

## اثر پیوگلیتازون بر استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها در موش صحرائی

محمود سوید\*<sup>۱</sup>، مریم واشقانی<sup>۱</sup>، محمدرضا کلانتر هرمزی<sup>۱</sup>، نگار آذرپیرا<sup>۲</sup>، ذبیح اله عزیزی<sup>۱</sup>، غلامحسین رنجبر عمرانی<sup>۱</sup>

### چکیده

**مقدمه:** گلوکوکورتیکوئیدها، شایع‌ترین علت استئوپروز ناشی از دارو هستند. تiazولیدین دیون‌ها مانند پیوگلیتازون، آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئیدها در متابولیسم قند و چربی می‌باشند و در درمان دیابت ناشی از مصرف گلوکوکورتیکوئیدها نیز مصرف می‌شوند. در برخی مطالعات این داروها باعث کاهش توده استخوانی شده‌اند. این مطالعه اثر پیوگلیتازون بر استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها را بررسی می‌کند.

**روش‌ها:** ۸۰ سر موش (سن ۱۰ هفته؛ ۴۰ نر و ۴۰ ماده) به صورت تصادفی در چهارگروه قرار گرفتند. گروه A: آمپول متیل پردنیزولون سوکسینات سدیم (MMS) ۵ mg/kg سه بار در هفته زیر جلدی، گروه B: MMS و پیوگلیتازون ۳۰ mg/kg روزانه خوراکی و گروه C: پیوگلیتازون به مدت چهار هفته دریافت کردند. گروه D به عنوان کنترل بود. در پایان استخوان‌های مهره کمری، ران و فک جدا شدند و پس از آماده‌سازی، شاخص‌های هیستومرفولوژی (ضخامت تراکول‌ها و کورتکس، حجم استخوان تراکولار و کورتیکال) بررسی شدند. تفاوت کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

**یافته‌ها:** در گروه B نسبت به A، حجم استخوان تراکولار مهره بیشتر ولی حجم استخوان کورتکس مهره کمتر بود. در گروه B نسبت به گروه D، ضخامت تراکول‌ها و کورتکس مهره، ضخامت کورتکس، حجم استخوان تراکولار و کورتیکال فک کمتر بود. گروه C با D، موش‌های نر با ماده و شاخص‌های مختلف استخوان ران در چهار گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند. **نتیجه‌گیری:** در این مطالعه پیوگلیتازون به تنهایی باعث کاهش توده استخوان در هیچیک از نواحی نشد. مصرف همزمان پیوگلیتازون اثر حفاظتی در استخوان تراکولار مهره داشت ولی استفاده توأم این دارو، به طور سینرژیستیک توده استخوانی کورتیکال مهره و فک را کاهش داد.

**واژگان کلیدی:** استئوپروز، گلوکوکورتیکوئید، پیوگلیتازون، تiazولیدین دیون

۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۲- گروه پاتولوژی، بیمارستان نمازی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

\* **نشانی:** شیراز، بیمارستان نمازی، دفتر بخش داخلی، تلفن: ۰۶۴۷۳۰۹۶ - ۰۷۱۱، نمابر: ۰۶۴۷۳۰۹۶ - ۰۷۱۱، پست الکترونیک:

msoveid@sums.ac.ir

## مقدمه

تiazولیدین دیون‌ها (TZD)، داروهای آگونیست گیرنده پراکسی زوم پرولیفاتوراکتیویتور (PPAR) هستند [۱]. پیوگلیتازون یکی از داروهای این گروه است که به PPAR زیرگروه گاما و آلفا متصل می‌شود و از طریق فعال کردن این گیرنده، سبب افزایش مصرف گلوکز، کاهش تولید گلوکز در کبد و افزایش حساسیت به انسولین در بافت چربی و عضلات می‌شود [۲] و از این نظر آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئیدها در متابولیسم قند و چربی به حساب می‌آید. از سوی دیگر PPAR گاما، عامل اساسی در آدیپوزن است و در مغز استخوان به عنوان سوئیچ مولکولی بین مسیر استئوژنیک و آدیپوژنیک عمل می‌کند و احتمالاً این اثر را از طریق گیرنده‌های مستقل و یا گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی اعمال می‌کند [۳]. آدیپوژن در استخوان، یکی از سازوکارهای مهم در ایجاد استئوپروز است [۳]. با توجه به استفاده روز افزون تiazولیدین دیون‌ها در شرایطی که با افزایش مقاومت به انسولین همراه هستند (از جمله سندرم کوشینگ ناشی از مصرف گلوکوکورتیکوئیدها)، و اثرات مشخص تiazولیدین دیون‌ها روی توده استخوانی [۴-۶]، این مطالعه جهت بررسی اثر این داروها بر استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها انجام شده است تا مشخص گردد آیا این داروها نقش حفاظتی دارند یا این که سبب افزایش استئوپروز می‌شوند.

پس از جراحی موش‌ها، استخوان‌های مهره کمری (مهره دوم) (Vertebrae, V)، ران (Femor, F) و فک پایین (Jaw, J) موش‌ها جدا شده و پس از آماده‌سازی به صورت دکلسیفه کردن با اسید استیک و سپس تهیه مقاطع نازک و رنگ‌آمیزی با همتوکسیلین و ائوزین، نمونه‌های بافتی از نظر شاخص‌های هیستومرفولوژی زیر [۷] بررسی شدند: الف) ضخامت ترایکول‌ها (TT, Trabecular Thickness): این شاخص نشانه تعادل بین ساخت و جذب استخوان در سطح صفحات ترایکول‌هاست، ب) ضخامت کورتکس استخوان (CT, Cortical Thickness): میانگین ضخامت استخوان کورتکس را نشان می‌دهد، ج) حجم استخوان ترایکولار (TBV; Trabecular Bone Volume): در استخوان‌هایی که بیشتر بافت ترایکولار دارند نشانه حجم بافت استخوانی نسبت به حجم بافت کلی استخوان (شامل استخوان و مغز استخوان) می‌باشد و د) حجم استخوان کورتیکال (CBV; Cortical Bone Volume): نشانه حجمی از کورتکس در هر سطح مقطع استخوانی است و در استخوان‌هایی که بافت کورتیکال دارند بیشتر کاربرد دارد. این طرح در کمیته اخلاقی مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم شیراز مورد تایید قرار گرفت. داده‌ها با کمک نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۳ آنالیز شد و از شاخص‌های آماری مانند میانگین  $\pm$  انحراف معیار استفاده گردید و مقادیر P-value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

## یافته‌ها

هرچند موش‌های گروه پردنیزولون + پیوگلیتازون در استخوان فمور کمترین ضخامت ترایکول‌ها (TTF) و حجم ترایکول‌ها (TBVF) و بیشترین ضخامت کورتکس (CTF) و حجم کورتکس (CBVF) را داشتند، ولی بین شاخص‌های استخوان ران در چهار گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱).

گروه پردنیزولون + پیوگلیتازون در مهره‌های کمری کمترین ضخامت ترایکول‌ها (TTV)، ضخامت کورتکس (CTV) و حجم کورتکس (CBVV) و بیشترین حجم استخوان ترایکولار (TBVV) را داشتند اما این تفاوت در بین گروه پردنیزولون + پیوگلیتازون و پردنیزولون، تنها در

## روش‌ها

در این بررسی ۸۰ موش صحرایی در سن ۱۰ هفتگی (۴۰ نر، ۴۰ ماده) از نژاد اسپراگ - دالی تهیه شده از خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز، به صورت تصادفی در چهار گروه قرار گرفتند. گروه A آمپول متیل پردنیزولون سوکسینات سدیم (MSS) به میزان ۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن موش به صورت زیرجلدی سه بار در هفته، گروه B آمپول MSS همراه با پیوگلیتازون بصورت ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش روزانه خوراکی و گروه C تنها پیوگلیتازون به مدت ۴ هفته دریافت کردند. گروه D به عنوان گروه کنترل بودند. در پایان چهار هفته،

مورد TBVV و CBVV معنی دار بود (جدول ۲). گروه پر دینزولون + پیوگلیتازون در استخوان فک کمترین ضخامت کورتکس (CTJ) را داشت اما هیچ یک از این تفاوت‌ها بین این گروه با گروه پر دینزولون معنی دار نبود (جدول ۳). تفاوت بین موش‌های نر و ماده در گروه‌های مختلف معنی دار نبود.

جدول ۱- مقایسه شاخص‌های هیستومرفولوژیک استخوان ران در چهار گروه موش مورد مطالعه

گروه‌های مورد مطالعه	متیل پر دینزولون سوکسینات سدیم (MMS) (A)	+ MMS پیوگلیتازون (B)	پیوگلیتازون (C)	کنترل (D)
ضخامت تراپیکول‌ها (میکرومتر)	14/1 ± 17/6	7/6 ± 2/1	8/2 ± 2/3	9/2 ± 2/9
ضخامت کورتکس (میکرومتر)	21/2 ± 11/6	23/2 ± 9/4	21/7 ± 6/5	21/2 ± 4/7
حجم استخوان تراپیکولار (درصد)	79/2 ± 6/4	77/9 ± 5/4	82/5 ± 9/5	81/2 ± 6/2
حجم استخوان کورتیکال (درصد)	20/7 ± 6/4	22 ± 5/4	17/5 ± 9/5	18/7 ± 6/2

تعداد کل حیوان مورد مطالعه ۸۰ و در هر گروه ۲۰ موش نر و ماده بوده است.

مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار است.

بر اساس پس آزمون‌های Scheffe و Dunnett T3، تفاوت بین هیچ کدام از گروه‌ها معنی دار نبود.

جدول ۲- مقایسه شاخص‌های هیستومرفولوژیک مهره‌های کمری در چهار گروه موش مورد مطالعه

گروه‌های مورد مطالعه	متیل پر دینزولون سوکسینات سدیم (MMS) (A)	+ MMS پیوگلیتازون (B)	پیوگلیتازون (C)	کنترل (D)
ضخامت تراپیکول‌ها (میکرومتر)	7/2 ± 3*	6/8 ± 2/3*	10 ± 3/2	11/2 ± 4/6
ضخامت کورتکس (میکرومتر)	12/6 ± 5/7	10/1 ± 4/4*	13/6 ± 6/8	17/6 ± 6/1
حجم استخوان تراپیکولار (درصد)	85/7 ± 3/8	90/5 ± 3/6 <sup>+</sup>	89/8 ± 3/5 <sup>+</sup>	89/1 ± 3/8
حجم استخوان کورتیکال (درصد)	14/2 ± 4	9/5 ± 3/6 <sup>+</sup>	13/2 ± 3/5	14/8 ± 3/8

تعداد کل حیوانات مورد بررسی ۸۰ و در هر گروه ۲۰ موش نر و ماده بود.

مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار است.

\* تفاوت با گروه کنترل معنی دار بود.

+ تفاوت با گروه A معنی دار بود.

جدول ۳- مقایسه شاخص‌های هیستومرفولوژیک استخوان فک در چهار گروه موش مورد مطالعه

گروه‌های مورد مطالعه	متیل پر دینزولون سوکسینات سدیم (MMS) (A)	+ MMS پیوگلیتازون (B)	پیوگلیتازون (C)	کنترل (D)
ضخامت تراپیکول‌ها (میکرومتر)	8 ± 3/7	9/7 ± 4/9*	13/3 ± 4/9	12 ± 3/5
ضخامت کورتکس (میکرومتر)	116/8 ± 22/2	100/9 ± 11/8	127/3 ± 6/6 <sup>+</sup>	124/3 ± 11/2 <sup>+</sup>
حجم استخوان تراپیکولار (درصد)	17/6 ± 6/7 <sup>++</sup>	16/8 ± 8/6 <sup>++</sup>	12/9 ± 8/8	9/5 ± 3/5
حجم استخوان کورتیکال (درصد)	82/4 ± 6/7 <sup>++</sup>	83/4 ± 9 <sup>++</sup>	87 ± 8/8	90/4 ± 3/5

تعداد کل حیوانات مورد بررسی ۸۰ و در هر گروه ۲۰ بود.

مقادیر ± نشانگر میانگین ± انحراف معیار است.

\* در پس آزمون Scheffe، تفاوت بین گروه B با C معنی دار بود.

+ در پس آزمون Dunnett T3، تفاوت بین گروه B با C و B با D معنی دار بود.

++ در پس آزمون Dunnett T3، بین گروه A با D و B با D تفاوت معنی دار بود.

## بحث

در این مطالعه پیوگلیتازون به تهابی باعث کاهش توده استخوان در هیچ یک از نواحی نشد. در گروه پردنیزولون + پیوگلیتازون نسبت به گروه پردنیزولون، حجم کورتکس استخوان مهره کمتر ولی حجم استخوان تراپکولار مهره بیشتر بود. به نظر می‌رسد پیوگلیتازون در کورتکس مهره اثر سینرژیستیک با پردنیزولون در کاهش توده استخوانی دارد، ولی در استخوان تراپکولار مهره اثر حفاظتی داشته باشد.

مصرف گلوکوکورتیکوئیدها، شایع‌ترین علت استئوپروز ناشی از دارو است و هیپرکورتیزولیسم با سازوکارهای مختلفی از جمله اختلال در کار گنادها، کاهش جذب روده‌ای کلسیم و افزایش دفع کلیوی آن، اختلال در عملکرد و تعداد استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها و اثر بر فاکتور رشد و عضلات باعث از دست رفتن توده استخوانی می‌شود. هیپرکورتیزولیسم باعث از دست رفتن استخوان تراپکولار با شدت بیشتری نسبت به استخوان کورتیکال می‌شود [۸]. گلوکوکورتیکوئیدها اثرات خود را از طریق گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی (GR) که یک گیرنده داخل سلولی از خانواده گیرنده‌های هسته‌ای است اعمال می‌کنند و در نتیجه سبب تمایز سلول‌های مزانشیماال چند ظرفیتی به سمت آدیپوسیت‌ها می‌شوند [۹].

PPAR و آگونیست آن یعنی پیوگلیتازون نیز از طریق همین خانواده گیرنده‌های هسته‌ای (که فاکتورهای ترجمه‌ای لیگاند فعال کننده گیرنده‌های مربوط به هورمون‌های تیروئید، رتینوئید و استروئید را کد می‌کنند) اثر خود را از نظر متابولیک اعمال می‌کنند و در فرآیندهای وسیعی از عملکردهای سلولی از جمله هموستاز گلوکز، پاسخ التهابی، آپوپتوز و تمایز آدیپوسیت‌ها نقش دارند [۳]. با توجه به این که تیاژولیدین دیون‌ها از نظر متابولیسم قند و چربی، آنتاگونیست گلوکوکورتیکوئیدها به حساب می‌آیند؛ انتظار می‌رفت این داروها در مورد استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها نیز نقش حفاظتی داشته باشند. اما در این مطالعه این نقش حفاظتی تنها در مورد استخوان تراپکولار مهره دیده شد. مطالعاتی وجود دارند که نشان می‌دهند تیاژولیدین دیون‌ها برخی از اثرات خود را از طریق گیرنده‌های دیگری غیر از PPAR یا از طریق PPAR

ولی بدون واسطه GR اعمال می‌کنند؛ به عنوان مثال رزیگلیتازون و سیتیگلیتازون در مطالعاتی که بر روی رده سلولی J774 فاقد PPAR $\gamma$  موش‌ها انجام شده است، اثر ضد التهابی خود را از طریق فعال شدن فاکتور ترجمه‌ای GR بدون نیاز به PPAR $\gamma$  اعمال کرده‌اند [۹]. همچنین مطالعه بر روی سلول‌های مزانشیماال چند ظرفیتی مغز استخوان موش (سلول‌های D<sub>1</sub>) نشان داد پیوگلیتازون سبب آدیپوزنز و کاهش فعالیت آکالان فسفاتاز استخوانی می‌شود. اما نه آنتاگونیست PPAR $\gamma$  و نه آنتاگونیست GR اثری در آدیپوزنز ناشی از پیوگلیتازون نداشته‌اند و پیوگلیتازون این اثر خود را از مسیری غیر وابسته به GR و PPAR $\gamma$  اعمال می‌کند.

این مطالعه نشان داد که در گروه پردنیزولون + پیوگلیتازون، نسبت به گروه کنترل، ضخامت استخوان تراپکولار و کورتیکال مهره (CTV, TTV) همچنین ضخامت کورتکس (CTJ)، حجم استخوان تراپکولار و کورتیکال فک (CBVJ, TBVJ) کمتر بود. به نظر می‌رسد ترکیب این دو دارو قسمت تراپکولار و کورتیکال استخوان را تحت تاثیر قرار می‌دهد و توده استخوانی را در اسکلت محوری از جمله مهره و در استخوان‌های محیطی مانند فک کاهش می‌دهد. قسمتی از این اثرات قابل توجیه با اثرات شناخته شده گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد [۸] ولی ممکن است پیوگلیتازون نیز نقش داشته باشد.

در حال حاضر گزارش‌های متناقضی در مورد اثرات تیاژولیدین دیون‌ها بر روی استخوان وجود دارد و این داروها ممکن است با سازوکارهای مختلفی باعث کاهش توده استخوانی شوند از جمله با فعال کردن PPAR $\gamma$  باعث افزایش آدیپوزنز مغز استخوان، کاهش تولید استئوبلاست‌ها و افزایش آپوپتوز آنها و در نهایت سبب کاهش ساخت استخوان شوند [۳، ۱۰، ۱۱]. همچنین این داروها با اثر بر مسیر آروماتاز، سبب کاهش تولید استروژن و احتمالاً افزایش بازجذب استخوانی می‌شوند [۱۰]. اما در بررسی Sottile و همکاران، کاهش توده استخوانی بدنال مصرف رزیگلیتازون تنها در موش‌هایی دیده شد که تخمدان نداشتند [۵]. Tomvig و همکاران نشان دادند ترولیگلیتازون در موش باعث کاهش توده استخوانی نمی‌شود [۶] و

Yaturu و همکاران [۱۴] نشان دادند در مردان دیابتی که رزیگلیتازون دریافت کرده‌اند، تراکم استخوان در استخوان هیپ و گردن فمور کمتر از کسانی است که این دارو را دریافت نکرده‌اند ولی این مطالعه گذشته‌نگر و تعداد افراد کم بوده است.

در مطالعه ما، بین موش‌های نر با ماده هر گروه و موش‌های نر و ماده گروه‌های مختلف تفاوتی در شاخص‌های هیستومرفولوژیک در سه استخوان وجود نداشت.

به طور خلاصه در این مطالعه، پیوگلیتازون در برابر ایجاد استئوپروز ناشی از پردنیزولون در استخوان تراکولار مهره اثر حفاظتی داشت. اما استفاده توأم این دو دارو، توده استخوانی کورتیکال مهره و فک را به صورت سینرژستیک کاهش داد. مطالعات انسانی طولانی مدت در مورد اثر مصرف همزمان این دو دارو بر استخوان ضروری است.

### سپاسگزاری

این پژوهش در قالب طرح شماره ۳۸۲۴-۸۶ با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شده است. نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، همه کارکنان مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شیراز و از خانم زهرا ژولیده پور جهت تایپ مقاله تشکر و قدردانی می‌نمایند.

افزایش وزن مختصر ناشی از این داروها نیز ممکن است در افزایش تراکم استخوان موثر باشد [۱۲].

در مطالعه ما گروه پیوگلیتازون با گروه کنترل تفاوتی از نظر تمام شاخص‌های هیستومرفولوژی در هر سه استخوان نداشت. همچنین در این مطالعه در گروه پیوگلیتازون، ضخامت استخوان تراکولار فک (TTJ) و حجم استخوان تراکولار مهره (TBVV) بیشتر از گروه پردنیزولون بود و حتی زمانی که پیوگلیتازون همراه با پردنیزولون تجویز شد، اثر حفاظتی پیوگلیتازون بر TBVV باقی ماند.

در بررسی‌های انجام شده در مدل‌های حیوانی مانند موش، رزیگلیتازون با دوز کم سبب کاهش حجم استخوان تراکولار (TBV) در مهره‌های کمری و همچنین کاهش تراکم استخوان (BMD) در مهره‌های کمری، ایلیم و ساکروم شد [۱۱] ولی Fang و همکاران نشان دادند هم غلظت‌های بالای گلوکز و هم پیوگلیتازون، باعث افزایش تمایز سلول‌های مزانشیمال چند ظرفیتی مغز استخوان موش به سمت آدیپوسیت می‌شوند و ممکن است هر دو عامل در استئوپروز ناشی از دیابت و درمان آن نقش داشته باشند [۱۳].

در مطالعات انسانی انجام شده، Schwartz و همکارانش [۱۲] نشان دادند که مصرف تیازولیدین دیون‌ها (شامل تروگلیتازون، پیوگلیتازون یا رزیگلیتازون)، سالانه ۰/۶۱٪ در کل بدن، ۱/۲۳٪ در مهره‌های کمری و ۰/۶۵٪ در تروکانتر استخوان ران بیشتر از سایر زنان دیابتی کاهش می‌دهند ولی تأثیری در مردان دیابتی نداشته‌اند.

### مأخذ

1. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1305 – 10.
2. Heidarpour meymeh R, Woollorton E. Health and drug alert: Diabetes drug pioglitazone (Actos): risk of fracture. *CMAJ* 2007; 177: 723-4.
3. Hung SH, Yeh CH, Huang HT, Wu P, Ho ML, Chen CH, et al. Pioglitazone and dexametazone induce adipogenesis in D1 bone marrow stromal cell line, but not through the peroxisome proliferator- activated receptor- $\delta$  pathway. *Life Sci* 2008; 82:561-69.
4. Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, Montague DC, Lecka-Czernik B. Bone is a target for the anti diabetic compound rosiglitazone. *Endocrinology* 2004; 145:401-6.
5. Sottile V, Seuwen K, Kneissel M. Enhanced marrow adipogenesis and bone resorption in estrogen deprived rats treated with the PPAR agonist BRL49653 (rosiglitazone). *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 203-16.
6. Tornvig L, Mosekilde LI, Justesen J, Falk E, Kassem M. Troglitazone treatment increases bone marrow adipose tissue volume but dose not affect trabecular bone volume in mice. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 46-50.
7. Parfitt AM. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols and units: summary of proposed system. *Bone Miner* 1988; 4:1-5.
8. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis:

- pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1319-28.
9. Lalenti A, Grassia G, Di Meglio P, Maffia P, Di Rosa M, Lanaro A. Mechanism of the anti-inflammatory effect of thiazolidinediones : Relationship with the glucocorticoid pathway. *Mol Pharmacol* 2005; 67:1620-28.
  10. Rubin GL, Zhao Y, Kalus AM, Simpson ER. Proximosome proliferators-activated receptor  $\gamma$  ligands inhibit estrogen biosynthesis in human breast adipose tissue: possible implications for breast cancer therapy. *Cancer Res* 2000; 60: 1604-8.
  11. Soroceanu MA, Miao D, Bai XY, Su H, Goltzman D, Kraplis AC. Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. *J Endocrinol* 2004; 183: 203-16.
  12. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in old diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3349-54.
  13. Fang H, Li Y, Liu Z, Deng L. Effect of glucose and pioglitazone on rat bone mesenchymal stem cell differentiation into adipocytes. *Bone* 2008; 43: S 38-S 75.
  14. Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 2007; 30: 1574-76.