

Publication lay summary

Zanner S, Goff E, Ghatan S, Wölfel EM, Ejersted C, Kuhn G, Müller R, Frost M. Microvascular Disease Associates with Larger Osteocyte Lacunae in Cortical Bone in Type 2 Diabetes Mellitus. *JBMR Plus*. 2023 Oct 27;7(11):e10832. doi: [10.1002/jbm4.10832](https://doi.org/10.1002/jbm4.10832).

English

Several studies including one published by fellow FIDELIO PhD students show that fracture risk is increased in type 2 diabetes. The increase in fracture risk is a conundrum. Fractures are generally more common in individuals with low bone mass, but multiple investigations have established that bone mass is normal in type 2 diabetes. One of the most common complications seen in individuals with type 2 diabetes is microvascular disease, which implies damage to small blood vessels in various parts of the body including the nervous system, kidneys, and eyes. Previous studies have indicated that microvascular disease could be damaging to the skeleton, possibly by impairing blood flow to the bone cells.

We speculated that microvascular disease damages bone structure, possibly explaining why fractures are more common in type 2 diabetes. To investigate if microvascular disease has an unfavorable impact on bone structure, we collected bone tissue samples from Dansk individuals with type 2 diabetes with or without microvascular disease. In collaboration with Prof Ralph Muller at ETH in Zurich, Switzerland, we used a scanner that provides much more details on bone structure than commonly used bone scanners such as those used to diagnose osteoporosis. These detailed scans showed that clear differences in bone structure between individuals with or without microvascular disease. More specifically, bone scans showed that the size and shape of areas housed by a specific type of bone cell known as an osteocyte were changed in those with microvascular disease. Osteocytes play a key role in bone by coordinating bone formation. Therefore, these findings indicate that microvascular disease may affect osteocytes and in turn bone formation. Long-standing impairment of bone formation could weaken bone and in turn increase fracture risk.

Dansk

Flere studier, herunder et publiceret af andre FIDELIO-ph.d.-studerende, viser, at risikoen for knoglebrud er øget ved type 2-diabetes. Den øgede frakturrisiko er en gåde. Frakturer er generelt mere almindelige hos personer med lav knoglemasse, men flere undersøgelser har vist, at knoglemassen er normal ved type 2-diabetes. En af de mest almindelige komplikationer hos personer med type 2-diabetes er mikrovaskulær sygdom, som indebærer skader på små blodkar i forskellige dele af kroppen, herunder nervesystemet, nyrerne og øjnene. Tidligere studier har indikeret, at mikrovaskulær sygdom kan skade skelettet, muligvis ved at forringe blodgennemstrømningen til knoglecellerne.

Vi spekulerede i, at mikrovaskulær sygdom beskadiger knoglestrukturen, hvilket muligvis forklarer, hvorfor knoglebrud er mere almindelige ved type 2-diabetes. For at undersøge om mikrovaskulær sygdom har en ugunstig indvirkning på knoglestrukturen, indsamlede vi knoglevævsprøver fra danske individer med type 2-diabetes med eller uden mikrovaskulær sygdom. I samarbejde med professor Ralph Muller fra ETH i Zürich, Schweiz, brugte vi en scanner, der giver langt flere detaljer om knoglestrukturen end de almindeligt anvendte knoglescannere, som f.eks. bruges til at diagnosticere osteoporose. Disse detaljerede scanninger viste, at der



var tydelige forskelle i knoglestrukturen mellem personer med og uden mikrovaskulær sygdom. Mere specifikt viste knoglescanningerne, at størrelsen og formen på de områder, der huser en bestemt type knoglecelle, kendt som en osteocyt, var ændret hos personer med mikrovaskulær sygdom. Osteocytter spiller en nøglerolle i knoglerne ved at koordinere knogledannelsen. Derfor indikerer disse resultater, at mikrovaskulær sygdom kan påvirke osteocytter og dermed knogledannelsen. Langvarig forringelse af knogledannelsen kan svække knoglerne og dermed øge risikoen for knoglebrud.

Deutsch

Mehrere Studien, darunter eine von FIDELIO-Doktorandenkollegen veröffentlichte, zeigen, dass das Frakturrisiko bei Typ-2-Diabetes erhöht ist. Der Anstieg des Frakturrisikos ist ein Rätsel. Frakturen treten im Allgemeinen häufiger bei Personen mit geringer Knochenmasse auf, doch wurde in mehreren Untersuchungen festgestellt, dass die Knochenmasse bei Typ-2-Diabetes normal ist. Eine der häufigsten Komplikationen, die bei Menschen mit Typ-2-Diabetes auftreten, sind mikrovaskuläre Erkrankungen, d. h. Schäden an kleinen Blutgefäßen in verschiedenen Teilen des Körpers, einschließlich des Nervensystems, der Nieren und der Augen. Frühere Studien haben darauf hingewiesen, dass mikrovaskuläre Erkrankungen das Skelett schädigen könnten, möglicherweise durch eine Beeinträchtigung des Blutflusses zu den Knochenzellen.

Wir vermuteten, dass mikrovaskuläre Erkrankungen die Knochenstruktur schädigen, was möglicherweise erklärt, warum Frakturen bei Typ-2-Diabetes häufiger auftreten. Um zu untersuchen, ob sich mikrovaskuläre Erkrankungen ungünstig auf die Knochenstruktur auswirken, haben wir Knochengewebeproben von dänischen Personen mit Typ-2-Diabetes mit und ohne mikrovaskuläre Erkrankungen gesammelt. In Zusammenarbeit mit Prof. Ralph Muller von der ETH Zürich, Schweiz, verwendeten wir einen Scanner, der viel mehr Details über die Knochenstruktur liefert als die üblicherweise verwendeten Knochenscanner, die beispielsweise zur Diagnose von Osteoporose eingesetzt werden. Diese detaillierten Scans zeigten, dass es deutliche Unterschiede in der Knochenstruktur zwischen Personen mit und ohne mikrovaskuläre Erkrankung gibt. Insbesondere zeigten die Knochenscans, dass Größe und Form der Bereiche, die von einer bestimmten Art von Knochenzellen, den Osteozyten, beherbergt werden, bei Personen mit mikrovaskulärer Erkrankung verändert waren. Osteozyten spielen eine Schlüsselrolle im Knochen, indem sie die Knochenbildung koordinieren. Daher deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass mikrovaskuläre Erkrankungen die Osteozyten und damit die Knochenbildung beeinträchtigen können. Eine lang anhaltende Beeinträchtigung der Knochenbildung könnte die Knochen schwächen und damit das Frakturrisiko erhöhen.

Français

Plusieurs études, dont une publiée par des collègues doctorants de FIDELIO, montrent que le risque de fracture est accru en cas de diabète de type 2. L'augmentation du risque de fracture est une énigme. Les fractures sont généralement plus fréquentes chez les personnes ayant une faible masse osseuse, mais de nombreuses études ont établi que la masse osseuse est normale chez les diabétiques de type 2. L'une des complications les plus courantes observées chez les personnes atteintes de diabète de type 2 est la maladie microvasculaire, qui implique des lésions des petits vaisseaux sanguins dans diverses parties du corps, notamment le système nerveux, les reins et les yeux. Des études antérieures ont indiqué que les maladies microvasculaires pouvaient être dommageables pour le squelette, peut-être en altérant le flux sanguin vers les cellules osseuses.

Nous avons émis l'hypothèse que les maladies microvasculaires endommagent la structure osseuse, ce qui pourrait expliquer pourquoi les fractures sont plus fréquentes chez les diabétiques de type 2. Pour déterminer si les maladies microvasculaires ont un impact défavorable sur la structure osseuse, nous avons prélevé des échantillons de tissus osseux chez des Danois atteints de diabète de type 2 avec ou sans maladie microvasculaire. En collaboration avec le professeur Ralph Muller de l'ETH de Zurich, en Suisse, nous avons utilisé un scanner qui fournit beaucoup plus de détails sur la structure osseuse que les scanners osseux couramment utilisés, notamment pour diagnostiquer l'ostéoporose. Ces scanners détaillés ont révélé des différences évidentes dans la structure osseuse entre les personnes atteintes ou non d'une maladie microvasculaire. Plus précisément, les scintigraphies osseuses ont montré que la taille et la forme des zones



hébergées par un type spécifique de cellule osseuse appelé ostéocyte étaient modifiées chez les personnes atteintes d'une maladie microvasculaire. Les ostéocytes jouent un rôle clé dans l'os en coordonnant la formation osseuse. Ces résultats indiquent donc que les maladies microvasculaires peuvent affecter les ostéocytes et, par conséquent, la formation osseuse. Une altération prolongée de la formation osseuse pourrait affaiblir les os et augmenter le risque de fracture.

Español

Varios estudios, entre ellos uno publicado por compañeros del doctorado FIDELIO, muestran que el riesgo de fractura aumenta en la diabetes de tipo 2. El aumento del riesgo de fractura es un enigma. Por lo general, las fracturas son más frecuentes en personas con una masa ósea baja, pero múltiples investigaciones han establecido que la masa ósea es normal en la diabetes de tipo 2. Una de las complicaciones más comunes que se observan en individuos con diabetes tipo 2 es la enfermedad microvascular, que implica daños en los pequeños vasos sanguíneos de diversas partes del cuerpo, como el sistema nervioso, los riñones y los ojos. Estudios anteriores han indicado que la enfermedad microvascular podría ser perjudicial para el esqueleto, posiblemente al alterar el flujo sanguíneo a las células óseas.

Especulamos que la enfermedad microvascular daña la estructura ósea, lo que posiblemente explique por qué las fracturas son más frecuentes en la diabetes tipo 2. Para investigar si la enfermedad microvascular tiene un impacto desfavorable en la estructura ósea, recogimos muestras de tejido óseo de individuos daneses con diabetes de tipo 2 con o sin enfermedad microvascular. En colaboración con el profesor Ralph Muller, de la ETH de Zúrich (Suiza), utilizamos un escáner que proporciona muchos más detalles sobre la estructura ósea que los escáneres óseos de uso habitual, como los que se emplean para diagnosticar la osteoporosis. Estos escáneres detallados mostraron claras diferencias en la estructura ósea de los individuos con o sin enfermedad microvascular. Más concretamente, los escáneres óseos mostraron que el tamaño y la forma de las zonas albergadas por un tipo específico de célula ósea conocida como osteocito estaban modificados en las personas con enfermedad microvascular. Los osteocitos desempeñan un papel clave en el hueso al coordinar la formación ósea. Por tanto, estos hallazgos indican que la enfermedad microvascular puede afectar a los osteocitos y, a su vez, a la formación ósea. Una alteración prolongada de la formación ósea podría debilitar el hueso y, a su vez, aumentar el riesgo de fractura.

Polski

Kilka badań, w tym jedno opublikowane przez innych doktorantów FIDELIO, pokazuje, że ryzyko złamań jest zwiększone w przypadku cukrzycy typu 2. Wzrost ryzyka złamań jest zagadką. Złamania są na ogół częstsze u osób z niską masą kostną, ale wiele badań wykazało, że masa kostna jest normalna w cukrzycy typu 2. Jednym z najczęstszych powikłań obserwowanych u osób z cukrzycą typu 2 jest choroba mikronaczyniowa, która oznacza uszkodzenie małych naczyń krwionośnych w różnych częściach ciała, w tym w układzie nerwowym, nerkach i oczach. Wcześniejsze badania wskazywały, że choroba mikronaczyniowa może być szkodliwa dla szkieletu, prawdopodobnie poprzez upośledzenie przepływu krwi do komórek kostnych.

Spekulowaliśmy, że choroba mikronaczyniowa uszkadza strukturę kości, prawdopodobnie wyjaśniając, dlaczego złamania są częstsze w cukrzycy typu 2. Aby zbadać, czy choroba mikronaczyniowa ma niekorzystny wpływ na strukturę kości, zebraliśmy próbki tkanki kostnej od duńskich osób z cukrzycą typu 2 z chorobą mikronaczyniową lub bez niej. We współpracy z prof. Ralphem Mullerem z ETH w Zurychu w Szwajcarii wykorzystaliśmy skaner, który zapewnia znacznie więcej szczegółów na temat struktury kości niż powszechnie stosowane skanery kości, takie jak te używane do diagnozowania osteoporozy. Te szczegółowe skany wykazały wyraźne różnice w strukturze kości między osobami z chorobą mikronaczyniową lub bez niej. Dokładniej rzecz ujmując, skany kości wykazały, że rozmiar i kształt obszarów zamieszkiwanych przez określony typ komórek kostnych zwanych osteocytami były zmienione u osób z chorobą mikronaczyniową. Osteocyty odgrywają kluczową rolę w kościach, koordynując ich tworzenie. Dlatego też wyniki te wskazują, że choroba mikronaczyniowa może wpływać na osteocyty, a tym samym na tworzenie kości. Długotrwałe upośledzenie tworzenia kości może osłabiać kości i z kolei zwiększać ryzyko złamań.

