

Le diabète, l'ostéoporose et les fractures

PAR ROBERT G. JOSSE, M.D., FRCPC

On reconnaît désormais que les personnes atteintes de diabète présente un risque accru de fracture, en particulier de fractures périphériques. Le diabète sucré de type 1 (DT1) est généralement associé à une densité minérale osseuse réduite (DMO), alors que dans le diabète de type 2 (DT2), la DMO est normale ou accrue, ce qui ne prévient pourtant pas les fractures. Les connaissances sur la pathophysiologie de cette association évoluent encore, mais il est évident que certains médicaments couramment utilisés pour le traitement du DT2, à savoir les thiazolidinediones (TZD), augmentent le risque de fracture, en particulier chez les femmes. Dans ce numéro d'*Endocrinologie – Conférences scientifiques*, nous examinons les connaissances actuelles sur les aspects pertinents de la biologie osseuse, nous explorons les mécanismes par lesquelles les TZD peuvent entraver le métabolisme osseux et nous présentons les données cliniques limitées disponibles. En fait, c'est un domaine qui suscite assurément un grand intérêt : l'association entre deux maladies chroniques – le diabète et l'ostéoporose/les fractures.

Mise à jour sur la biologie osseuse

L'os est un tissu dynamique. Sa résorption et sa formation sont un processus continu pendant toute la vie¹. Étant donné que tous les matériaux soumis à une charge cyclique répétée peuvent souffrir de fatigue de stress (p. ex. fissures microscopiques), le squelette ne fait pas exception, mais contrairement aux ponts et aux avions, le squelette peut se réparer lui-même. Le processus d'auto-réparation est appelé le remodelage et il est de toute évidence essentiel pour la préservation de la résistance mécanique de l'os. Dans tout le squelette, il se produit un renouvellement des cellules osseuses dans des paquets osseux microscopiques distincts appelés unités multicellulaires de base (UMB) dans l'os trabéculaire et l'os cortical. Les principales cellules des UMB sont les ostéoblastes (cellules formatrices des os, dérivées des précurseurs des cellules souches mésenchymateuses) et les ostéoclastes (cellules résorbant les os, dérivées des précurseurs hématopoïétiques des cellules souches des monocytes/macrophages)². Le cycle de résorption et de formation est un processus couplé de façon ordonnée qui est induit principalement par des signaux provenant des ostéoblastes (figure 1)³. Une variété de facteurs circulants et locaux (p. ex. hormones, facteurs de croissance, cytokines) ont une action sur les ostéoblastes et entraînent la production du ligand de l'activateur du récepteur du facteur nucléaire kappa B (RANKL), une cytokine qui interagit avec les récepteurs de RANK sur les ostéoclastes naissants (figure 2). Les ostéoblastes signalent ensuite la différenciation des précurseurs des ostéoclastes et recrutent des ostéoclastes, causant la résorption d'un petit paquet osseux³. Après une courte période (2 à 3 semaines), les ostéoclastes subissent une apoptose et les ostéoblastes interviennent ensuite pour occuper la cavité de résorption, déposant une ligne cimentante et effectuant la synthèse de la nouvelle matrice (ostéoïde), qui ensuite se minéralise. Les ostéoblastes commencent également à sécréter de l'ostéoprotégérine (OPG), un récepteur leurre qui bloque le compartiment ostéoclastique de la résorption osseuse (figure 3)³.

Plusieurs mois sont nécessaires pour le dépôt et la minéralisation de la zone de l'os résorbé. Lorsque de l'os nouveau est synthétisé, certains ostéoblastes sont enfouis dans l'os nouvellement formé et deviennent des ostéocytes. Des données de plus en plus nombreuses



Leading with Innovation
Serving with Compassion

ST. MICHAEL'S HOSPITAL

A teaching hospital affiliated with the University of Toronto



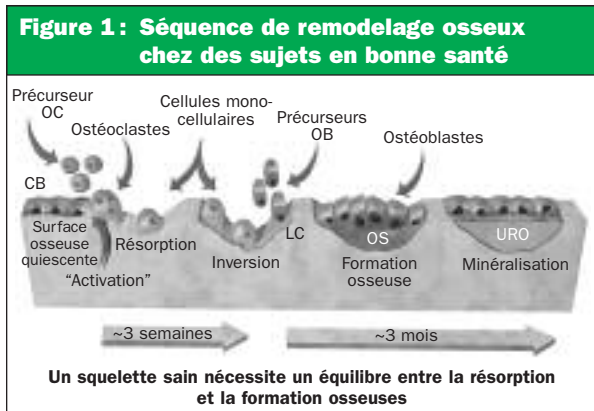
Membres de la Division d'endocrinologie et du métabolisme à l'Hôpital St. Michael

LAWRENCE LEITER, MD (CHEF)
RÉDACTEUR, ENDOCRINOLOGIE
CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

ANDREW ADVANI, MD, PHD
GILLIAN BOOTH, MD
ALICE CHENG, MD
PHILIP CONNELLY, PHD
CHRISTINE DERZKO, MD
RICHARD GILBERT, MD
JEANNETTE GOGUEN, MD
LOREN GROSSMAN, MD
AMIR HANNA, MD
DAVID JENKINS, MD, PHD
ROBERT JOSSE, MD
MARIA KRAW, MD
TIM MURRAY, MD
DOMINIC NG, PHD, MD
JOEL RAY, MD
WILLIAM SINGER, MD
VLAD VUKSAN, PHD
QINGHUA WANG, MD, PHD
TOM WOLEVER, MD, PHD
MINNA WOO, MD, PHD
CATHERINE YU, MD

Hôpital St. Michael
6121-61, rue Queen
Toronto (Ontario) M5C 2T2
Fax : (416) 867-3696

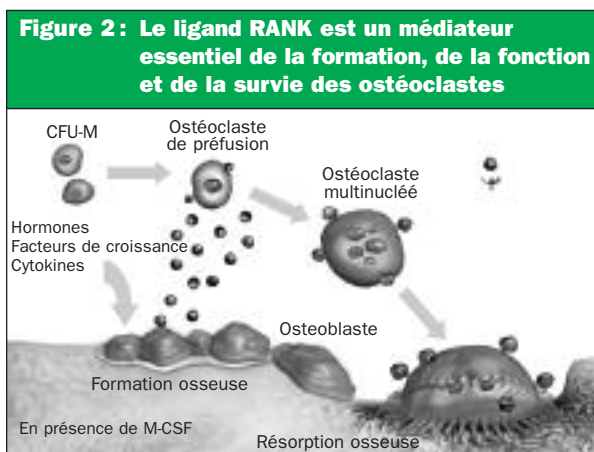
Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, l'Université de Toronto, du commanditaire de la subvention à l'éducation ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel concernant le contenu de cette publication.



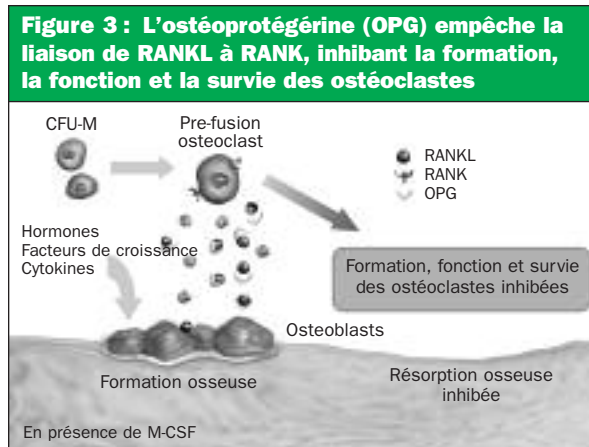
CB = cellules bordantes ; OC = ostéoclastique ; OB = ostéoblastique ;
 LC = ligne cémentante ; OS = ostéoïde ; URO = unité de remodelage osseux

indiquent que les ostéocytes sont le principal capteur de la contrainte mécanique et de la charge exercée sur le squelette. Les ostéocytes sont connectés les uns aux autres et à la surface osseuse par un réseau (syncytium) de canaux remplis de liquide, qui entre autres, transduisent des signaux mécaniques, nécessaires pour un modelage et un remodelage qui s'adaptent aux charges changeantes.

En résumé, les ostéoblastes produisent des signaux pour le recrutement des ostéoclastes et la régulation de l'activité des ostéoclastes. Ils synthétisent la matrice de collagène de l'os et produisent des enzymes et d'autres protéines nécessaires à la régulation du processus de minéralisation. Durant ce cycle de remodelage, les cellules actives synthétisent les protéines qui peuvent être mesurées comme des marqueurs des ostéoblastes ou du processus de formation osseuse. Par exemple, certains produits ostéoblastiques peuvent être utilisés comme une mesure de la formation osseuse (p. ex. ostéocalcine, phosphatase alcaline osseuse, propeptides du collagène de type 1). En outre, l'activité des ostéoclastes libère des protéines qui sont les produits de la résorption osseuse



RANK = activateur du récepteur du facteur nucléaire κ B ;
 RANKL = ligand de RANK ; CFU-M = unité formatrice de colonies de macrophages ; M-CSF = facteur de stimulation de colonies de macrophages



induite par les ostéoclastes. Habituellement, ce sont des résidus de la décomposition du collagène, p. ex. les télopeptides sériques C et N et tous deux peuvent être mesurés comme marqueurs de la résorption osseuse (tableau 1).

Le remodelage et le remodelage du squelette sont nécessaires durant la croissance pour obtenir une masse et une résistance osseuses maximales. À l'âge adulte, le remodelage est nécessaire pour maintenir cette résistance osseuse en identifiant les zones d'os ancien et microendommagé, en le résorbant et en le remplaçant par de l'os nouveau. Par ce procédé de remodelage asynchrone, près de 5 à 10 % du squelette est « renouvelé » par année. L'os est une structure remarquable car il est rigide tout en étant flexible, résistant mais léger, et sa structure anatomique détermine les charges que l'os peut supporter et à leur tour, les charges aident à déterminer la structure anatomique. Récemment, on a beaucoup appris sur la physiologie de l'os et plus particulièrement, les cellules impliquées et leurs interactions multiples. La séquence de remodelage osseux et donc, le renouvellement des cellules osseuses, sont relativement

Tableau 1 : Marqueurs biochimiques du renouvellement osseux

FORMATION OSSEUSE
* Phosphatase alcaline sérique spécifique au tissu osseux (BSAP)
Ostéocalcine sérique
Propeptides carboxy-terminal (C) et amino-terminal (N) sériques du collagène de type I (P1CP et P1NP)
RÉSORPTION OSSEUSE
*Télopeptides C et N sériques et/ou urinaires du collagène (CTX et NTX)
Excrétion urinaire du pontage du collagène de type pyridinoline

*Mesurée le plus fréquemment

lents à l'âge adulte avant la ménopause, mais accélèrent durant les années de pérимénopause et de post-ménopause, pendant une période variable (~ 5 ans) durant laquelle l'équilibre du remodelage osseux devient plus négatif. Des anomalies ou un déséquilibre de cette activité de remodelage forment la base du développement des maladies osseuses métaboliques telles que l'ostéoporose⁵. La compréhension du processus pathophysiologique et l'appréciation des propriétés des cellules impliquées ont permis la mise au point de traitements pour protéger le squelette et aider à prévenir les fractures de fragilité⁶. Bien que les mêmes principes de la biologie osseuse s'appliquent au diabète, il existe certains aspects qui sont mal compris, en particulier la relation entre le type de diabète et le contrôle métabolique des divers changements de la masse, de la structure et de la résistance osseuses.

Épidémiologie du diabète, de l'ostéoporose et des fractures

À l'âge de 50 ans environ, une femme de race blanche aux États-Unis présente un risque pendant le reste de sa vie de 16 % de présenter une fracture de la hanche et de 32 % de présenter une fracture vertébrale⁷. La santé des os est également compromise chez les sujets atteints de DT1 et de DT2. La densité osseuse est souvent réduite chez les patients atteints de DT1, mais elle est généralement normale ou même accrue dans le DT2^{8,9}. La relation entre le diabète et le risque de fracture n'est pas évidente, mais elle semble augmenter dans la plupart des études de patients atteints de DT1¹⁰. Certaines études épidémiologiques ont décrit un risque de fracture de la hanche 6,9 à 12 fois plus élevé chez les femmes atteintes de DT1 comparativement à celles qui n'en sont pas atteintes, mais les données pour le DT2 ne sont pas concluantes^{11,12}. Étant donné que l'indice de masse corporelle (IMC ; i.e. obésité) est accru chez la plupart des patients atteints de DT2, on peut s'attendre à une diminution des fractures de la hanche pour les raisons suivantes :

- la masse adipeuse accrue agit comme un « coussin » absorbant l'énergie d'une chute
- un poids accru maintient la résistance de la hanche par une charge squelettique accrue
- la masse osseuse est augmentée par la production d'œstrogènes endogènes à partir des précurseurs androgéniques dans le tissu adipeux.

Cependant, des études menées à Rochester, Minnesota¹³, ainsi que dans d'autres régions¹⁴ ont démontré une augmentation des fractures dans l'ensemble et spécifiquement, des fractures de la hanche. Des données issues de la *Women's Health Initiative Observational Study* révèlent un risque accru de fractures (tableau 2)¹⁵. Un certain nombre d'autres études, y compris la *Nurses'*

Tableau 2 : L'étude observationnelle *Women's Health Initiative* : diabète de type 2 et fracture chez les femmes¹⁵

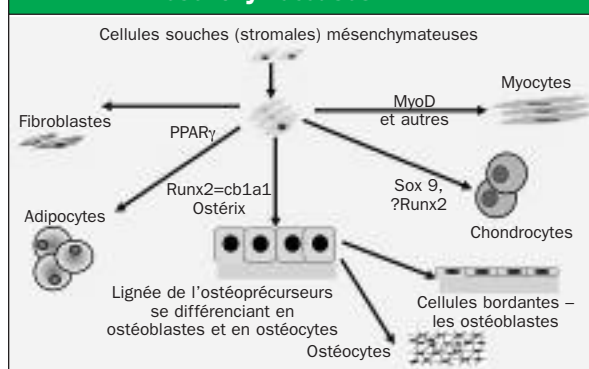
RR ajusté en fonction de l'âge (IC à 95 %)	
Hanche	1,41 (1,17, 1,70)
Humérus proximal	1,30 (1,07, 1,56)
Pied	1,44 (1,21, 1,71)
Cheville	1,34 (1,16, 1,55)
Colonne vertébrale	1,28 (1,04, 1,56)
Avant-bras	0,98 (0,84, 1,15)

RR = risque relatif; IC = intervalle de confiance
Bonds et coll. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3404-3410.

*Health Study*¹⁶, la *Iowa Women's Health Study*¹² et la *Study of Osteoporotic Fractures* (SOF)^{17,18} ont rapporté des résultats similaires et notamment une augmentation des fractures périphériques (en particulier des membres inférieurs ainsi que de la hanche, mais non des fractures vertébrales en général) malgré un IMC généralement plus élevé chez ces patients. Il est intéressant de noter que dans l'étude SOF, les patients présentaient un risque accru de chutes qui était plus élevé chez les utilisateurs d'insuline. En outre, dans la *Nurses' Health Study*¹⁶, l'incidence des fractures de la hanche était plus élevée chez les patients atteints de DT2 traités avec de l'insuline. Dans la *Health ABC Study*¹⁹, on a noté que l'incidence des complications du diabète (p. ex. neuropathie et maladies cérébrovasculaires) et des chutes était plus élevée chez les sujets qui avaient souffert d'une fracture que chez ceux atteints de DT2 qui n'avaient pas souffert de fracture. De plus, cette étude a révélé que l'IMC était plus faible chez ceux souffrant d'une fracture comparativement à ceux qui n'en souffraient pas.

Les facteurs de risque associés et les mécanismes précis responsables de ces observations font actuellement l'objet de recherches actives. Les données issues de

Figure 4 : Gènes importants pour la différenciation des lignées de cellules mésenchymateuses



PPARγ = récepteur gamma activé par les proliférateurs des peroxyosomes

Tableau 3 : Effet des agonistes de PPAR γ sur les cellules osseuses, la masse et l'architecture osseuses

1. Passage du flux des cellules précurseurs mésenchymateuses de la lignée ostéoblastique à la lignée adipogène
2. Augmentation de l'apoptose des ostéoblastes et des ostéocytes
3. Nombre réduit d'ostéoblastes et nombre accru d'ostéoclastes chez les rats
4. Réduction des biomarqueurs de la formation osseuse et légère augmentation des biomarqueurs de la résorption osseuse

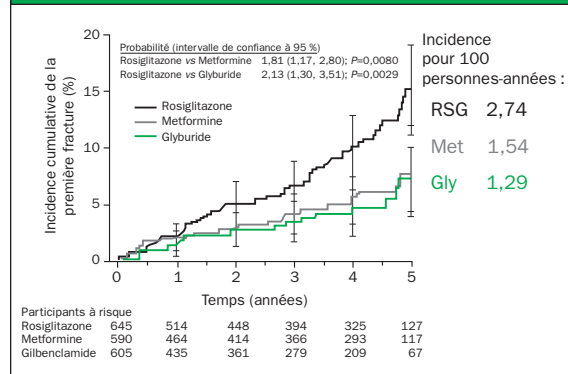
Effet net \downarrow formation osseuse et \downarrow densité minérale osseuse

l'étude de la clinique Mayo¹³ et d'une étude canadienne²⁰ indiquent qu'un diabète de plus longue durée (> 10 ans) augmente les estimations du risque relatif de la probabilité globale d'une fracture. Comme avec les fractures ostéoporotiques chez les sujets non diabétiques, il existe un risque environ deux fois plus élevé d'autres fractures parmi les patients qui ont déjà souffert d'une fracture (ce que l'on appelle la cascade de fractures).

Activation de PPAR γ et effets sur les os Études *in vitro* et précliniques (animales)

Le facteur de transcription, le récepteur gamma activé par les proliférateurs des peroxyosomes (PPAR γ), est exprimé dans de nombreux tissus incluant les cellules stromales de la moelle osseuse, les précurseurs des ostéoblastes et des ostéoclastes²¹. Les mêmes cellules souches mésenchymateuses peuvent se différencier en ostéoblastes, adipoblastes, myoblastes ou chondroblastes selon l'activité stimulatrice des différents gènes et facteurs de transcription (figure 4). Des études *in vitro* ont démontré que l'activation de PPAR favorise l'adipogenèse aux dépens de l'ostéoblastogenèse²². L'effet net peut être une inhibition de la formation osseuse et une diminution de la masse osseuse qui en résulte. Étant donné que la signalisation du PPAR est un facteur important dans le devenir des cellules souches mésenchymateuses pluripotentes, les agonistes du PPAR de la classe des thiazolidinediones (TZD) ont une action importante sur l'os (tableau 3). En fait, des expériences extensives effectuées sur des rongeurs ont démontré des effets indésirables sur l'os. Chez ces animaux, l'âge semble être un facteur important de l'effet squelettique. Chez les rongeurs adultes plus jeunes, on observe que la formation osseuse réduite a peu d'effet sur la

Figure 5 : La rosiglitazone a augmenté le risque de fracture chez les femmes comparativement à la metformine ou au glyburide²⁷



Reproduit avec la permission de Kahn SE et coll. *Diabetes Care*. 2008; 31(5):845-851. Copyright © 2008, the American Diabetes Association.

résorption osseuse. Cependant, chez les animaux plus âgés, les TDZ augmentent le nombre d'ostéoclastes et la résorption osseuse. Les modèles d'inactivation génique partielle et les modèles transgéniques murins de signalisation modifiée du PPAR ont démontré le rôle important joué par ce facteur de transcription dans le métabolisme osseux^{23,24}. Des données animales confirment la conclusion que l'activation de PPAR est associée à une formation osseuse réduite en raison de la déplétion du pool des cellules souches stromales pluripotentes par la diversion vers l'adipogenèse²⁵. Il peut également se produire une activation de l'ostéoclastogenèse, en particulier chez les animaux plus âgés. De plus, l'activation de PPAR par les TZD dans le tissu adipeux peut influencer sur la production de diverses adipocytokines, incluant la leptine et l'adiponectine, qui peuvent avoir un effet indépendant sur l'os.

Effet de la rosiglitazone et de la pioglitazone sur la masse osseuse et l'incidence des fractures

Études cliniques

Récemment, diverses études cliniques sur l'utilisation des TZD, incluant des données observationnelles, des rapports d'événements indésirables observés dans des études randomisées et contrôlées (ERC) sur le diabète et plusieurs études prospectives contrôlées de petite envergure ont démontré une incidence accrue des fractures, ainsi qu'une modification de l'IMC et des marqueurs osseux²⁶. Ces effets négatifs ont été identifiés pour la rosiglitazone et la pioglitazone.

ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*)²⁷ était une étude de 4 ans qui a comparé la durabilité du contrôle du diabète avec une monothérapie à base de rosiglitazone, de metformine ou de

glyburide et qui a révélé une incidence significativement accrue de fractures périphériques (chez les femmes mais non les hommes) parmi les utilisateurs de la rosiglitazone comparativement aux autres traitements (figure 5). Un risque accru de fracture similaire a été identifié pour la pioglitazone dans l'étude PROACTIVE (*PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events*)²⁸. En fait, l'interrogation de la base de données sur les TZD a confirmé l'incidence accrue des fractures (principalement des fractures périphériques, mais également des fractures de la hanche selon l'âge de la population étudiée). Le mécanisme par lequel les TZD (la rosiglitazone et la pioglitazone) peuvent accroître la perte osseuse a été exploré dans trois ERC récentes de courte durée. Les études ont examiné des femmes préménopausées atteintes du syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)²⁹ et des femmes postménopausées atteintes et non atteintes de diabète³⁰. Une analyse des marqueurs biochimiques a suggéré une formation osseuse réduite et la DMO avait également significativement diminué selon l'examen d'absorptiométrie à rayons X en double énergie (DEXA) au niveau de la hanche ou de la colonne vertébrale, malgré la courte durée des études. Si la perte osseuse devait se poursuivre au même taux que celui mesuré, le taux annualisé prédit de perte osseuse serait de l'ordre de 4 à 6 % au niveau du squelette axial, ce qui est un taux supérieur à celui prévu normalement.

Une analyse cas-témoins nichée utilisant la base de données de recherche sur les omnipratiques au Royaume-Uni (UKGPRD)³¹ a fourni d'autres preuves que les TZD sont associées à un taux accru de fractures et en outre, dans le groupe de personnes plus âgées, cette constatation a été faite aussi bien pour les hommes que pour les femmes. Dans la méta-analyse³² la plus récemment publiée dans laquelle 10 ERC (sur la rosiglitazone et la pioglitazone) ont été examinées, on a constaté un risque significativement accru de fractures dans l'ensemble (probabilité 1,45 ; intervalle de confiance [IC], 1,18 à 1,79 ; $P < 0,001$). Dans cette analyse, le risque accru de fracture a été à nouveau identifié chez les femmes, mais non chez les hommes. On a noté également une baisse de la DMO de la colonne lombaire et de la hanche. Dans ces études de populations diabétiques recevant des thiazolidinediones, pour ceux qui avait fait l'objet d'un nouveau diagnostic de DT2 présentant un faible risque de fractures, le nombre nécessaire pour nuire (NNN) était de 55 (IC à 95 %, 34-103)⁵⁷. Cependant, chez les femmes postménopausées plus âgées atteintes de DT2 présentant un risque plus élevé, le NNN était de 21 (IC à 95 %, 14 à 39)¹⁸.

Conclusion

Étant donné que l'on continue d'utiliser les TZD pour traiter le DT2, il est nécessaire d'effectuer des études contrôlées afin de déterminer les effets à long terme de ces médicaments^{33,34}. Jusqu'à présent, il n'existe pas de données issues d'études contrôlées indiquant que les médicaments anti-ostéoporose habituels utilisés chez les patients atteints de DT2 traités avec des TZD entraînent une réduction de la perte osseuse ou une diminution du risque de fractures. Étant donné qu'il n'existe pas de lignes directrices médicales fondées sur des données probantes pour orienter le traitement, il serait prudent d'éviter les TZD chez les patients qui ont souffert de fractures de fragilité ou qui présentent un risque sensiblement accru d'ostéoporose et de fracture de fragilité. On ne sait pas si les inhibiteurs de la résorption osseuse de la classe des bisphosphonates seraient un traitement idéal dans une situation clinique où la réduction de la formation osseuse est le principal problème³⁵. On devrait noter cependant par analogie que les bisphosphonates ont été efficaces dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, une autre situation où la formation osseuse réduite est un problème majeur. Jusqu'à ce que nous disposions de données plus définitives, le traitement des patients avec des TZD, qui semble-t-il, augmentent le risque de fractures ostéoporotiques, devrait être conformes aux lignes directrices thérapeutiques habituelles.

Références :

1. Dempster D. Anatomy and function of the adult skeleton. Dans : Favus M, éd. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 6^e éd. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR); 2006:7-11.
2. Bone Biology Update: Bone Curriculum sur la site web de l'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR): www.asbmr.org. Date de consultation : 18 mars 2009.
3. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423(6937):337-342.
4. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1996;11(3):337-349.
5. Sites web des National et International Osteoporosis Foundation : www.nof.org et www.iofbonehealth.org. Date de consultation : 18 mars 2009.
6. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-795.
7. Cummings S, Black DM, Rubin S: Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 1989;149(11):2445-2448.
8. 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(4):427-444.
9. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005; 16(12):1713-1720.
10. Brown SA, Sharpless JL. Osteoporosis: An under-appreciated complication of diabetes. *Clin Diabetes*. 2004;22(1):10-20.

11. Forsén L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia*. 1999;42(8):920-925.
12. Nicodemus KK, Folsom AR; Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1192-1197.
13. Melton LJ III, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res*. 2008;23(8):1334-1342.
14. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166(5):495-505.
15. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et coll. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3404-3410.
16. Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, Hu F. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1573-1578.
17. Seeley DG, Kelsey J, Jergas M, Nevitt MC. Predictors of ankle and foot fractures in older women: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1996;11(9):1347-1355.
18. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et coll; Study of Osteoporotic Features Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):32-38.
19. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et coll. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1612-1617.
20. Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, Derksen S, Metge C, O'Neil J. Biphasic fracture risk in diabetes: A population based study. *Bone*. 2007;40(6):1595-1601.
21. Wahli W. PPAR gamma: ally and foe in bone metabolism. *Cell Metab*. 2008;7(3):188-190.
22. Lecka-Czernik B, Moerman EJ, Grant DF, Lehmann JM, Manolagas SC, Jilka RL. Divergent effects of selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation. *Endocrinology*. 2002;143(6):2376-2384.
23. Akune T, Ohba S, Kamekura S, et coll. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest*. 2004;113(6):846-855.
24. Wan Y, Chong LW, Evans RM. PPAR-gamma regulates osteoclastogenesis in mice. *Nat Med*. 2007;13(12):1496-1503.
25. Botolin S, Faugere MC, Malluche H, Orth M, Meyer R, McCabe LR. Increased bone adiposity and peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma2 expression in type I diabetic mice. *Endocrinology*. 2005;146(8):3622-3631.
26. Strotmeyer ES, Cauley JA. Diabetes mellitus, bone mineral density, and fracture risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(6):429-435.
27. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et coll; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*. 2008;31(5):845-851.
28. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et coll; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1279-1289.
29. Glintborg D, Andersen M, Hagen C, Heickendorff L, Hermann AP. Association of pioglitazone treatment with decreased bone mineral density in obese premenopausal patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1696-1701.
30. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, Reid IR. 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(4):1305-1310.
31. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*. 2008;168(8):820-825.
32. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(1):32-39
33. Grey A. Thiazolidinedione-induced skeletal fragility – mechanisms and implications. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(4):275-284.
34. Grey A. Skeletal consequences of thiazolidinedione therapy. *Osteoporos Int*. 2008;19(2):129-137.
35. Keegan THM, Schwartz AV, Bauer DC, Sellmeyer DE, Kelsey JL. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women; the fracture intervention trial. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1547-1553.

Réunions scientifiques à venir

6 au 7 août 2009

Diabetes and the Heart

Cleveland, OH

Renseignements : Cleveland Clinic Center for Continuing Education
Tél. : 800-238-6750 / 216-448-0770
Courriel : clevelandclinicmeded@ccf.org

6 au 10 août 2009

World Congress on Thyroid Cancer

Toronto, Ontario, Canada

Renseignements : Site web : <http://www.thyroid2009.ca/>

9 au 12 septembre 2009

8^e Joint Meeting of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Pediatric Endocrinology

New York, NY

Renseignements : Pauline Bertrand, ESPE Secretariat, UK
Tél. : 44-0-01-454-642-208
Fax : 44-0-1-454-642-222
Site web : <http://www.lwpes-espe2009.org/secondary.cfm?section=Welcome>

Le Dr Josse a reçu des subventions de recherche et/ou des honoraires de conférencier ou est membre du comité consultatif scientifique des compagnies pharmaceutiques suivantes : Merck Frosst, Proctor & Gamble/Sanofi Aventis, Lilly, Novartis, GlaxoSmithKline, Servier et Amgen.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement à *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Endocrinologie – Conférences scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le Dr George Honos, Montréal.

Fourni à titre de service à la médecine grâce à

Boehringer Ingelheim et sanofi-aventis

© 2009 Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto, seule responsable du contenu de cette publication. Éditeur : SNELL Communication Médicale Inc. en collaboration avec la Division d'Endocrinologie et du Métabolisme, Hôpital St. Michael, Université de Toronto. SM *Endocrinologie – Conférences scientifiques* est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration des traitements décrits ou mentionnés dans *Endocrinologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements thérapeutiques approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.