

Publication lay summary

Walle M, Duseja A, Whittier DE, Vilaca T, Paggiosi M, Eastell R, Müller R, Collins CJ. Bone remodeling and responsiveness to mechanical stimuli in individuals with type 1 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res.* 2024 Jan 4;:zjad014. doi: [10.1093/jbmr/zjad014](https://doi.org/10.1093/jbmr/zjad014).

English

In a healthy adult, the body's skeleton self-repairs — or remodels — itself to maintain its strength about every three to five years. At the microscopic level, this process is orchestrated by cells, called osteocytes, which can sense and respond to local mechanical forces. Recent studies have suggested that type 1 diabetes mellitus (T1DM), a metabolic bone disease, may negatively impact this mechanically regulated process and reduce bone strength. To investigate this further, we utilised novel methods to monitor local changes in bone microstructure over time using high-resolution peripheral quantitative computed tomography, allowing us to study the results of cellular behaviour on bone remodelling in participants over time. Our study found that bone formation was 47% lower and bone resorption was 59% lower in participants with T1DM compared to controls. Bone formation correlated positively with peripheral nerve function and negatively with glycemic control in participants with T1DM. Further, the links between mechanical forces acting on bone remodelling were 34% weaker for formation and 18% weaker for resorption compared to controls. Our findings show that bone remodelling in people with T1DM is in a state of low responsiveness to mechanical stimuli, resulting in impaired bone formation and resorption rates, and ultimately, impaired self-repair.

Français

Chez un adulte en bonne santé, le squelette se répare - ou se remodèle - pour conserver sa solidité tous les trois à cinq ans environ. Au niveau microscopique, ce processus est orchestré par des cellules, appelées ostéocytes, qui peuvent détecter les forces mécaniques locales et y répondre. Des études récentes ont suggéré que le diabète sucré de type 1 (DT1), une maladie métabolique des os, pourrait avoir un impact négatif sur ce processus mécaniquement régulé et réduire la solidité des os. Pour approfondir cette question, nous avons utilisé de nouvelles méthodes pour surveiller les changements locaux de la microstructure osseuse au fil du temps à l'aide de la tomographie quantitative périphérique à haute résolution, ce qui nous a permis d'étudier les résultats du comportement cellulaire sur le remodelage osseux chez les participants au fil du temps. Notre étude a révélé que la formation osseuse était inférieure de 47 % et la résorption osseuse inférieure de 59 % chez les participants atteints de DT1 par rapport aux témoins. La formation osseuse est en corrélation positive avec la fonction nerveuse périphérique et négative avec le contrôle de la glycémie chez les participants atteints de DT1. En outre, les liens entre les forces mécaniques agissant sur le remodelage osseux étaient 34 % plus faibles pour la formation et 18 % plus faibles pour la résorption par rapport aux témoins. Nos résultats montrent que le remodelage osseux chez les personnes atteintes de DT1 est dans un état de faible réactivité aux stimuli mécaniques, ce qui entraîne une altération des taux de formation et de résorption osseuses et, en fin de compte, une altération de l'autoréparation.



Deutsch

Bei einem gesunden Erwachsenen repariert sich das körpereigene Skelett etwa alle drei bis fünf Jahre selbst - oder baut es um, um seine Festigkeit zu erhalten. Auf mikroskopischer Ebene wird dieser Prozess von Zellen, den sogenannten Osteozyten, gesteuert, die lokale mechanische Kräfte wahrnehmen und darauf reagieren können. Jüngste Studien deuten darauf hin, dass Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM), eine metabolische Knochenkrankung, diesen mechanisch gesteuerten Prozess negativ beeinflussen und die Knochenfestigkeit verringern kann. Um dies weiter zu untersuchen, nutzten wir neuartige Methoden zur Überwachung lokaler Veränderungen der Knochenmikrostruktur im Laufe der Zeit mit Hilfe der hochauflösenden peripheren quantitativen Computertomographie, die es uns ermöglichte, die Auswirkungen des zellulären Verhaltens auf den Knochenumbau bei den Teilnehmern im Laufe der Zeit zu untersuchen. Unsere Studie ergab, dass die Knochenbildung bei Teilnehmern mit T1DM im Vergleich zu Kontrollpersonen um 47 % und die Knochenresorption um 59 % geringer war. Die Knochenbildung korrelierte positiv mit der Funktion der peripheren Nerven und negativ mit der Blutzuckerkontrolle bei Teilnehmern mit T1DM. Außerdem waren die Zusammenhänge zwischen den mechanischen Kräften, die auf den Knochenumbau einwirken, bei der Bildung um 34 % und bei der Resorption um 18 % schwächer als bei den Kontrollpersonen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Knochenumbau bei Menschen mit T1DM in einem Zustand geringer Empfindlichkeit auf mechanische Stimuli ist, was zu beeinträchtigten Knochenbildungs- und -resorptionsraten und letztlich zu einer gestörten Selbstreparatur führt.

Italiano

In un adulto sano, lo scheletro del corpo si autoripara - o rimodella - per mantenere la sua forza ogni tre-cinque anni circa. A livello microscopico, questo processo è orchestrato da cellule, chiamate osteociti, che possono percepire e rispondere alle forze meccaniche locali. Studi recenti hanno suggerito che il diabete mellito di tipo 1 (T1DM), una malattia metabolica dell'osso, possa avere un impatto negativo su questo processo regolato meccanicamente e ridurre la forza dell'osso. Per approfondire questo aspetto, abbiamo utilizzato metodi innovativi per monitorare i cambiamenti locali della microstruttura ossea nel tempo utilizzando la tomografia computerizzata periferica ad alta risoluzione, che ci ha permesso di studiare i risultati del comportamento cellulare sul rimodellamento osseo nei partecipanti nel corso del tempo. Il nostro studio ha rilevato che la formazione ossea era inferiore del 47% e il riassorbimento osseo del 59% nei partecipanti con T1DM rispetto ai controlli. La formazione ossea era correlata positivamente con la funzione dei nervi periferici e negativamente con il controllo glicemico nei partecipanti con T1DM. Inoltre, i legami tra le forze meccaniche che agiscono sul rimodellamento osseo erano più deboli del 34% per la formazione e del 18% per il riassorbimento rispetto ai controlli. I nostri risultati dimostrano che il rimodellamento osseo nelle persone con T1DM è in uno stato di scarsa reattività agli stimoli meccanici, con conseguente riduzione dei tassi di formazione e riassorbimento osseo e, in ultima analisi, dell'auto-riparazione.

Español

En un adulto sano, el esqueleto del cuerpo se autorrepara -o remodela- para mantener su resistencia cada tres a cinco años aproximadamente. A nivel microscópico, este proceso está orquestado por células, denominadas osteocitos, que pueden percibir las fuerzas mecánicas locales y responder a ellas. Estudios recientes han sugerido que la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), una enfermedad ósea metabólica, puede afectar negativamente a este proceso regulado mecánicamente y reducir la resistencia ósea. Para investigar más a fondo esta cuestión, utilizamos métodos novedosos para controlar los cambios locales en la microestructura ósea a lo largo del tiempo mediante tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución, lo que nos permitió estudiar los resultados del comportamiento celular en la remodelación ósea de los participantes a lo largo del tiempo. Nuestro estudio descubrió que la formación ósea era un 47% menor y la resorción ósea un 59% menor en los participantes con DMT1 en comparación con los controles. La formación ósea se correlacionó positivamente con la función nerviosa periférica y negativamente con el control glucémico en los participantes con DMT1. Además, los vínculos entre las fuerzas mecánicas que actúan sobre la remodelación ósea fueron un 34% más débiles para la formación y un 18% más débiles para la resorción en comparación



con los controles. Nuestros hallazgos muestran que la remodelación ósea en personas con DMT1 se encuentra en un estado de baja capacidad de respuesta a los estímulos mecánicos, lo que da lugar a un deterioro de las tasas de formación y resorción óseas y, en última instancia, a un deterioro de la autorreparación.

Polski

U zdrowej osoby dorosłej szkielet organizmu ulega samonaprawie - lub przebudowie - w celu utrzymania swojej wytrzymałości mniej więcej co trzy do pięciu lat. Na poziomie mikroskopowym proces ten jest koordynowany przez komórki zwane osteocytami, które mogą wyczuwać i reagować na lokalne siły mechaniczne. Ostatnie badania sugerują, że cukrzyca typu 1 (T1DM), metaboliczna choroba kości, może negatywnie wpływać na ten mechanicznie regulowany proces i zmniejszać wytrzymałość kości. Aby dokładniej zbadać tę kwestię, wykorzystaliśmy nowatorskie metody monitorowania lokalnych zmian mikrostruktury kości w czasie za pomocą obwodowej ilościowej tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości, co pozwoliło nam zbadać wyniki zachowania komórek na przebudowę kości u uczestników w czasie. Nasze badanie wykazało, że tworzenie kości było o 47% niższe, a resorpcja kości o 59% niższa u uczestników z T1DM w porównaniu z grupą kontrolną. Tworzenie kości korelowało dodatnio z funkcją nerwów obwodowych i ujemnie z kontrolą glikemii u uczestników z T1DM. Co więcej, powiązania między siłami mechanicznymi działającymi na przebudowę kości były o 34% słabsze w przypadku tworzenia i o 18% słabsze w przypadku resorpcji w porównaniu z grupą kontrolną. Nasze odkrycia pokazują, że przebudowa kości u osób z T1DM jest w stanie niskiej reakcji na bodźce mechaniczne, co skutkuje upośledzonym tworzeniem i resorpcją kości, a ostatecznie upośledzoną samonaprawą.

