociované hlavne s vznikom fraktúr horných končatín a distálnych častí dolných končatín. Bolo reportovaných taktiež niekoľko zlomenín krčka femuru, avšak asociácia so zlomeninami krčka femuru a vertebrálnymi zlomeninami nebola vo väčšine štúdií štatisticky významná. Vysvetlí sa to dá hlavne tým, že vplyvom glitazónov ide predovšetkým o stratu kortikálnej kostnej hmoty v distálnych častiach dlhých kostí horných a dolných končatín [26].

Zvýšené riziko osteoporotických fraktúr pri dlhodobom užívaní glitazónov začínajú preukazovať aj metaanalýzy. V roku 2009 bola publikovaná metaanalýza 10 randomizovaných klinických štúdií s 13 715 účastníkmi a 2 observačných štúdií s 31 679 účastníkmi. Na základe tejto analýzy užívanie glitazónov (tak rosiglitazónu aj pioglitazónu) významne zvyšuje riziko fraktúr (OR 1,45) [27]. Aj táto metaanalýza dokázala, že riziko je zvýšené u žien (OR 2,23), ale nie u mužov (OR 1,00). Metaanalýza taktiež preukázala významnú redukciu BMD v lumbosakrálnej oblasti a v oblasti bedra.

Pri klinickom pohľade na glitazóny nemožno nespomenúť, že medzi nežiaduce účinky glitazónov patrí retencia tekutín, čo u pacientov so srdcovým zlyhaním môže viesť k progresii a klinicky manifestnému kardiálnemu zlyhaniu. Mierny stupeň periférnych edémov sa vyskytuje u 5–15 % pacientov a u asi 2–3 % sa vyvinie kongestívne srdcové zlyhanie [28]. Retrospektívna kohortná štúdia ukázala, že užívanie glitazónov je spojené so 70% zvýšením relatívneho rizika rozvoja srdcového zlyhania [29]. Preto u ľudí s manifestným chronickým srdcovým zlyhaním NYHA I–IV sú glitazóny kontraindikované. Taktiež u ľudí s rozličnými formami anginy pectoris a ischemickej choroby srdca je preskripcia týchto antidiabetík riziková.

Základom liečby osteoporózy u diabetikov užívajúcich glitazóny je ukončenie liečby. Dôležitým faktorom komplexného prístupu je zaistenie dostatočného prísunu vitamínu D a kalcia. Liečba osteoporózy u diabetikov sa inak v zásade nelíši od štandardnej antiporotickej liečby ako u postmenopauzálnych osteoporóz.

Záver

Glitazóny ako aktivátory PPAR-gama receptorov vedú komplexnými mechanizmami k zvýšeniu rizika osteoporotických fraktúr. Ide predovšetkým o stratu kortikálnej kostnej hmoty, a teda fraktúry distálnych častí horných a dolných končatín. Ako je známe diabetici 2. typu sú vo zvýšenom riziku zlomenín a dlhodobé podávanie glitazónov ešte zvyšuje toto riziko. Z pohľadu diabetológie sú glitazóny účinné látky (inzulínové senzitizery) používané v liečbe diabetikov 2. typu, aj keď v súčasnej dobe hlavne pre kardi-

ovaskulárny rizikový profil sa ich preskripcia obmedzuje. Pri indikáciách liečby glitazónmi je nutné ale myslieť aj na pacientov so zvýšeným rizikom osteoporotických fraktúr a aj u týchto pacientov zvážiť skôr inú skupinu antidiabetík, tak ako to doporučuje aj *United Kingdom National Institute of Clinical Excellence* – „Do not commence or continue a thiazolidinedione in people who have evidence of heart failure, or who are at high risk of fracture.“ [30].

Literatúra

1. Blahoš J. Osteoporóza. Praha, Galén, 1995; p 172.
2. Mokáň M. Epidemiológia diabetes mellitus. In: Mokáň M., Martinka E., Galajda P. et al. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin, Vyd. P+M, 2008; p 1003.
3. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 2001;24:1198–1203.
4. Palička V. Léky ovlivňující kostní metabolismus diabetiků. *Vnitř Lék* 2009;55:368–370.
5. Schwartz AV, Sellmeyer DE. Women, type 2 diabetes, and fracture risk. *Curr Diab Rep* 2004;4:364–369, Marcus R, Feldman D, Nelson D, Rosen C. Osteoporosis 3rd Edition. Elsevier 2008.
6. Brown SA, Sharpless JL. Osteoporosis: An Under-appreciated Complication of Diabetes. *Clinical Diabetes* 2004;22:10–19.
7. Rovenský J, Payer J, Calgus RB. Dictionary of Rheumatology. Wien, Springer-Verlag 2009; p 230.
8. Payer J, Rovenský J, Killinger Z. Lexikón osteoporózy. Bratislava, SAP – Slovak Academic Press, s.r.o., 2007; p 75.
9. Ochodnický M. Vybrané metabolické ochorenia. In: Mokáň M., Martinka E., Galajda P. et al. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin, Vyd. P+M, 2008; p 1003.
10. Greenfield JR, Chischolm DJ. Thiazolidinediones – mechanism of action. *Austr Prescr* 2004;27:67–70.
11. MacIsaac RJ, Jerums G. Clinical indications for thiazolidinediones. *Austr Prescr* 2004; 27:70–74.
12. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106–1018.
13. Uličiansky V. Algoritmus liečby diabetes mellitus 2. typu. Prešov, Diabetol s.r.o., 2009; p 285.
14. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonglycemic effects of Thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61–71.
15. Schoonjans K, Auwerx J. Thiazolidinediones: an update. *Lancet* 2000;355: 1008–1010.
16. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporosis Int* 2008; 19:129–137.
17. Wan Y, Chong LW, Evans RM. PPAR-gamma regulates osteoclastogenesis in mice. *Nat Med* 2007;13:1496–1503.
18. Rosen CJ, Boussein ML. Mechanism of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Natur Clinical Practice Rheumatology* 2006;2:35–43.
19. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *New Engl J Med* 2006;355:2427–2443.
20. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31:845–851.
21. Holmberg AH, Nilsson J-Å, Åkesson K. The association between hyperglycemia and fracture risk in middle age. A prospective population-based study of 22,444 men and 10,902 women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:815–822.
22. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008;168:820–825.
23. Habib ZA, Havstad SL, Wells K et al. Thiazolidinedione Use and the Longitudinal Risk of Fractures in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:592–600.
24. Hsiao F-Y, Mullins CD. The association between thiazolidinediones and hospitalisation for fracture in type 2 diabetic patients: a Taiwanese population-based nested case-control study. *Diabetologia* 2010;53:489–496.
25. Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinediones treatment decrease bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 2007; 30: 1574–1576.
26. Sanders KM, Seeman E, Ugoni AM et al. Age- and gender-specific rate of fractures in Australia: a population-based study. *Osteoporosis Int* 1999;10:240–247.
27. Loke Y, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32–39.
28. MacIsaac RJ, Jerums G. Clinical indications for thiazolidinediones. *Austr Prescr* 2004; 27:70–74.
29. Delea TZ, Edelsberg JS, Hagiwara M, Oster G, Phillips LS. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2983–2989.
30. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London 2008: Royal College of Physicians.