مجله دیابت و لیپید ایران. بهار ۱۳۸۹؛ دوره ۹ (شماره ۳) ۲۴۰-۲۳۵

اثر پیوگلیتازون بر استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها در موش صحرایی

محمود سوید*[۱]، مریم واشقانی[۱]، محمدرضا کلانتر هرمزی[۱]، نگار آذرپیرا[۲]، ذبیح اله عزیزی[۱]، غلامحسین رنجبر عمرانی[۱]

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 17:48 IRST on Sunday November 19th 2017

چکیده

مقدمه: گلوکوکورتیکوییدها، شایع‌ترین علت استئوپروز ناشی از دارو هستند. تیازولیدین دیون‌ها مانند پیوگلیتازون، آنتاگونیست گلوکوکورتیکوییدها در متابولیسم قند و چربی می‌باشند و در درمان دیابت ناشی از مصرف گلوکوکورتیکوییدها نیز مصرف می‌شوند. در برخی مطالعات این داروها باعث کاهش توده استخوانی شده‌اند. این مطالعه اثر پیوگلیتازون بر استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوییدها 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 ترابکول‌ها و کورتکس، حجم استخوان ترابکولار و کورتیکال) بررسی شدند. تفاوت کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها: در گروه B نسبت به A، حجم استخوان ترابکولار مهره بیشتر ولی حجم استخوان کورتکس مهره کمتر بود. در گروه B نسبت به گروه D، ضخامت ترابکول‌ها و کورتکس مهره، ضخامت کورتکس، حجم استخوان ترابکولار 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 ترابکولار مهره داشت ولی استفاده توام این دارو، به طور سینرژیستیک توده استخوانی کورتیکال مهره و فک را کاهش داد .

واژگان کلیدی: استئوپروز، گلوکوکورتیکویید ، پیوگلیتازون، تیازولیدین 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: ۶۴۷۳۰۹۶ – ۰۷۱۱، نمابر: ۶۴۷۳۰۹۶ – ۰۷۱۱، پست الکترونیک: msoveid@sums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۸/۹/۱۴ **تاریخ درخواست اصلاح:** ۸۸/۱۰/۲۰ **تاریخ پذیرش:** ۸۸/۱۱/۲۵

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 17:48 IRST on Sunday November 19th 2017

مقدمه

تیازولیدین دیون‌ها (TZD)، داروهای آگونیست گیرنده پراکسی زوم پرولیفراتوراکتیویتور (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 گلوکوکورتیکوییدها در متابولیسم قند و چربی به حساب می‌آید. از سوی دیگر PPAR گاما، عامل اساسی در آدیپوژنز 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 گلوکوکورتیکوییدی اعمال می‌کند [۳.] آدیپوژنز در استخوان، یکی از سازوکارهای مهم در ایجاد استئوپروز است [۳]. با توجه به استفاده روز افزون تیازولیدین دیون‌ها در شرایطی که با افزایش مقاومت به انسولین همراه هستند (از جمله سندرم کوشینگ ناشی از مصرف گلوکوکورتیکوییدها)، و اثرات مشخص تیازولیدین دیون‌ها روی توده استخوانی [۶-۴]، این مطالعه جهت بررسی اثر این داروها بر استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوییدها انجام شده است تا مشخص گردد آیا این داروها نقش حفاظتی دارند یا این که سبب افزایش استئوپروز می‌شوند.

روش‌ها

در این بررسی ۸۰ موش صحرایی در سن ۱۰ هفتگی (۴۰ نر ، ۴۰ ماده) از نژاد اسپراگ ـ 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، 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 هماتوکسیلین و ائوزین، نمونه‌های بافتی از نظر شاخص‌های هیستومرفولوژی زیر [۷] بررسی شدند:

الف) ضخامت ترابکول‌ها (TT, Trabecular Thickness): این شاخص نشانه تعادل بین ساخت و جذب استخوان در سطح صفحات ترابکول‌هاست، ب) ضخامت کورتکس استخوان (CT, Cortical Tkickness): میانگین ضخامت استخوان کورتکس را نشان می‌دهد، ج) حجم استخوان ترابکولار (TBV; Trabecular Bone Volume): در استخوان‌هایی که بیشتر بافت ترابکولار 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 ± انحراف معیار استفاده گردید و مقادیرP-value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

هرچند موش‌های گروه پردنیزولون + پیوگلیتازون در استخوان فمور کمترین ضخامت ترابکول‌ها (TTF) و حجم ترابکول‌ها (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 ترابکول‌ها (TTV)، ضخامت کورتکس (CTV) و حجم کورتکس (CBVV) و بیشترین حجم استخوان ترابکولار (TBVV) را داشتند اما این تفاوت در بین گروه پردنیزولون + پیوگلیتازون و پردنیزولون، تنها در

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 17:48 IRST on Sunday November 19th 2017

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

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

گروههای مورد مطالعه / شاخص‌های هیستومرفولوژیک استخوان	متیل پردنیزولون سوکسینات سدیم (MMS) (A)	MMS + پیوگلیتازون (B)	پیوگلیتازون (C)	کنترل (D)
ضخامت ترابکول‌ها (میکرومتر)	۱۴/۱ ± ۱۷/۶	۷/۶ ± ۲/۱	۸/۲ ± ۲/۳	۹/۲ ± ۲/۹
ضخامت کورتکس (میکرومتر)	۲۱/۲ ± ۱۱/۶	۲۳/۲ ± ۹/۴	۲۱/۷ ± ۶/۵	۲۱/۲ ± ۴/۷
حجم استخوان ترابکولار (درصد)	۷۹/۲ ± ۶/۴	۷۷/۹ ± ۵/۴	۸۲/۵ ± ۹/۵	۸۱/۲ ± ۶/۲
حجم استخوان کورتیکال (درصد)	۲۰/۷ ± ۶/۴	۲۲ ± ۵/۴	۱۷/۵ ± ۹/۵	۱۸/۷ ± ۶/۲

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 معنی‌دار نبود.

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

گروههای مورد مطالعه / شاخص‌های هیستومرفولوژیک استخوان	متیل پردنیزولون سوکسینات سدیم (MMS) (A)	MMS + پیوگلیتازون (B)	پیوگلیتازون (C)	کنترل (D)
ضخامت ترابکول‌ها (میکرومتر)	۷/۲ ± ۳ *	۶/۸ ± ۲/۳ *	۱۰ ± ۳/۲	۱۱/۲ ± ۴/۶
ضخامت کورتکس (میکرومتر)	۱۲/۶ ± ۵/۷	۱۰/۱ ± ۴/۴ *	۱۳/۶ ± ۶/۸	۱۷/۶ ± ۶/۱
حجم استخوان ترابکولار (درصد)	۸۵/۷ ± ۳/۸	۹۰/۵ ± ۳/۶ +	۸۹/۸ ± ۳/۵ +	۸۹/۱ ± ۳/۸
حجم استخوان کورتیکال (درصد)	۱۴/۲ ± ۴	۹/۵ ± ۳/۶ +	۱۳/۲ ± ۳/۵	۱۴/۸ ± ۳/۸

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 / شاخص‌های هیستومرفولوژیک استخوان	متیل پردنیزولون سوکسینات سدیم (MMS) (A)	MMS + پیوگلیتازون (B)	پیوگلیتازون (C)	کنترل (D)
ضخامت ترابکول‌ها (میکرومتر)	۸ ± ۳/۷	۹/۷ ± ۴/۹ *	۱۳/۳ ± ۴/۹	۱۲ ± ۳/۵
ضخامت کورتکس (میکرومتر)	۱۱۶/۸ ± ۲۲/۲	۱۰۰/۹ ± ۱۱/۸	۱۲۷/۳ ± ۶/۶ +	۱۲۴/۳ ± ۱۱/۲ +
حجم استخوان ترابکولار (درصد)	۱۷/۶ ± ۶/۷ ††	۱۶/۸ ±۸/۶ ††	۱۲/۹ ± ۸/۸	۹/۵ ± ۳/۵
حجم استخوان کورتیکال (درصد)	۸۲/۴ ± ۶/۷ ††	۸۳/۴ ±۹ ††	۸۷ ± ۸/۸	۹۰/۴ ± ۳/۵

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 معنی‌دار بود.

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

†† در پس آزمون Dunnett T3، بین گروه A با D و B با D تفاوت معنی‌دار بود.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 17:48 IRST on Sunday November 19th 2017

بحث

در این مطالعه پیوگلیتازون به تنهایی 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 ترابکولار مهره بیشتر بود. به نظر می‌رسد پیوگلیتازون در کورتکس مهره اثر سینرژیستیک با پردنیزولون در کاهش توده استخوانی دارد، ولی در استخوان ترابکولار مهره اثر حفاظتی داشته باشد.

مصرف گلوکوکورتیکوییدها، 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 ترابکولار با شدت بیشتری نسبت به استخوان کورتیکال می‌شود [۸]. گلوکوکورتیکوییدها اثرات خود را از طریق گیرنده گلوکوکورتیکوییدی (GR) که یک گیرنده داخل سلولی از خانواده گیرنده‌های هسته‌ای است اعمال می‌کنند و در نتیجه سبب تمایز سلول‌های مزانشیمال 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 تیرویید، رتینویید و استرویید 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 تیازولیدین دیون‌ها از نظر متابولیسم قند و چربی، آنتاگونیست گلوکوکورتیکوییدها به حساب می‌آیند؛ انتظار می‌رفت این داروها در مورد استئوپروز ناشی از گلوکوکورتیکوییدها نیز نقش حفاظتی داشته باشند. اما در این مطالعه این نقش حفاظتی تنها در مورد استخوان ترابکولار مهره دیده شد. مطالعاتی وجود دارند که نشان می‌دهند تیازولیدین 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 PPARγ موش‌ها انجام شده است، اثر ضد التهابی خود را از طریق فعال شدن فاکتور ترجمه‌ای GR بدون نیاز به PPARγ اعمال کرده‌اند [۹]. همچنین مطالعه بر روی سلول‌های مزانشیمال چند ظرفیتی مغز استخوان موش (سلول‌های D_1) نشان داد پیوگلیتازون سبب آدیپوژنز و کاهش فعالیت آلکالن فسفاتاز استخوانی می‌شود. اما نه آنتاگونیست PPARγ و نه آنتاگونیست GR اثری در آدیپوژنز ناشی از پیوگلیتازون نداشته‌اند و پیوگلیتازون این اثر خود را از مسیری غیر وابسته به GR و PPARγ اعمال می‌کند.

این مطالعه نشان داد که در گروه پردنیزولون + پیوگلیتازون، نسبت به گروه کنترل، ضخامت استخوان ترابکولار و کورتیکال مهره (CTV,TTV) همچنین ضخامت کورتکس (CTJ)، حجم استخوان ترابکولار و کورتیکال فک (CBVJ, TBVJ) کمتر بود. به نظر می‌رسد ترکیب این دو دارو قسمت ترابکولار 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 گلوکوکورتیکوییدها می‌باشد [۸] ولی ممکن است پیوگلیتازون نیز نقش داشته باشد.

در حال حاضر گزارش‌های متناقضی در مورد اثرات تیازولیدین دیون‌ها بر روی استخوان وجود دارد و این داروها ممکن است با سازوکارهای مختلفی باعث کاهش توده استخوانی شوند از جمله با فعال کردن PPARγ باعث افزایش آدیپوژنز 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 بدنبال مصرف رزیگلیتازون تنها در موش‌هایی دیده شد که تخمدان نداشتند [۵]. Tornvig و همکاران نشان دادند تروگلیتازون در موش باعث کاهش توده استخوانی نمی‌شود [۶] و

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 17:48 IRST on Sunday November 19th 2017

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 ترابکولار فک (TTJ) و حجم استخوان ترابکولار 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 ترابکولار (TBV) در مهره‌های کمری و همچنین کاهش تراکم استخوان (BMD) در مهره‌های کمری، ایلیوم 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.

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 ترابکولار مهره اثر حفاظتی داشت. اما استفاده توأم این دو دارو، توده استخوانی کورتیکال مهره و فک را به صورت سینرژیستیک 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.

مأخذ

1. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-γ agonist rosiglitasone 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, Wooltorton 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 dexametasone induce adipogenesis in D1 bone marrow stromal cell line, but not through the peroxisome proliferator- activated receptor-δ 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 roziglitazone. *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 (roziglitazone). *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. Proxisome proliferators-activated receptor γ ligands inhibit estrogen biosynthesis in human breast adipose tissue: possible implications for bearst 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. Thiozolinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care* 2007; 30: 1574-76.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 17:48 IRST on Sunday November 19th 2017