

Thesis

男性糖尿病患者における足部Peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT) の低下と糖尿病性腎症との関連

埼玉医科大学内科学消化器・肝臓内科部門

(指導：藤原 研司教授)

竹尾 浩紀

The Relation Peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT) and Diabetic Nephropathy in Male Diabetic Patients

Hiroki Takeo (Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Saitama Medical School, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan)

Objective: Osteopenia can develop in diabetic patients. Its extent is generally evaluated in vertebral bones, but the relation to exercise is still unclear. We assessed the utility of peripheral quantitative computed tomography (pQCT) as a tool for detecting osteopenia of navicular bones in diabetic patients, including analysis of its relation to the clinical features. **Patients and Methods:** 158 diabetic male patients were divided into 3 groups based on 75 g oral glucose tolerance test (75gOGTT), and pQCT was evaluated in each group in relation to exercise practices by questionnaire survey, IMT thickness and plaque formation by cervical ultrasonography and urine albumin concentrations less than 30 mg/day (nl group), 30 to 300 mg/day (mi group) and more than 300 mg/day (MA group). **Results:** There were 10 normal, 31 impaired and 117 diabetic 75gOGTT patients (N, I and D groups, respectively). pQCT was not different between N and I groups ($p=0.981$), but significantly differ between N and D groups ($p=0.014$), and also between I and D groups ($p=0.005$). The abnormality by cervical ultrasonography was detected only in 1 patient by a specialist in the D group. In this group, there was no difference in pQCT between 53 patients who practiced exercise 3 times or more a week and the rest 64 patients ($p=0.789$). The significant difference was not found even in grouping these 117 patients by exercise practice or not ($n=65$ and 52 , respectively, $p=0.0622$) and by existence of abnormal cervical findings or not ($n=29$ and 78 , respectively, $p=0.650$). In patients with diabetic nephropathy, however, there was significant difference between nl and mi groups ($n=86$ and 24 , respectively, $p=0.002$), and between nl and MA ($n=7$) groups ($p=0.038$), even though not significant between nl and mi groups or mi and MA groups ($p=0.830$). **Conclusions:** The present results suggest that osteopenia of navicular bones may be present in diabetic male patients with albuminuria more than 30 mg/day.

Keywords: diabetic nephropathy, albuminuria, osteopenia, IMT, exercise, pQCT

緒言

糖尿病の慢性合併症として、骨量の減少がみられることは以前から知られており、1948年Albrightは長期にわたってコントロール不良の場合、糖尿病患者で骨粗鬆症が生じることをはじめて報告した¹⁾。現在、
医学博士 乙第972号 平成17年3月25日(埼玉医科大学)

1型糖尿病患者に骨量減少が合併することは確立しており²⁾、特に診断を受けて、はじめの数年間において血糖コントロールが悪く、高用量のインスリン治療を受けている患者で頻度が高くなっている³⁾。これに対して2型糖尿病患者では、骨量減少について異なる結果が報告されており一定の結論に至っていない⁴⁻⁶⁾。これらの相反する結果について、対象患者の特性や測定

法, 体重等の差異によるものとの考え方も示されているが⁷⁾, 依然, 議論の余地がある。

本邦の報告では, 1985年10569例に及ぶ多施設による疫学調査が行われた結果, 手指のMicrodensitometry法を用いた分類で, 明らかな骨量の減少を有する頻度は20.1%であり, 健常者の7.9%に比べ有意に高いものであった⁸⁾。

近年, 骨塩量の評価法としてX-ray absorptionmetry (DEXA)法が確立され⁹⁾, 多くの新たな知見が集積されてきた。しかし国外において, 2型糖尿病患者におけるDEXA法を用いた検討の結果は, 同様に様でない¹⁰⁻¹²⁾。本邦の検討においてもOkunoらが罹病期間5年以上の性・年齢をマッチさせた対象群との比較にて全身骨量及び第3腰椎の骨密度の低下を報告しているが¹³⁾, 一致した見解に至ってはいない¹⁴⁾。

一方, 糖尿病と骨折率の検討において, 高齢糖尿病女性では骨密度が高いにもかかわらず骨折率は有意に高いとの報告があった。このことはDEXA法では計測できない, 糖尿病における骨の脆弱性を示していると考えられている¹⁵⁻¹⁶⁾。

また, 骨塩量の評価において, 手法により異なる結果が見られることが報告されている¹⁷⁾。その手法の一つにpQCTがあり, これによる骨塩定量の結果は, 測定部位の違いもあり, 必ずしもDEXA法と良好な相関を示すものではないが¹⁸⁻¹⁹⁾, 一部に相関を示す報告も見られる²⁰⁾。

国外において若年1型糖尿病患者において, DEXA法と同様に, pQCTが罹病期間及びHbA1cと相関を持つことが報告されている²¹⁾。GKラットによる検討では, 骨強度においてpQCTが有用性を持つことが報告され, Charcot arthropathy等での有用性が示唆されている²²⁻²³⁾。これらの検討はDEXA法と異なる有用性を示唆する報告となっているが, 本邦において2型糖尿病患者を検討対象とした報告はない。

pQCTは海綿骨と皮質骨を分けて計測できる利点を持ち²⁴⁾, 測定部位を選ばない特徴を持っている。今回, 我々は比較的早期の糖尿病患者において足部のpQCTを用い, 骨塩量を検討した。同部位は運動の影響が強いと想定される為²⁵⁾, 同時に運動量も検討因子として加えた。

対 象

2000年10月から2003年9月の間に, 自衛隊中央病院に入院した2型糖尿病患者158名を対象とした。年齢は29-78歳(平均±標準偏差48.4±8.13歳)であり, 罹病期間は1-25年(4.24±8.13年), BMI 15.8-36.5(25.84±3.67), HbA1c 4.2-14.0%(7.22±2.09%)であった。治療内容別の患者数は, 食事・運動療法91名, 内服薬療法34名, インスリン療法12名, インスリン・内服併用療法21名であった。性差に伴うホルモンの影響が予想さ

れる為²⁶⁾, 男性患者のみを対象とした。すべての検査は入院期間中に患者の同意の上で行われ, 本研究は当院の倫理委員会の承認を受けた。

方 法

pQCTの測定は足の舟状骨のCTを用いた(Quantex RX, GE-Yokokawa Medical Inc., Tokyo, Japan)。撮影条件は電圧120 kV, 電流130 mA, スライス幅2 mm, スライス間隔2 mm, ギャップなしで撮影した。スカウト像により足裏部の最遠位端をスライス開始点とし, 体軸に対し垂直に撮影した。舟状骨の最大断面において, 海綿骨内に直径3 mmのROIを3ヶ所に設定した。全てのROIのCT値を測定し, その平均を各患者におけるCT値とした。その後, 塩化カルシウムファントム(ロッド濃度0, 100, 200 mg/cm², GE-Yokokawa Medical Inc., Tokyo, Japan)にて補正し, CT値をg/cm²に変換した。これらの撮像及び計測は, 全例とも選任された放射線科専門医1名が担当した。

耐糖能の評価は, 入院後に午後9時以降は絶食とし, 翌朝75gOGTTを全例に実施した。75gOGTTでは0, 30, 60, 120分の時点で採血した。その結果により日本糖尿病学会の基準に準じ²⁷⁾, 空腹時血漿血糖値(FPG) 110 mg/dl未満もしくは75gOGTTの2時間血漿血糖値(PG2h) 140 mg/dl未満を正常型(N群), FPG 126 mg/dl以上もしくはPG2h 200 mg/dl以上のものを糖尿病型(D群), それ以外を境界型(I群)と分類した。同時に血漿インスリン値をradioimmunoassay techniqueにて測定し, HOMA-IR²⁸⁾を算出した(Table 1)。

運動量の評価は, 入院時にアンケート調査を全例に実施した。アンケートの内容は罹病期間やこれまでの治療内容だけでなく, 運動習慣を持つか, また持つ場合は1週間に何日程度実施しているかを調査した。回収後, 担当スタッフが対面にて内容を再確認した。

腎機能の評価は, 入院後48時間の連続蓄尿を実施しアルブミン排泄量を測定した。測定にはTIA法を用い, 2回の平均値を各々の患者における1日尿中アルブミン量とした。その結果により正常群(<30 mg/Day; nl群), 微量アルブミン尿群(30-300 mg/Day; mi群), 顕性腎症群(>300 mg/Day; MA群)に群分けした²⁹⁾。その他, 身長及び体重は入院時に測定し, 75gOGTTの0分時採血と同時に一般生化学検査(T-Cho, TG, HDL-C, LDL-C, BUN, Cr)を実施した。

統計学的解析として, 耐糖能により3群に分けた後, 各群間におけるpQCTの差異を統計学的に比較検討した。D群においては, 運動習慣の有無及び頻度, 糖尿病性腎症の程度により群に分け後のpQCTを比較した。運動量による検討における2群間比較にはMann-Whitney U検定を用い, また耐糖能及び腎機能による検討での3群間の比較にはKruskal-Wallis検定をした上でpost-hoc test (Fisher)を実施した。すべての

Table 1. Clinical examinations

	N群 (n=10)	I群 (n=31)	D群 (n=117)
Height (cm)	166.5±6.2	167.9±4.9	168.4±6.9
Weight (kg)	71.0±6.5	73.7±11.1	73.3±13.2
BMI	25.64±2.0	26.13±3.3	25.77±3.81
Contraction period (year)	1.44±0.9	2.23±2.3	6.35±5.7 *
Age (year)	47.02±9.2	51.1±4.2	48.7±9.1
T-cho (mg/dl)	211.1±41.5	213.7±39.0	207.0±36.2
TG (mg/dl)	183.9±67.2	149.6±68.2	153.7±92.1
HDL (mg/dl)	49.1±12.2	49.1±10.5	49.7±11.7
LDL (mg/dl)	129.6±26.2	132.4±31.3	128.4±30.9
HbA1c (%)	5.87±1.30	5.89±0.45	7.88±20.9 *
BUN (mg/dl)	15.92±3.1	16.53±3.5	15.55±3.87
Cr (mg/dl)	0.856±0.07	0.865±0.13	0.802±0.18
UA (mg/dl)	6.67±1.6	6.43±1.0	5.88±1.2
Ca (mg/dl)	10.62±0.6	9.94±0.7	10.25±0.9
P (mg/dl)	3.31±0.5	3.14±0.4	3.08±0.5
75gOGTT			
BS 0分 (mg/dl)	104.8±4.9	111.2±8.7 *	166.5±50.4 *
30分 (mg/dl)	185.1±29.3	169.8±26.4 *	232.7±48.5 *
60分 (mg/dl)	213.8±32.0	212.4±29.6	294.7±59.8 *
120分 (mg/dl)	122.1±10.3	158.7±40.1	290.2±80.4 *
IRI 0分 (μU/ml)	5.21±2.01	7.86±3.93	10.21±2.17 *
30分 (μU/ml)	25.41±10.9	33.52±18.2	26.10±39.4
60分 (μU/ml)	54.71±25.4	60.73±30.2	39.24±45.4
120分 (μU/ml)	33.50±15.0	55.99±32.6 *	39.03±45.8
HOMA-IR	1.36±0.59	2.15±1.08	3.96±1.01 *
Amount of the albumin in urine (mg/day)	57.6±18.7	75.4±50.3 *	74.0±42.5 *

* : p<0.05(v.s. N群)

検討において $p < 0.05$ を有意水準とした。統計学的解析には StatView Ver.5.0 (SAS Institute Inc., NC, USA) を用いた。

結果

全体の pQCT 結果は、102.7-403.4 (214.5±53.09) であった。pQCT 値ごとの分布は正規分布に近い形となった (Fig. 1)。

75gOGTT にて耐糖能を評価した結果、N 群 10 名、I 群 31 名、D 群 117 名と群分けされた。それぞれの臨床検査成績では、罹病期間・HbA1c・75gOGTT にて統計学的有意差を認めた (Table 1)。N、I、D 群それぞれの平均 pQCT は 241.7, 229.4, 209.2 であり、N 群と I 群間では有意差なく ($p = .9812$)、D 群とその他群間で差を認めた (N 群 vs. D 群; $p = .0138$, I 群 vs. D 群; $P = .0047$) (Fig. 2)。

D 群において運動習慣を有している群 ($n = 65$, 平均

pQCT; 208.3) と有していない群 ($n = 52$, 平均 pQCT; 210.5) との比較で有意差はなく ($p = .0622$) (Fig. 3)、週 3 回以上の運動習慣を有している群 ($n = 53$, 平均 pQCT; 218.7) と有していない群 ($n = 64$, 平均 pQCT; 203.3) との比較でも同様に差はなかった ($p = .7891$) (Fig. 3)。

1 日尿中アルブミン量では nl 群 86 名、mi 群 24 名、MA 群 7 名と群分けされた。この糖尿病性腎症の程度による比較検討では、nl 群と mi 群間 ($p = .002$) (nl 群 平均 pQCT; 214.6, mi 群 平均 pQCT; 206.7) との比較及び nl 群と MA 群間 ($p = .038$) (MA 群 平均 pQCT; 197.1) との比較で差を認めた。mi 群と MA 群間では差はなかった ($p = 0.83$) (Fig. 4)。

考察

今回、我々は骨足部での骨密度を pQCT により検討した。pQCT での結果をより信頼あるものとするために、CT はインクリメンタルでギャップなしの条件で

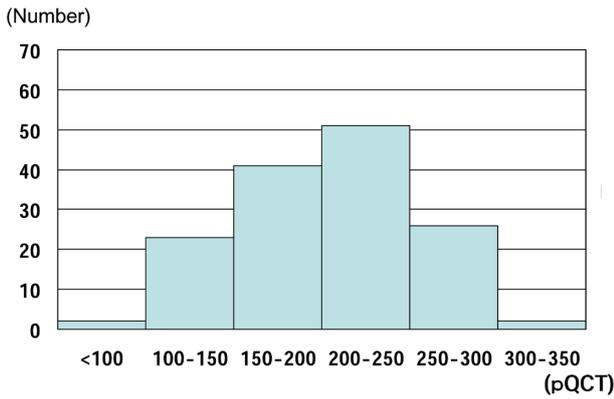


Fig. 1. The distribution of pQCT.

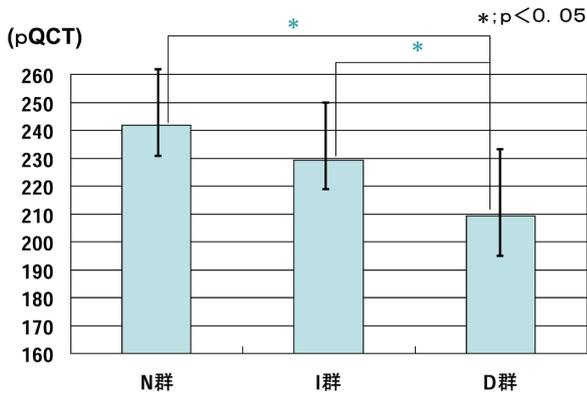


Fig. 2. pQCT by Glucose tolerance.

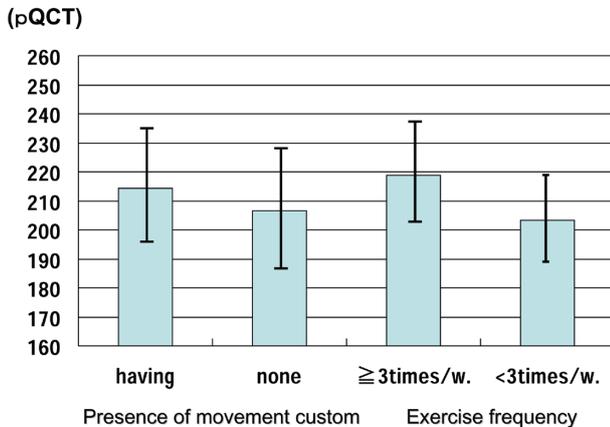


Fig. 3. pQCT by Exercise.

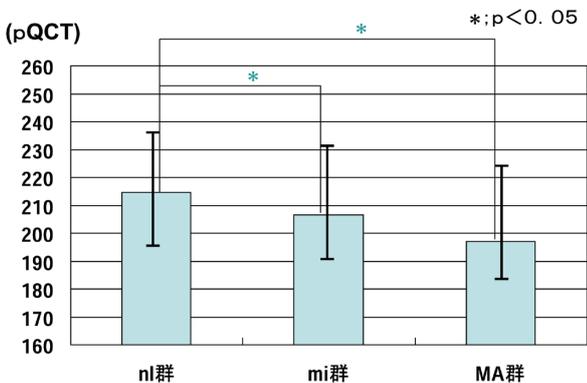


Fig. 4. pQCT by diabetic nephropathy.

撮像した. これにより対象とする領域を, 再合成なしですべてスキャンできる条件とした.

今回の検討では, 2型男性糖尿病患者におけるpQCTの低下が観察された. このことは年齢が50歳以前の1型糖尿病患者において, 骨塩量が減少することとして報告されているが³⁰⁾, 2型糖尿病患者では確かめられていない. 今回, 明確に骨塩量の減少を示すことができたのは, D群における罹病期間の長さやHbA1cの高さによるものと推測される. 舟状骨の骨塩量についての報告はなく, その正常値も明らかではない. 観察された骨塩量の低下が骨折等の疾患に直接的に関連するかどうかについては追加的な検討が必要と思われる.

運動習慣についての検討では有意な関連性は見られなかった. 今回の検討では, 運動の評価として運動習慣の有無及びその回数を用いたが, 主観的であり運動強度や負荷等の詳細な検討が必要と思われる³¹⁾.

糖尿病性腎症における顕性腎症期等の高度な腎機能低下は, 血清クレアチニン値やクレアチニンクリアランス等により容易に観察される. 今回, 有意な差を認めた各群において血清クレアチニン値の間に差はなく, 腎機能に高度の障害を来していたとは思われない. また, 慢性腎不全による骨病変の存在は周知であるが, これは50%以上の腎機能が消失した高度の障害において出現するとされている³²⁾. 従って今回の検討に用いた症例においては, 慢性腎不全による骨代謝の異常が生じていたとは考えられない.

中等度の腎機能障害を有する患者において, DEXA法を用いて腰椎の骨塩量を検討した報告によれば, Bone Mineral Densityの低下は認められるが, その低下は年齢・性・体重により説明されるとされていた³³⁾. また, 前腕骨での検討において, 同じ疾病を持つ患者の比較でのみ, Bone mineral determinationが低下すると報告がされている³⁴⁾.

今回の検討では微量アルブミン尿を有する男性糖尿病患者において, 足部の骨塩量が低下している可能性があると考えられた. 微量アルブミン尿の存在は, 糖尿病の3大合併症の1つである糖尿病性腎症で観察されるものである. これは細小血管の障害により生じるため, 細小血管の障害が骨塩量に関連することも考えられる. しかし, 今回の検討が足部における細小血管の変化, 変性を直接測定したものではないことより, 推測の域をでない.

糖尿病性腎症における微量アルブミン尿の存在は, 腎機能低下の初期段階と考えられており, 高度の機能的な異常や低下を伴っていないとされている. これまでの報告では, 微量アルブミン尿を有する患者において, 血圧等の変化により動脈硬化性疾患が増加することが報告されていた³⁵⁾. 今回の結果に対しては, 微量アルブミン尿に関連する, 測定していない因子等が関与している可能性がある. それらの因子として各種骨

代謝関連因子等が予想される³⁶⁻³⁷⁾。糖尿病性腎症の初期において、それらの因子と骨塩量との多変量解析による検討が必要と思われる。

結 論

2型男性糖尿病患者における足部の舟状骨の骨塩量に関する定量的データを収集した。これにより、若年で比較的罹病期間の短い糖尿病患者における骨塩量の低下が示唆された。また、この糖尿病患者の骨塩減少関連する因子として、糖尿病性腎症の存在が推察された。

謝 辞

本研究に協力を仰いだ自衛隊中央病院、藤川章先生ならびに安田浩子先生をはじめとした内科医師及び関係スタッフと論文作成の御指導をいただいた埼玉医大、藤原研司先生ならびに平敷淳子先生に深謝いたします。

引用文献

- Albright F, Reifenshtein EC. Parathyroid glands and metabolic bone disease Selected studies. Baltimore: Williams & Wilkins; 1948.
- Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(7):1196-200.
- McNair P. Bone mineral metabolism in human type 1 diabetes mellitus. *Dan Med Bull* 1988;35(2):109-21.
- Isaia G, Bodrato L, Carlevatto V, Mussetta M, Salamano G, Molinatti GM. Osteoporosis in type II diabetes. *Acta Diabetol Lat* 1987;24(4):305-10.
- Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993;14(1):29-33.
- Barrett-Connor E, Holbrook TL. Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1992;268(23):3333-7.
- Kumeda Y, Inaba M. Diabetic osteoporosis. *Nippon Rinsho* 2002;60(Suppl 3):459-67.
- Seino Y, Ishida H, Imura H, Akazawa Y, Aochi O, Hamada S, et al. Diabetic osteopenia in central Japan. *Diabetes Metab* 1985;11(4):216-9.
- De Schepper J, Smits J, Rosseneu S, Bollen P, Louis O. Lumbar spine bone mineral density in diabetic children with recent onset. *Horm Res* 1998;50(4):193-6.
- Kwon DJ, Kim JH, Chung KW, Kim JH, Lee JW, Kim SP, et al. Bone mineral density of the spine using dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res* 1996;22(2):157-62.
- Wakasugi M, Wakao R, Tawata M, Gan N, Koizumi K, Onaya T. Bone mineral density measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Bone* 1993;14(1):29-33.
- Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(7):1196-200.
- Okuno Y, Nishizawa Y, Sekiya K, Hagiwara S, Miki T, Morii H. Total and regional bone mineral content in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1991;37:S43-9.
- Yoshimura N, Kasamatsu T, Morioka S, Hashimoto T. A population survey on bone mineral density in a fishing village in Wakayama Prefecture (Part 2); The analysis of the risk factors affecting the bone mineral density. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 1996;51(3):677-84.
- Melton LJ 3rd, Ardila E, Crowson CS, O'Fallon WM, Khosla S. Fractures following thyroidectomy in women: a population-based cohort study. *Bone* 2000;7(5):695-700.
- Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitored lovethyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(4):818-23.
- Barou O, Valentin D, Vico L, Tirode C, Barbier A, Alexandre C, et al. High-resolution three-dimensional micro-computed tomography detects bone loss and changes in trabecular architecture early: comparison with DEXA and bone histomorphometry in a rat model of disuse osteoporosis. *Invest Radiol* 2002;37(1):40-6.
- Di Leo C, Bestetti A, Bastagli A, De Pasquale L, Tagliabue L, Bagni B, et al. Geometry and bone mass in primary hyperparathyroidism assessed by peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT). *Radiol Med (Torino)* 2003;105(3):171-9.
- Barnas U, Schmidt A, Seidl G, Kaider A, Pietschmann P, Mayer G. A comparison of quantitative computed tomography and dual X-ray absorptiometry for evaluation of bone mineral density in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001;37(6):1247-52.
- Won YY, Chung YS, Park YK, Yoo VY. Correlations

- between microcomputed tomography and bone histomorphometry in Korean young females. *Yonsei Med J* 2003;44(5):811-5.
- 21) Ahmad T, Ohlsson C, Saaf M, Ostenson CG, Kreicbergs A. Skeletal changes in type-2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Endocrinol* 2003;178(1):111-6.
- 22) Tsuzuku S, Niino N, Ando F, Shimokata H. Bone mineral density obtained by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in middle-aged and elderly Japanese. *J Epidemiol* 2000;10:S39-45.
- 23) Lettgen B, Hauffa B, Mohlmann C, Jeken C, Reiners C. Bone mineral density in children and adolescents with juvenile diabetes: selective measurement of bone mineral density of trabecular and cortical bone using peripheral quantitative computed tomography. *Horm Res* 1995;43(5):173-5.
- 24) Ahmad T, Ohlsson C, Ostenson CG, Kreicbergs A. Peripheral quantitative computed tomography for the detection of diabetic osteopathy: a study in the Goto-Kakizaki rat. *Invest Radiol* 2003;38(3):171-6.
- 25) Joo YI, Sone T, Fukunaga M, Lim SG, Onodera S. Effects of endurance exercise on three-dimensional trabecular bone microarchitecture in young growing rats. *Bone* 2003;33(4):485-93.
- 26) Di Leo C, Tarolo GL, Bagni B, Bestetti A, Tagliabue L, Pietrogrande L, et al. Peripheral quantitative Computed Tomography (PQCT) in the evaluation of bone geometry, biomechanics and mineral density in postmenopausal women. *Radiol Med (Torino)* 2002;103(3):233-41.
- 27) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97
- 28) Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1997 Jul;20(7):1087-92.
- 29) Le Breton H. Diagnosis of restenosis. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999;92(11):1583-7
- 30) Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995;44(7):775-82.
- 31) Joo YI, Sone T, Fukunaga M, Lim SG, Onodera S. Effects of endurance exercise on three-dimensional trabecular bone microarchitecture in young growing rats. *Bone* 2003;33(4):485-93.
- 32) Malluche HH, Faugere MC. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1989;321(5):317-9.
- 33) Hsu CY, Cummings SR, McCulloch CE, Chertow GM. Bone mineral density is not diminished by mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2002;61(5):1814-20
- 34) Cai XJ, Zhang Y, Huang SL. Changes in bone mineral content in kidney deficiency *Zhonggou Zhong Xi Yi Jie He Zhi* 1994;14(3):154-5,133.
- 35) Murtaugh MA, Jacobs DR Jr, Yu X, Gross MD, Steffes M. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. Correlates of urinary albumin excretion in young adult blacks and whites: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Epidemiol* 2003;158(7):676-86.
- 36) Itonaga I, Sabokbar A, Sun SG, Kudo O, Danks L, Ferguson D, et al. Transforming growth factor-beta induces osteoclast formation in the absence of RANKL. *Bone* 2004;34(1):57-64.
- 37) Mumtaz FH, Dashwood MR, Khan MA, Thompson CS, Mikhailidis DP, Morgan RJ. Down-regulation of nitric oxide synthase in the diabetic rabbit kidney: potential relevance to the early pathogenesis of diabetic nephropathy. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(1):1-6.