

Diabetes mellitus 2. typu a kost

I. RAŠKA, jr.

3. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze

SOUHRN

Raška I.: Diabetes mellitus 2. typu a kost

Diabetes mellitus (DM) a osteoporotické zlomeniny patří k významným příčinám mortality a morbidit starších pacientů. Nedávno publikované studie potvrdily zvýšené riziko zlomenin proximálního femuru i obratlových těl u diabetiků 1. i 2. typu oproti zdravé populaci. Etiopatogenetické souvislosti mezi těmito chronickými onemocněními nejsou dostatečně objasněny. K zvýšené fragilitě kosti u pacientů s DM přispívá více faktorů, jako např. produkty pokročilé glykace (AGEs, advanced glycation endproducts), poruchy renálních funkcí, změny koncentrace inzulinu, ale také léčba některými antidiabetiky. Článek podává přehled rizikových faktorů rozvoje poruchy kostního metabolismu u pacientů s DM 2. typu.

Klíčová slova: diabetes mellitus, osteoporóza, AGEs, kvalita kosti

SUMMARY

Raška I.: Type 2 diabetes mellitus and bone

Diabetes mellitus and osteoporotic fractures are important causes of morbidity and mortality in elderly patients. Recently published studies have confirmed an increased risk of hip fractures and vertebral fractures in type 1 and also type 2 diabetes when compared to the healthy population. The etiopathogenic link between these chronic diseases is poorly understood. Increased bone fragility in patients with diabetes mellitus is caused by many factors such as advanced glycation end products, abnormal renal function, changes in insulin levels or the influence of some antidiabetic drugs. This article gives an overview of risk factors for developing bone metabolism disorders in patients with type 2 diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, osteoporosis, advanced glycation end products, bone quality

Osteologický bulletin 2013;18(4):133–136

Adresa: MUDr. Ivan Raška, jr., 3. interní klinika, VFN a 1. LF UK v Praze, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2, e-mail: ivan.raska@vfn.cz

Došlo do redakce: 27. 6. 2013

Přijato k tisku: 10. 12. 2013

Úvod

Diabetes mellitus je chronické onemocnění, které vzniká v důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulinu vedoucího k hyperglykemii. Incidence DM celosvětově narůstá. Nejčastější typ DM je diabetes mellitus 2. typu, který je charakterizován jako chronické zvýšení glykemie nad normální hodnoty při kombinaci inzulinové rezistence a relativně snížené inzulinové sekrece. DM vede k poškození více orgánů. Známé jsou makrovaskulární komplikace, které vznikají důsledkem urychleného rozvoje aterosklerózy a mikrovaskulární komplikace, mezi které patří diabetická retinopatie, nefropatie a neuropatie.

Většina studií se zaměřením na densitu kostního minerálu (bone mineral density, BMD) u diabetiků prokázala normální nebo zvýšené hodnoty BMD ve srovnání se zdravou populací [1]. Vestergaard a spol. poukázal na diskrepanci mezi denzitometrickým nálezem a rizikem zlomeniny u pacientů s DM [2]. Studie hodnotící riziko zlomenin potvrdily, že také diabetici 2. typu mají zvýšené riziko zlomenin proximálního femuru i obratlových těl oproti zdravé popula-

ci [3,4]. Mechanickou odolnost kosti neurčuje pouze BMD, ale také mikroarchitektura a geometrie kosti, aktivita kostních buněk, akumulace mikropoškození, heterogenita mineralizace či kvalita proteinů organické kostní matrix. Měření kostní denzity neposkytuje informaci o rozložení kortikální a trabekulární kosti. Výsledky měření kosti pomocí periferní kvantitativní počítačové tomografie prokazují sníženou tloušťku kortikální kosti v oblasti tibie a radia, která vede k nižší odolnosti kosti vůči zatížení v ohybu [5].

Riziko zlomeniny u diabetiků 2. typu je multifaktoriální. Důležitou roli hraje porucha kvality kosti, způsobená akumulací produktů pozdní glykace, ale také zvýšené riziko pádu v souvislosti s diabetickou polyneuropatií, poruchami vizu, cerebrovaskulárním onemocněním a epizodami hypoglykemie [6]. Kostní metabolismus může být ovlivněn rovněž renálním postižením či sníženou fyzickou aktivitou spojenou s komplikacemi DM (syndrom diabetické nohy, svalová slabost).

Přehled rizikových faktorů vedoucích k zvýšenému riziku zlomeniny u pacientů s DM je uveden na *obrázku 1*.

Porucha kvality kosti

Akumulace produktů pokročilé glykace

U diabetiků se v organické kostní matrix zvýšeně tvoří a akumulují pokročilé produkty glykace, které významně narušují jak strukturu, tak funkci proteinů kostní matrix [7] a zasahují do procesu kostní remodelace [8,9]. AGEs jsou tvořeny neenzymatickou reakcí mezi aldehydovou skupinou sacharidů a amino skupinami bílkovin, lipidů a nukleových kyselin. AGEs se podílejí na vytváření příčných vazeb mezi kolagenními vlákny [10]. Tyto vazby tvoří hlavní post-translační modifikaci kolagenu a ovlivňují jeho biologické a biomechanické vlastnosti. Lze je rozdělit na enzymatické dvoj- a trojmocné vazby a neenzymatické příčné vazby, které jsou indukované glykací a oxidací. Různé typy příčných vazeb vykazují rozdíly v procesu mineralizace a náchylnosti kosti k mikropoškození. Markerem AGEs je pentosidin, jehož koncentrace v kortikální a trabekulární kosti je negativně asociována s pevností kosti [11]. Zvýšené koncentrace pentosidinu v séru a v moči predikovaly zvýšené riziko zlomenin obratlů u postmenopauzálních žen s DM 2. typu [12]. Patologické účinky AGEs jsou potlačovány solubilním receptorem pro AGEs (sRAGE) a nízké sérové hodnoty sRAGE byly u diabetiků 2. typu spojeny se zvýšeným vý-

skytem obratlových zlomenin [13]. Gaens a spol. prokázali, že polymorfismus genu pro RAGE ovlivňuje hladinu sRAGE [14].

Vedle makrofágů a kostních buněk mohou být RAGE přímo aktivovány také na endotelových buňkách, kde dochází k indukci syntézy řady cytoadhezivních molekul a nadměrné tvorbě reaktivních forem kyslíku, jelikož glykované proteiny snáze podléhají oxidačním změnám. Vliv oxidačního stresu a změny v expresi cytoadhezivních molekul jsou u diabetiků ve vztahu k patogenezi cévních změn v posledních letech intenzivně studovány. [15,16]. Vlivu oxidačního stresu a endoteliální dysfunkce na kostní metabolismus ale zatím nebylo věnováno více pozornosti, byť je zřejmé, že poruchy mikrocirkulace kostní tkáně významně zasahují do procesu kostní remodelace [17].

Změny kostního metabolismu u diabetes mellitus 2. typu

Vitamín D

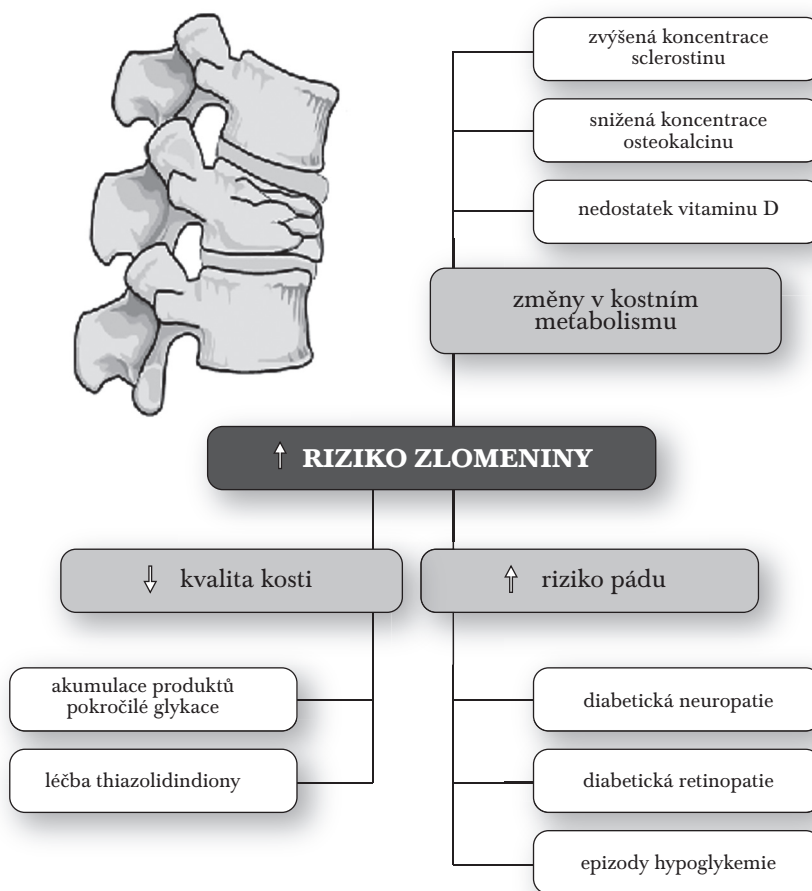
Průřezové studie ukazují asociaci mezi nedostatkem vitamínu D a DM [18–22]. Omezením některých studií je použití nepřímých metod stanovení inzulinové senzitivity a re-

zistence (HOMA-IR, HOMA-β), které se mohou lišit v závislosti na tělesné hmotnosti a etnickém původu. V studii NHANES byla zjištěna negativní asociace mezi sérovou koncentrací 25-hydroxyvitaminu D s prevalencí DM u non-hispánských bělochů a mexických Američanů. Zajímavé však bylo, že tato negativní asociace nebyla pozorována u non-hispánských černochů. Mezi těmito etniky je diskutován rozdíl v citlivosti organismu na působení vitamínu D i parathormonu [20]. Na možný vliv nedostatku vitamínu D lze soudit také ze zjištění, že glukózová tolerance u pacientů s DM 2. typu má sezónní variabilitu a vykazuje horší hodnoty v zimě [22–25]. Jedním z faktorů uplatňujícím se v patogenezi DM a prevalenci hypovitaminózy D je také obezita [22]. Je diskutováno více potencionálních mechanismů, kterými vitamín D zasahuje do regulace glukózové homeostázy. Práce, které poukazují na přímý efekt vitamínu D na buňky pankreatu potvrzují přítomnost receptoru pro vitamín D na buňkách pankreatu [26], či porušenou sekreci inzulinu u myši s chybějícím receptorem pro vitamín D [27]. Deficit vitamínu D narušil inzulinovou sekreci z pankreatických buněk myši in vitro a in vivo [28]. Po suplementaci vitamínu D se sekrece inzulinu upravila [28–31].

Vzhledem k tomu, že kalcium působí jako nitrobuňčný mediátor sekrece

Obrázek 1

Riziko zlomeniny u pacientů s diabetes mellitus 2. typu



inzulínu [32], diskutuje se také o možném nepřímém efektu vitamínu D na sekreci inzulínu ovlivněním koncentrace extracelulárního kalcia, které zajišťuje influx kalcia přes membrány buněk a také adekvátní pool kalcia intracelulárně [33]. Změny v koncentraci kalcia mohou také vést k cytokin-indukované apoptóze buněk [34].

Osteokalcin

Osteokalcin je produktem diferencovaných osteoblastů, je secernován a ukládán do extracelulární matrix kosti. Vitamin K dependentní posttranslační karboxylace osteokalcinu zvyšuje afinitu kalciových iontů ke krystalům hydroxyapatitu v kosti [35]. Naopak dekarboxylovaný osteokalcin je více náchylný k uvolnění do systémového oběhu, kde účinkuje jako hormon, který zasahuje do energetického metabolismu, a tím spojuje kost s dalšími regulátory glukózové homeostázy [36–38].

V experimentu na myších modelech došlo po vyřazení genu pro osteokalcin k snížení glukózové tolerance a inzulinové sekrece oproti kontrolní skupině. Podání rekombinantního dekarboxylovaného osteokalcinu upravilo glukózovou toleranci a zvýšilo sekreci inzulínu [36]. Studie hodnotící koncentraci celkového osteokalcinu u korejských postmenopauzálních žen s diabetes mellitus 2. typu prokázala signifikantní redukci koncentrace osteokalcinu u diabetiček ve srovnání se zdravou kontrolou [39]. V další švédské studii osteokalcin negativně asocioval s hodnotami glykémie nalačno, koncentracemi inzulínu nalačno a HOMA indexem u starších mužů [40]. Práce zabývající se změnami dekarboxylovaného osteokalcinu ukazují rovněž negativní asociaci dekarboxylovaného osteokalcinu s inzulinovou rezistencí a glykemickým indexem [41,42].

Sclerostin

Sclerostin je produkt osteocytů, který působí jako Wnt (Wingless/Int-1) antagonist a inhibuje osteoblastickou aktivitu. Osteocyty slouží jako citlivé mechanosenzory kosti. U diabetiků 2. typu byl popsán nízký kostní obrát a nižší aktivita osteoblastů. Byla zjištěna asociace mezi sclerostinem a nižším kostním obrátem u pacientů s DM 2. typu. Cirkulující sclerostin se zvyšuje u diabetiků 2. typu nezávisle na pohlaví a věku [43]. Podání protilátky proti sclerostinu v experimentu na myších modelech s DM 2. typu vedlo k zlepšení kostní hmoty, pevnosti kosti a regeneraci kostního defektu [44]. Zajímavé budou výsledky léčby protilátkou proti sclerostinu u pacientů s diabetes mellitus.

Antidiabetika a kost

Epidemiologické studie prokazují nižší výskyt zlomenin u diabetiků 2. typu léčených metforminem [45]. Bylo zjištěno, že metformin kromě přímého stimulačního účinku na osteoblasty brání up-regulaci RAGE na osteoblastech a endotelových buňkách, a tím omezuje nepříznivý vliv AGEs na osteoblasty a endoteliální buňky [46]. Naopak léčba thiazolidindiony zvyšuje incidenci zlomenin obratlových těl [47]. Thiazolidindiony (TZD) působí jako agonisté PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor type γ) receptoru. Ve studiích především s rosiglitazinem, který byl již stažen z našeho trhu, bylo prokázáno, že TZD zasahují do procesu diferenciací mezenchymálních kmenových buněk ve pro-

spěch zvýšené adipogeneze na úkor osteoblastogeneze [48,49,50]. Mechanismy účinků antidiabetik na kostní metabolismus zatím nebyly kompletně objasněny.

Závěr

Narůstající poznatky o zvýšeném riziku zlomenin u pacientů s diabetes mellitus 2. typu poukazují na důležitost vyšetření kostního metabolismu diabetiků, a to zejména u rizikových skupin (postmenopauzální ženy, pacienti s anamnézou nízkozátěžové zlomeniny). Je vhodné důkladnější sledování pacientů léčených thiazolidindiony. Pro zhodnocení chronického působení diabetu na skelet a hodnocení vlivu jednotlivých antidiabetik na kostní metabolismus jsou zapotřebí longitudinální studie, které zatím chybí. Prospektivní studie hodnotící účinky léčby diabetes mellitus na skelet jsou velmi potřebné, jelikož tento přístup může přispět k objasnění mechanismu působení jednotlivých antidiabetik na skelet, k nalezení vhodné preventivní strategie a k snížení rizika zlomeniny u diabetiků.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 11335-6/2010.

Literatura

- Gerdhem P, Isaksson A, Akesson K, Obrant KJ. Increased bone density and decreased bone turnover, but no evident alteration of fracture susceptibility in elderly women with diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2005;16:1506–1512.
- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18:427–444.
- Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1013–1019.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2009;84:45–55.
- Petit MA, Paudel ML, Taylor BC, Hughes JM, Strotmeyer ES, Schwartz AV, Cauley JA, Zmuda JM, Hoffman AR, Ensrud KE. Osteoporotic Fractures in Men (MrOs) Study Group. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Bone Miner Res* 2010;25:285–291.
- Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care* 2002;25:1749–1754.
- Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010;21:195–214.
- Valcourt U, Merle B, Gineyts E, Viguier-Carrin S, Delmas PD, Garnero P. Non-enzymatic glycation of bone collagen modifies osteoclastic activity and differentiation. *J Biol Chem* 2007;282:5691–5703.
- Sanguineti R, Storace D, Monacelli F, Federici A, Odetti P. Pentosidine effects on human osteoblasts in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1126:166–172.
- Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001;28:195–201.
- Paula FJ, Rosen CJ. Obesity, diabetes mellitus and last but not least, osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:150–157.
- Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Feingold KR, Resnick HE, Tylavsky FA, Black DM, Cummings SR, Harris TB, Bauer DC. Health, Aging, and Body Composition Study. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2380–2386.
- Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Sugimoto T. Low serum level of the endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE) is a risk factor for prevalent vertebral fractures independent of bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:2263–2268.
- Gaens KH, Ferreira I, van der Kallen CJ, van Greevenbroek MM, Blaak EE, Feskens EJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, 't Hart LM, de Groot PG, Stehouwer CD, Schalkwijk CG. Association of polymorphism in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene with circulating RAGE levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:5174–5180.

15. Yamagishi S. Advanced Glycation End Products and Receptor–Oxidative Stress System in Diabetic Vascular Complications. *Ther Apher Dial* 2009;13:534–539.
16. Skřha J, Prázný M, Hilgertová J, Kvasnicka J, Kalousová M, Zima T. Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:1107–1114.
17. Eriksen EF, Eghbali-Fatourehchi GZ, Khosla S. Remodeling and vascular spaces in bone. *J Bone Miner Res* 2007;22:1–6.
18. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40:344–347.
19. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820–825.
20. Scragg R, Sowers M, Bell C. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813–2818.
21. Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BE. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:738–741.
22. Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes Care* 2006;29:2244–2246.
23. Campbell IT, Jarrett RJ, Keen H. Diurnal and seasonal variation in oral glucose tolerance: studies in the Antarctic. *Diabetologia* 1975;11:139–145.
24. Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrisch JG, Kelsay JL, Reiser S. Seasonal variation in plasma glucose and hormone levels in adult men and women. *Am J Clin Nutr* 1984;40:1352–1356.
25. Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K, Watanabe T. Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:1503.
26. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 1994;267:356–360.
27. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003;17:509–511.
28. Billaudel B, Barakat L, Faure-Dussert A. Vitamin D3 deficiency and alterations of glucose metabolism in rat endocrine pancreas. *Diabetes Metab* 1998;24:344–350.
29. Bournon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol* 1999;160:87–95.
30. Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1984;73:759–766.
31. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209:823–825.
32. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia* 1967;3:47–49.
33. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M, Surana M, Rhoten WB, Meyer M, Fleischer N, Sharp GW, Christakos S. Calbindin-D(28k) controls [Ca(2+)](i) and insulin release. Evidence obtained from calbindin-d(28k) knockout mice and beta cell lines. *J Biol Chem* 1999;274:34343–34349.
34. Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, Belaich S, Lukowiak B, Gmyr V, Muharram G, Kerr Conte J, Pattou F. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis* 2006;11:151–159.
35. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 1989;69:990–1047.
36. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007;130:456–469.
37. Hinoi E, Gao N, Jung DY, Yadav V, Yoshizawa T, Myers MG Jr, Chua SC Jr, Kim JK, Kaestner KH, Karsenty G. The sympathetic tone mediates leptin's inhibition of insulin secretion by modulating osteocalcin bioactivity. *J Cell Biol* 2008;183:1235–1242.
38. Lee NK, Karsenty G. Reciprocal regulation of bone and energy metabolism. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008;8:351.
39. Im JA, Yu BP, Jeon JY, Kim SH. Relationship between osteocalcin and glucose metabolism in postmenopausal women. *Clin Chim Acta* 2008;396:66–69.
40. Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, Karlsson MK, Tivesten A, Smith U, Mellström D. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res* 2009;24:785–791.
41. Iki M, Tamaki J, Fujita Y, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Serum undercarboxylated osteocalcin levels are inversely associated with glycemic status and insulin resistance in an elderly Japanese male population: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Osteoporos Int* 2012;23:761–770.
42. Bulló M, Moreno-Navarrete JM, Fernández-Real JM, Salas-Salvadó J. Total and undercarboxylated osteocalcin predict changes in insulin sensitivity and cell function in elderly men at high cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr* 2012;95:249–255.
43. García-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Salcedo JA, Muñoz-Torres M. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:234–241.
44. Hamann C, Rauner M, Höhna Y, Bernhardt R, Mettelsiefen J, Goettsch C, Günther KP, Stolina M, Han CY, Asuncion FJ, Ominsky MS, Hofbauer LC. Sclerostin antibody treatment improves bone mass, bone strength, and bone defect regeneration in rats with type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2013;28:627–638.
45. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48:1292–1299.
46. Schurman L, McCarthy AD, Sedlinsky C, Gangoi MV, Arnol V, Bruzzone L, Cortizo AM. Metformin reverts deleterious effects of advanced glycation end-products (AGEs) on osteoblastic cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:333–340.
47. Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med* 2009;169:1395–1402.
48. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int* 2008;19:129–137.
49. Benvenuti S, Cellai I, Luciani P, Deledda C, Baglioni S, Giuliani C, Saccardi R, Mazzanti B, Dal Pozzo S, Mannucci E, Peri A, Serio M. Rosiglitazone stimulates adipogenesis and decreases osteoblastogenesis in human mesenchymal stem cells. *J Endocrinol Invest* 2007;30:26–30.
50. Beck GR Jr, Khazai NB, Bouloux GF, Camalier CE, Lin Y, Garneys LM, Siqueira J, Peng L, Pasquel F, Umpierrez D, Smiley D, Umpierrez GE. The effects of thiazolidinediones on human bone marrow stromal cell differentiation in vitro and in thiazolidinedione-treated patients with type 2 diabetes. *Transl Res* 2011;161(3):145–155.