

# Osteoporóza a diabetes mellitus – patogeneze

M. ŽUREK, P. HORÁK

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN Olomouc

## SOUHRN

Žurek M., Horák P.: **Osteoporóza a diabetes mellitus – patogeneze**

Diabetes mellitus (DM) je onemocnění vznikající v důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu. Chybění anabolického účinku inzulínu hraje zásadní roli v patogenezi osteoporózy u diabetu I. typu. Vysoká hladina glukózy přispívá ke vzniku diabetické osteopatie mechanismem neenzymové glykace, zvyšuje stres na buněčné úrovni, stimuluje produkci kyslíkových radikálů a expresi prozánětlivých cytokinů, aktivuje PPAR $\lambda$  receptory, což vede k poruše diferenciaci osteoblastů z mezenchymální kmenové buňky. Mírný systémový zánět, přítomný u DM 2. typu ovlivňuje nepříznivě kostní remodelaci. Centrální obezita se zvýšeným objemem viscerální tukové tkáně je častá u diabetiků 2. typu. Vzájemný vztah mezi tukovou tkání a kostí je zprostředkován různými mechanismy. Extraskelální faktory, především zvýšené riziko pádu, dále zvyšují riziko zlomeniny diabetiků. Podávání antidiabetické medikace může kost ovlivňovat pozitivním i negativním způsobem.

*Klíčová slova: diabetes mellitus, deficit inzulínu, hyperglykemie, produkty pozdní glykace, zánět, tuková tkáň, riziko pádu, antidiabetická medikace*

## SUMMARY

Žurek M., Horák P.: **Osteoporosis and diabetes mellitus – pathogenesis**

Diabetes mellitus (DM) is a condition developing as a result of an absolute or relative lack of insulin. The missing anabolic effect of insulin plays a crucial role in the pathogenesis of osteoporosis in type 1 DM. High levels of glucose contribute to the development of diabetic osteopathy by a mechanism of non-enzymatic glycation, increase stress at a cellular level, stimulate production of reactive oxygen species and expression of anti-inflammatory cytokines and activate PPAR receptors, all leading to impaired differentiation of osteoblasts from mesenchymal stem cells. Mild systemic inflammation, present in type 2 DM, adversely affects bone remodeling. Central obesity with an increased volume of visceral adipose tissue is frequently seen in type 2 diabetics. The relationship between adipose tissue and bones is mediated by various mechanisms. Extraskeletal factors, in particular a higher risk of falls, further increase the risk for fractures in diabetics. Administration of anti-diabetic medication may affect the bones in both positive and negative manners.

*Keywords: diabetes mellitus, insulin deficiency, hyperglycemia, advanced glycation end products, inflammation, adipose tissue, risk of falls, anti-diabetic medication*

*Osteologický bulletin 2016;21(2):36–41*

**Adresa:** MUDr. Martin Žurek, Ph. D., III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, e-mail: martin.zurek@fnol.cz

Došlo do redakce: 16. 1. 2016

Přijato k tisku: 19. 7. 2016

## Úvod

Diabetes mellitus (DM) je chronické metabolické onemocnění charakterizované hyperglykemií, způsobenou neschopností inzulín dependentních buněk absorbovat glukózu při absolutním nedostatku inzulínu (DM 1. typu) nebo jeho nedostatečném působení (DM 2. typu). Vztah DM a osteoporózy byl popsán již před více jak 20 lety, do dnešní doby byla objevena celá řada mechanismů negativního působení diabetu na skelet [1] viz obr. 1 a 2. Ve zvířecích modelech je absolutní nedostatek inzulínu spojen s poklesem aktivity osteoblastů, zvýšenou adipozitou kostní dřevě, apoptózou osteoblastů a zánětem kostní dřevě [2,3]. Chybění anabolického účinku inzulínu a alterovaná hladina IGF1 hra-

je roli v patogenezi osteoporózy především u DM 1. typu, méně se uplatňuje u DM 2. typu [4]. Mechanismem pozdní glykace modifikovaného kolagenu zhoršuje mechanickou odolnost kosti a zvyšuje riziko zlomeniny [5]. Snížení kostní remodelace vede ke snížení osteoklastické resorpce v kosti se hromadícího abnormálního kostního kolagenu [6,7]. Změněn je také vztah mezi beta buňkami pankreatu a kostí. Osteokalcin je zapojen do regulace kostního obratu, ale zdá se, že se podílí i na regulaci glukózové homeostázy. Při nízkém kostním obratu je hladina osteokalcinu snížena a může se podílet na dalším snížení sekrece inzulínu v beta buňkách slinivky břišní [8,9]. DM 2. typu spojený s obezitou je provázen mírným zánětem, který negativně působí na

kostní remodelaci [10–12]. Zvýšená exkrece kalcia do moči při glykosurii a alterovaná absorpce kalcia v zaživacím traktu vedou k negativní kalciové bilanci. U diabetiků je častěji zjišťován rovněž deficit vitamínu D. Diabetická nefropatie vede k narušení tvorby aktivního vitamínu D [13]. Stav kosti může také nepříznivě ovlivňovat antidiabetická medikace. Agonisté PPAR (peroxisome proliferators-activated receptors – receptory aktivované proliferátory peroxizomů) způsobují poruchu diferenciaci osteoblastů z mezenchymální kmenové buňky. Riziko zlomeniny může být zvýšeno při hyperglykemických epizodách [14].

## Mechanismus úbytku kostní hmoty u diabetu

### Deficit inzulinu

Mechanismus úbytku kostní hmoty není u DM 1. typu plně objasněn. Studie na buněčných kulturách a zvířecích modelech prokazují, že deficit inzulinu, inzulinu podobných růstových faktorů I (IGF-1), dalších cytokinů hraje významnou roli v patogenezi osteoporózy [4]. Přidání inzulinu k buněčným kulturám osteoblastů *in vitro* stimuluje produkci osteokalcinu, alkalické fosfatázy jakož i syntézu kolagenu [15]. Potkani s diabetem pokusně navozeným streptozocinem mají laboratorní známky sníženého kostního obratu, projevujícího se sníženou sérovou hladinou osteokalcinu, sníženým počtem osteoblastů, sníženou produkcí osteoidu a nízkým stupněm mineralizace osteoidu [16]. Ve zvířecím modelu myši s DM 1. typu byly zjištěny nižší hodnoty ukazatelů diferenciaci osteoblastů (RUNX2 a DLX-5) při srovnání s kontrolní skupinou. Podání inzulinu vedlo k vzestupu ukazatelů diferenciaci osteoblastů k hodnotám nacházeným u kontrolní skupiny [17]. Inzulin je také nezbytný pro syntézu kolagenu chondrocyty, což by mohlo souviset s poruchou růstu u juvenilního diabetu [18]. Anabolický účinek inzulinu na kost je nejspíše zprostředkován inzulinu podobnými růstovými faktory, tzv. IGF-1 dráhou. Inzulin inhibuje expresi genu IGFBP-1 (protein vázající IGF-1) v játrech a v kultuře lidských osteoblastů. Absolutní nedostatek inzulinu nebo inzulinová rezistence způsobuje nadprodukcii proteinu vázajícího IGF-1, což vede ke snížení dostupného IGF-1, a tedy k poklesu osteogeneze [19]. IGF-1 je důležitým faktorem pro regulaci kostní hmoty v animálních i humánních modelech. Ve studiích *in vivo* na zvířecích modelech bylo zjištěno, že sérová hladina IGF-1 i jeho exprese přímo v kosti jsou nutné pro osteogenezi [20]. Hladiny cirkulujícího IGF-1 jsou u zvířecích modelů DM 1. typu sníženy, u DM 2. typu jsou hladiny cirkulujícího IGF-1 normální [21]. Jsou-li systémové hladiny IGF-1 nižší, je negativní efekt deficitu inzulinu patrný především na trabekulární, méně v kortikální kosti [22]. Osteocyty produkují sklerostin, negativní regulátor Wnt signální dráhy podstatné pro diferenciaci osteoblastů. Deficit inzulinu ve studiích se zvířaty vedl k vzestupu hladiny sklerostinu (Scl) a Dickkopf-1 (Dkk1), které oba negativně ovlivňují Wnt-signální cestu diferenciaci osteoblastů [23]. Pankreatické buňky produkují rovněž další faktory jako amylin a preptin. Oba indukují tvorbu kosti, snižují apoptózu osteoblastů a tlumí resorpci kosti. Deficit těchto faktorů u DM 1. typu může hrát jistou roli v patogenezi diabetické osteopatie [24].

### Hyperglykemie

Vysoká hladina glukózy přispívá k vzniku diabetických komplikací mechanismem neenzymové glykace proteinů, která vede k tvorbě produktů pokročilé glykace (AGE). Hyperglykemie zvyšuje stres na buněčné úrovni, stimuluje produkci kyslíkových radikálů a expresi prozánětlivých cytokinů, jako je např. tumor necrosis faktor (TNF) [25,26]. Hyperglykemie zvyšuje diferenciaci osteoklastů, zvyšuje produkci volných kyslíkových radikálů, které dále podporují formaci a aktivitu osteoklastů [27,28]. Vysoká hladina glukózy v krvi snižuje expresi transkripčního faktoru RUNX2 a inhibuje novotvorbu kosti [29]. Prostřednictvím zvýšené exprese prozánětlivých cytokinů snižuje diferenciaci, aktivitu osteoblastů a zvyšuje jejich apoptózu [30,31] a také interferuje s mineralizací kostní matrix [32]. Hyperglykemií indukovaná zvýšená tvorba volných kyslíkových radikálů a aktivace nukleárního faktoru kappa B (NK-kappa B) narušuje diferenciaci a funkci osteoblastů [32]. Hyperglykemie může přímo aktivovat PPAR $\lambda$  receptor, což způsobí upřednostnění zvýšené tvorby buněk tukové tkáně z mezenchymální kmenové buňky a snížení tvorby buněk osteoblastické kostní linie [33]. Ve studiích se zvířaty, ale i u lidí je při hyperglykemických stavech zjišťována zvýšená produkce zánětlivých mediátorů makrofágy v tukové tkáni, což způsobí systémový zánět, který dále negativně působí na skelet [34]. Hyperglykemií navozená glykosurie vede osmotickým mechanismem k hyperkalciurii, a snižuje tak zásoby kalcia v organismu [35].

### Produkty pozdní glykace

Produkty pozdní glykace vznikají cestou neenzymatické glykace proteinů a akumulují se v různých tkáních, například ledvinách či sítnici a podílejí se zásadním způsobem na vzniku diabetických mikrovaskulárních komplikací. Neenzymatickou glykací proteinů kostní matrix vznikají vysoce stabilní crosslinky, které nepříznivě ovlivňují mechanické vlastnosti kosti [36,37]. Pentosidin je nejlépe prostudovaným produktem pozdní glykace. Hladina pentosidinu je u pacientů s diabetem statisticky významně vyšší při srovnání s nediabetiky. Nahromadění pentosidinu v trabekulární a kortikální kosti snižuje pevnost kosti. Diabetici se zlomeninou v anamnéze mají vyšší obsah pentosidinu v kostech než kontrolní zdravá skupina [38,39]. Kostní pentosidin představuje na BMD nezávislý rizikový faktor zlomenin obratlových těl [40]. Sérový pentosidin koreluje s obsahem pentosidinu v kortikální kosti. Hladina sérového pentosidinu je pozitivně asociována s výskytem zlomenin obratlových těl u DM 2. typu. Vztah mezi hladinou pentosidinu a zlomeninami však nebyl nalezen v nediabetické populaci [41]. Zvýšený odpad pentosidinu v moči je spojen s 42% nárůstem výskytu klinických zřejmých zlomenin u DM 2. typu [42]. Produkty pozdní glykace mohou také negativně působit na kost snížením novotvorby kosti. Existují důkazy, že AGEs interferují s diferenciací osteoblastů z mezenchymálních kmenových buněk [43], s funkcí osteoblastů [44] a s jejich zapojením do kolagenové matrix [41]. Produkty pozdní glykace mohou po navázání na receptory pro AGEs také stimulovat produkci prozánětlivých cytokinů [46] a zvyšovat expresi svých vlastních receptorů [47]. Produkty pozdní glykace stimuluje osteoklastogenezi

cestou receptoru aktivátoru NF-kappa B a jeho ligandu (RANK/RANKL) [48,49], zvyšují tvorbu volných kyslíkových radikálů, které dále podporují aktivitu osteoklastů. Kyslíkové radikály zpětně zvyšují expresi receptoru pro produkty pozdní glykace. Produkty pozdní glykace tedy celou řadou způsobů snižují odolnost kosti vůči mechanickému zatížení [50].

### Diabetes, zánět a kost

DM 2. typu je spojen se známkami systémového zánětu. Prozápětivé mediátory, včetně TNF-alfa, IL-1, IL-6, a IL-18 jsou u DM zvýšeny a mohou přispívat ke vzniku diabetických komplikací [51]. Systémový zánět vede k inzulinové rezistenci a zvýšené hladině cytokinů mohou hrát roli v patogenezi osteoporózy u DM 2. typu [52]. Diabetes snižuje tvorbu a funkci osteoblastů a snižuje jejich počet. Pokles markerů aktivity osteoblastů je u pacientů s DM 2. typu ve srovnání s nediabetiky nepřímo úměrný hladinám IL-6 a C-reaktivního proteinu (CRP) [53]. Dlouhodobě zvýšená exprese NF-kappa B vede ke zvýšení aktivity NF-kappa-B a ke snížené expresi transkripčního faktoru FRA-1 a RUNX2 v osteoblastech, ke snížené expresi mediátorů, které stimulují růst a diferenciaci osteoblastů [54]. Na zvířecích modelech DM 1. typu byla popsána zvýšená zánětlivá aktivita, které vedla ke snížení počtu osteoblastů mechanismem zvýšené exprese jejich proapoptických faktorů [55].

### Vztah mezi tukovou tkání a kostí

Jak osteoblasty, tak adipocyty jsou odvozeny z mezenchymální kmenové buňky. Centrální obezita se zvýšeným objemem především viscerální tukové tkáně je častá u diabetiků 2. typu. Vzájemný vztah mezi tukovou tkání a kostí může být zprostředkovan několika mechanismy. Adipocyty produkují cirkulující cytokiny a růstové faktory, které působí přímo na kostní buňky, adipokiny (leptin, adiponektin) mohou nepřímo cestou centrálního nervového systému (hypotalamická jádra) regulovat aktivitu sympatiku, které

ovlivní kostní remodelaci. Tuková tkáň kostní dřene může také parakrinně působit na trabekulární kost [56]. Buňky stromální kostní dřene, izolované od pacientů s osteoporózou, vykazují sníženou expresi kolagenu typu I. a mají výrazně vyšší tendenci diferencovat se směrem k adipocytům [57]. Osteoblasty mají na svém povrchu receptory pro adiponektin. U diabetiků jsou nalézány zvýšené hladiny adiponektinu, které inverzně korelují s hodnotami BMD a jsou pozitivně asociovány s výskytem fraktur obratlových těl [58]. Mezenchymální kmenová buňka se může dále diferencovat směrem k tukové tkáni a vznikají z ní adipocyty, nebo směrem ke kostní tkáni a dává vzniknout osteoblastům. Nukleární receptor PPAR je hlavním transkripčním faktorem regulujícím adipogenezi. Stimulace PPAR receptoru vede k zvýšené diferenciaci adipocytů z mezenchymální kmenové buňky, což bylo prokázáno jak v kulturách in vitro, tak na zvířecích modelech in vivo. Aktivace PPARy receptoru exogenním ligandem rosiglitazonem potlačuje expresi IGF-1 v stromální buněčné linii. Ženy po menopauze léčené rosiglitazonem vykazovaly snížení cirkulujícího IGF-1 a úbytek kostní hmoty [60]. Ženy s nedostatečně kontrolovaným DM 2. typu mají vyšší adipozitu kostní dřene než ty s normálními hladinami glykovaného hemoglobinu [61]. Podávání agonisty PPAR rosiglitazonu ve studii ADOPT vedlo k nárůstu zlomenin v takto léčené skupině diabetiků [59].

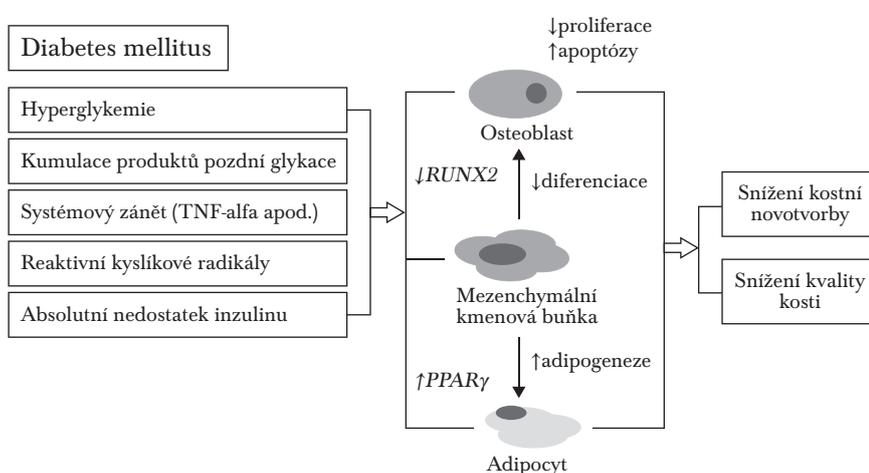
### Hladina vitamínu D a diabetes mellitus

Většina studií naznačuje, že nedostatek vitamínu D je častější u osob s diabetem 1. i 2. typu při srovnání s obecnou populací [62,63]. Studie na zvířecích modelech prokazují, že nedostatek vitamínu D může zhoršovat funkci beta buněk inzulínových ostrůvků pankreatu a může zhoršovat inzulinovou rezistenci u DM 2. typu [64]. Špatná kontrola diabetu 2. typu zhoršuje odpověď osteoblastů a osteoklastů na účinky 1,25 (OH) 2 vitamínu D3 [65]. Vztah vitamínu D ke glukózové homeostáze a inzulinové rezistenci není u lidí ještě zcela objasněn.

### Extraskelální faktory, riziko pádu a riziko zlomenin

Zejména starší nemocní s delším trváním diabetu a jeho komplikacemi, jako jsou poruchy zraku (v důsledku retinopatie nebo katarakty), srdeční arytmie (při kardiovaskulárních komplikacích), poruchy rovnováhy nebo poruchy chůze (v důsledku diabetické neuropatie), nykturie (způsobená glykosurií), mají zvýšené riziko pádu, při kterém může dojít ke vzniku zlomeniny. Prevalence pádů je u starších osob s DM 2. typu vyšší při srovnání s nediabetickými kontrolami [66]. Pacienti s DM 2. typu, kteří utrpěli pád v předchozím roce, s větší pravděpodobností prodělali v minulosti zlomeninu po minimálním traumatu [67]. Osoby s DM 2. typu mají sníženou svalovou sílu a sníženou kvalitu sval-

Obr. 1  
Mechanismus poruchy novotvorby kosti u diabetes mellitus

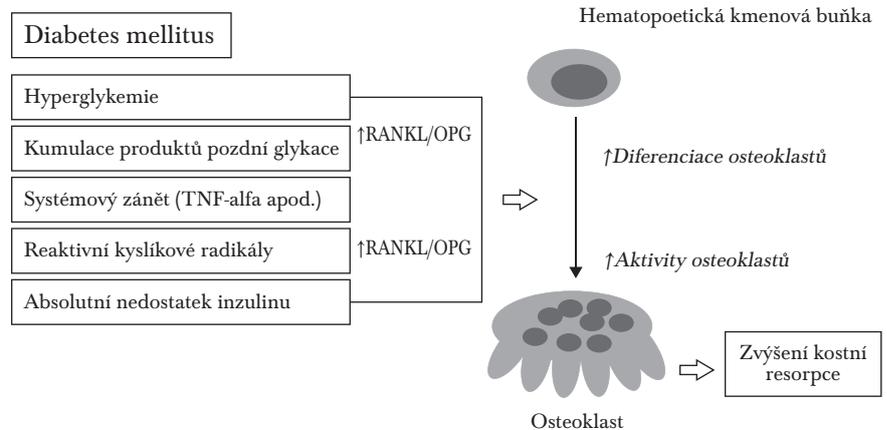


stva (poměr svalová síla/svalová hmota) [68]. Hodnota svalové hmoty měřená denzitometricky pozitivně koreluje s parametrem pevnosti kyčle mužů i žen s DM 2. typu [69]. Naprostá většina starších pacientů s DM trpí nedostatkem vitamínu D, což prohlubuje svalovou slabost a zvyšuje riziko pádu [70]. Zvýšené riziko pádu starších lidí žijících v zařízeních sociální péče je dle Cochranské metaanalýzy pozitivně ovlivnitelné pravidelnou fyzickou aktivitou a suplementací vitamínu D, a to především u osob s jeho sníženou hladinou [71]. V souvislosti s léčbou diabetu bývá často zmiňováno možné zvýšení rizika pádu při hypoglykemických epizodách. Studie ACCORD však zvýšený výskyt zlomenin v intenzivně léčené skupině nepotvrdila [72]. Vyšší riziko zlomenin u diabetiků však nelze vysvětlit jen zvýšenou frekvencí pádů. Studie zabývající se sledováním výskytu zlomenin u diabetiků a frekvencí pádů potvrzují, že diabetes je pro zlomeniny nezávislým rizikovým faktorem [66,73].

#### Vliv antidiabetické medikace na riziko zlomeniny a kost

Podle klinických sledování je léčba inzulinem spojena s vyšším výskytem osteoporózy a osteoporotických zlomenin. Tato skutečnost bývá vysvětlována zvýšeným rizikem pádu při možných hypoglykemických epizodách nebo i faktem, že léčba inzulinem je častější u pacientů s delší dobou trvání onemocnění, a tedy s vyšším výskytem chronických komplikací diabetu [74–76]. Inzulin je anabolický hormon, ve studiích in vitro stimuluje novotvorbu kosti a jeho negativní efekt na kost nebyl pozorován [77]. Ve zvířecích modelech vedla léčba diabetu k úpravě histomorfometrických změn jím způsobených [78]. Zlepšení kompenzace diabetu v observačních studiích u lidí vedlo k nárůstu BMD a ke snížení kalcieurie [79]. Intenzivní inzulinová terapie po dobu 7 let u DM 1. typu zabránila poklesu BMD a vedla ke snížení markerů osteoresorpce. Dopad na výskyt zlomenin však nebyl vzhledem k malému počtu pacientů ve studii pozorován [80]. Deriváty thiazolidindionů glitazony (TZD) jsou agonisté PPAR receptoru, který je exprimován ve většině tkání. Jeho stimulace zlepšuje inzulinovou rezistenci, snižuje hladinu leptinu, zánětlivých cytokinů, zvyšuje hladiny adiponektinu a modifikuje diferenciaci adipocytů. Negativní efekt glitazonů na skelet je způsoben aktivací PPAR receptoru kmenové mezenchymální buňky, což způsobí převahu její diferenciaci směrem k adipocytům, útlum diferenciaci směrem k osteoblastické buněčné linii [81–83]. Glitazony také snižují produkci estrogenů inhibicí aromatázy v tukové tkáni a snižují hladinu IGF-1 [84]. Androgeny v animálních a in vitro modelech stimulují diferenciaci mezenchymální kmenové multipotentní buňky směrem k prekurzorům osteoblastů a inhibují diferenciaci směrem k adipocytům [85]. Glitazony snižují produkci testosteronu i dihydrotestosteronu a mohou tímto způsobem přispívat

Obr. 2  
Mechanismus zvýšené kostní resorpce u diabetes mellitus



k zvýšenému riziku při jejich užívání [86]. V randomizované studii ACCORD nebyl pozorován rozdíl ve výskytu zlomenin mezi intenzivní a standardní glykemickou kontrolou, přestože použití TZD bylo vyšší v intenzivně léčené skupině [87]. Nebyl pozorován rozdíl v riziku zlomenin při podávání preparátu sulfonylurey, inhibitorů dipeptidylpeptidázy -4 (DPP4), agonistů glukagon-like peptidu 1 (GLP-1) nebo inhibitorů sodíko-glukozového transportního proteinu 2 při srovnání se subjekty bez diabetu [88–93]. Inhibitory DPP4 a agonisté glukagonu like peptidu -1 (GLP-1) by teoreticky mohly mít protektivní efekt na skelet. Zvyšují hladinu cirkulujícího gastrického intestinálního polypeptidu a hladiny GLP-1, které se uplatňují v regulaci kostního metabolismu. Předklinické studie naznačují, že léčba inkretiny (agonisté GLP-1 receptoru, analogy DPP4-inhibitory) má příznivý vliv na kostní hmotu a příznivý vliv na kvalitu kosti. Avšak tato data jsou jen omezená a jsou potřeba další klinické studie, které jednoznačně objasní vliv těchto léčiv na metabolismus kostí a riziko zlomenin [91,94]. Metformin stimuluje expresi osteoprotegerinu osteoblasty a cestou systému RANK-RANKL tak inhibuje funkce osteoklastů. Studie in vitro a na zvířatech ukázaly, že metformin může inhibovat diferenciaci adipocytů a stimulovat diferenciaci osteoblastů, prostřednictvím inhibice PPAR a transaktivace RUNX2. Metformin by mohl tímto způsobem chránit osteoblasty proti škodlivým účinkům produktů pozdní glykace [95]. Klinické studie o vlivu metforminu na skelet u lidí jsou omezené. Léčba metforminem u žen po menopauze s diabetem 2. typu neovlivnila kostní obrat nebo kostní hmotu. Observační studie však naznačují, že by metformin mohl riziko zlomeniny snižovat [96]. Ve většině studií nebyl nalezen vztah mezi hodnotami BMD a markery dlouhodobé kompenzace diabetu (glykovaný hemoglobin A1c) a zlepšení kompenzace diabetu nevedlo ke snížení rizika zlomenin. Možná proto, že hodnoty glykovaného hemoglobinu odráží situaci v posledních 3 měsících a změny kostní hmoty probíhají v delším časovém období.

## Závěr

Díky pokroku v medicíně se prodlužuje doba života chronicky nemocných. S tím souvisí také delší doba působení nepříznivých faktorů na kost u diabetiků a stoupající riziko rozvoje chronických komplikací diabetu, k nimž bezpochyby patří i diabetická osteopatie. Pochopení faktorů a mechanismů, jež se podílejí na patogenezi diabetické osteopatie, je rozhodující pro identifikaci nových léčebných cílů terapie osteoporózy u DM. Dosažení co nejlepší kontroly diabetu je obzvláště důležité z důvodu prevence mikrovaskulárních komplikací diabetu (retinopatie, neuropatie), které mohou vést ke zvýšení rizika pádů a následně k vzniku zlomeniny.

## Literatura

- Vestergaard P. Diabetes and Bone. *J Diabetes Metab* 2012;1:1–7.
- Coe LM, Irwin R, Lippner D, McCance LR. The bone marrow microenvironment contributes to type 1 diabetes induced osteoblast death. *J Cell Physiol* 2010; 226:477–483.
- McCabe LR. Understanding the pathology and mechanisms of type 1 diabetic bone loss. *J Cell Biochem* 2007;102:1343–1357.
- Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Bohm BO. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol* 1998;159:297–306.
- 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, Viguet-Carrin S, Delmas PD, Garnero P. Non-enzymatic glycation of bone collagen modifies osteoclastic activity and differentiation. *J Biol Chem* 2007;282:5691–5703.
- Jiajue R, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Cui L et al. Suppressed bone turnover was associated with increased osteoporotic fracture risks in non-obese postmenopausal Chinese women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2014; 25:1999–2005.
- Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C et al. Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. *Cell* 2007;130:456–469.
- Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, Karlsson MK, Tivesten A, Smith U et al. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J Bone Miner Res* 2009;24:785–791.
- Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Publishing Group; Nat Rev Immunol* 2011;11:98–107.
- Valcourt U, Merle B, Gineyts E, Viguet-Carrin S, Delmas PD, Garnero P. Non-enzymatic glycation of bone collagen modifies osteoclastic activity and differentiation. *J Biol Chem* 2007;282:5691–5703.
- Jiajue R, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Cui L et al. Suppressed bone turnover was associated with increased osteoporotic fracture risks in non-obese postmenopausal Chinese women with type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2014;25: 1999–2005.
- Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmo E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:196–204.
- Benvenuti S, Cellai I, Luciani P, Deledda C, Baglioni S, Giuliani C et al. Rosiglitazone stimulates adipogenesis and decreases osteoblastogenesis in human mesenchymal stem cells. *J Endocrinol Invest* 2007;30:RC26–30.
- Fulzele K, Clemens TL. Novel functions for insulin in bone. *Bone Elsevier B.V.* 2012;50:452–456.
- Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and Diabetes Mellitus Introduction: Background. *Rev Endocr Metab Disord* 2004;5:261–268.
- Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT. Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology* 2003;144:346–352.
- Phornphutkul C, Wu K-Y, Gruppaso PA. The role of insulin in chondrogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2006;249:107–115.
- Conover CA, Lee PD, Riggs BL, Powell DR. Insulin-like growth factor-binding protein-1 expression in cultured human bone cells: regulation by insulin and glucocorticoid. *Endocrinology* 1996;137:3295–3301.
- Kawai M, Rosen CJ. Insulin-like growth factor-I and bone: lessons from mice and men. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1277–1285.
- Miyata T, Notoya K, Yoshida K, Horie K, Maeda K, Kurokawa K et al. Advanced glycation end products enhance osteoclast-induced bone resorption in cultured mouse unfractured bone cells and in rats implanted subcutaneously with devitalized bone particles. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:260–270.
- Bouxein ML, Rosen CJ, Turner CH, Ackert CL, Shultz KL, Donahue LR et al. Generation of a new congenic mouse strain to test the relationships among serum insulin-like growth factor I, bone mineral density, and skeletal morphology in vivo. *J Bone Miner Res* 2002;17:500–579.
- Hie M, Iitsuka N, Otsuka T, Tsukamoto I. Insulin-dependent diabetes mellitus decreases osteoblastogenesis associated with the inhibition of Wnt signaling through increased expression of Sost and Dkk1 and inhibition of Akt activation. *Int J Mol Med* 2011;28:455–462.
- Hamann C, Kirschnner S, Günther K-P, Hofbauer LC. Bone, sweet bone-osteoporotic fractures in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:297–305.
- Moseley KF. Type 2 diabetes and bone fractures. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012;19:128–135.
- Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes. *Curr Drug Targets* 2011;12:2096–2102.
- Fraser JHE, Helfrich MH, Wallace HM, Ralston SH. Hydrogen peroxide, but not superoxide, stimulates bone resorption in mouse calvariae. *Bone* 1996;19:223–226.
- García-Hernández A, Arzate H, Gil-Chavarría I, Rojo R, Moreno-Fierros L. High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells. *Bone* 2012;50:276–288.
- Wu Y, Yu T, Zhang X, Liu Y, Li F, Wang YY et al. 1,25(OH)2D3 inhibits the deleterious effects induced by high glucose on osteoblasts through undercarboxylated osteocalcin and insulin signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012;132: 112–119.
- Lechleitner M, Koch T, Herold M, Dzien A, Hoppichler F. Tumour necrosis factor-alpha plasma level in patients with type 1 diabetes mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors. *J Intern Med* 2000; 248:67–76.
- Gonzalez Y, Herrera MT, Soldevila G, Garcia-Garcia L, Perez-Armendariz EM, Fabian G et al. High glucose concentrations induce TNF-alpha production through the down-regulation of CD33 in primary human monocytes. *BMC Immunol* 2012;13:19.
- Bai XC, Lu D, Bai J, Zheng H, Ke ZY, Li XM et al. Oxidative stress inhibits osteoblastic differentiation of bone cells by ERK and NF-kappaB. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:197–207.
- Gopalakrishnan V, Vignesh RC, Arunakaran J, Aruldas MM, Srinivasan N. Effects of glucose and its modulation by insulin and estradiol on BMSC differentiation into osteoblastic lineages. *Biochem Cell Biol* 2006;84:93–101.
- Cruz NG, Sousa LP, Sousa MO, Pietrani NT, Fernandes AP, Gomes, KB. The linkage between inflammation and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99:85–92.
- Gregorio F, Cristallini S, Santeusano F, Filipponi P, Fumelli P. Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes: what are the causes of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;23:43–54.
- Garnero P, Borel O, Gineyts E, Dubouff F, Solberg H, Bouxsein ML, Christiansen C, Delmas PD. Extracellular post-translational modifications of collagen are major determinants of biomechanical properties of fetal bovine cortical bone. *Bone* 2006;38:300–309.
- Monnier VM, Kohn RR, Cerami A. Accelerated age-related browning of human collagen in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:583–588.
- Hernandez CJ, Tang SY, Baumbach BM, Hwu PB, Sakke AN, van der Ham F et al. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. *Bone* 2005;37:825–832.
- Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 2002;31:1–7.
- Viguet-Carrin S, Roux JP, Arlot ME, Merabet Z, Leeming DJ, Byrjalsen I et al. Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of human lumbar vertebrae. *Bone* 2006;39:1073–1079.
- 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.
- Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, Sellmeyer DE, Strotmeyer ES, Feingold KR et al. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2380–2386.
- Kume S, Kato S, Yamagishi S, Inagaki Y, Ueda S, Arima N, Okawa T, Kojiro M, Nagata K. Advanced glycation end-products attenuate human mesenchymal stem cells and prevent cognate differentiation into adipose tissue, cartilage, and bone. *J Bone Miner Res* 2005;20:1647–1658.
- Sanguineti R, Storace D, Monacelli F, Federici A, Odetti P. Pentosidine effects on human osteoblasts in vitro. *Ann NY Acad Sci* 2008;1126:166–172.
- McCarthy AD, Uemura T, Etcheverry SB, Cortizo AM. Advanced glycation end products interfere with integrin-mediated osteoblastic attachment to a type-I collagen matrix. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:840–848.
- Vlassara H, Striker GE. Advanced glycation endproducts in diabetes and diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2013;42:697–719.
- Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes. *Curr Drug Targets* 2011;12:2096–2102.
- Xie J, Mendez JD, Mendez-Valenzuela V, Aguilar-Hernandez MM. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *Cell Signal* 2013;25:2185–2197.
- Catalfamo DL, Britten TM, Storch DL, Calderon NL, Sorenson HL, Wallet SM. Hyperglycemia induced and intrinsic alterations in type 2 diabetes-derived osteoclast function. *Oral Dis* 2013;19:303–312.
- Yao D, Brownlee M. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands. *Diabetes* 2010;59:249–255.

51. Nkolajczyk BS, Jagannathan-Bogdan M, Shin H, Gyurko R. State of the union between metabolism and the immune system in type 2 diabetes. *Genes Immun* 2011;12:239–250.
52. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, Hoogeveen R, Folsom AR, Heiss G. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52:1799–1805.
53. Sarkar PD, Choudhury AB. Relationships between serum osteocalcin levels versus blood glucose, insulin resistance and markers of systemic inflammation in central Indian type 2 diabetic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:1631–1635.
54. Chang J, Wang Z, Tang E et al. Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor-kappaB. *Nat Med* 2009;15:682–689.
55. Coe LM, Irwin R, Lippner D, McCabe LR. The bone marrow microenvironment contributes to type 1 diabetes induced osteoblast death. *J Cell Physiol* 2011;226:477–483.
56. Kawai M, de Paula FJ, Rosen CJ. New insights into osteoporosis: The bone-fat connection. *J Intern Med* 2012;272:317–329.
57. Rodríguez JP, Montecinos L, Ríos S, Reyes P, Martínez J. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients produce a type I collagen-deficient extracellular matrix favoring adipogenic differentiation. *J Cell Biochem* 2000;79:557–565.
58. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2009;160:265–273.
59. Lecka-Czernik B, Ackert-Bicknell C, Adamo ML, Marmolejos V, Churchill GA, Shockley KR, Reid IR, Grey A, Rosen CJ. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) by rosiglitazone suppresses components of the insulin-like growth factor regulatory system in vitro and in vivo. *Endocrinology* 2007;148:903–910.
60. Fazeli PK, Horowitz MC, MacDougald OA, Scheller EL, Rodeheffer MS, Rosen CJ et al. Marrow fat and bone-new perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:935–945.
61. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from a Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31:845–851.
62. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LMB. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Elsevier* 2009;154:132–134.
63. Tahrani AA, Ball A, Shepherd L, Rahim A, Jones AF, Bates A. The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes mellitus in the UK. *Int J Clin Pr* 2010;64:351–355.
64. Pittas A, Lau J, Hu F, Dawson-Hughes B. Review: the role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017–2029.
65. Inaba M, Nishizawa Y, Mita K, Kumeda Y, Emoto M, Kawagishi T et al. Poor glycemic control impairs the response of biochemical parameters of bone formation and resorption to exogenous 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with type 2 diabetes. *Osteoporos Int* 1999;9:525–531.
66. Bonds DE, Larson JC, Schwartz A V, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3404–3410.
67. Patel S, Hyer S, Tweed K, Kerry S, Allan K, Rodin A et al. Risk Factors for Fractures and Falls in Older Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Calcif Tissue Int* 2008;82:87–91.
68. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes* 2006;55:1813–1818.
69. Moseley KF, Dobrosielski DA, Stewart KJ, Sellmeyer DE, Jan De Beur SM. Lean mass predicts hip geometry in men and women with non-insulinrequiring type 2 diabetes mellitus. *J Clin Densitom* 2011;14:332–339.
70. Balducci S, Sacchetti M, Orlando G, Salvi L, Pugliese L, Salerno G et al. Correlates of muscle strength in diabetes: The study on the assessment of determinants of muscle and bone strength abnormalities in diabetes (SAMBAs). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:18–26.
71. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane database. Syst Rev* 2012;9.
72. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
73. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Zmuda JM, Bauer DC, Tylavsky FA, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1084–1091.
74. Roman de Mettelinge T, Cambier D, Calders P, Van Den Noortgate N, Delbaere K. Understanding the Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Falls in Older Adults: A Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2013;8:2–6.
75. Pijpers E, Ferreira I, de Jongh RT et al. Older individuals with diabetes have an increased risk of recurrent falls: analysis of potential mediating factors: the Longitudinal Ageing Study Amsterdam. *Age Ageing* 2012;41:358–365.
76. Huang ES, Karter AJ, Danielson KK, Warton EM, Ahmed AT. The association between the number of prescription medications and incident falls in a multi-ethnic population of adult type-2 diabetes patients: the diabetes and aging study. *J Gen Intern Med* 2010;25:141–146.
77. Thrailkill KM, Lumpkin CK, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E735–45.
78. Follak N, Klötting I, Wolf E, Merk H. Improving metabolic control reverses the histomorphometric and biomechanical abnormalities of an experimentally induced bone defect in spontaneously diabetic rats. *Calcif Tissue Int* 2004;74:551–560.
79. McNair P, Madsbad S, Christensen MS, Christiansen C, Faber OK, Binder C et al. Bone mineral loss in insulin-treated diabetes mellitus: studies on pathogenesis. *Acta Endocrinol* 1979;90:463–472.
80. Campos Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Serrano Pardo MD, García Cervigón AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int* 2000;11:455–459.
81. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602–613.
82. Bazelier MT, Gallagher AM, van Staa TP et al. Use of thiazolidinediones and risk of osteoporotic fracture: disease or drugs? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:507–514.
83. Colhoun HM, Livingstone SJ, Looker HC et al. Hospitalised hip fracture risk with rosiglitazone and pioglitazone use compared with other glucose-lowering drugs. *Diabetologia* 2012;55:2929–2937.
84. Lecka-Czernik B, Ackert-Bicknell C, Adamo ML, Marmolejos V, Churchill GA, Shockley KR et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) by rosiglitazone suppresses components of the insulin-like growth factor regulatory system in vitro and in vivo. *Endocrinology* 2007;148:903–910.
85. Singh R, Bhasin S, Braga M, Artaza JN, Pervin S, Taylor WE et al. Regulation of myogenic differentiation by androgens: cross talk between androgen receptor/beta-catenin and follistatin/transforming growth factor-beta signaling pathways. *Endocrinology* 2009;150:1259–1268.
86. Vierhapper H, Nowotny P, Waldhäusl W. Reduced production rates of testosterone and dihydrotestosterone in healthy men treated with rosiglitazone. *Metabolism* 2003;52:230–232.
87. Schwartz AV, Margolis KL, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Ambrosius WT, Bonds DE, Josse RG, Schnall AM, Simmons DL, Hue TF, Palermo L, Hamilton BP, Green JB, Atkinson HH, O'Connor PJ, Force RW, Bauer DC. Intensive Glycemic Control Is Not Associated With Fractures or Falls in the ACCORD Randomized Trial. *Diabetes Care* 2012;35:1525–1531.
88. Puar TH, Khoo JJ, Cho LW, Xu Y, Chen YT, Chuo AM et al. Association between glycemic control and hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1493–1497.
89. Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:990–999.
90. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:269–275.
91. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011;34:2474–2476.
92. Lapane KL, Yang S, Brown MJ, Jawahar R, Pagliasotti C, Rajpathak S. Sulfonylureas and risk of falls and fractures: a systematic review. *Drugs Aging* 2013;30:527–547.
93. Hegazy SK. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women. *J Bone Miner Metab* 2015;33:207–212.
94. Ma X, Meng J, Jia M, Bi L, Zhou Y, Wang Y et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, prevents osteopenia by promoting bone formation and suppressing bone resorption in aged ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2013;28:1641–1652.
95. Jang WG, Kim EJ, Bae IH, Lee KN, Kim YD, Kim DK et al. Metformin induces osteoblast differentiation via orphan nuclear receptor SHP-mediated transactivation of Runx2. *Bone Elsevier Inc* 2011;48:885–893.
96. Hegazy SK. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women. *J Bone Miner Metab* 2015;33:207–212.