

Diplomarbeit

Diabetoporosity
Ergebnisse einer Literatursuche und prospektiven
Observationsstudie

eingereicht von

Kai Ammerer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

unter der Anleitung von

Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ, Dr.scient.med Felix Aberer

Dr.med.univ Oliver Malle

Graz, am 21.07.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 21.07.2023

Kai Ammerer eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinen Betreuern Univ. FA Priv.-Doz. Dr.med.univ, Dr.scient.med Felix Aberer und Dr.med.univ Oliver Malle für die großartige Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken. Ich möchte außerdem auch meinen Dank an Ines Fößl, MSc PhD für ihre Hilfe bei der Durchführung dieser Studie und der Erstellung dieser Arbeit aussprechen.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Freunden, Studienkollegen und Studienkolleginnen, die mich durch die Studienzeit getragen haben.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	2
Abkürzungen und deren Erklärung	5
Tabellenverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	10
1 Einleitung	12
1.1 Frakturrisiko bei Personen mit Diabetes mellitus	13
1.1.1 Frakturrisiko bei Typ 1 Diabetes mellitus	14
1.1.2 Frakturrisiko bei Typ 2 Diabetes mellitus	14
1.2 Messverfahren zur Ermittlung des Frakturrisikos	15
1.2.1 DXA	16
1.2.2 HRpQCT.....	19
1.3 Ursachen der Frakturanfälligkeit bei Personen mit Diabetes mellitus	21
1.3.1 Erhöhtes Sturzrisiko	21
1.3.2 Antidiabetika	21
1.3.3 Pathophysiologische Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel.....	22
2 Material und Methoden	25
2.1 Ziel dieser Studie	25
2.2 Studienhypothese	25
2.3 Zielgrößen	25
2.4 Beschreibung der Studie	25
2.4.1 Studiendesign	25
2.4.2 Teilnehmende	25
2.4.3 Ein und Ausschlusskriterien	26
2.4.4 Dauer der Studie	27
2.4.5 Datensammlung und Sicherheit.....	27
2.4.6 Rekrutierung	28
2.4.7 Ausschluss aus der Studie.....	28
2.5 Visiten, Messungen und Auswertung	28
2.5.1 Erste Visite (Screening Visite)	28
2.5.2 Zweite Visite	29
2.5.3 Medizinische Vorgeschichte und körperliche Untersuchung.....	30
2.5.4 Vitalparameter	30
2.5.5 Körpergewicht, Körpergröße & BMI	31

2.6	Statistik	31
2.6.1	Datenanalyse.....	31
2.6.2	Berechnung der Stichprobengröße	31
2.7	Studienmonitoring	31
2.8	Risiko Assessment & Ethik	32
2.8.1	Informierte Einwilligung	32
3	Ergebnisse	33
3.1	Demographische Daten.....	33
3.2	DXA-Messergebnisse	34
3.3	HRpQCT-Messergebnisse.....	36
4	Diskussion.....	42
5	Literaturverzeichnis	49

Abkürzungen und deren Erklärung

aBMD_ Areal bone mineral density

AGE_ Advanced glycation end products

AP_ Alkalische Phosphatase

BMI_ Body mass index

BV/TV_ Bone volume fraction

Ct.area_ Cortical area

Ct.Pm_ Cortical perimeter

Ct.Po_ Cortical porosity in osteons

Ct.Th_ Cortical thickness

Ct.vBMD_ Cortical volumetric bone mineral density

CTX_ C-terminale Crosslinks

CRF_ Case report form

DXA_ Dual-energy X-ray absorptiometry

FRAX_ Fracture Risk Assessment Tool

HR_ Hazard Ratio

HRpQCT_ High-resolution peripheral quantitative computed tomography

IL-6_ Interleukin-6

KI_ Konfidenzintervall

MRT_ Magnetresonanztomographie

NTX_ N-aminoterminalen Typ-1-Kollagen-Telopeptid

OR_ Odds Ratio

PINP_ Typ 1 Prokollagen aminoterminalen Propeptid

PPAR γ _ Peroxisom Proliferator-aktivierter-Rezeptor -Gamma

QCT_ Quantitative Computertomographie

RAGE_ Receptor for AGEs

ROS_ Reactive oxygen species

RR_ Relatives Risiko

Tb.area_ Trabecular area

Tb.Inn.vBMD_ Trabecular volumetric bone mineral density in the inner bone

Tb.Inn.area_ Trabecular inner area

Tb.Meta.area_ Trabecular metaphyseal area

Tb.Meta.vBMD_Trabecular metaphyseal volumetric bone mineral density

Tb.N_Trabecular number

Tb.1.N.SD_Standard deviation of trabecular number

TBS_ Trabecular bone score

Tb.Sp_Trabecular separation

Tb.Th_Trabecular thickness

Tb.vBMD_Trabecular volumetric bone mineral density

Total.vBMD_Total volumetric bone mineral density

TNF- α _Tumornekrosefaktor alpha

Tt.area_Total area

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Baselinecharakteristika	33
Tabelle 2: DXA-Messergebnisse	35
Tabelle 3: DXA-Messergebnisse nach Geschlecht getrennt	36
Tabelle 4: DXA-Messergebnisse mit und ohne diabetischen Spät komplikationen	37
Tabelle 5: HRpQCT-Messergebnisse Tibia	38
Tabelle 6: HRpQCT-Messergebnisse Radius.....	39
Tabelle 7: HRpQCT-Messergebnisse Tibia mit und ohne diabetischen Spät komplikationen	40
Tabelle 8: HRpQCT-Messergebnisse Radius mit und ohne diabetischen Spät komplikationen	41

Zusammenfassung

Hintergrund: Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus können als diabetische Spätkomplikation zu einer sekundären Osteoporose führen, was sich durch eine erhöhte Frakturnrate äußert. Unterschiede im Frakturrisiko zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus suggerieren, dass Knochen je nach Diabetesform unterschiedlich stark beeinträchtigt werden. Forschungsergebnisse der letzten Jahre konnten außerdem einen möglichen Vorteil der hochauflösenden peripheren quantitativen Computertomographie (HRpQCT), einem Messverfahren, das einen detaillierten Einblick in die Mikroarchitektur des Knochens ermöglicht, gegenüber der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA), bei der Bestimmung des Frakturrisikos von Personen mit Diabetes mellitus feststellen.

Ziel: Ziel dieser Studie war es, mittels HRpQCT und DXA einen direkten Vergleich zwischen Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus und Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus zu stellen, um mögliche Unterschiede in der Knochenmineraldichte, des Trabecular bone scores (TBS) und der Knochenmikroarchitektur zu ermitteln. Außerdem untersuchten wir die Auswirkung von Alter, BMI, HbA1c, Diabetesdauer, Geschlecht und dem Vorhandensein von diabetischen Spätkomplikationen auf die Messergebnisse der DXA und der HRpQCT.

Methoden: In dieser prospektiven, monozentrischen Observationsstudie umfasste die Gesamtstichprobe 42 Personen mit Diabetes mellitus. Von ihnen hatten 25 Personen Typ 1 Diabetes mellitus und 17 Personen Typ 2 Diabetes mellitus. Die Rekrutierung erfolgte über das Graz Diabetes Registry for Biomarker Research im Zeitraum von Oktober 2020 bis Oktober 2022. Die Messwerte beider Gruppen wurden mittels DXA an der Lendenwirbelsäule, der Hüfte und dem Radius sowie Messungen mittels HRpQCT an der distalen Tibia und dem distalen Radius in beiden Gruppen durchgeführt und verglichen. Unterschiede in den Messergebnissen wurden anschließend mithilfe von SPSS auf statistische Signifikanz überprüft.

Ergebnisse: Bei den Messergebnissen der DXA ergab sich nach Adjustierung hinsichtlich der Kovariablen Body-Mass-Index (BMI), HbA1c und Diabetesdauer kein statistisch signifikanter Unterschied in der Knochenmineraldichte (aBMD) des Radius, der Hüfte, der

Lendenwirbelsäule sowie des TBS zwischen beiden Gruppen. Außerdem hatte das Vorhandensein von diabetischen Spät komplikationen in beiden Gruppen keine Auswirkung auf die Messergebnisse der DXA. Bis auf den TBS korrelierten die DXA-Messungen des Radius, der Lendenwirbelsäule und der Hüfte weder in der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe noch in der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe mit der Diabetesdauer, dem HbA1c Wert oder dem BMI.

Die Messergebnisse der HRpQCT zeigten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. Das Vorhandensein von diabetischen Spät komplikationen hatte allerdings bei der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe eine um 47% höhere kortikale Porosität (Ct.Po) des Radius ($p=0.022$) und bei der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe einen höheren mittleren Abstand der Trabekel (Tb.Sp) der Tibia (0.72 vs. 0.85 $p=0.041$) zur Folge. Den Ergebnissen der DXA-Messungen entsprechend, korrelierten die Knochenparameter der HRpQCT von Tibia und Radius in beiden Gruppen nicht mit dem BMI, der Diabetesdauer oder dem HbA1c.

Schlussfolgerung: Wir konnten in dieser Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Messergebnissen der DXA und der HRpQCT zwischen Typ 1 Diabetes mellitus und Typ 2 Diabetes mellitus feststellen. Dies steht im Widerspruch zu vorherigen Studien, welche bei Typ 2 Diabetes mellitus eine Alteration des kortikalen Knochens und bei Typ 1 Diabetes mellitus eine Alteration des trabekulären Knochenanteils beschreiben. Eine längere Krankheitsdauer und eine schlechtere Blutzuckereinstellung hatten zudem keinen Einfluss auf die Messergebnisse unserer Studie, wohingegen diabetische Spät komplikationen bei Typ 2 Diabetes mellitus zu einer höheren kortikalen Porosität und bei Typ 1 Diabetes mellitus zu einem größeren Abstand der Trabekel führten.

Abstract

Background: Type 1 and type 2 diabetes mellitus can lead to secondary osteoporosis, which manifests as an increased fracture rate. Differences in fracture risk between type 1 and type 2 diabetes mellitus suggest that bones are affected to varying degrees depending on the diabetes type. Furthermore, recent research findings have identified a potential advantage of high resolution peripheral quantitative computed tomography (HRpQCT), a measurement technique that provides a detailed insight into bone microarchitecture, over Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in determining fracture risk in individuals with diabetes mellitus.

Objective: The aim of this study was to directly compare individuals with type 1 diabetes mellitus and individuals with type 2 diabetes mellitus using HRpQCT and DXA, in order to identify potential differences in bone mineral density, trabecular bone score (TBS), and bone microarchitecture. Additionally, we examined the impact of age, BMI, HbA1c, duration of diabetes, gender, and diabetic late complications on the measurement outcomes of DXA and HRpQCT.

Methods: The total sample of this prospective monocentric observational study consisted of 42 individuals with diabetes mellitus. Of these, 25 individuals had type 1 diabetes mellitus, and 17 individuals had type 2 diabetes mellitus, who were recruited through the Graz Diabetes Registry for Biomarker Research from October 2020 to October 2022. This resulted in the formation of a type 1 diabetes mellitus group and a type 2 diabetes mellitus group. Measurements using DXA were performed at the lumbar spine, hip, and radius, while measurements using HRpQCT were conducted at the distal tibia and distal radius for both groups. Differences in the measurement outcomes were subsequently examined for statistical significance using SPSS.

Results: After adjusting for body mass index (BMI), HbA1c, and duration of diabetes as covariates, no statistically significant difference was found in the areal bone mineral density (aBMD) of the radius, hip, lumbar spine, and TBS between the two groups based on the DXA measurements. Additionally, the presence of diabetic late complications had no impact on the DXA measurement outcomes in both groups. Except for TBS, the DXA

measurements of the radius, lumbar spine, and hip did not correlate with diabetes duration, HbA1c level, or BMI in either the type 1 diabetes mellitus group or the type 2 diabetes mellitus group.

Similarly, the HRpQCT measurements also showed no statistically significant difference between the two groups. However, the presence of diabetic late complications resulted in a 47% higher cortical porosity (Ct.Po) of the radius in the type 2 diabetes mellitus group ($p=0.022$) and a higher trabecular separation (Tb.Sp) of the tibia in the type 1 diabetes mellitus group (0.72 vs. 0.85, $p=0.041$). Consistent with the DXA measurement results, the bone parameters measured by HRpQCT in the tibia and radius did not correlate with BMI, duration of diabetes, or HbA1c in both groups.

Conclusion: In this study, we did not find statistically significant differences in the measurement outcomes of DXA and HRpQCT between type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus. This contradicts previous studies that have described cortical bone alterations in type 2 diabetes mellitus and trabecular bone alterations in type 1 diabetes mellitus. Furthermore, longer disease duration and poorer blood glucose control did not influence the measurement outcomes in our study. However, diabetic late complications in type 2 diabetes mellitus were associated with higher cortical porosity, and in type 1 diabetes, they led to a greater trabecular separation.

1 Einleitung

Sowohl Typ 1 Diabetes mellitus als auch Typ 2 Diabetes mellitus sind mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden (1, 2). Aufgrund unterschiedlicher Pathomechanismen zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus bestehen Unterschiede in der Verteilung und Häufigkeit für Frakturen (3). Die Ursachen, weshalb Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus zu Fragilitätsfrakturen neigen, sind noch nicht ausreichend geklärt, lassen sich aber unter anderem auf eine erhöhte Knochenfragilität zurückführen. Diese ist durch zahlreiche Faktoren bedingt und stellt als „diabetische Osteopathie“ oder „Diabetoporose“ eine eigenständige pathophysiologische Entität dar. Es werden unter anderem der durch medikamentös oder glykämische Alterationen induzierte gestörte Knochenumbau mit folglich Störung der Knochenmikroarchitektur, das Fehlen von knochenanabolen Substanzen, das vermehrte Auftreten sogenannter Advanced Glycation Endproducts (AGE), sowie die erhöhte Sturzneigung durch Hypoglykämien oder eine Polyneuropathie diskutiert(1, 4).

Eine weitere Schwierigkeit stellt die Feststellung des individuellen Frakturrisikos in dieser Patientenpopulation dar. Die klassische Knochendichtemessung mittels DXA ist nämlich bei Personen mit Diabetes mellitus unzuverlässig und unterschätzt bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus das Frakturrisiko (5-7). Daher wurden bereits mehrere Studien mit der HRpQCT an Personen mit Diabetes mellitus durchgeführt. Mittels HRpQCT ist es möglich, eine detailliertere Information über die Mikroarchitektur des Knochens zu erhalten. Außerdem gibt es bereits Hinweise, dass Messergebnisse der HRpQCT bessere Prognosen als die DXA bezüglich des Frakturrisikos bei Menschen mit Diabetes mellitus erstellen können (8, 9).

Fragilitätsfrakturen sind mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden, welche hohe Kosten im Gesundheitssystem verursachen (10). Bei Diabetes mellitus sind die Mortalität und Morbidität nach Frakturen zudem höher als bei Personen ohne Diabetes mellitus (11). Daher ist es wichtig, dessen Ursachen festzustellen und ein geeignetes Messverfahren zu finden, um das Risiko für Frakturen in dieser Population adäquat zu bestimmen.

Das Ziel dieser Studie ist, die Knochenmikroarchitektur von Menschen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus zu messen. Hierfür werden mittels HRpQCT die Unterschiede in der Knochenmikroarchitektur zwischen beiden Gruppen verglichen. Des Weiteren werden, wie

bei vorherigen Studien die Messungen zwischen DXA und HRpQCT verglichen, um das Frakturrisiko zu bestimmen. In den folgenden Kapiteln wird näher auf das Frakturrisiko bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus, auf die möglichen Ursachen der erhöhten Frakturanfälligkeit sowie die radiologischen Verfahren, der DXA und der HRpQCT eingegangen.

1.1 Frakturrisiko bei Personen mit Diabetes mellitus

Makro- und mikroangiopathische Komplikationen sind im klinischen Alltag als Sekundärkomplikationen des Diabetes mellitus bereits etabliert. Immer mehr rückt jedoch auch die sekundäre Osteoporose als weitere Komplikation von Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus in den Vordergrund. Diese spiegelt sich durch eine erhöhte Anzahl von Fragilitätsfrakturen wider. Das relative Risiko (RR) für Frakturen variiert je nach Studie und Metaanalyse. Des Weiteren unterscheidet sich das RR je nach Frakturlokalisation und Diabetesform (12-17).

Die Resultate von Studien an Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus zeigten hierbei ein erhöhtes Risiko für allgemeine Frakturen, Hüftfrakturen und Wirbelkörperfrakturen (14, 16-22). Ähnliche Resultate ergaben sich aus Untersuchungen von Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus. Typ 1 Diabetes mellitus scheint aber im Vergleich zu Typ 2 Diabetes mellitus ein weitaus höheres Frakturrisiko hervorzurufen (3, 12, 14-16, 18, 22, 23). Insbesondere liegt eine Diskrepanz im Risiko für Wirbelkörperfrakturen vor. Während bei Typ 1 Diabetes mellitus eine Assoziation zu Wirbelkörperfrakturen besteht (18, 24, 25), gibt es je nach Studie nur eine geringe (26, 27) bzw. keine (13) Assoziation zwischen Typ 2 Diabetes mellitus und Wirbelkörperfrakturen. Die Assoziation von Wirbelkörperfrakturen mit Diabetes mellitus, insbesondere Typ 1 Diabetes mellitus wurde bisher aber nur geringgradig untersucht.

Eine Metaanalyse aus 2019, in der insgesamt 25 retrospektive und prospektive Kohortenstudien analysiert wurden, untersuchte das Frakturrisiko von Personen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus an verschiedenen Lokalisationen. Hier zeigte sich ein erhöhtes Risiko für allgemeine Frakturen (RR: 1.32; 95% Konfidenzintervall (KI) 1.17 - 1.48; $p < 0.001$), proximale Femurfrakturen (RR: 1.77; 95% KI 1.56 - 2.02; $p < 0.001$), Oberarmfrakturen (RR: 1.47; 95% KI 1.02 - 2.10; $p = 0.037$) und Knöchelfrakturen (RR: 1.24; 95% KI 1.10 - 1.40; $p < 0.001$). Beim Vergleich der Typ 1 Diabetes mellitus und Typ 2 Diabetes mellitus Subgruppen stellte sich zudem ein signifikant größeres Risiko für

allgemeine Frakturen (RR: 1.24; 95% KI 1.08 - 1.41; $p=0.002$), Hüftfrakturen (RR: 3.43; 95% KI 2.27 - 5.17; $p<0.001$) und Knöchelfrakturen (RR: 1.71; 95% KI 1.06 - 2.78; $p=0.029$) bei Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus heraus (22). Ähnliche Resultate lieferten zuvor durchgeführte Metaanalysen und Studien der vergangenen Jahre. Mit Diabetes mellitus besteht ein erhöhtes Frakturrisiko sowohl bei Männern als auch bei Frauen und in jedem Lebensalter (3, 12, 15, 18, 23, 28).

1.1.1 Frakturrisiko bei Typ 1 Diabetes mellitus

Das Frakturrisiko bei Typ 1 Diabetes mellitus betrifft vor allem Frakturen der Hüfte. Im Vergleich mit einer gesunden Population, beträgt das RR je nach Studie 3.78-6.3 (3, 12, 14, 15, 18, 29). Im Rahmen einer großen prospektiven Studie, in der insgesamt 109.983 Frauen untersucht wurden, stellte sich ein RR von 6.4 (95% KI 3.9-10.3) im Vergleich zu Frauen ohne Diabetes mellitus heraus (23). In einer anderen prospektiven Kohortenstudie von Nicodemus et al. wurden 32.089 postmenopausale Frauen untersucht. Nicodemus et al. konnten in dieser Studie sogar ein relatives Risiko (RR) von 12,25 bei Typ 1 Diabetes mellitus ermitteln (95% KI 5,05-29,73) (16). Die Variabilität des RR ist möglicherweise auf unterschiedliche Studiendesigns, Alter der Teilnehmenden, unterschiedliche Ethnizität, Blutzuckereinstellung (Antidiabetika) und Dauer der Erkrankung zurückzuführen.

Des Weiteren wurde bei diesem Patientenkollektiv ein erhöhtes Risiko für allgemeine Frakturen (RR 1.72-3.16), Wirbelkörperfrakturen (RR 2.18-2.88), Oberarmfrakturen (RR 2.18-2.2) und Knöchelfrakturen (RR 1.97) beschrieben (3, 5, 12, 15, 18, 20, 21, 24).

Faktoren, die außerdem mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen, sind eine längere Diabetesdauer, eine schlechte Blutzuckereinstellung, mikrovaskuläre Komplikationen und Polyneuropathie (20, 30-32). Darüber hinaus besteht im Vergleich zu einer gleichaltrigen gesunden Population, bereits im jüngeren Alter ein signifikant höheres Risiko für Fragilitätsfrakturen (29).

1.1.2 Frakturrisiko bei Typ 2 Diabetes mellitus

Eine erhöhte Prävalenz von Frakturen der Hüfte findet sich auch bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus. Dieser Zusammenhang ist hingegen im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus wesentlich geringer ausgeprägt. Das RR bzw. die Odds Ratio (OR) schwanken je nach Studie zwischen 1.25 und 1.7 (3, 13, 15, 22, 31). In

einer rezent publizierten Metaanalyse aus 2021 wurde ein erhöhtes Risiko für allgemeine Frakturen (OR: 1.19; 95% KI 1.09-1.31; $P < 0.001$), für Hüftfrakturen (OR: 1.25; 95% KI 1.15-1.35; $P < 0.001$), Humerusfrakturen (OR: 1.42; 95% KI 1.20-1.67; $P < 0.001$) und Frakturen des Knöchels (OR: 1.15; 95% KI 1.01-1.31; $P = 0.029$) beschrieben (18). Wirbelkörperfrakturen und Frakturen des Unterarms wurden hingegen bisher nur geringgradig untersucht. Vergangene Untersuchungen konnten bisher keine (13, 27) bzw. nur eine geringe (26, 33) Assoziation zu Wirbelkörperfrakturen feststellen. Auch für Frakturen des Unterarms deutet neuere Literatur auf keine signifikante Risikoerhöhung hin (27, 33). Diesbezüglich sind aber noch weitere Untersuchungen notwendig, um genauere Aussagen treffen zu können.

Ähnlich wie bei Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus korreliert eine längere Dauer des Typ 2 Diabetes mellitus mit einem erhöhten Risiko für Frakturen (16, 28, 33). Ferner konnten Wallander et al. 2017 ein erhöhtes Risiko bei mit Insulin behandelten Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus feststellen (34). Es wurde gezeigt, dass das Frakturrisiko mit der Dauer und der Schwere der Erkrankung steigt. Weiters haben Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus häufig einen erhöhten Body mass index (BMI), welcher prinzipiell mit einem protektiven Effekt auf den Knochen einhergeht. Interessanterweise scheinen jedoch die pathophysiologischen knochenschädigenden Effekte die durch die diabetische Stoffwechsellage verursacht werden, den osteoprotektiven Effekt des Übergewichts zu überwiegen (3).

1.2 Messverfahren zur Ermittlung des Frakturrisikos

Um das Frakturrisiko bei Risikopatientinnen und Patienten für Fragilitätsfrakturen zu ermitteln hat sich vor allem die DXA im klinischen Alltag etabliert. Die DXA gilt als Goldstandard in der Osteodensitometrie (Knochendichtemessung). Neben der DXA gibt es weitere, weniger häufig angewandte Verfahren zur Messung der Knochendichte wie die quantitative Computertomographie (QCT), die HRpQCT und den quantitativen Ultraschall (QUS) (35). Um einen Einblick in die Mikroarchitektur der Knochen zu erhalten, kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet werden. Im Gegensatz zu den zuvor genannten Methoden liefert die MRT allerdings keine ausreichende Information zur Knochendichte. Daher ist die HRpQCT, die Auskunft über Strukturindizes der trabekulären und kortikalen Knochenqualität und sogar mechanische Eigenschaften des Knochens liefern kann, ein interessanter Gegenstand der momentanen Forschung (36). Im

Folgendes wird auf die DXA, die HRpQCT und dessen Messergebnisse bei Personen mit Diabetes mellitus eingegangen.

1.2.1 DXA

Die DXA funktioniert auf Basis von Röntgenstrahlung und Strahlenabsorption. Dabei werden zwei verschiedene spektrale Energieverteilungen von Röntgenstrahlung durch den Körper gesendet. Knochen mit hoher Dichte, also hohem Knochenmineralgehalt, führen zu einer starken Strahlenabsorption, Knochen mit geringer Dichte zu einer schwachen Absorption. Die gemessenen Werte werden dann in einer Software mit bekannten, vordefinierten Dichtewerten verglichen, und daraus wird die Flächendichte bzw. die aBMD des Knochens in g/cm^2 berechnet. Ursprünglich wurde dieses Messverfahren zur Diagnostik der Osteoporose entwickelt, um das Frakturrisiko von postmenopausalen Frauen zu ermitteln. Die Messergebnissen werden hierbei als T-Score wiedergegeben, was die Standardabweichung vom durchschnittlichen Maximalwert der Knochenmineraldichte (peak bone mass) gesunder Menschen im Alter von 30 Jahren entspricht. Es wurden außerdem verschiedene Scores und Algorithmen entwickelt, um das individuelle Frakturrisiko bei Patientinnen und Patienten zu berechnen. Zu diesen gehören das Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), der QFracture und der Garvan Fracture-Risk Calculator (36, 37). Wenngleich sich die Bestimmung der aBMD in der Praxis bewährt hat, gibt es relevante Nachteile in der Verwendung und der Interpretation der aBMD zur Ermittlung des Frakturrisikos. In der Berechnung der aBMD wird nämlich die unterschiedliche Größe und Form von Knochen nicht in Betracht gezogen. Des Weiteren wird die unterschiedliche Verteilung von Knochenmaterial und die Unterscheidung von kortikalen und trabekulären Knochenanteilen nicht berücksichtigt. Dies kann zu Unter- oder Überschätzung des Frakturrisikos führen (38). Weitere Einflussfaktoren, die die aBMD fälschlicherweise erhöhen können, sind degenerative Veränderungen wie Osteophyten oder Wirbelkörperfrakturen und Kalzifikationen der prävertebralen gelegenen Aorta (39).

Neben der Knochenmineraldichte ist es mit Hilfe der „TBS iNsight™“ Software möglich, den TBS aus dem DXA-Bild zu errechnen. Diese Software nutzt die verschiedenen Graustufen bzw. Stufensprünge des Bildes, um indirekt auf die trabekuläre Mikroarchitektur des Knochens im Bereich der Lendenwirbelsäule zu schließen. Ein hoher TBS entspricht hierbei einer guten trabekulären Knochenqualität, während ein niedriger

TBS eine schlechte Knochenqualität widerspiegelt. Somit lässt sich mit dem TBS ein weiterer Wert zur Ermittlung des Frakturrisikos bestimmen, welcher sich auch unabhängig von der Knochendichte und des FRAX-Scores zeigte. Forschungsergebnisse zeigten nämlich, dass bei gleicher Knochendichte, Personen mit einem niedrigeren TBS ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen. Dies gilt vor allem bei sekundärer Osteoporose, da in diesen Fällen die aBMD oft nicht mit der Frakturwahrscheinlichkeit korreliert. Der TBS kann auch bei der Entscheidung helfen, ob eine medikamentöse Therapie bei Personen, die nahe der Interventionsgrenze gemäß T-Score oder FRAX-Score liegen, erfolgen sollte (43). Nichtsdestotrotz hat auch der TBS einige Limitationen. Da der TBS aus dem DXA-Bild errechnet wird, kann bei schlechter Qualität der Aufnahme der TBS nicht verwertet werden, da in diesem Fall der TBS fälschlich erhöht sein kann. Darüber hinaus kann abdominelles Fettgewebe bzw. subkutanes Fettgewebe an der Wirbelsäule den TBS fälschlicherweise erniedrigen. Daher wurden die meisten Software-Programme programmiert, den TBS an den BMI anzupassen, dennoch wird bei einem BMI außerhalb von 15–37 kg/m² die Verwendung des TBS nicht mehr empfohlen, mitunter da der BMI den abdominalen Fettgehalt nicht bei jedem Patienten und jeder Patientin richtig repräsentiert (44). Nicht zuletzt basiert die Berechnung des TBS immer noch auf dem DXA-Verfahren und damit auf einem zweidimensional projizierten Bild. Sie weist daher verfahrensbedingt Limitationen in der Beurteilung der räumlichen Knochenmikroarchitektur auf.

1.2.1.1 DXA – aBMD bei Diabetes mellitus

Hinsichtlich der aBMD bei Patientinnen und Patienten gibt es Unterschiede zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus. Während Typ 1 Diabetes mellitus mit einer reduzierten aBMD assoziiert ist (45, 46), konnten in den meisten Studien eine erhöhte (46, 47) oder zumindest normale (48) aBMD bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht werden. Bei Typ 1 Diabetes mellitus führt möglicherweise der fehlende osteoanabole Effekt des Insulins zu einer reduzierten aBMD (49). Trotz reduzierter aBMD bei Menschen mit Typ 1 Diabetes mellitus ist jedoch das erhöhte Frakturrisiko dadurch nicht ausreichend erklärt und führt dennoch zu einer Unterschätzung des Frakturrisikos, da offenbar weitere strukturelle Veränderungen im Knochen bestehen, die nicht durch die aBMD adäquat erfasst werden (50). Die reduzierte aBMD betrifft allerdings nicht alle Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus gleichermaßen. Eine längere Diabetesdauer, eine

frühe Erstmanifestation der Erkrankung und ein niedriger BMI korrelieren nämlich mit einer geringeren aBMD bei diesem Patientenkollektiv. Weiters sind diabetische Spätkomplikationen und ein niedriges endogenes Insulin mit einer reduzierten aBMD bei Typ 1 Diabetes mellitus assoziiert (51-54). Vergleichend gibt es widersprüchliche Daten zur Korrelation der Knochenmineraldichte mit der Blutzuckereinstellung. Während beispielweise in einer Metaanalyse aus 2007 keine Assoziation der aBMD mit dem HbA1c festgestellt werden konnte (52), konnten andere Studien eine Assoziation zwischen einer niedrigen aBMD und einer schlechter Blutzuckereinstellung nachweisen (53, 55).

Die erhöhte aBMD bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus lässt sich zumindest teilweise durch den meist erhöhten BMI bei Typ 2 Diabetes mellitus erklären, denn die erhöhte aBMD betrifft hauptsächlich die Wirbelsäule und die Hüfte, welche durch ein erhöhtes Körpergewicht beeinflusst werden. Die aBMD des distalen Radius, welche durch das Körpergewicht weitestgehend unbeeinflusst bleibt, zeigt bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus meist keine Veränderung. Nichtsdestotrotz lässt sich auch nach Einberechnung des erhöhten BMIs eine erhöhte Knochenmineraldichte feststellen. Daher ist es plausibel, dass auch andere Mechanismen zu einer Erhöhung der aBMD bei diesem Patientenkollektiv führen. Als Hauptursache hierfür wird eine Hypermineralisation durch verringerten Knochenabbau bei gleich oder gesteigerten Knochenaufbau diskutiert.

Außerdem ist es auch möglich, dass die erhöhte Insulinsekretion aufgrund der vorliegenden Insulinresistenz zu Beginn der Erkrankung für die erhöhte aBMD mitverantwortlich ist. Ein hoher BMI, männliches Geschlecht und junges Alter korrelieren zusätzlich mit einer höheren aBMD. Ähnlich wie bei Typ 1 Diabetes mellitus konnte aber bisher keine eindeutige Korrelation zwischen einer schlechten Blutzuckereinstellung und der erhöhten aBMD festgestellt werden (5, 40, 56-60). Trotz höherer aBMD haben Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus allerdings ein erhöhtes Frakturrisiko. Das daher zusätzliche Mechanismen die Knochenqualität beeinflussen, welche nicht durch die aBMD repräsentiert werden zeigte unter anderem eine Studie aus 2005. In dieser wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (Prädiabetes) als auch Personen mit manifestem Typ 2 Diabetes mellitus untersucht. In beiden Gruppen konnte eine erhöhte aBMD beobachtet werden, allerdings zeigte sich bei der Gruppe mit gestörter Glukosetoleranz ein erniedrigtes und diskordant bei der Gruppe mit manifestem Typ 2 Diabetes mellitus ein erhöhtes Frakturrisiko (57).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der DXA-basierte T-Score bei Typ 1 und 2 Diabetes mellitus zu einer Unterschätzung des Frakturrisikos führt. Dasselbe gilt für den FRAX-Score. Daher ist bei der Beurteilung dieser zu beachten, dass bei gegebenem T-Score und FRAX-Score, das Frakturrisiko bei Personen mit Diabetes mellitus größer ist als bei Personen ohne Diabetes mellitus (61).

1.2.1.2 DXA-TBS bei Diabetes Mellitus

Im Vergleich zu einer gesunden Population weisen Personen mit Diabetes mellitus, insbesondere Typ 2, einen wesentlich niedrigeren TBS auf. Der TBS ist im Gegensatz zur aBMD auch unabhängig vom BMI der Personen und im Vergleich zur aBMD konnte auch eine konsequente Korrelation zum HbA1c-Wert untersucht werden. Eine schlechte Blutzuckereinstellung hat nämlich einen niedrigeren TBS zur Folge. Des Weiteren stellte sich heraus, dass der TBS, besonders bei Typ 2 Diabetes mellitus, das Frakturrisiko besser repräsentiert als die aBMD. Nichtsdestotrotz lässt sich auch durch den TBS das hohe Frakturrisiko nicht zur Gänze erklären. Dies liegt möglicherweise daran, dass der TBS nur eine indirekte Messung ist und die kortikale Mikroarchitektur bei der Berechnung nicht miterfasst wird. (40, 49, 50, 62).

1.2.2 HRpQCT

Die HRpQCT ist ähnlich wie die QCT ein dreidimensionales Messverfahren, um die Knochendichte und Geometrie der Knochen zu bestimmen. Während die QCT aber an der Lendenwirbelsäule angewandt wird, wurde die HRpQCT bisher am distalen Radius und der distalen Tibia angewandt. Im Gegensatz zur DXA ermöglicht die HRpQCT die Bestimmung der volumetrische Knochenmineraldichte (vBMD) und bietet zudem mit Hilfe von Segmentierungstechniken eine Unterscheidung zwischen kortikaler und trabekulärer Knochendichte. Hinsichtlich der Mikroarchitektur des Knochens ermöglicht die HRpQCT außerdem die Bestimmung einer Vielzahl trabekulärer und kortikaler Parameter wie zum Beispiel die Trabekeldicke, den Trabekelabstand, die Trabekelanzahl, die trabekuläre Fläche, die kortikale Fläche und andere. Dadurch bieten sich neue Möglichkeiten zur Frühdiagnostik der Osteoporose und der Ermittlung von prävalenten Frakturen wie auch des individuellen Frakturrisikos (36, 63). Im Vergleich zur aBMD der DXA-Messung und des FRAX-Scores, gibt es zudem bereits Hinweise, dass Messungen

mit der HRpQCT Fragilitätsfrakturen besser voraussagen können. Dies gilt vor allem bei Patientinnen und Patienten, welche nur eine geringgradige Verringerung der aBMD bzw. laut FRAX-Score nur ein geringes Risiko für eine Fragilitätsfraktur aufweisen (9, 64, 65). Von den Parametern, die durch die HRpQCT Messung bestimmt werden können, konnte nachgewiesen werden, dass die kortikale vBMD, die trabekuläre Dicke und die Steifigkeit die geeignetsten Parameter zur Bestimmung des Frakturrisikos sind (66). Limitationen der Untersuchung ergeben sich hauptsächlich durch die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte, die Einschränkung, die Messung nur an peripheren Stellen durchführen zu können und nicht zuletzt die äußerst geringe Verfügbarkeit in der Routineversorgung (67).

1.2.2.1 HRpQCT bei Diabetes Mellitus

Bei der Verwendung der HRpQCT zeigen sich ähnlich wie bei anderen Verfahren Unterschiede in den Messergebnissen zwischen Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus und Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus. Typ 2 Diabetes mellitus scheint nämlich besonders den kortikalen Anteil des Knochens zu betreffen. Untersuchungen am distalen Radius und der distalen Tibia, konnten eine Abnahme der kortikalen vBMD und eine erhöhte kortikale Porosität nachweisen, während die trabekuläre vBMD meist erhalten oder sogar erhöht ist. Möglicherweise führt diese unverhältnismäßige Verteilung von Knochenmasse zu einer reduzierten Toleranz gegen mechanische Biegung, woraus sich das erhöhte Frakturrisiko erklären ließe (68, 69). Diese Veränderungen sind besonders bei Patientinnen und Patienten mit bereits vorhandener Fragilitätsfraktur ausgeprägt und korrelieren außerdem mit der Diabetesdauer und einer schlechten Blutzuckereinstellung (70, 71).

Typ 1 Diabetes mellitus führt hingegen hauptsächlich zu einer Schädigung des trabekulären Anteils des Knochens. Eine längere Diabetesdauer, eine schlechte Blutzuckereinstellung und das Vorhandensein von diabetischen Spätkomplikationen korrelieren außerdem mit einer schlechten Mikroarchitektur des Knochens (7, 72, 73). Sewing et al. konnten jedoch 2022 auch eine nicht unbedeutende Alteration des kortikalen Knochens bei Typ 1 Diabetes mellitus nachweisen (74). Interessanterweise scheinen außerdem die strukturellen Veränderungen der Mikroarchitektur bei Typ 1 Diabetes mellitus schon vorhanden zu sein, bevor in der DXA Messung eine reduzierte aBMD nachweisbar ist (75). Daher könnte die HRpQCT in der Früherkennung zukünftig eine wichtige Rolle spielen.

1.3 Ursachen der Frakturanfälligkeit bei Personen mit Diabetes mellitus

1.3.1 Erhöhtes Sturzrisiko

Die Ursachen, die zur Anfälligkeit für Fragilitätsfrakturen bei Personen mit Diabetes führen, sind multifaktorieller Genese. Eine Ursache stellt das erhöhte Sturzrisiko bei Personen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus dar, wofür mehrere Faktoren ursächlich gemacht werden (76). Besonders bei älteren Personen mit Diabetes mellitus sind eine verringerte Muskelkraft, ein schlechtes Gleichgewicht und eine geringe körperliche Aktivität wesentliche Ursachen für die Sturzneigung (77-79). Außerdem führt Diabetes mellitus zu einem erhöhten Risiko für Frailty im höheren Alter (80), was ebenfalls die Sturzneigung und dadurch die Frakturwahrscheinlichkeit erhöht (81). Zuletzt erhöhen medikamentös induzierte Hypoglykämien die Wahrscheinlichkeit zu Stürzen und dadurch eine Fraktur zu erleiden (82, 83).

1.3.2 Antidiabetika

Eine schlechte metabolische Einstellung des Diabetes mellitus führt sowohl bei Typ 1 als auch bei Typ 2 Diabetes mellitus zu einem erhöhten Frakturrisiko (20, 32, 84). Da blutzuckersenkende Medikamente zu einer Reduktion des HbA1c-Wertes führen und auch die Häufigkeit von diabetischen Spätkomplikationen vermindern, wäre es nachvollziehbar, dass der Einsatz von Antidiabetika die Frakturrate bei Personen mit Diabetes mellitus senkt. Trotz der besseren Blutzuckereinstellung sind aber bestimmte Antidiabetika mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Hierzu zählen Insulin, Sulfonylharnstoffe, Glitazone und Canagliflozin (31, 85).

Glitazone greifen direkt in den Knochenstoffwechsel ein und führen über die Aktivierung von Peroxisom Proliferator-aktivierter-Gamma Rezeptoren (PPAR γ) zu einer gesteigerten Adipogenese im Knochenmark und einer reduzierten Osteoblastogenese (86, 87). Dies verursacht eine Reduktion der Knochenmineraldichte, vor allem in der Lendenwirbelsäule, der Hüfte und der Unterarme. Dadurch steigt wiederum das Risiko für Fragilitätsfrakturen. (88-90). Insulin hingegen verursacht vor allem durch potenziell auftretende Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Personen, eine erhöhte Sturzrate und somit vermehrte Frakturen (34, 83, 91, 92). Die Insulinpflichtigkeit spiegelt allerdings bei

Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus auch einen fortgeschrittenen Krankheitsverlauf wider, wodurch es schwer zu bestimmen ist, wie sehr die Insulingabe per se zur Erhöhung des Frakturrisikos beiträgt (1). Diesbezüglich ermöglicht eine Studie aus 2020 einen etwas besseren Einblick: In dieser Studie wurde die direkte Umstellung von oralen Antidiabetika auf Insulin und dessen Auswirkung auf die Frakturanfälligkeit untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine Hazard Ratio (HR) von 1.5 (95% KI 1.3 - 1.6; $p < 0.001$) für allgemeine Frakturen, eine HR von 1.6 (95% KI 1.4 - 1.8; $p < 0.001$) für Hüftfrakturen und eine HR von 1.8 (95% KI 1.5 - 2.3; $p < 0.001$) für Wirbelkörperfrakturen (92).

Durch das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien und Stürzen erhöhen auch Sulfonylharnstoffe das Frakturrisiko, wenngleich die Studienlage diesbezüglich heterogen ist. Im Vergleich zu Insulin ist dieser Effekt außerdem geringer ausgeprägt und betrifft allerhöchstens Hüftfrakturen (93, 94). Unter den SGLT2-Hemmern konnte bisher nur bei Canagliflozin eine Assoziation zu Frakturen, hauptsächlich der Hüfte, untersucht werden (95). Da jedoch aktuellere Forschungsergebnisse gegen eine Risikoerhöhung für Frakturen unter Canagliflozin sprechen, sind weitere Untersuchungen erforderlich, um diesbezüglich eine endgültige Bewertung vorzunehmen. (96, 97).

Hinsichtlich des positiven Effekts von GLP-1-Rezeptor-Agonisten und DPP4-Hemmern auf das Frakturrisiko mangelt es derzeit noch an eindeutiger Evidenz. Studien, welche den Einfluss von DPP4 Hemmern auf das Frakturrisiko untersuchten, konnten in den meisten Fällen entweder keinen oder für bestimmte Substanzen wie Alogliptin einen positiven Effekt nachweisen. Für Trelagliptin wurde hingegen eine potenziell negative Auswirkung auf das Frakturrisiko beschrieben (98, 99). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der Untersuchung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten mit keinen (100) oder protektiven (101, 102) Einflüssen auf das Frakturrisiko. Auch für Metformin sind größtenteils neutrale oder positive Effekte auf den Knochen beschrieben (98, 103, 104).

1.3.3 Pathophysiologische Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel

1.3.3.1 Reduzierter Knochenumbau

In den letzten Jahren wurde bereits mehrfach ein reduzierter Knochenumbau bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus untersucht. Dies kann durch eine Reduktion von Knochenumbau markern im Serum erfasst werden. Marker für die Knochenformation sind das Osteocalcin, die alkalische Phosphatase (AP) und das Typ 1 Prokollagen

aminoterminalen Propeptid (P1NP). C-terminale Crosslinks (CTX), Hydroxyprolin und N-aminoterminalen Typ-1-Kollagen-Telopeptid (NTX) sind Marker, welche die Knochenresorption repräsentieren. Von diesen Markern wurde am häufigsten eine Verringerung von Osteocalcin und CTX nachgewiesen. Die AP tendiert bei Diabetes mellitus hingegen zu höheren Werten (105-107). Eine negative Korrelation von Osteocalcin und CTX zum HbA1c-Wert konnte bei Typ 1 Diabetes mellitus untersucht werden (107), während bei Typ 2 Diabetes mellitus eine positive Korrelation von P1NP zum HbA1c-Wert nachgewiesen werden konnte (108). Möglicherweise ist ein subklinischer Hypoparathyreoidismus für den reduzierten Knochenumbau mitverantwortlich. In einigen Studien konnte nämlich ein verringerter Parathormonspiegel im Serum von Personen mit Diabetes mellitus nachgewiesen werden. Dieser korrelierte außerdem mit dem reduzierten CTX und invers mit dem HbA1c-Wert (108, 109). Ein weiterer Faktor, der bei Personen mit Diabetes mellitus untersucht wurde und den Knochenabbau negativ beeinflusst, ist ein erhöhter Sclerostinspiegel (105, 110, 111). Im Normalfall wird die Transkription von Sclerostin, ein Glykoprotein, das die Osteogenese hemmt, durch Parathormon gehemmt. Es wird diskutiert, dass dieser Mechanismus bei Diabetes mellitus nicht ausreichend funktioniert, wodurch die Sclerostinkonzentration ansteigt (111). Darüber hinaus ist für Insulin ein direkter osteoanaboler Effekt und ein indirekter osteoanaboler Effekt durch IGF-1 beschrieben (112, 113). Dieser fehlende anabole Effekt macht sich bei Typ 1 Diabetes mellitus durch eine reduzierte peak bone mass bemerkbar (114). Möglicherweise ist dies auch für das höhere Frakturrisiko im Vergleich zu Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus verantwortlich.

1.3.3.2 Advanced glycation end products

Diabetes mellitus führt über Hyperglykämie und oxidativem Stress zu einer Erhöhung von AGEs im Körper (115). Der vermehrte Anfall von AGEs führt im weiteren Verlauf zur Akkumulation dieser im Knochen, was die Knochenqualität beeinträchtigt. Durch die Modifikation des Kollagens des kortikalen Knochens wird nämlich die Biomechanik negativ beeinflusst was sich durch eine reduzierte Stärke und Biegsamkeit des kortikalen Knochens äußert (116-118). Des Weiteren gibt es Hinweise, dass AGEs die Bildung und Differenzierung von Osteoklasten und Osteoblasten beeinträchtigt, was zu einem reduzierten Knochenumbau führt (119). Außerdem führen AGEs zu einer Reduktion der Osteocalcinbildung, wodurch weniger Typ 1 Kollagen synthetisiert und die

Knochenmineralisation verringert wird (120, 121). Möglicherweise entstehen diese Effekte durch die Aktivierung von AGE mit AGE-Rezeptoren (RAGE), welche auf Knochenzellen exprimiert werden. Die Aktivierung von RAGE bewirkt eine Entzündungsreaktion im Knochen, was die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) erhöht. Die daraus resultierende Zytokinproduktion könnte die Funktion der Osteoblasten und Osteoklasten beeinträchtigen (122, 123). Interessanterweise scheint Metformin hier einen osteoprotektiven Effekt durch eine Reduktion von RAGE auf Knochenzellen aufzuweisen (124, 125). Darüber hinaus wird vermutet, dass der osteoanabole Effekt von Insulin und IGF-1 durch AGEs reduziert wird, da AGEs die Stimulation von Osteoblasten durch Insulin und IGF-1 beeinträchtigen (126). Hinsichtlich der Auswirkung von AGEs auf die Knochenmineraldichte, konnten Ge et al. 2022 eine negative Korrelation zwischen AGEs und der Knochenmineraldichte nachweisen (121).

1.3.3.3 Proinflammatorische Zytokine & Adipokine

Durch die vermehrte Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, insbesondere Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interleukin-6 (IL-6), entsteht bei Personen mit Diabetes mellitus ein Zustand chronischer Inflammation (127). Diese Zytokine bewirken im Knochen durch Stimulation von Osteoklasten und Suppression von Osteoblasten eine verstärkte Knochenresorption (128, 129). Außerdem entstehen durch diese vermehrt ROS, was sich zusätzlich negativ auf den Knochenmetabolismus auswirkt (130). Bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus werden außerdem reduzierte Konzentrationen von Adipokine wie Adiponektin und Leptin beschrieben, für die positive Effekte auf den Knochenstoffwechsel diskutiert werden (131, 132). Für Adiponektin wird angenommen, dass es über die Stimulation von Osteoblasten und Hemmung von Osteoklasten die Knochenformation fördert und somit die Knochenmineraldichte erhöht (133). Weiters werden ein Verlust des Inkretin Effekts, eine verstärkte Knochenmarksverfettung und der reduzierte Anteil von braunem Fettgewebe als mögliche Ursachen diskutiert (1, 134).

2 Material und Methoden

2.1 Ziel dieser Studie

Ziel dieser Studie war es Unterschiede in der Knochenarchitektur und Knochenmineraldichte zwischen Personen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus zu untersuchen.

2.2 Studienhypothese

- Die Knochenmineraldichte und Knochenarchitektur unterscheiden sich zwischen Personen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus.

2.3 Zielgrößen

Die primäre Zielgröße ist der Unterschied der Knochenmineraldichte und Knochenmikroarchitektur zwischen Personen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus. Hierzu wurden die Messungen der DXA und der HRpQCT beider Gruppen miteinander verglichen. Des Weiteren wurden die Auswirkung von BMI, HbA1c, Diabetesdauer, Geschlecht und das Vorhandensein von diabetischen Spätkomplikationen auf die Messergebnisse untersucht.

2.4 Beschreibung der Studie

2.4.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine monozentrische prospektive Observationsstudie.

2.4.2 Teilnehmende

In dieser Studie nahmen zum Zeitpunkt der Auswertung insgesamt 44 Personen teil, welche die Einschlusskriterien erfüllten. 2 Teilnehmende wurden bei der Auswertung der Daten nicht berücksichtigt, da sie Ausschlusskriterien erfüllten. Die verbliebenen 42 Teilnehmenden wurden in zwei Gruppen unterteilt (eine Gruppe für Typ 1 und eine Gruppe für Typ 2 Diabetes mellitus) und hinsichtlich Geschlecht, Alter und Ethnizität

angepasst. Die Rekrutierung der Personen erfolgte über das „Graz Diabetes Registry for Biomarker Research“ (GIRO), nach vorherigen elektronischen Screening bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien.

Gruppe 1: 25 Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus

Gruppe 2: 17 Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus

2.4.3 Ein und Ausschlusskriterien

Gruppe 1: Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus ohne vorheriger Fragilitätsfraktur:

Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- Manifeste Typ 1 Diabetes mellitus (>1 Jahr) mit bestehender Insulintherapie
- 25-Hydroxyvitamin D \geq 20 ng/ml mit oder ohne Vitamin D-Supplementierung

Ausschlusskriterien:

- Fragilitätsfraktur und/oder osteoprotektive Therapie in der Vorgeschichte

Gruppe 2: Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus ohne vorheriger Fragilitätsfraktur

Einschlusskriterien:

- Alter \geq 18 Jahre
- Manifeste Typ 2 Diabetes mellitus (>1 Jahr) unter blutzuckersenkender Therapie mit Ausnahme von Pioglitazon
- 25-Hydroxyvitamin D \geq 20 ng/ml mit oder ohne Vitamin D-Supplementierung

Ausschlusskriterien:

- Fragilitätsfraktur und/oder osteoprotektive Therapie in der Vorgeschichte

Folgende Ausschlusskriterien wurden für sämtliche Teilnehmende festgelegt:

- 25 (OH) Vitamin D $<$ 20 ng/ml
- Schwerwiegende Abnormalitäten der Funktion von Schilddrüse oder der Keimdrüsen
- BMI $>$ 40 kg/m²
- Schwangerschaft

- Hochgradige Nierenfunktionsstörung (eGFR <30/ml/min/1,73m²) oder Dialysepflichtigkeit
- Einnahme von Medikamenten mit negativem Einfluss auf den Knochenmetabolismus (Kortikosteroide, Pioglitazon etc.)
- Sekundäre Erkrankungen des Knochenstoffwechsels (Morbus Paget, Primärer Hyperparathyreoidismus, Osteomalazie, Osteogenesis imperfecta)

2.4.4 Dauer der Studie

Die Rekrutierung von potenziellen Probandinnen und Probanden wurde für 24 Monate von Oktober 2020 bis Oktober 2023 durchgeführt:

First patient first visit (FPFV): Oktober 2020

Last patient last visit (LPLV): Oktober 2023

2.4.5 Datensammlung und Sicherheit

Sämtliche Teilnehmende wurden über den Sinn und Zweck, wie auch die Risiken der Studie aufgeklärt. Nach Bestätigung des Einverständnisses wurde für alle Teilnehmenden ein Prüfbogen (CRF) erstellt, um sozioökonomische Daten und medizinische Daten wie Medikamente und Vorerkrankungen zu dokumentieren. Die zur Durchführung der Studie verwendeten Dokumente umfassten die CRF, Krankenhausakten und Laborergebnisse. Sämtliche Dokumente wurden vertraulich behandelt und sicher gelagert. Des Weiteren wurden die Teilnehmenden aufsteigend nach Eintrittsdatum in die Studie von 1-44 nummeriert und anonymisiert. Zur Zuordnung studienspezifischer Dokumente wurden diese mit der entsprechenden Nummer, den Initialen und dem Geburtsdatum des Teilnehmenden bzw. der Teilnehmenden versehen. Davon ausgenommen waren die unterschriebene Einverständniserklärung und die Krankenhausakte. Einblick in den entsprechenden Daten wurde nur autorisiertem Personal ermöglicht.

2.4.6 Rekrutierung

Zur Identifikation von potenziellen Probandinnen und Probanden wurde ein lokales Register verwendet. Entsprechende Personen wurden zu einer Screening Visite eingeladen und die Eignung mit Hilfe der Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Studienspezifische Untersuchungen wurden erst nach Unterschreiben der Einverständniserklärung durchgeführt.

2.4.7 Ausschluss aus der Studie

Alle Teilnehmenden hatten die Möglichkeit zu jeder Zeit ohne Konsequenzen aus der Studie auszutreten. Darüber hinaus konnte unter folgenden Bedingungen ein Ausschluss aus der Studie erfolgen:

- Signifikante Protokollabweichung
- Fehlende Compliance bei Durchführung der Messungen
- Widerrufen des Einverständnisses
- Andere Situationen in denen es aus der Sicht des Untersuchers bzw. der Untersucherin nicht sicher oder nicht ordnungsgemäß war die Studie fortzuführen

2.5 Visiten, Messungen und Auswertung

2.5.1 Erste Visite (Screening Visite)

Nach einer Vorsortierung durch das lokale Register wurden potenzielle Probandinnen und Probanden kontaktiert und zur Screening Visite eingeladen. Diese fand morgens, nach 12-stündigem Fasten statt. Ziel der Screening Visite war es, notwendige Informationen über die Studie bereitzustellen, Fragen zu beantworten und die Einverständniserklärung unterzeichnen zu lassen. Im nächsten Schritt wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und hierfür anamnestisch sowie durch körperliche Untersuchung folgende Daten erhoben: Demographische Daten (Geburtsdatum, Geschlecht, Ethnizität), die Medizinische Vorgeschichte (inklusive detaillierter Information hinsichtlich vergangener Fragilitätsfrakturen), Medikamente (vor allem Vitamin D und Kalzium) und Blutdruck sowie Herzfrequenz in sitzender Position. Zusätzlich wurde das Körpergewicht, die Körpergröße und der BMI dokumentiert.

Außerdem wurden Blutproben für knochenspezifische Parameter und Knochenumbaumarker entnommen. Konkret wurden folgende Parameter bestimmt:

25-Hydroxyvitamin D (25 (OH)D), 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25[OH]2D3), Parathormon (PTH), Knochenspezifische alkalische Phosphatase (bALP), β -Crosslaps (CTX), Osteocalcin (OC), Procollagen Type 1 Amino-terminal propeptide (P1NP), Keimdrüsen (LH, FSH, Testosteron, 17β -Östradiol) und Schilddrüsen (TSH, fT3, fT4) Parameter.

Darüber hinaus wurden Blutproben und Harnproben zur Bestimmung von Routine Parametern wie Blutbild, Elektrolyte (inklusive ionisiertes Kalzium im Serum), HbA1c, Nierenparameter, Leberparameter und Elektrolyte im Harn entnommen.

2.5.2 Zweite Visite

Nachdem alle Einschlusskriterien und keine Ausschlusskriterien erfüllt wurden, fand eine zweite Visite statt, in der folgende Messungen durchgeführt wurden.

2.5.2.1 DXA und Körperzusammensetzung

Die Messungen der Knochenmineraldichte und der Körperzusammensetzung erfolgten mittels Lunar iDexa (GE Healthcare, Waukesha, WI, US) an folgenden Stellen:

- Lendenwirbelsäule, Hüfte, Radius und Gesamtkörper
- TBS an der Lendenwirbelsäule

Hierzu wurden die Knochenmineraldichte in g/cm^2 und die T-Werte an den entsprechenden Stellen bestimmt:

- Lendenwirbelsäule (L1-L4),
- Oberschenkelhals
- Gesamte Hüfte
- Distales Drittel des Radius

2.5.2.2 HRpQCT

Messungen mittels HRpQCT (XtremeCTII, Scanco Medical AG, Brüttisellen, Schweiz) wurden an folgenden Stellen durchgeführt:

- Radius (distal am nicht dominanten Arm)

- Tibia (distal)

Folgende Parameter wurden bestimmt:

- Volumetrischen Knochenmineraldichte (Total vBMD) (mg/cm³)
- Trabekuläre Knochenmineraldichte (Tb.vBMD) (mg/cm³)
- Kortikale Knochenmineraldichte (Ct.vBMD) (mg/cm³)
- Trabekuläre metaphysäre Knochenmineraldichte (Tb.Meta.vBMD) (mg/cm³)
- Trabekuläre innere Knochenmineraldichte (Tb.Inn.vBMD) (mg/cm³)
- Intrakortikale Porosität (Ct.Po) (%)
- Kortikaler Porendurchmesser (Ct.Po.Dm) (mm)
- Kortikale Dicke (Ct.Th) (mm)
- Trabekuläre Dicke (Tb.Th) (mm)
- Gesamtfläche (Tt.area) (mm²)
- Kortikale Fläche (Ct.area) (mm²)
- Trabekuläre Fläche (Tb.area) (mm²)
- Trabekuläre metaphysäre Fläche (Tb.Meta.area) (mm²)
- Trabekuläre innere Fläche Tb.Inn area (mm²)
- Kortikaler Umfang (Ct.Pm) (mm)
- Knochen-Volumenanteil (BV/TV)
- Anzahl der Trabekel (Tb.N)
- Mittlerer Trabekelabstand (Tb.Sp)
- Standardabweichung der trabekulären Anzahl (Tb.1.N.SD)

2.5.3 Medizinische Vorgeschichte und körperliche Untersuchung

Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme wurden bei der Screening Visite dokumentiert. Des Weiteren wurden alle Teilnehmenden körperlich untersucht und insbesondere auf mögliche kardiale, pulmonale oder abdominelle Pathologien Fokus gelegt. Abnorme Untersuchungsergebnisse wurden im CRF dokumentiert.

2.5.4 Vitalparameter

Bei allen Visiten wurden Puls & Blutdruck nach 5-minütigem Sitzen bestimmt.

2.5.5 Körpergewicht, Körpergröße & BMI

Das Körpergewicht wurde sowohl bei der Screening Visite als auch bei der zweiten Visite bestimmt. Durch die Körpergröße konnte der BMI mittels folgender Formel berechnet werden: „Körpergewicht (Kg)/ Körpergröße²(Meter)“.

2.6 Statistik

2.6.1 Datenanalyse

Zur Datenanalyse wurde SPSS (Version 20.0; SPSS inc) verwendet. Zur Beschreibung der Grundcharakteristika der Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurde eine deskriptive Statistik mit Mittelwert und Median erstellt. Kategorische Daten wurden mit Hilfe des Chi Quadrat Test verglichen. Der Vergleich von metrischen Daten erfolgte mittels t-Test und nicht-parametrischen Tests. Die Gruppen unterschieden sich im BMI, HbA1c und der Diabetesdauer, weshalb mittels ANCOVA der Einfluss dieser Kovariablen bestimmt wurde und signifikante p-Werte dementsprechend adjustiert wurden. Des Weiteren wurde in beiden Gruppen bestimmt, ob Korrelationen zwischen den Messwerten und BMI, HbA1c, Diabetesdauer und Alter bestehen. Hierzu wurden der Pearson und Spearman-Rho Korrelationskoeffizient bestimmt. Als Signifikanzgrenze wurde $p < 0,05$ festgelegt.

2.6.2 Berechnung der Stichprobengröße

Zur Berechnung der Stichprobengröße wurde eine kortikale vBMD von $794,78 \pm 70 \text{ mg/cm}^3$ bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus angenommen (70). Auf Basis dieser Daten benötigt man eine Stichprobengröße von 18 Personen pro Gruppe um einen 10%igen Unterschied in der kortikalen vBMD bei Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus mit einer Power von 90% und einem 2-seitigen Alphaniveau von 5% darzustellen.

2.7 Studienmonitoring

Studienmonitoring erfolgte nach ICH GCP und dem Studien-Monitoring Plan.

2.8 Risiko Assessment & Ethik

Bei der DXA und der HRpQCT handelt es sich um nicht invasive Untersuchungsmethoden mit nur geringer Strahlenbelastung (3 μ Sievert). Da Blutabnahmen außerdem eine minimal invasive Tätigkeit sind, ging man von einem geringen, nicht nennenswerten Risiko für die Teilnehmenden aus. Die Untersuchenden stellten zudem sicher, dass die Studie nach den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki, GCP-ICH, gemäß Protokoll und den Vorgaben der verantwortlichen Autoritäten durchgeführt wurde. Für die Durchführung der Studie lag ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor.

2.8.1 Informierte Einwilligung

Eine informierte Einwilligung wurde von allen Teilnehmenden eingeholt und schriftlich festgehalten. Diese beinhaltete im Detail:

- Der exakte Sinn und Zweck der Studie
- Den Ablauf der Studie
- Die Nebenwirkungen und Risiken der Studie

Sämtliche Teilnehmenden bekamen ausreichend Zeit, um die Entscheidung über die Teilnahme an der Studie treffen zu können. Außerdem wurden die Teilnehmerinnen und Teilnehmer darüber informiert, jederzeit, ohne die Angabe eines Grundes aus der Studie austreten zu können. Die schriftliche Einwilligung wurde sowohl vom Probanden bzw. der Probandin als auch vom Untersucher bzw. der Untersucherin unterschrieben. Die Teilnehmenden erhielten außerdem eine Kopie der Einwilligungserklärung.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Tabelle 1: Baselinecharakteristika

	Typ 1 Diabetes mellitus	Typ 2 Diabetes mellitus	p-Wert
Anzahl an Personen	25 (59.5%)	17 (40.5%)	-
Alter (Jahre)	54 ± 9.6 [38-74]	56 ± 12.1 [29-77]	0.6
Geschlecht (M/W)	9/16	10/7	0.15
BMI (kg/m²)	24.13 ± 4.86	32.26 ± 3.99	0.001
Cholesterin (mg/dl)	178 ± 44	175 ± 47	0.84
Kreatinin (mg/dl)	0.85 ± 0.18	0.98 ± 0.29	0.34
Glucose (mg/dl)	159 ± 71	152 ± 36	0.75
Diabetesdauer (Jahre)	31 ± 16 [1-57]	12 ± 9 [1-30]	0.001
HbA1c (mmol/mol)	54 ± 11	63 ± 12	0.03
Komplikationen (Personenanzahl)	6 (24%)	6 (35.3%)	0.43
Makrovaskulär	2	5	-
Retinopathie	5	3	-
Nephropathie	1	2	-

Daten sind in Anzahl der Personen (% der Gesamtanzahl der jeweiligen Gruppe) dem Mittelwert ± Standardabweichung und der Spannweite [] beschrieben. Signifikante p-Werte sind markiert gekennzeichnet. Kategorische Daten wurden mittels Chi Quadrat Test und kontinuierliche Daten mittels t-Test verglichen.

Die demographischen Daten bzw. Baselinecharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt. Insgesamt wurden 42 Personen in die Analyse aufgenommen. 25 Personen (59.5%) wurden gemäß Diabetesform der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe und 17 Personen (40.5%) der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe zugeteilt. In der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe befanden sich 16 Frauen (64%) und 9 Männer (36%), während in der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe sich 7 Frauen (41.2%) und 10 Männer (58.8%) befanden. Dies stellte keinen signifikanten Unterschied dar (p=0.15). Die Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe hatte einen Altersdurchschnitt von 54 ± 9.6 Jahre und die Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe hatte einen Altersdurchschnitt von 56 ± 12.1 Jahre. Im Alter unterschieden sich beide Gruppen somit nicht (p=0.69). Des Weiteren bestand kein Unterschied hinsichtlich des

Vorhandenseins von diabetischen Spätkomplikationen (Makrovaskulär, Retinopathie, Nephropathie) zwischen beiden Gruppen ($p=0.43$).

Die Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe hatte allerdings einen höheren durchschnittlichen BMI als die Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe (32.26 ± 3.99 versus 24.13 ± 4.86 , $p=0.001$), während Personen der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe im Durchschnitt länger an Diabetes mellitus erkrankt waren (31 ± 16 Jahre versus 12 ± 9 Jahre, $p=0.001$). Hinsichtlich der diabetischen Stoffwechsellage tendierten Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus außerdem zu höheren HbA1c Werten (Mittelwert HbA1c 63 ± 12 mmol/mol versus 54 ± 11 mmol/mol, $p=0.03$).

3.2 DXA-Messergebnisse

Die Resultate der DXA-Messungen an der Lendenwirbelsäule, der Hüfte und des Radius sind in der Tabelle 2 dargestellt. Die Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe hatte eine signifikant niedrigere aBMD der Hüfte (-13.7% , $p=0.006$) und einen niedrigeren T-Wert der Hüfte (-0.524 versus 0.541 , $p=0.009$). Des Weiteren zeigte sich eine niedrigere aBMD des Radius (-14.9% , $p=0.016$) und ein geringerer T-Wert des Radius (-1.076 versus 0.571 , $p=0.003$) bei der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe. Die aBMD der Lendenwirbelsäule, der T-Wert der Lendenwirbelsäule und der TBS unterschied sich hingegen nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Nach Adjustierung hinsichtlich der Kovariablen Diabetesdauer, HbA1c und BMI stellte sich heraus, dass auch keine signifikanten Unterschiede in der aBMD der Hüfte, des Radius sowie des T-Wertes der Hüfte und des Radius zwischen beiden Gruppen bestanden.

In einer Subgruppenanalyse wurde weiters untersucht, ob das Geschlecht (Tabelle 3) oder das Vorhandensein diabetischer Spätkomplikationen (Tabelle 4) Auswirkungen auf die Messwerte der DXA hatten. Weder in der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe noch in der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe konnte eine Auswirkung von diabetischen Spätkomplikationen auf die Messergebnisse der DXA festgestellt werden. Hingegen hatten Frauen in der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe eine geringere Knochenmineraldichte (-26.1% , $p<0.001$) und einen reduzierten T-Wert des Radius (-1.644 versus -0.067 , $p=0.021$). Auf andere Messwerte hatte das Geschlecht in der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe keinen Einfluss. In der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe zeigte sich bei Frauen im Vergleich zu Männern eine reduzierte Knochenmineraldichte des Radius (-22% , $p=0.001$), ein reduzierter T-Wert des

Radius (-0.357 versus 1.22, $p=0.047$), eine reduzierte Knochenmineraldichte der Hüfte (-15.1%, $p=0.011$) und ein reduzierter TBS (1.307 versus 1.500, $p=0.016$).

Ferner korrelierten in der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe, aber nicht in der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe, die aBMD der Hüfte (Pearson -0.598, $p=0.002$), die aBMD der Lendenwirbelsäule (Pearson -0.635, $p=0.001$) und die aBMD des Radius (Pearson -0.485, $p=0.014$) negativ mit dem Alter. Dasselbe konnte für den T-Wert der Hüfte (Pearson -0.668, $p=0.001$), der Lendenwirbelsäule (Pearson -0.647, $p=0.001$) und des Radius (Pearson -0.573, $p=0.003$) untersucht werden. Sowohl bei der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe (Pearson -0.679, $p=0.001$) als auch bei der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe (Pearson -0.650, $p=0.009$) korrelierte der TBS negativ mit dem Alter. Außerdem zeigte sich bei der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe, aber nicht bei der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe, eine negative Korrelation des TBS mit der Diabetesdauer (Spearman-Rho -0.525, $p=0.044$). Die übrigen DXA-Messungen des Radius, der Lendenwirbelsäule und der Hüfte korrelierten weder in der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe noch in der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe mit der Diabetesdauer, dem HbA1c Wert oder dem BMI.

Tabelle 2: DXA-Messergebnisse

	Typ 1 Diabetes mellitus (n=25)	Typ 2 Diabetes mellitus (n=17)	p-Wert
aBMD-Hüfte (g/cm²)	0.969 ± 0.172	1.123 ± 0.163	0.006 (0.98)
T-Wert Hüfte	-0.524 ± 1.3	0.541 ± 1.1	0.009 (0.89)
aBMD-Radius (g/cm²)	0.647 ± 0.151	0.760 ± 0.128	0.016 (0.91)
T-Wert Radius	-1.076 ± 1.7	0.571 ± 1.6	0.003 (0.81)
aBMD L1-L4* (g/cm²)	1.197 ± 0.197	1.310 ± 0.271	0.142
T-Wert L1-L4*	-0.1 ± 1.6	0.5 ± 1.8	0.280
TBS**	1.402 ± 0.138	1.423 ± 0.161	0.687

n: Anzahl der Personen, aBMD: areal bone mineral density, TBS: trabeculare bone score. Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung. Mittelwerte wurden mittels zweiseitigen t-Test verglichen. Signifikante p-Werte sind markiert gekennzeichnet. In Klammer sind die adjustierten p-Werte angegeben.
 *Zwei Personen aus der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe und eine Person aus der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe konnten aufgrund von Messfehlern nicht in die Analyse miteinbezogen werden.
 **4 Personen aus der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe und 2 aus der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe konnten aufgrund von Messfehlern nicht in die Analyse miteinbezogen werden.

Tabelle 3: DXA-Messergebnisse nach Geschlecht getrennt

	Typ 1 Diabetes mellitus (n=25)			Typ 2 Diabetes mellitus(n=17)		
	Männlich (n=9)	Weiblich (n=16)	p-Wert	Männlich (n=10)	Weiblich (n=7)	p-Wert
aBMD-Hüfte (g/cm²)	1.044 ± 0.19	0.923 ± 0.15	0.101	1.197 ± 0.17	1.017 ± 0.07	0.011
T-Wert Hüfte	-0.344 ± 1.45	-0.625 ± 1.26	0.617	0.830 ± 1.3	0.129 ± 0.62	0.212
aBMD- Radius(g/cm²)	0.777 ± 0.15	0.574 ± 0.093	0.000	0.835 ± 0.69	0.653 ± 0.12	0.001
T-Wert Radius	-0.067 ± 1.45	-1,644 ± 1.56	0.021	1.220 ± 1.2	-0.357 ± 1.9	0.047
aBMD L1- L4(g/cm²)*	1.195 ± 0.15	1,199 ± 0.23	0.971	1.378 ± 0.26	1.221 ± 0.28	0.263
T-Wert L1- L4*	-0.322 ± 1.18	0.05 ± 1.83	0.596	0.711 ± 1.4	0.229 ± 2.3	0.607
TBS**	1,33 ± 1.15	1,441 ± 0.14	0.099	1.500 ± 1.24	1.307 ± 0.146	0.016

n: Anzahl der Personen. aBMD: areal bone mineral density. TBS: trabecular bone score.
 Beschrieben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung. Mittelwerte wurden mittels zweiseitigen t-Test oder Mann Whitney U Test verglichen. Signifikante p-Werte sind markiert gekennzeichnet.
 *Aufgrund von Messfehlern wurden 2 weibliche Personen in der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe nicht in die Analyse miteinbezogen. Aus der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe konnte eine männliche Person nicht miteinbezogen werden.
 **Aufgrund von Messfehlern wurden 3 weibliche Personen und eine männliche Person in der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe nicht in die Analyse miteinbezogen. Aus der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe konnten eine männliche und eine weibliche Person nicht miteinbezogen werden.

3.3 HRpQCT-Messergebnisse

Die Resultate der HRpQCT-Messungen der Tibia sind in der Tabelle 5 und die Resultate der HRpQCT-Messungen des Radius sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe tendierte tibial und radial zu schlechteren Werten der Knochenparameter. Diese Unterschiede waren tibial, im Gegensatz zum Radius, nur geringgradig ausgeprägt und erreichten lediglich bei der Tt.vBMD und der Ct.Ar statistische Signifikanz. Die Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe hatte bei der Tibia eine geringere Tt.vBMD (-14.2%, p=0.043) und Ct.Ar (-18.2%, p=0.015). Größere Unterschiede zeigten sich bei den Parametern des Radius. Insbesondere Parameter, welche die trabekuläre Mikroarchitektur repräsentieren, neigten bei Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus zu schlechteren Werten.

Tabelle 4: DXA-Messergebnisse mit und ohne diabetischen Spät komplikationen

	Typ 1 Diabetes mellitus (n=25)			Typ 2 Diabetes mellitus (n=17)		
	+DK (n=6)	-DK (n=19)	p-Wert	+DK (n=11)	-DK (n=6)	p-Wert
aBMD-Hüfte (g/cm ²)	0.958 ± 0.134	0.973 ± 0.18	0.859	1.176 ± 0.149	1.094 ± 0.169	0.340
T-Wert Hüfte	-0.650 ± 1.36	-0.484 ± 1.34	0.793	0.767 ± 1	0.418 ± 1.2	0.555
aBMD-Radius(g/cm²)	0.625 ± 0.67	0.654 ± 0.17	0.698	0.823 ± 0.107	0.726 ± 0.13	0.142
T-Wert Radius	-1.350 ± 1.02	-0.989 ± 1.80	0.658	1.217 ± 1.25	0.218 ± 1.76	0.242
aBMD L1-L4(g/cm²)*	1.140 ± 0.15	1.217 ± 0.21	0.424	1.354 ± 0.156	1.289 ± 0.31	0.672
T-Wert L1-L4*	-0.583 ± 1.33	0.076 ± 1.67	0.395	1.040 ± 1.1	0.255 ± 2	0.431
TBS**	1.38 ± 0.127	1.41 ± 0.143	0.663	1.44 ± 0.113	1.42 ± 0.186	0.822

n: Anzahl der Personen. aBMD: areal bone mineral density. TBS: trabeculare bone score. +DK: Gruppe mit diabetischen Spät komplikationen. -DK: Gruppe ohne diabetischen Spät komplikationen.
 Beschrieben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung. Mittelwerte wurden mittels zweiseitigen t-Test oder Mann Whitney U Test verglichen.
 *Aufgrund von Messfehlern wurden 2 Personen aus der -DK-Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe nicht in die Analyse miteinbezogen. Aus der +DK-Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe konnte eine Person nicht miteinbezogen werden.
 **Aufgrund von Messfehlern wurden eine Person aus der +DK-Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe und 3 Personen aus der -DK Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe nicht in die Analyse miteinbezogen. Aus der +DK und -DK Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe konnten jeweils eine Person nicht miteinbezogen werden

Bei der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe zeigten sich im Vergleich zur Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe niedrigere Werte der Tb.vBMD, Tb.Meta.vBMD, Tb.Inn.vBMD, Tb.N und der BV/TV.

Die Tb.vBMD war bei der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe im Durchschnitt um 22.8% geringer als bei der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe (p= 0.014). Des Weiteren hatte die Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe eine um 16.9% niedrigere Tb.Meta.vBMD (p=0.019) und eine um 29.2% niedrigere Tb.Inn.vBMD (p=0.011). Außerdem wies die Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe eine geringere Tb.N (-16.9%, p= 0.002) und eine erhöhte Tb.Sp auf (25.7%, p= 0.005). Beim kortikalen Knochen unterscheid sich lediglich die Ct.Ar von der Ct.Ar der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe. Diese war bei der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe um 17.7% geringer als bei der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe (p= 0.023).

Tabelle 5: HRpQCT-Messergebnisse Tibia

		Typ 1 Diabetes mellitus (n=24*)	Typ 2 Diabetes mellitus (n=17)	p-Wert
Geometrie	Tt.area (mm²)	743.2 ± 165.8	754.2 ± 155.9	0.833
	Ct.area (mm²)	130 ± 43.8	154.2 ± 36.9	0.015 (0.514)
	Tb.area (mm²)	619.1 ± 149.9	605.6 ± 149.4	0.777
	Tb.Meta area (mm²)	249.6 ± 60.3	244.2 ± 60	0.778
	Ct.Pm (mm)	106.3 ± 11.8	107.9 ± 11.7	0.683
	Tb.Inn area (mm)	369.5 ± 89.7	361.4 ± 89.4	0.776
Volumetrische Knochendichte	Total vBMD (mg/cm³)	285.6 ± 67	332.6 ± 72.6	0.039 (0.810)
	Ct.vBMD (mg/cm³)	849.9 ± 87.1	862.7 ± 82.4	0.640
	Tb.vBMD (mg/cm³)	163.2 ± 44.7	188.4 ± 41.6	0.075
	Tb.Meta.vBMD (mg/cm³)	233.6 ± 48	262.4 ± 46.5	0.062
	Tb.Inn.vBMD (mg/cm³)	123.7 ± 43.1	138.4 ± 40.8	0.279
Mikroarchitektur	Tb.N (1/mm)	1.21 ± 0.22	1.30 ± 0.25	0.221
	Tb.1.N.SD	0.36 ± 0.3	0.32 ± 0.17	0.761
	Tb.Sp (mm)	0.82 ± 0.23	0.75 ± 0.15	0.462
	Tb.Th (mm)	0.26 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.187
	BV/TV	0.24 ± 0.06	0.27 ± 0.06	0.066
	Ct.Th (mm)	1.45 ± 0.41	1.71 ± 0.43	0.056
	Ct.Po (%)	2.5 ± 1.1	2.4 ± 1.2	0.977
	Ct.Po.Dm (mm)	0.23 ± 0.04	0.24 ± 0.05	0.536
<p>Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung. Mittelwerte wurden mittels zweiseitigen t-Test oder Mann Whitney U Test verglichen. Signifikante und adjustierte p-Werte sind markiert dargestellt.</p> <p>*Eine Person wurde aufgrund fehlerhafter Messwerte nicht in die Analyse aufgenommen.</p>				

Nach Adjustierung der Kovariablen Diabetesdauer, BMI und HbA1c konnten jedoch, wie bei den DXA-Messergebnissen, keine signifikanten Unterschiede in diesen Parametern mehr nachgewiesen werden. Das Vorhandensein von diabetischen Spätkomplikationen hatte bei der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe eine erhöhte Ct.Po des Radius zur Folge (47%; p=0.022). Auf die übrigen Parameter der HRpQCT von Radius und Tibia hatte das

Vorhandensein von diabetischen Spätkomplikationen bei der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe keinen Einfluss.

Tabelle 6: HRpQCT-Messergebnisse Radius

		Typ 1 Diabetes mellitus (n=22*)	Typ 2 Diabetes mellitus (n=15**)	p-Wert
Geometrie	Tt.area (mm²)	282.9 ± 76.1	313.5 ± 82.2	0.265
	Ct.area (mm²)	58.4 ± 14	70.9 ± 18	0.023 (0.665)
	Tb.area (mm²)	228.4 ± 73.4	246.6 ± 84.9	0.307
	Tb.Meta area (mm²)	92.8 ± 29.6	100.2 ± 34.2	0.310
	Ct.Pm (mm)	70.7 ± 9.42	75.8 ± 11.71	0.149
	Tb.Inn area (mm)	135.6 ± 43.8	146.5 ± 50.6	0.307
Volumetrische Knochendichte	Total vBMD (mg/cm³)	299.6 ± 77	349.1 ± 91.6	0.084
	Ct.vBMD (mg/cm³)	874 ± 71	853.3 ± 97.7	0.459
	Tb.vBMD (mg/cm³)	143 ± 50.2	184.8 ± 44.7	0.014 (0.550)
	Tb.Meta.vBMD (mg/cm³)	199.6 ± 52.5	240.1 ± 44.4	0.019 (0.696)
	Tb.Inn.vBMD (mg/cm³)	104.2 ± 49.2	147 ± 45.7	0.011 (0.461)
Mikroarchitektur	Tb.N (1/mm)	1.24 ± 0.23	1.49 ± 0.2	0.002 (0.344)
	Tb.1.N.SD	0.32 ± 0.13	0.24 ± 0.05	0.022 (0.640)
	Tb.Sp (mm)	0.79 ± 0.19	0.63 ± 0.10	0.002 (0.418)
	Tb.Th (mm)	0.23 ± 0.02	0.24 ± 0.02	0.052
	BV/TV	0.2 ± 0.07	0.26 ± 0.07	0.022 (0.613)
	Ct.Th (mm)	0.98 ± 0.23	1.14 ± 0.32	0.080
	Ct.Po (%)	0.6 ± 0.48	0.6 ± 0.36	0.674
	Ct.Po.Dm (mm)	0.176 ± 0.036	0.184 ± 0.038	0.642
Angegeben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung. Mittelwerte wurden mittels zweiseitigen t-Test oder Mann Whitney U Test verglichen. Signifikante und adjustierte p-Werte sind markiert dargestellt.				
*3 Personen wurde aufgrund von Messfehlern nicht in die Analyse aufgenommen.				
**2 Personen wurden aufgrund von Messfehlern nicht in die Analyse aufgenommen.				

In der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe tendierten Probandinnen und Probanden mit diabetischen Spätkomplikationen zu einer niedrigeren Tb.Sp der Tibia (0.72 vs. 0.85

p=0.041) als jene ohne diabetischen Spät komplikationen. Auf die übrigen HRpQCT-Parameter der Tibia und des Radius hatte das Vorhandensein von diabetischen Spät komplikationen auch bei der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe keinen Einfluss.

Ähnlich wie bei den Ergebnissen der DXA-Messungen, korrelierten die Knochenparameter der HRpQCT von Tibia und Radius in beiden Gruppen nicht mit dem BMI, der Diabetesdauer oder dem HbA1c. Andere Ergebnisse zeigten sich bezüglich des Alters. Hier korrelierte die Tt.vBMD (Pearson: -0.740, p=0.001) und die Ct.Ar (Pearson: -0.562, p=0.004) der Tibia bei der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe negativ mit dem Alter der Patientinnen und Patienten. Bei der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe konnte diesbezüglich keine Korrelation festgestellt werden. Bei den Messergebnissen des Radius korrelierte lediglich die Tb.1.N.SD bei der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe positiv mit dem Alter (Pearson: 0.529, p= 0.011). Bei der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe zeigten sich hingegen keine Korrelationen der Messwerte mit dem Alter.

Tabelle 7: HRpQCT-Messergebnisse Tibia mit und ohne diabetischen Spät komplikationen

	Typ 1 Diabetes mellitus (n=24*)			Typ 2 Diabetes mellitus (n=17)		
	+DK	-DK	p-Wert	+DK	-DK	p-Wert
Tt.area (mm²)	764.2 ± 178.9	736.3 ± 166	0.730	803.2 ± 139.1	727.5 ± 164.4	0.356
Ct.area (mm²)	121.6 ± 13.5	132.9 ± 50	0.596	166.8 ± 47.3	147.3 ± 30.23	0.316
Tb.area (mm²)	648.2 ± 186	609.4 ± 140.8	0.594	642.2 ± 143.7	585.6 ± 155.3	0.473
Tb.Meta area (mm²)	261.3 ± 74.9	245.7 ± 56.6	0.595	258.9 ± 57.8	236.1 ± 62.4	0.217
Ct.Pm (mm)	107.7 ± 12.7	105.9 ± 11.8	0.766	113 ± 8.7	105.1 ± 12.5	0.193
Tb.Inn area (mm)	386.9 ± 111.4	363.7 ± 84.2	0.594	383.4 ± 86	349.4 ± 93	0.472
Total vBMD (mg/cm³)	287.8 ± 48.7	284.3 ± 73.2	0.929	336.6 ± 93.1	330.4 ± 63.8	0.872
Ct.vBMD (mg/cm³)	834.9 ± 114.9	855 ± 79.2	0.636	841 ± 62.9	874.5 ± 92	0.441
Tb.vBMD (mg/cm³)	175 ± 10.7	159.3 ± 50.9	0.234	200.6 ± 41.7	181.7 ± 41.9	0.389
Tb.Meta.vBMD (mg/cm³)	240.9 ± 16.2	231 ± 54.9	0.506	281.7 ± 54.0	251.9 ± 40.6	0.217
Tb.Inn.vBMD (mg/cm³)	130.4 ± 8.9	121.4 ± 49.7	0.473	145.8 ± 35.4	134.3 ± 44.5	0.594
Tb.N (1/mm)	1.31 ± 0.09	1.17 ± 0.23	0.273	1.28 ± 0.087	1.31 ± 0.30	0.837
Tb.1.N.SD	0.31 ± 0.11	0.28 ± 0.09	0.431	0.28 ± 0.10	0.29 ± 0.08	0.834
Tb.Sp (mm)	0.72 ± 0.05	0.85 ± 0.25	0.041	0.74 ± 0.05	0.75 ± 0.18	0.875
Tb.Th (mm)	0.26 ± 0.01	0.27 ± 0.02	0.603	0.29 ± 0.04	0.27 ± 0.02	0.09
BV/TV	0.25 ± 0.018	0.23 ± 0.07	0.273	0.29 ± 0.056	0.26 ± 0.058	0.432

Ct.Th (mm)	1.36 ± 0.22	1.48 ± 0.46	0.565	1.80 ± 0.6	1.66 ± 0.32	0.503
Ct.Po (%)	2.5 ± 1.24	2.54 ± 1.15	0.946	2.6 ± 1.07	2.47 ± 1.3	0.843
Ct.Po.Dm (mm)	0.24 ± 0.035	0.23 ± 0.036	0.532	0.23 ± 0.013	0.25 ± 0.016	0.467
n: Anzahl der Personen. +DK: Gruppe mit diabetischen Spät komplikationen. -DK: Gruppe ohne diabetischen Spät komplikationen. Beschrieben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung. Mittelwerte wurden mittels zweiseitigen t-Test oder Mann Whitney U Test verglichen. Signifikante p-Werte sind markiert gekennzeichnet.						
*Eine Person aus der -DK Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe wurde aufgrund fehlerhafter Messwerte nicht in die Analyse aufgenommen.						

Tabelle 8: HRpQCT-Messergebnisse Radius mit und ohne diabetischen Spät komplikationen

	Typ 1 Diabetes mellitus (n=24*)			Typ 2 Diabetes mellitus (n=17)		
	+DK	-DK	p-Wert	+DK	-DK	p-Wert
Tt.area (mm²)	276.8 ± 60.2	285.5 ± 82.9	0.820	337.5 ± 73.2	304.7 ± 92	0.535
Ct.area (mm²)	63.7 ± 11	56.4 ± 14.8	0.287	85.1 ± 21.2	65.8 ± 14.6	0.063
Tb.area (mm²)	216.8 ± 60.7	232.7 ± 79	0.663	256.7 ± 70.8	242.9 ± 92.3	0.793
Tb.Meta area (mm²)	88.1 ± 24.5	94.5 ± 31.8	0.665	104.3 ± 28.5	98.7 ± 37.2	0.791
Ct.Pm (mm)	70.9 ± 9.2	70.6 ± 9.8	0.946	80.1 ± 8.6	74.3 ± 12.6	0.412
Tb.Inn area (mm)	128.7 ± 36.2	138.2 ± 47.2	0.662	152.5 ± 42.3	144.3 ± 55	0.793
Total vBMD (mg/cm³)	334.5 ± 64.7	286.4 ± 78.9	0.199	368.1 ± 84.2	342.2 ± 97	0.646
Ct.vBMD (mg/cm³)	877.9 ± 88.6	872.6 ± 66.5	0.880	840.2 ± 34.4	858 ± 113.6	0.767
Tb.vBMD (mg/cm³)	165.4 ± 27	134.6 ± 54.8	0.208	207.6 ± 42.2	176.5 ± 44.4	0.247
Tb.Meta.vBMD (mg/cm³)	223.7 ± 27	190.5 ± 57.4	0.194	265.9 ± 44.8	230.7 ± 42.3	0.182
Tb.Inn.vBMD (mg/cm³)	125.3 ± 28.6	96.3 ± 53.7	0.227	167.8 ± 40.8	139.5 ± 46.8	0.306
Tb.N (1/mm)	1.33 ± 0.09	1.2 ± 0.26	0.253	1.54 ± 0.08	1.47 ± 0.23	0.561
Tb.1.N.SD	0.25 ± 0.027	0.35 ± 0.14	0.124	0.23 ± 0.02	0.24 ± 0.05	0.740
Tb.Sp (mm)	0.68 ± 0.062	0.83 ± 0.20	0.132	0.59 ± 0.05	0.64 ± 0.11	0.402
Tb.Th (mm)	0.24 ± 0.011	0.23 ± 0.019	0.149	0.26 ± 0.018	0.24 ± 0.015	0.090
BV/TV	0.23 ± 0.04	0.19 ± 0.08	0.228	0.29 ± 0.07	0.25 ± 0.07	0.256
Ct.Th (mm)	1.09 ± 0.196	0.93 ± 0.234	0.179	1.29 ± 0.33	1.08 ± 0.32	0.284
Ct.Po (%)	0.75 ± 0.0	0.59 ± 0.5	0.505	0.98 ± 0.2	0.52 ± 0.3	0.022
Ct.Po.Dm (mm)	0.20 ± 0.010	0.17 ± 0.038	0.103	0.198 ± 0.022	0.18 ± 0.038	0.419
n: Anzahl der Personen. +DK: Gruppe mit diabetischen Spät komplikationen. -DK: Gruppe ohne diabetischen Spät komplikationen. Beschrieben sind die Mittelwerte ± Standardabweichung. Mittelwerte wurden mittels zweiseitigen t-Test oder Mann Whitney U Test verglichen. Signifikante p-Werte sind markiert gekennzeichnet.						
*3 Personen aus der -DK Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe und 2 Personen aus der +DK Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe wurden aufgrund fehlerhafter Messwerte nicht in die Analyse aufgenommen.						

4 Diskussion

Zahlreiche Studien konnten bereits Unterschiede in der Knochenqualität von Personen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus anhand von Messungen mit der DXA und der HRpQCT feststellen. Die meisten Studien untersuchten allerdings explizit Menschen mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus oder konzentrierten sich auf ein spezielles Patientenkollektiv wie Männer oder Frauen, insbesondere postmenopausale Frauen (45, 49, 53, 71, 72, 75). In dieser Studie wurden die Knochenparameter der DXA und der HRpQCT zwischen Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus und Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus verglichen. Bisherige Forschungsergebnisse stellten bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus eine erhöhte (46, 47) und bei Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus eine reduzierte (45) aBMD im Vergleich zu einer gesunden Population fest. Dies könnte auf den in der Regel erhöhten BMI bei Menschen mit Typ 2 Diabetes mellitus zurückzuführen sein. Bei Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus hingegen gibt es Hinweise, dass der Insulinmangel zu einer reduzierten maximalen Knochenmineraldichte und daher zu einer reduzierten aBMD führt (135).

Bei den in dieser Studie erhobenen Messergebnissen stellte sich heraus, dass Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus tendenziell eine höhere Knochenmineraldichte im Radius und in der Hüfte aufwiesen. Jedoch wiesen Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus im Durchschnitt einen niedrigeren BMI und eine längere Diabetesdauer auf. Nach Berücksichtigung dieser Variablen stellte sich heraus, dass dieser Unterschied in der aBMD nicht signifikant war, was den signifikanten Einfluss des BMI auf die Knochenmineraldichte unterstreicht. Zuvor durchgeführte Studien, die den Unterschied in der aBMD zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus untersuchten, zeigten ähnliche Resultate (51, 59, 136). Aufgrund des höheren Frakturrisikos bei Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus im Vergleich zu Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus (22), bestätigt sich somit die Vermutung, dass es spezifische Knochenveränderungen im Zusammenhang mit Diabetes mellitus gibt, die durch DXA-Messungen nicht ausreichend erfasst werden können, aber zu einer erhöhten Frakturrate führen.

In dieser Studie wurde außerdem, wie in zuvor durchgeführten Studien die Auswirkung von Diabetes mellitus spezifischen Parametern (Diabetesdauer, Blutzuckereinstellung, diabetische Spätkomplikationen), des BMI, des Alters und des Geschlechts auf die aBMD untersucht. Die bisherige Studienlage bezüglich der Auswirkung der Krankheitsdauer und

der Blutzuckereinstellung auf die aBMD ist heterogen und abhängig von der Diabetesform. Grundsätzlich kann eine schlechte glykämische Kontrolle die aBMD verschlechtern und das Frakturrisiko erhöhen. Pathophysiologische Erklärungen sind eine erhöhte Kalziumausscheidung im Harn und eine vermehrte Ansammlung von AGEs. Außerdem fördert Diabetes mellitus proinflammatorischer Zustände und führt zu einer Erniedrigung von IGF-1-Spiegel (die eine knochenanabole Wirkung haben) sowie des pH-Wertes (1, 114, 121).

In diesem Zusammenhang existieren Studien, die bei Typ 1 Diabetes mellitus (53, 55, 137) eine negative Korrelation und bei Typ 2 Diabetes mellitus (58) eine positive Korrelation des HbA1c-Wertes zur aBMD feststellen konnten. In dieser Studie konnte, wie in der Mehrzahl anderer Studien, bei Typ 1 Diabetes mellitus (59, 136, 138) und Typ 2 Diabetes mellitus (59, 136) kein Zusammenhang des HbA1c-Wertes mit der aBMD der Lendenwirbelsäule, der Hüfte oder des Radius festgestellt werden. Es ist allerdings wichtig zu erwähnen, dass der HbA1c-Wert der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe sich signifikant von dem HbA1c-Wert der Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe unterschied (54mmol/mol versus 63 mmol/mol). Beide Gruppen waren daher metabolisch unterschiedlich eingestellt, wenngleich der Unterschied nicht sehr groß war. Somit kommt möglicherweise die Auswirkung einer schlechten Blutzuckereinstellung nicht gänzlich zum Ausdruck. Andererseits repräsentiert der HbA1c-Wert lediglich die Blutzuckereinstellung der letzten 3 Monate (139). Da für die Auswirkung eines hohen Blutzuckers auf die aBMD die Blutzuckereinstellung längerer Zeiträume bzw. der gesamten Krankheitsdauer relevant ist, ist es nachvollziehbar, dass in den meisten Studien keine Korrelation des HbA1c-Wertes zur aBMD objektiviert wurde.

Aus ähnlichen Gründen existieren unterschiedliche Resultate bei der Auswirkung der Diabetesdauer auf die Knochenmineraldichte. Wir konnten in dieser Studie weder bei Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus noch bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus einen Zusammenhang von Diabetesdauer und der Knochenmineraldichte feststellen. Nichtsdestotrotz existieren Studien, die diesbezüglich, besonders bei Typ 1 Diabetes mellitus eine Korrelation ermitteln konnten. Olmos et al. untersuchten zum Beispiel Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus und stellten eine negative Korrelation der Diabetesdauer mit der aBMD der LWS fest (137). Des Weiteren konnten Bilha et al. und Leidig-Bruckner et al. eine negative Korrelation der aBMD des Oberschenkelhalses mit der Diabetesdauer ermitteln (51, 136).

In einer weiteren Studie von Bridges et al. wurden jedoch keine Zusammenhänge in Bezug auf diesen Aspekt festgestellt, wobei in dieser Studie ausschließlich männliche Individuen untersucht wurden (59).

Im Gegensatz dazu zeigen die meisten bisherigen Studien, einschließlich unserer Studie, dass es bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus keine Korrelation zwischen der Diabetesdauer und der aBMD gibt (51, 136, 137). Allerdings konnten Jang et al. im Jahr 2018 auch bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus eine negative Korrelation zwischen der aBMD der Hüfte und der Krankheitsdauer feststellen (140). Es ist jedoch zu beachten, dass die Studie von Jang et al. nur Männer aus Ostasien umfasste und daher nicht repräsentativ für die kaukasische Bevölkerung ist. Möglicherweise ist die schwierige Erfassbarkeit der exakten Krankheitsdauer für die meist fehlende Korrelation der Diabetesdauer und der aBMD bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus verantwortlich. Da sich Typ 2 Diabetes mellitus im Vergleich zu Typ 1 Diabetes mellitus schleichend entwickelt und meist keinen fulminanten Krankheitsbeginn vorweist, ist es schwierig festzustellen, wie lange Betroffene vor Diagnosestellung bereits hohe Blutzuckerwerte aufwiesen. Daher ist die Erfassung der Krankheitsdauer bei Typ 2 Diabetes mellitus anfällig für Informationsbias. Außerdem könnten die unterschiedlichen pathophysiologische Mechanismen von Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus ein Grund sein, denn während bei Typ 1 Diabetes mellitus ein absoluter Insulinmangel herrscht, kommt es bei Typ 2 Diabetes mellitus zu Beginn der Erkrankung aufgrund der Insulinresistenz zu einer Hyperinsulinämie (141). Der osteoanabolen Effekt von Insulin (112, 113) könnte somit die negativen Effekte des hohen Blutzuckers auf die aBMD für eine gewisse Zeit ausgleichen.

Hinsichtlich der Auswirkung von diabetischen Spätkomplikationen auf die aBMD unterscheiden sich die Ergebnisse unserer Studie teilweise von den Ergebnissen bisheriger Studien. In dieser Studie tendierten Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus und diabetischen Spätkomplikationen zu einer schlechteren Knochenmineraldichte, während Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus und diabetischen Spätkomplikationen paradoxerweise numerisch zu besseren Knochendichtewerten tendierten. Diese Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Mikro- und makrovaskuläre Komplikationen treten in der Regel bei fortgeschrittener Erkrankung und schlechter metabolischen Einstellung auf (142). Sowohl bei Typ 1 Diabetes mellitus (45, 52, 143) als auch bei Typ 2 Diabetes mellitus (52, 143) sind daher schlechtere Werte der Knochenmineraldichte bei Patientinnen und Patienten mit

diabetischen Spätkomplikationen beschrieben. Unsere Studie beinhaltet aber, im Gegensatz zu Vergleichsstudien, nur eine geringere Anzahl von Probandinnen und Probanden, weshalb möglicherweise eine Signifikanz nicht zum Ausdruck kommt bzw. erst mit höherer Fallzahl verifiziert worden wäre. Ähnlich wie in vorherigen Studien (51) hatten in dieser Studie Frauen mit Typ 1 Diabetes mellitus und Typ 2 Diabetes mellitus schlechtere Werte der Knochenmineraldichte als Männer der entsprechenden Gruppe. Außerdem korrelierte die aBMD bei Patientinnen und Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus negativ mit dem Alter. Bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus konnte hingegen keine signifikante Korrelation mit dem Alter nachgewiesen werden. Dies könnte auf die frühere Erstmanifestation und längere Krankheitsdauer bei Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus zurückzuführen sein. Bisher wurde sowohl eine Korrelation (143) als auch keine Korrelation (51) der aBMD mit dem Alter nachgewiesen. Im Gegensatz zu Vergleichsstudien (51, 52, 59, 143) konnten wir zudem weder bei Typ 1 Diabetes mellitus noch bei Typ 2 Diabetes mellitus ein Zusammenhang des BMI mit der aBMD nachweisen.

Bei den Messergebnissen der HRpQCT dieser Studie neigten Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus im Vergleich zu Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus zu schlechteren Werten, insbesondere der Parameter des trabekulären Knochenanteils. Diese Tendenz war beim Radius wesentlich stärker ausgeprägt als bei der Tibia. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Studien überein, die den signifikanten Einfluss von Typ 1 Diabetes mellitus auf den trabekulären Teil des Knochens betonen (144), während bei Typ 2 Diabetes mellitus hauptsächlich der kortikale Teil des Knochens betroffen ist (70, 145).

Konkret hatten Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus im Durchschnitt eine geringere trabekuläre Knochenmineraldichte, eine geringere trabekuläre metaphysäre Knochenmineraldichte und eine geringere trabekuläre innere Knochenmineraldichte des Radius. Außerdem wiesen Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus eine geringere Anzahl von Trabekel und einen größeren Abstand zwischen den Trabekeln im Radius auf. Tibial hatten Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus eine geringere kortikale Fläche und eine geringere volumetrische Knochenmineraldichte.

Allerdings wiesen Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus eine längere Krankheitsdauer und einen niedrigeren BMI auf. Nach Adjustierung dieser Kovariablen stellten sich die Unterschiede in den Messergebnissen am Radius und an der Tibia als nicht statistisch signifikant dar. Obwohl wir keine signifikanten Unterschiede in den HRpQCT-Messergebnissen zwischen Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus feststellen konnten,

existieren Studien, die nachweisen konnten, dass der kortikale und trabekuläre Anteil des Knochens je nach Diabetes mellitus Typ unterschiedlich stark betroffen ist. Gemäß der mehrheitlichen Literatur, führt Typ 2 Diabetes mellitus nämlich zu einer geringeren kortikalen Knochenmineraldichte und einer höheren kortikalen Porosität (68, 69, 146), während für Typ 1 Diabetes mellitus vorrangig eine Alteration des trabekulären Knochenanteiles, im Sinne einer reduzierten Anzahl von Trabekeln und eines erhöhten Trabekelabstandes, beschrieben ist (75). Einige Studien beschreiben jedoch die nicht unbedeutende Beeinträchtigung des kortikalen Knochenanteiles bei Personen mit Typ 1 Diabetes mellitus (74, 147). Im Gegensatz zu unserer Studie stellten diese Studien aber Vergleiche von Personen mit Typ 1 oder Typ 2 Diabetes mellitus und einer gesunden Kontrollgruppe. Wir konnten aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe keine vergleichbaren Untersuchungen durchführen.

In anderen Erhebungen konnte festgestellt werden, dass entsprechende Knochenveränderungen bei Typ 1 (73, 148) und Typ 2 (149) Diabetes mellitus erst bei Personen mit diabetischen Spätkomplikationen auftreten. Außerdem ist für Personen mit bereits vorhandenen diabetischen Spätkomplikationen auch ein höheres Frakturrisiko beschrieben (20, 150). Wir untersuchten daher zusätzlich, ob es strukturelle Unterschiede zwischen Gruppen mit oder ohne diabetischen Spätkomplikationen bei Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus gab. In unserer Studie neigten die meisten HRpQCT-Parameter an beiden Messorten, in der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe mit diabetischen Spätkomplikationen im Vergleich zur Gruppe ohne diabetischen Spätkomplikationen numerisch zu besseren Werten und betrafen vor allem diejenigen Parameter, die den trabekulären Anteil repräsentieren. Diese Unterschiede waren aber, mit Ausnahme der Tb.Sp, nicht statistisch signifikant. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen ähnlicher Studien. Shanbhogue et al. konnten eine größere Einschränkung der trabekulären Knochenqualität bei Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 und vorhandenen diabetischen Komplikationen nachweisen (73). Im Gegensatz zu unserer Studie untersuchten Shanbhogue et al. aber eine größere Anzahl von Personen. In unserer Studienpopulation gab es nämlich nur 6 Menschen mit Typ 1 Diabetes mellitus mit diabetischen Komplikationen, wodurch statistisch signifikante Unterschiede möglicherweise nicht zum Ausdruck kamen.

Ähnlich wie bei der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe hatte die Typ 2 Diabetes mellitus Gruppe mit diabetischen Spätkomplikationen statistisch nicht signifikant bessere Werte der meisten trabekulären HRpQCT-Parameter des Radius. Bei den kortikalen Parametern

zeigte sich, ähnlich wie bei einer weiteren Studie von Shanbhogue et al. (149), eine niedrigere kortikale vBMD, eine reduzierte kortikale Dicke und eine um 47% höhere kortikale Porosität. Davon erreichte bei unserer Studie aber nur die kortikale Porosität statistische Signifikanz. Bei den Messwerten der Tibia konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden und auch die Tendenz zu schlechteren kortikalen Parametern in der Gruppe mit diabetischen Komplikationen war geringer ausgeprägt oder nicht (kortikale Dicke) vorhanden. Es ist anzunehmen, dass auch in dieser Gruppe die geringe Anzahl an Personen mit diabetischen Spätkomplikationen (6 Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus und diabetischen Spätkomplikationen) die statistischen Ergebnisse beeinflusst hat.

Grundsätzlich können eine längere Krankheitsdauer (151) und eine schlechte metabolische Einstellung (152, 153) zu diabetischen Spätkomplikationen führen, was auch die schlechtere Knochenqualität erklären würde. Wir konnten allerdings in dieser Studie, gleich wie in vorherigen Studien (73, 149), weder bei Typ 1 noch bei Typ 2 Diabetes mellitus einen Zusammenhang der Diabetesdauer oder des HbA1c-Wertes mit den HRpQCT-Parametern feststellen. Dies stimmt auch mit den Ergebnissen der DXA-Messungen unserer Studie und anderer Studien überein. Es gibt jedoch auch Studien, die eine Korrelation zwischen dem HbA1c-Wert und den HRpQCT-Parametern bei Typ 1 Diabetes mellitus feststellen konnten (154, 155). Nichtsdestotrotz scheint nicht die Diabetesdauer, sondern der Schweregrad der Erkrankung, der nicht adäquat durch den HbA1c-Wert repräsentiert wird, für die schlechtere Knochenqualität bei Personen mit diabetischen Spätkomplikationen verantwortlich zu sein. Diskutiert werden AGE-induzierte Knochenveränderungen und ein reduzierter Knochenumbau. Außerdem wird angenommen, dass trabekuläre und kortikale Progenitorzellen der Osteoblasten auf unterschiedliche Weise beeinflusst werden und dies daher zu einer unterschiedlich starken Alteration der kortikalen und trabekulären Knochenanteile führt (73, 149, 156).

In dieser Studie zeigte sich zudem kein Zusammenhang des BMI mit den Messparametern der HRpQCT.

Diese Studie weist einige Limitationen auf. Wir untersuchten im Gegensatz zu anderen Studien nur eine geringe Anzahl von Personen. Dies erschwert die Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen, insbesondere hinsichtlich der statistischen Signifikanz. Bei den Analysen wurde außerdem der Menopause-Status der Frauen nicht berücksichtigt und da sich in der Typ 1 Diabetes mellitus Gruppe prozentuell mehr Frauen

befanden, könnte sich dies auf die Ergebnisse dieser Studie ausgewirkt haben. Außerdem wurde der Hormonstatus der Teilnehmenden nicht berücksichtigt. Unterschiede in den Hormonspiegeln könnten sich auf die Knochenqualität auswirken und dadurch die Ergebnisse verfälschen.

Des Weiteren fehlte uns eine gesunde Kontrollgruppe, wodurch wir im Gegensatz zu Vergleichsstudien keine Vergleiche mit einer gesunden Population stellen konnten. Dadurch war es nicht möglich den negativen Einfluss des Diabetes mellitus auf die Knochenqualität und das Frakturrisiko festzustellen. Da wir außerdem keine Personen mit vorhandener Fragilitätsfraktur in unserer Studie einschlossen, war es nicht möglich, Aussagen über mögliche Vorteile der HRpQCT in der Bestimmung des Frakturrisikos im Gegensatz zur DXA zu treffen.

Zusammenfassend konnten wir keine signifikanten Unterschiede in der Knochenmineraldichte und Knochenmikroarchitektur zwischen Personen mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus feststellen. Bisherige Studien weisen allerdings darauf hin, dass Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus den trabekulären und kortikalen Knochenanteil unterschiedlich beeinflussen, was sich in einer unterschiedlich starken Frakturanfälligkeit äußert. Neuere Studien diskutieren, dass diese Knochenveränderungen vor allem erst im späteren Verlauf auftreten und in erster Linie als diabetische Spätkomplikation zu sehen ist. Wir konnten in dieser Studie, mit Ausnahme der kortikalen Porosität des Radius bei Personen mit Typ 2 Diabetes mellitus, keinen negativen Einfluss von diabetischen Spätkomplikationen auf HRpQCT-Parameter untersuchen, dennoch sind präventive Maßnahmen, die Früherkennung von Diabetes mellitus und eine adäquate metabolische Einstellung vermutlich die wirksamsten Maßnahmen, um eine Verschlechterung der Knochenqualität in diesem Patientenkollektiv zu vermeiden. Darüber hinaus könnte die HRpQCT zukünftig einen Stellenwert besitzen, um das Frakturrisiko bei Menschen mit Diabetes mellitus, insbesondere bei längerer Krankheitsdauer mit bereits vorhandenen diabetischen Spätkomplikationen zu bestimmen. Um die Vorteile der HRpQCT gegenüber der DXA in der Bestimmung des Frakturrisikos in diesem Patientenkollektiv zu bestimmen sind weitere Studien notwendig, die einen direkten Vergleich von Personen mit Diabetes mellitus mit und ohne Fragilitätsfraktur mittels HRpQCT und DXA stellen.

5 Literaturverzeichnis

1. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):208-19.
2. Starup-Linde J, Lykkeboe S, Gregersen S, Hauge EM, Langdahl BL, Handberg A, et al. Bone Structure and Predictors of Fracture in Type 1 and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):928-36.
3. 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.
4. Saito M, Marumo K. Bone quality in diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:72.
5. Botella Martínez S, Varo Cenarruzabeitia N, Escalada San Martín J, Calleja Canelas A. The diabetic paradox: Bone mineral density and fracture in type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(9):495-501.
6. Schacter GI, Leslie WD. DXA-Based Measurements in Diabetes: Can They Predict Fracture Risk? *Calcif Tissue Int*. 2017;100(2):150-64.
7. Xu L, Yu J, Wang O, Hou Y, Li W, Zhang H, et al. Comparison of differences in bone microarchitecture in adult- versus juvenile-onset type 1 diabetes Asian males versus non-diabetes males: an observational cross-sectional pilot study. *Endocrine*. 2021;71(1):87-95.
8. Jiang N, Xia W. Assessment of bone quality in patients with diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2018;29(8):1721-36.
9. Samelson EJ, Broe KE, Xu H, Yang L, Boyd S, Biver E, et al. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):34-43.
10. Moseley KF. Type 2 diabetes and bone fractures. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(2):128-35.
11. Sheu A, Bliuc D, Tran T, White CP, Center JR. Fractures in type 2 diabetes confer excess mortality: The Dubbo osteoporosis epidemiology study. *Bone*. 2022;159:116373.
12. Bai J, Gao Q, Wang C, Dai J. Diabetes mellitus and risk of low-energy fracture: a meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(11):2173-86.

13. Dytfeld J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(2):301-9.
14. Fan Y, Wei F, Lang Y, Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):219-28.
15. Vilaca T, Schini M, Harnan S, Sutton A, Poku E, Allen IE, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update. *Bone.* 2020;137:115457.
16. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2001;24(7):1192-7.
17. 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):920-5.
18. Dou J, Wang J, Zhang Q. Differences in the roles of types 1 and 2 diabetes in the susceptibility to the risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2021;13(1):84.
19. Ha J, Jeong C, Han KD, Lim Y, Kim MK, Kwon HS, et al. Comparison of fracture risk between type 1 and type 2 diabetes: a comprehensive real-world data. *Osteoporos Int.* 2021;32(12):2543-53.
20. Miao J, Brismar K, Nyrén O, Ugarph-Morawski A, Ye W. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care.* 2005;28(12):2850-5.
21. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med.* 2015;32(9):1134-42.
22. Wang H, Ba Y, Xing Q, Du JL. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9(1):e024067.
23. 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):1573-8.
24. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia.* 2005;48(7):1292-9.
25. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, Shepelkevich AP, Zhurava IV, Korolenko GG, et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1635-40.

26. Jia P, Bao L, Chen H, Yuan J, Liu W, Feng F, et al. Risk of low-energy fracture in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2017;28(11):3113-21.
27. Schousboe JT, Morin SN, Kline GA, Lix LM, Leslie WD. Differential risk of fracture attributable to type 2 diabetes mellitus according to skeletal site. *Bone.* 2022;154:116220.
28. Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, Fønnebø V, Schirmer H. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporos Int.* 2006;17(4):495-500.
29. Thong EP, Herath M, Weber DR, Ranasinha S, Ebeling PR, Milat F, et al. Fracture risk in young and middle-aged adults with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(3):314-23.
30. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care.* 2001;24(7):1198-203.
31. Van Hulten V, Rasmussen N, Driessen JHM, Burden AM, Kvist A, van den Bergh JP. Fracture Patterns in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review of Recent Literature. *Curr Osteoporos Rep.* 2021;19(6):644-55.
32. Leanza G, Maddaloni E, Pitocco D, Conte C, Palermo A, Maurizi AR, et al. Risk factors for fragility fractures in type 1 diabetes. *Bone.* 2019;125:194-9.
33. Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi SF, Shirzadpour E, Mohamadpour S, Amraei M. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:455-68.
34. Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study From the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRAILCO). *J Bone Miner Res.* 2017;32(3):449-60.
35. Bätge B, Dodt C, Müller-Wieland D, Renz-Polster H. Endokrines System. In: Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S, editors. *Basislehrbuch Innere Medizin.* 6. München: Elsevier GmbH; 2018. p. 705-9.
36. Patsch J. Hochauflösende CT-Densitometrie. *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen.* 2013;20(2):57-8.
37. Williams S, Khan L, Licata AA. DXA and clinical challenges of fracture risk assessment in primary care. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2021;88(11):615-22.

38. Petit MA, Paudel ML, Taylor BC, Hughes JM, Strotmeyer ES, Schwartz AV, et al. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):285-91.
39. Masud T, Langley S, Wiltshire P, Doyle DV, Spector TD. Effect of spinal osteophytosis on bone mineral density measurements in vertebral osteoporosis. *Bmj.* 1993;307(6897):172-3.
40. Shevroja E, Cafarelli FP, Guglielmi G, Hans D. DXA parameters, Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Mineral Density (BMD), in fracture risk prediction in endocrine-mediated secondary osteoporosis. *Endocrine.* 2021;74(1):20-8.
41. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):518-30.
42. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenrieth R, Krieg MA. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):302-12.
43. Hans D, Šteňová E, Lamy O. The Trabecular Bone Score (TBS) Complements DXA and the FRAX as a Fracture Risk Assessment Tool in Routine Clinical Practice. *Curr Osteoporos Rep.* 2017;15(6):521-31.
44. Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. *Bone.* 2017;104:66-72.
45. Eller-Vainicher C, Zhukouskaya VV, Tolkachev YV, Koritko SS, Cairoli E, Grossi E, et al. Low bone mineral density and its predictors in type 1 diabetic patients evaluated by the classic statistics and artificial neural network analysis. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2186-91.
46. Oei L, Rivadeneira F, Zillikens MC, Oei EH. Diabetes, diabetic complications, and fracture risk. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(2):106-15.
47. Poiana C, Capatina C. OSTEOPOROSIS AND FRACTURE RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019;15(2):231-6.
48. Jawhar DS, Hassan NA, Shamssain MH. Dual-energy x-ray absorptiometry scan (DXA) findings in diabetic and non-diabetic female: A retrospective cohort study. *Med J Malaysia.* 2020;75(1):47-51.
49. Poiana C, Capatina C. Fracture Risk Assessment in Patients With Diabetes Mellitus. *J Clin Densitom.* 2017;20(3):432-43.

50. Schacter GI, Leslie WD. DXA-Based Measurements in Diabetes: Can They Predict Fracture Risk? *Calcified Tissue International*. 2017;100(2):150-64.
51. Bilha SC, Leustean L, Preda C, Branisteanu DD, Mihalache L, Ungureanu MC. Bone mineral density predictors in long-standing type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):156.
52. 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):427-44.
53. Joshi A, Varthakavi P, Chadha M, Bhagwat N. A study of bone mineral density and its determinants in type 1 diabetes mellitus. *J Osteoporos*. 2013;2013:397814.
54. Mastrandrea LD, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Hovey KM, Clark A, Quattrin T. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1729-35.
55. Abd El Dayem SM, El-Shehaby AM, Abd El Gafar A, Fawzy A, Salama H. Bone density, body composition, and markers of bone remodeling in type 1 diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(5):387-93.
56. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, Strotmeyer ES, Robbins J, Rodriguez BL, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3404-10.
57. de L, 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):1713-20.
58. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(5):319-32.
59. Bridges MJ, Mochhala SH, Barbour J, Kelly CA. Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: a controlled study. *Acta Diabetol*. 2005;42(2):82-6.
60. Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus - A systematic review. *Bone*. 2016;82:69-78.
61. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res*. 2012;27(2):301-8.
62. Rubin MR, Patsch JM. Assessment of bone turnover and bone quality in type 2 diabetic bone disease: current concepts and future directions. *Bone Res*. 2016;4:16001.

63. Liu XS, Zhang XH, Sekhon KK, Adams MF, McMahon DJ, Bilezikian JP, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomography can assess microstructural and mechanical properties of human distal tibial bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25(4):746-56.
64. Biver E, Durosier-Izart C, Chevalley T, van Rietbergen B, Rizzoli R, Ferrari S. Evaluation of Radius Microstructure and Areal Bone Mineral Density Improves Fracture Prediction in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res.* 2018;33(2):328-37.
65. Nishiyama KK, Macdonald HM, Hanley DA, Boyd SK. Women with previous fragility fractures can be classified based on bone microarchitecture and finite element analysis measured with HR-pQCT. *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1733-40.
66. Cheung W-H, Hung VW-Y, Cheuk K-Y, Chau W-W, Tsoi KK-F, Wong RM-Y, et al. Best Performance Parameters of HR-pQCT to Predict Fragility Fracture: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2021;36(12):2381-98.
67. Nishiyama KK, Boyd SK. In vivo assessment of trabecular and cortical bone microstructure. *Clin Calcium.* 2011;21(7):1011-9.
68. Ho-Pham LT, Chau PMN, Do AT, Nguyen HC, Nguyen TV. Type 2 diabetes is associated with higher trabecular bone density but lower cortical bone density: the Vietnam Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2018;29(9):2059-67.
69. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, Davis KA, Masharani U, Majumdar S, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):5045-55.
70. Samelson EJ, Demissie S, Cupples LA, Zhang X, Xu H, Liu CT, et al. Diabetes and Deficits in Cortical Bone Density, Microarchitecture, and Bone Size: Framingham HR-pQCT Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(1):54-62.
71. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, Baum T, Schwartz AV, Joseph GB, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *J Bone Miner Res.* 2013;28(2):313-24.
72. Walle M, Whittier DE, Frost M, Müller R, Collins CJ. Meta-analysis of Diabetes Mellitus-Associated Differences in Bone Structure Assessed by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *Curr Osteoporos Rep.* 2022;20(6):398-409.
73. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, Jørgensen NR, Hermann AP, Henriksen JE, et al. Bone Geometry, Volumetric Density, Microarchitecture, and Estimated Bone Strength

Assessed by HR-pQCT in Adult Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(12):2188-99.

74. Sewing L, Potasso L, Baumann S, Schenk D, Gazozcu F, Lippuner K, et al. Bone Microarchitecture and Strength in Long-Standing Type 1 Diabetes. *J Bone Miner Res.* 2022;37(5):837-47.

75. Devaraja J, Jacques R, Paggiosi M, Clark C, Dimitri P. Impact of Type 1 Diabetes Mellitus on Skeletal Integrity and Strength in Adolescents as Assessed by HRpQCT. *JBMR Plus.* 2020;4(11):e10422.

76. Rasmussen NH, Dal J, den Bergh JV, de Vries F, Jensen MH, Vestergaard P. Increased Risk of Falls, Fall-related Injuries and Fractures in People with Type 1 and Type 2 Diabetes - A Nationwide Cohort Study. *Curr Drug Saf.* 2021;16(1):52-61.

77. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(9):1157-62.

78. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1749-54.

79. Rashedi V, Iranpour A, Mohseni M, Borhaninejad V. Risk factors for fall in elderly with diabetes mellitus type 2. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(4):2347-51.

80. Li G, Prior JC, Leslie WD, Thabane L, Papaioannou A, Josse RG, et al. Frailty and Risk of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(4):507-13.

81. Fang X, Shi J, Song X, Mitnitski A, Tang Z, Wang C, et al. Frailty in relation to the risk of falls, fractures, and mortality in older Chinese adults: results from the Beijing Longitudinal Study of Aging. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(10):903-7.

82. Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother.* 2010;44(4):712-7.

83. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(7):634-43.

84. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GH, Castaño-Betancourt MC, Estrada K, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1619-28.

85. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(1):44-51.
86. Kawai M, Rosen CJ. PPAR γ : a circadian transcription factor in adipogenesis and osteogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(11):629-36.
87. Patel JJ, Butters OR, Arnett TR. PPAR agonists stimulate adipogenesis at the expense of osteoblast differentiation while inhibiting osteoclast formation and activity. *Cell Biochem Funct.* 2014;32(4):368-77.
88. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Cmaj.* 2009;180(1):32-9.
89. Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2015;58(10):2238-46.
90. Bazelier MT, Vestergaard P, Gallagher AM, van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, et al. Risk of fracture with thiazolidinediones: disease or drugs? *Calcif Tissue Int.* 2012;90(6):450-7.
91. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Feingold KR, de Rekeneire N, Strotmeyer ES, et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care.* 2008;31(3):391-6.
92. Corrao G, Monzio Compagnoni M, Ronco R, Merlino L, Ciardullo S, Perseghin G, et al. Is Switching from Oral Antidiabetic Therapy to Insulin Associated with an Increased Fracture Risk? *Clin Orthop Relat Res.* 2020;478(5):992-1003.
93. Zhang Z, Cao Y, Tao Y, E M, Tang J, Liu Y, et al. Sulfonylurea and fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;159:107990.
94. Starup-Linde J, Gregersen S, Frost M, Vestergaard P. Use of glucose-lowering drugs and risk of fracture in patients with type 2 diabetes. *Bone.* 2017;95:136-42.
95. Alba M, Xie J, Fung A, Desai M. The effects of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on mineral metabolism and bone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(8):1375-85.
96. Zhou Z, Jardine M, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, de Zeeuw D, et al. Canagliflozin and fracture risk in individuals with type 2 diabetes: results from the CANVAS Program. *Diabetologia.* 2019;62(10):1854-67.

97. Fralick M, Kim SC, Schneeweiss S, Kim D, Redelmeier DA, Patorno E. Fracture Risk After Initiation of Use of Canagliflozin: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019;170(3):155-63.
98. Zhang YS, Zheng YD, Yuan Y, Chen SC, Xie BC. Effects of Anti-Diabetic Drugs on Fracture Risk: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:735824.
99. Yang J, Huang C, Wu S, Xu Y, Cai T, Chai S, et al. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone fracture among patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12(12):e0187537.
100. Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Diabetes.* 2014;6(3):260-6.
101. Su B, Sheng H, Zhang M, Bu L, Yang P, Li L, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2015;48(1):107-15.
102. Zhang YS, Weng WY, Xie BC, Meng Y, Hao YH, Liang YM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and fracture risk: a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Osteoporos Int.* 2018;29(12):2639-44.
103. Oh TK, Song IA. Metformin therapy and hip fracture risk among patients with type II diabetes mellitus: A population-based cohort study. *Bone.* 2020;135:115325.
104. Al-Mashhadi Z, Viggers R, Fuglsang-Nielsen R, de Vries F, van den Bergh JP, Harsløf T, et al. Glucose-Lowering Drugs and Fracture Risk-a Systematic Review. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18(6):737-58.
105. Hygum K, Starup-Linde J, Harsløf T, Vestergaard P, Langdahl BL. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(3):R137-r57.
106. Madsen JOB, Jørgensen NR, Pociot F, Johannesen J. Bone turnover markers in children and adolescents with type 1 diabetes-A systematic review. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(5):510-22.
107. Maggio AB, Ferrari S, Kraenzlin M, Marchand LM, Schwitzgebel V, Beghetti M, et al. Decreased bone turnover in children and adolescents with well controlled type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(7):697-707.

108. Liu XX, Jiang L, Liu Q, Zhang J, Niu W, Liu J, et al. Low Bone Turnover Markers in Young and Middle-Aged Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2020;2020:6191468.
109. Reyes-García R, Rozas-Moreno P, López-Gallardo G, García-Martín A, Varsavsky M, Avilés-Perez MD, et al. Serum levels of bone resorption markers are decreased in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2013;50(1):47-52.
110. García-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Salcedo JA, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):234-41.
111. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, Ceccarelli E, Ruvio M, Pietrini MG, et al. Circulating sclerostin levels and bone turnover in type 1 and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1737-44.
112. Zhang W, Shen X, Wan C, Zhao Q, Zhang L, Zhou Q, et al. Effects of insulin and insulin-like growth factor 1 on osteoblast proliferation and differentiation: differential signalling via Akt and ERK. *Cell Biochem Funct.* 2012;30(4):297-302.
113. Yang J, Zhang X, Wang W, Liu J. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through ERK and PI3K in MG-63 cells. *Cell Biochem Funct.* 2010;28(4):334-41.
114. Hough FS, Pierroz DD, Cooper C, Ferrari SL. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(4):R127-38.
115. Bucala R, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in diabetic renal and vascular disease. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(6):875-88.
116. Willett TL, Suttly S, Gaspar A, Avery N, Grynypas M. In vitro non-enzymatic ribation reduces post-yield strain accommodation in cortical bone. *Bone.* 2013;52(2):611-22.
117. Karim L, Moulton J, Van Vliet M, Velie K, Robbins A, Malekipour F, et al. Bone microarchitecture, biomechanical properties, and advanced glycation end-products in the proximal femur of adults with type 2 diabetes. *Bone.* 2018;114:32-9.
118. Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone.* 2001;28(2):195-201.

119. Park SY, Choi KH, Jun JE, Chung HY. Effects of Advanced Glycation End Products on Differentiation and Function of Osteoblasts and Osteoclasts. *J Korean Med Sci.* 2021;36(37):e239.
120. Katayama Y, Akatsu T, Yamamoto M, Kugai N, Nagata N. Role of nonenzymatic glycosylation of type I collagen in diabetic osteopenia. *J Bone Miner Res.* 1996;11(7):931-7.
121. Ge W, Jie J, Yao J, Li W, Cheng Y, Lu W. Advanced glycation end products promote osteoporosis by inducing ferroptosis in osteoblasts. *Mol Med Rep.* 2022;25(4).
122. Hein GE. Glycation endproducts in osteoporosis--is there a pathophysiologic importance? *Clin Chim Acta.* 2006;371(1-2):32-6.
123. Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H. Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients. *Med Hypotheses.* 2005;65(6):1013-5.
124. Beisswenger PJ, Howell SK, Touchette AD, Lal S, Szwegold BS. Metformin reduces systemic methylglyoxal levels in type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999;48(1):198-202.
125. Schurman L, McCarthy AD, Sedlinsky C, Gangoiti MV, Arnol V, Bruzzone L, et al. Metformin reverts deleterious effects of advanced glycation end-products (AGEs) on osteoblastic cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(6):333-40.
126. McCarthy AD, Etcheverry SB, Cortizo AM. Effect of advanced glycation endproducts on the secretion of insulin-like growth factor-I and its binding proteins: role in osteoblast development. *Acta Diabetol.* 2001;38(3):113-22.
127. Xiao J, Li J, Cai L, Chakrabarti S, Li X. Cytokines and diabetes research. *J Diabetes Res.* 2014;2014:920613.
128. Glantschnig H, Fisher JE, Wesolowski G, Rodan GA, Reszka AA. M-CSF, TNFalpha and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. *Cell Death Differ.* 2003;10(10):1165-77.
129. Gilbert L, He X, Farmer P, Boden S, Kozlowski M, Rubin J, et al. Inhibition of osteoblast differentiation by tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology.* 2000;141(11):3956-64.
130. Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2010;31(3):266-300.
131. Naot D, Musson DS, Cornish J. The Activity of Adiponectin in Bone. *Calcif Tissue Int.* 2017;100(5):486-99.

132. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1930-5.
133. Kanazawa I. Adiponectin in metabolic bone disease. *Curr Med Chem.* 2012;19(32):5481-92.
134. Eller-Vainicher C, Cairoli E, Grassi G, Grassi F, Catalano A, Merlotti D, et al. Pathophysiology and Management of Type 2 Diabetes Mellitus Bone Fragility. *J Diabetes Res.* 2020;2020:7608964.
135. Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest.* 2000;23(5):295-303.
136. Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, Scheidt-Nave C, Nawroth P, Schneider JG. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocrine Disorders.* 2014;14(1):33.
137. Olmos JM, Pérez-Castrillón JL, García MT, Garrido JC, Amado JA, González-Macías J. Bone densitometry and biochemical bone remodeling markers in type 1 diabetes mellitus. *Bone Miner.* 1994;26(1):1-8.
138. Hadjidakis DJ, Raptis AE, Sfakianakis M, Mylonakis A, Raptis SA. Bone mineral density of both genders in Type 1 diabetes according to bone composition. *J Diabetes Complications.* 2006;20(5):302-7.
139. Nitin S. HbA1c and factors other than diabetes mellitus affecting it. *Singapore Med J.* 2010;51(8):616-22.
140. Jang M, Kim H, Lea S, Oh S, Kim JS, Oh B. Effect of duration of diabetes on bone mineral density: a population study on East Asian males. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):61.
141. Zhang AMY, Wellberg EA, Kopp JL, Johnson JD. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes Metab J.* 2021;45(3):285-311.
142. Babbar A, Kaul N, Gupta S. Clinical significance of glycosylated haemoglobin (HbA1C) over fasting blood sugar for monitoring metabolic control in diabetic patients with or without complications. *J Indian Med Assoc.* 1996;94(11):414-6.
143. Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, Scheidt-Nave C, Nawroth P, Schneider JG. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:33.

144. Sochett EB, Dominicis M, Vali R, Shammam A, Elia Y, Moineddin R, et al. Relationship between risk factors for impaired bone health and HR-pQCT in young adults with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1144137.
145. de Waard EAC, de Jong JJA, Koster A, Savelberg H, van Geel TA, Houben A, et al. The association between diabetes status, HbA1c, diabetes duration, microvascular disease, and bone quality of the distal radius and tibia as measured with high-resolution peripheral quantitative computed tomography-The Maastricht Study. *Osteoporos Int*. 2018;29(12):2725-38.
146. Yu EW, Putman MS, Derrico N, Abrishamian-Garcia G, Finkelstein JS, Bouxsein ML. Defects in cortical microarchitecture among African-American women with type 2 diabetes. *Osteoporosis International*. 2015;26(2):673-9.
147. Verroken C, Pieters W, Beddeleem L, Goemaere S, Zmierzak HG, Shadid S, et al. Cortical Bone Size Deficit in Adult Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2887-95.
148. Armas LA, Akhter MP, Drincic A, Recker RR. Trabecular bone histomorphometry in humans with Type 1 Diabetes Mellitus. *Bone*. 2012;50(1):91-6.
149. Shanbhogue VV, Hansen S, Frost M, Jørgensen NR, Hermann AP, Henriksen JE, et al. Compromised cortical bone compartment in type 2 diabetes mellitus patients with microvascular disease. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):115-24.
150. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int*. 2009;84(1):45-55.
151. Kirkman MS, McCarren M, Shah J, Duckworth W, Abaira C. The association between metabolic control and prevalent macrovascular disease in Type 2 diabetes: the VA Cooperative Study in diabetes. *J Diabetes Complications*. 2006;20(2):75-80.
152. Stehouwer CDA. Microvascular Dysfunction and Hyperglycemia: A Vicious Cycle With Widespread Consequences. *Diabetes*. 2018;67(9):1729-41.
153. Leiter LA. From hyperglycemia to the risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2006;7 Suppl 2:S3-9.
154. Fuusager G, Milandt N, Shanbhogue VV, Hermann AP, Schou AJ, Christesen HT. Lower estimated bone strength and impaired bone microarchitecture in children with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1).

155. Heap J, Murray MA, Miller SC, Jalili T, Moyer-Mileur LJ. Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2004;144(1):56-62.
156. Starup-Linde J. Diabetes, biochemical markers of bone turnover, diabetes control, and bone. *Frontiers in endocrinology.* 2013;4:21.