

MICROARCHITECTURAL ASPECTS OF INCREASED BONE
FRAGILITY IN INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETESMIKROARHITEKTURNI ASPEKTI POVEĆANE KOŠTANE
FRAGILNOSTI OSOBA SA TIPOM 2 DIJABETESAAleksandar Ćirović¹, Petar Milovanović¹¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za anatomiju „Niko Miljanić”, Beograd, SrbijaCorrespondence: aleksandar.cirovic.7@gmail.com

Abstract

Type 2 diabetes (T2DM) is a common non-communicable disease that represents one of the leading public health problems worldwide. An increased risk of fractures, particularly fractures of the femoral neck, has been recognized as one of the complications of diabetes. However, fracture risk assessment in individuals with T2DM remains a challenge since the densitometric measurements are unreliable in these individuals. Namely, individuals with T2DM often have a T-score that is identical to or better than individuals without T2DM. Various research groups have conducted basic and clinical analyses of the cortical or trabecular microarchitecture of the distal radius, tibia, or femoral neck. The methodology and results of these studies are heterogeneous, and a definitive conclusion on the state of bone microarchitecture in individuals with T2DM is still lacking. Therefore, our study aimed to summarize the results of previously conducted studies of bone microarchitecture in individuals with T2DM and draw conclusions on the state of bone microarchitecture in individuals with T2DM. It is difficult to observe any changes in trabecular bone microarchitecture unless individuals with T2DM have developed microvascular or macrovascular complications; in that case, the results of the studies indicate that trabecular bone microarchitecture is significantly worse than that in individuals without T2DM.

Keywords:diabetes,
trabecular
microarchitecture,
fracture,
vascular complications

Sažetak

Tip 2 dijabetesa (T2DM) često je nezaznivo oboljenje koje predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema širom sveta. Povećan rizik od koštanih preloma, naročito preloma vrata femura, danas je prepoznat kao jedna od komplikacija dijabetesa. Procena rizika od preloma kod osoba sa T2DM ostaje, međutim, izazovan zadatak budući da rezultati osteodenzitometrijskih merenja kod ovih osoba nisu dovoljno pouzdani. Naime, osobe sa T2DM neretko imaju identičan ili bolji T-skor nego osobe bez T2DM. U sklopu bazičnih i kliničkih ispitivanja, razne istraživačke grupe su ispitivale kortikalnu ili trabekularnu mikroarhitekturu distalnog radijusa, tibije ili vrata butne kosti. Metodologija i rezultati ovih studija su heterogeni i još uvek nedostaje jedinstven zaključak o stanju koštane mikroarhitekture kod osoba sa T2DM. Cilj ovog rada je stoga bio da ukratko izložimo rezultate prethodno sprovedenih istraživanja mikroarhitekture kosti kod osoba sa T2DM i na osnovu njih izvedemo zbirne zaključke o stanju njihove koštane mikroarhitekture. Teško je uočiti značajnije promene u trabekularnoj koštanoj mikroarhitekturi ukoliko osobe sa T2DM nisu razvile mikrovaskularne ili makrovaskularne komplikacije, a ukoliko jesu, rezultati dostupnih studija ukazuju da je koštana mikroarhitektura značajno lošija u odnosu na osobe bez T2DM.

Ključne reči:

dijabetes,
trabekularna
mikroarhitektura,
prelom,
vaskularne
komplikacije

Uvod

Prema procenama iz 2017. godine, 6,28% svetske populacije je imalo dijabetes melitus (DM), a preko milion smrtnih slučajeva je bilo povezano sa ovim oboljenjem (1). Ukupan broj obolelih od dijabetesa u svetu u 2017. godini je bio 425 miliona i procenjuje se da će do kraja 2045. godine biti 629 miliona obolelih, što je uvećanje od 48%, a najveća ekspanzija u broju novoobolelih (156%) očekuje se na afričkom kontinentu (bez saharskog predela) (2). Dostupni podaci za Srbiju, barem što se tiče broja ukupno obolelih, ne odstupaju značajnije u odnosu na svet. U Srbiji je 2017. godine broj obolelih od DM bio oko 600 hiljada, odnosno oko 8,1% stanovništva (3). Dijabetes melitus se u Srbiji nalazi na trećem mestu kada je u pitanju vodeći uzrok umiranja. U našoj zemlji godišnje od DM i njegovih komplikacija umire oko 3 hiljade osoba, skoro dvostruko više u centralnoj Srbiji nego u Vojvodini (3).

U osnovi DM, koji predstavlja grupu oboljenja, nalazi se metabolički poremećaj koji se karakteriše hronično visokim vrednostima glikemije. Dijabetes melitus je prepoznat kao nezavisan, a potentan faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja. U Srbiji 95% obolelih od DM ima tip 2 DM (T2DM), dok samo 5% ima tip 1 DM (T1DM) (4). Hronična izloženost visokim nivoima glukoze dovodi do oštećenja malih krvnih sudova, što se kod pacijenata najčešće manifestuje kao nefropatija, retinopatija ili dijabetesna polineuropatija ili, pak, nastaju oštećenja velikih krvnih sudova, što se kod pacijenata manifestuje oboljenjima perifernih krvnih sudova, koronarnih arterija ili arterija mozga. Procene su da oko 93 miliona ljudi u svetu ima neki od poremećaja iz spektra dijabetesne retinopatije (dijabetesna retinopatija, proliferativna dijabetesna retinopatija, dijabetesni edem makule) (5), a da je dijabetesna polineuropatija prisutna kod oko polovine obolelih (6). Prisustvo dijabetesne retinopatije i neuropatije povećava rizik od pada (7), a samim tim i od nastanka koštanih fraktura generalno, a naročito od frakture proksimalnog humerusa (8) i frakture kuka (vrata i

trohanternog regiona femura) (9).

Da je prelom kuka veliki javnozdravstveni problem ukazuje i činjenica da nešto manje od polovine pacijenata umire unutar tri godine od preloma (10), dok je stopa smrtnosti više nego dvostruko veća kod pacijenata sa DM nego kod pacijenata bez DM (7, 11). Neke studije ukazuju na to da je broj obolelih od DM značajno veći kod pacijenata sa trohanternim prelomom nego kod pacijenata sa prelomom vrata butne kosti (12), a trohanterni prelomi su povezani sa većom stopom smrtnosti kod dugoročnog praćenja pacijenata (5 ili 10 godina) (12). Pored veće stope smrtnosti, pacijenti sa DM koji su slomili kuk duže su hospitalizovani i imaju veću verovatnoću za nastanak postoperativnih komplikacija (7).

U nedostatku superiornijeg, pouzdanijeg metoda, dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija (DXA) najčešće se koristi u kliničkom pregledu za procenu individualnog rizika od preloma kod osoba sa ili bez osteoporoze. Međutim, mnoge studije su pokazale da osobe sa T2DM često imaju veću koštanu gustinu (engl. *bone mineral density* - BMD) i T-skor (13-15) u odnosu na kontrole; uprkos relativno visokom T-skoru, pacijenti sa T2DM imaju povećan rizik od preloma kuka (16-20). Mnoge studije su potvrdile povećan rizik od preloma kod osoba sa DM (9, 21, 22), posebno preloma kuka, stopala, kičme i humerusa (22, 23).

Studija sprovedena na 5.285 žena sa T2DM i 88.120 postmenopauzних žena bez DM je pokazala da žene sa T2DM imaju 20% veći rizik od nastanka preloma (22). Metaanaliza koja je obuhvatila 14 studija (27.300 osoba sa T1DM i 436.4125 osoba bez DM) utvrdila je da je rizik od bilo kojeg preloma kod osoba sa T1DM 3,16 puta veći u odnosu na osobe bez DM (24). Studija koja je analizirala 24.605 osoba sa T1DM otkrila je da je rizik od preloma kod ovih osoba 7,6 puta veći, dok prisustvo dijabetesnih komplikacija, poput retinopatije ili nefropatije, dodatno povećava rizik od preloma (25). Sistematski pregled literature je pokazao da osobe sa T1DM i T2DM imaju povećan rizik od preloma kuka, ali je važno napomenuti da osobe

sa T1DM imaju znatno veći rizik nego osobe sa T2DM (26). Iako nije izražen kao kod osoba sa T1DM, povećan rizik od preloma postoji i kod osoba sa T2DM. Velika retrospektivna studija, koja je obuhvatila više od 660.000 muškaraca starijih od 65 godina, pokazala je veću učestalost kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, kao i periferne neuropatije kod pacijenata sa T2DM koji su pretrpeli prelom kuka u poređenju sa pacijentima sa T2DM bez preloma (27). Leanza i saradnici (28) su analizirali 600 osoba sa T1DM (300 muškaraca i 300 žena) i zaključili da je među pacijentima sa T1DM koji su imali dva ili više preloma (izuzev preloma kičmenog stuba), učestalost kardiovaskularnih oboljenja (KVB), retinopatije i neuropatije značajno veća u poređenju sa osobama bez pozitivne anamneze fraktura.

Ipak, mehanizam koštanih preloma kod osoba sa DM još uvek je nedovoljno jasan. Identifikacija patofizioloških mehanizama koji doprinose povećanoj učestalosti preloma kod osoba sa DM je neophodna kako bi se razjasnila kompleksna interakcija između DM i osteoporoze i kako bi se unapredile preventivne i terapijske strategije kod ovih pacijenata. Imajući u vidu da T-skor nije dovoljno dobar indikator rizika za prelom kod pacijenata sa T2DM, sve veći broj studija se bavi ispitivanjem njihove koštane mikroarhitekture. Stoga je cilj ovog rada bio da se sumiraju dosadašnji rezultati studija koje su ispitivale mikroarhitekturne promene kod osoba sa T2DM i da se na osnovu njih izvedu zbirni zaključci o stanju njihove koštane mikroarhitekture.

Koštana mikroarhitektura radijusa, tibije i vrata femura kod osoba sa T2DM

Koristeći perifernu kvantitativnu tomografiju visoke rezolucije (engl. *High-resolution peripheral quantitative computed tomography* - HR-pQCT), Šanbog (*Shanbhogue*) i saradnici (29) su ispitali mikroarhitekturu distalnog dela tibije i radijusa kod četiri grupe pacijenata. Analizirali su mikroarhitekturu grupe osoba sa T2DM koje su imale mikrovaskularne komplikacije i kontrolne grupe bez DM sa mikrovaskularnim komplikacijama s jedne strane, i grupe osoba sa T2DM bez mikrovaskularnih komplikacija i kontrolne grupe bez DM, bez mikrovaskularnih komplikacija, s druge strane. Nisu pronašli značajne razlike u geometrijskim i strukturnim parametrima radijusa ili tibije između osoba sa i bez DM bez mikrovaskularnih komplikacija. Međutim, mikroarhitektura distalnog radijusa i tibije kod osoba sa T2DM sa mikrovaskularnim komplikacijama, kao što su dijabetesna retinopatija, neuropatija ili nefropatija, bila je značajno pogoršana u poređenju sa njihovim kontrolama (29).

Burghart (*Burghardt*) i saradnici su analizirali mikroarhitekturu distalnog radijusa i tibije kod 19 osoba sa T2DM i 19 kontrola uparenih po telesnoj visini i godinama (30). Trabekularna mikroarhitektura radijusa se nije razlikovala između grupa, dok je, što se tiče tibije, kod osoba sa T2DM pronađena veća debljina trabekula (engl. *trabecular*

thickness - Tb.Th) u odnosu na kontrolnu grupu. U istom istraživanju, jedini parametar kortikalne mikroarhitekture tibije koji je bio veći u grupi sa T2DM bio je kortikalna poroznost. Važno je napomenuti da je postojala izuzetno visoka varijabilnost kortikalne poroznosti među osobama sa T2DM. Osobe sa pozitivnom anamnezom preloma su ranije tokom života (2/19) imale dvostruko veću kortikalnu poroznost od prosečne kortikalne poroznosti drugih osoba sa T2DM koje nikada ranije nisu zadobile prelom. Međutim, prisustvo dijabetesnih komplikacija nije bilo uzeto u obzir u tom istraživanju (30).

Pač (*Patsch*) i saradnici su vršili evaluaciju mikroarhitekture distalnog radijusa i tibije koristeći HR-pQCT kod četiri grupe postmenopauzних osoba: kod grupe sa DM (n = 20), grupe sa DM i prelomom (n = 20), grupe bez DM i bez preloma (n = 20) i kontrolne grupe bez DM i bez pozitivne anamneze preloma (n = 20). Primećeno je da se grupa sa DM bez ranijih preloma nije razlikovala od kontrolne grupe ni po jednom od ispitivanih mikroarhitekturnih parametara. Nasuprot tome, kortikalna mikroarhitektura radijusa i tibije je bila značajno pogoršana kod osoba sa DM koje su ranije zadobile prelom u odnosu na osobe sa DM bez anamneze preloma (31).

U studiji preseka, Osima i sar. (32) su ispitivali mikroarhitekturu kortikalne kosti suprohanterne regije kod 443 ispitanika, među kojima je bilo 211 osoba sa prelomima (s dominacijom preloma zglobova ručja) i 232 osobe bez preloma. Od 443 osobe, 22 su imale T2DM, a 421 osoba nije imala DM. Žene sa T2DM su pokazale nižu kortikalnu poroznost femoralne suprohanterne regije u poređenju sa ženama bez DM (32).

Nedavno su Samakarntai (*Samakkarnthai*) i saradnici ispitali mikroarhitekturu distalnog radijusa i tibije kod 171 pacijenta sa T2DM i 108 kontrolnih osoba iste starosti bez DM. Nisu pronašli razliku u kortikalnoj poroznosti između grupa ni u distalnoj tibiji ni u radijusu, dok su u T2DM grupi u distalnoj tibiji zabeležene veća zapreminska frakcija trabekularne kosti (engl. *trabecular bone volume fraction* - BV/TV) i veća debljina trabekula (Tb.Th). Zanimljivo je da je metoda konačnih elemenata pokazala bolje opterećenje do otkaza, kako kod distalnog radijusa, tako i kod tibije kod osoba sa T2DM (33). Takođe je primećeno da je podgrupa osoba sa T2DM sa perifernom vaskularnom bolešću imala značajno porozniji korteks distalne tibije u poređenju sa kontrolnom grupom.

Nilson (*Nilsson*) i saradnici su izveli studiju preseka kojom su procenjivali mikroarhitekturu distalne tibije i radijusa kod 99 žena sa T2DM i 954 kontrola (34). Primećena je značajno veća zapreminska frakcija trabekularne kosti (BV/TV) u grupi sa T2DM na oba ispitivana mesta. Kortikalna poroznost tibije se nije razlikovala između grupa, dok je, u zavisnosti od mesta (distalni ili ultradistalni deo radijusa), kortikalna poroznost bila veća ili manja kod osoba sa T2DM u odnosu na kontrole (34). U istoj studiji, Nilson i saradnici su, na osnovu rezultata dobijenih HR-pQCT analizom, izvršili i evaluaciju metodom konačnih elemenata i pokazali da je veća sila potrebna za nastanak prelomne linije kod osoba sa T2DM (34).

Karim i saradnici su analizirali trabekularnu mikroarhitekturu vrata femura kod 20 osoba sa T2DM koje su podvrgnute elektivnoj zameni kuka (zbog prisustva osteoartritis) i 33 kontrole bez DM. Trabekularna mikroarhitektura se nije razlikovala između grupa u pogledu bilo kojeg ispitivanog parametra (35). Hant (*Hunt*) i saradnici su procenili trabekularnu mikroarhitekturu pomoću mikro-CT analize kod 35 muškaraca sa T2DM i 40 kontrolnih osoba bez DM koje su podvrgnute totalnoj zameni kuka zbog osteoartritis. Većina parametara se nije razlikovala između grupa, osim razmaka između trabekula (engl. *trabecular separation* - Tb.Sp), koji je bio niži kod osoba sa T2DM u odnosu na kontrolnu grupu (36).

Može se spekulirati da DM ima specifičan mehanizam kojim dovodi do pogoršanja kvaliteta kostiju. Naime, Hajlmajer (*Heilmeyer*) i saradnici su produbili analizu podataka iz studije Pača i saradnika (31) i pokazali da osobe sa DM koje su imale prelome imaju povećanu poroznost srednjeg i periostealnog dela korteksa (37), dok su Volfel (*Wölfel*) i saradnici objavili da osobe sa DM kod kojih postoji izražena kortikalna poroznost imaju značajno nižu gustinu osteona u endokortikalnoj regiji (38).

Mi smo ispitivali mikroarhitekturu trabekula glave femura, koristeći mikro-CT, u dve grupe ispitanika; prvu grupu su sačinjavali uzorci osoba koje su imale T2DM (n = 18), a drugu kontrole (n = 14). Od 18 osoba sa T2DM, njih deset nije imalo pozitivnu anamnezu vaskularnih komplikacija, dok je njih osam imalo razvijene vaskularne komplikacije. Trabekularna mikroarhitektura glave femura je bila značajno lošija kod ispitanika koji su imali vaskularne komplikacije u poređenju sa onima koji su imali T2DM, bez vaskularnih komplikacija (39). U našoj drugoj studiji ispitivana je mikroarhitektura trabekularne i kortikalne kosti osam osoba sa T2DM i osam kontrola. Analizirali smo superolateralni deo vrata butne kosti, deo

koji je najčešće mesto početka preloma. Kao i u prethodnoj studiji (39), trabekularna mikroarhitektura je bila slična između T2DM i kontrolne grupe, dok je kortikalna poroznost (engl. *cortical porosity* - Ct.Po) bila veća, a debljina korteksa (engl. *cortical thickness* - Co.Th) manja u T2DM grupi (40).

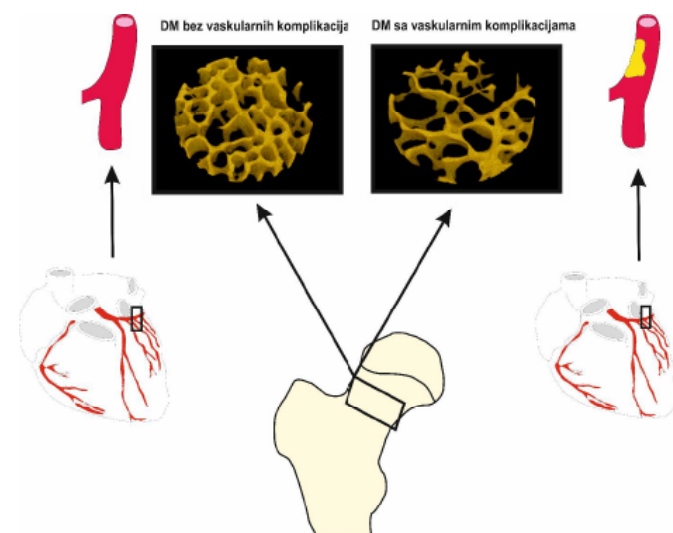
Uzimajući sve do sada izloženo u obzir, analize kortikalne i trabekularne mikroarhitekture su pokazale da osobe sa T2DM imaju barem podjednako dobru ili blago poboljšanu trabekularnu mikroarhitekturu u poređenju sa zdravim kontrolama. Čini se da postoje dva glavna faktora u kojima se mikroarhitektura kod osoba sa T2DM može značajnije pogoršati, a to su prisustvo mikro- ili makrovaskularnih komplikacija (**slika 1**) ili prethodna anamneza preloma.

Zaključak

Do sada su se u velikom broju objavljenih radova istraživači bavili ispitivanjem trabekularne i kortikalne mikroarhitekture vrata butne kosti i distalnog radijusa i tibije. Ako mikrovaskularne ili makrovaskularne komplikacije nisu prisutne kod osoba sa T2DM, njihova trabekularna mikroarhitektura nije bila pogoršana. U suprotnom, u slučaju prisustva mikrovaskularnih ili makrovaskularnih komplikacija, koštana mikroarhitektura je bila značajno pogoršana, pa bi ovaj nalaz mogao da delimično objasni nastanak preloma kod osoba sa T2DM koji u isto vreme imaju prisutne mikrovaskularne/makrovaskularne komplikacije. Ovo bi u isto vreme trebalo da bude signal lekarima specijalistima koji se bave lečenjem osoba sa T2DM da posvete više pažnje i dodatno istraže rizik od preloma kod ovakvih pacijenata. Povećan rizik od preloma imaju i osobe sa T2DM bez komplikacija samog oboljenja, te je potrebno da se i drugi aspekti kvaliteta kosti kod osoba sa T2DM istražuju u budućnosti.

Literatura

1. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes—global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020; 10(1):107-11.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: 2017. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.
3. Institut za javno zdravlje "Dr Milan Jovanović Batut". Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji. Beograd: Institut za javno zdravlje "Dr Milan Jovanović Batut", 2017.
4. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK, Gobin R, Kaptoge, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010; 375(9733):2215-22.
5. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35(3):556-64.
6. Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28(1):8-14.
7. Gulcelik NE, Bayraktar M, Caglar O, Alpaslan M, Karakaya J. Mortality after hip fracture in diabetic patients. *Exp Clin*



Slika 1. Šematski prikaz sa reprezentativnom 3D rekonstrukcijom trabekularne mikroarhitekture femura koji predstavlja sumiranje dosadašnjih ispitivanja na temu mikroarhitekture kosti kod osoba sa T2DM.

- Endocrinol Diabetes. 2011; 119(7):414-8.
8. 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.
 9. Valderrábano RJ, Linares MI. Diabetes mellitus and bone health: epidemiology, etiology and implications for fracture risk stratification. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2018; 4:9.
 10. Panula J, Pihlajamäki H, Mattila VM, Jaatinen P, Vahlberg T, Aarnio P, et al. Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older—a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12:105.
 11. Dubey A, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Koval KJ. The effects of diabetes on outcome after hip fracture. *Bull Hosp Jt Dis*. 2000; 59(2):94-8.
 12. Karagiannis A, Papakitsou E, Dretakis K, Galanos A, Megas P, Lambiris E, et al. Mortality rates of patients with a hip fracture in a southwestern district of Greece: ten-year follow-up with reference to the type of fracture. *Calcif Tissue Int*. 2006; 78(2):72-7.
 13. 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.
 14. van Daele PL, Stolk RP, Burger H, Algra D, Grobbee DE, Hofman A, et al. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 1995; 122(6):409-14.
 15. Rakic V, Davis W, Chubb S, Islam F, Prince R, Davis T. Bone mineral density and its determinants in diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2006; 49(5):863-71.
 16. Tebé C, Martínez-Laguna D, Carbonell-Abella C, Reyes C, Moreno V, Diez-Perez A, et al. The association between type 2 diabetes mellitus, hip fracture, and post-hip fracture mortality: a multi-state cohort analysis. *Osteoporos Int*. 2019; 30(2):2407-15.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Dede AD, Tournis S, Dontas I, Trovas G. Type 2 diabetes mellitus and fracture risk. *Metabolism*. 2014; 63(12):1480-90.
 20. Forsen L, Meyer H, Midthjell K, Edna T-H. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia*. 1999; 42(8):920-5.
 21. Melton LJ 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population based study. *J Bone Miner Res*. 2008; 23(8):1334-42.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: metaanalysis and review of the literature. *Diabet Med*. 2015; 32(9):1134-42.
 25. Miao J, Brismar K, Nyrén O, Ugargh-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.
 26. 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.
 27. Lee RH, Sloane R, Pieper C, Lyles KW, Adler RA, Van Houtven C, et al. Glycemic control and insulin treatment alter fracture risk in older men with type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*. 2019; 34(11):2045-51.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Osima M, Kral R, Borgen TT, Høgestøl IK, Joakimsen RM, Eriksen EF, et al. Women with type 2 diabetes mellitus have lower cortical porosity of the proximal femoral shaft using low-resolution CT than nondiabetic women, and increasing glucose is associated with reduced cortical porosity. *Bone*. 2017; 97:252-60.
 33. Samakkarnthai P, Sfeir JG, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Wennberg PW, Dyck PJ, et al. Determinants of bone material strength and cortical porosity in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(10):3718-29.
 34. Nilsson AG, Sundh D, Johansson L, Nilsson M, Mellström D, Rudäng R, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with better bone microarchitecture but lower bone material strength and poorer physical function in elderly women: a population based study. *J Bone Miner Res*. 2017; 32(5):1062-71.
 35. 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.
 36. Hunt HB, Torres AM, Palomino PM, Marty E, Saiyed R, Cohn M, et al. Altered tissue composition, microarchitecture, and mechanical performance in cancellous bone from men with type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*. 2019; 34(7):1191-206.
 37. Heilmeyer U, Cheng K, Pasco C, Parrish R, Nirody J, Patsch J, et al. Cortical bone laminar analysis reveals increased midcortical and periosteal porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with history of fragility fractures compared to fracture-free diabetics. *Osteoporos Int*. 2016; 27(9):2791-802.
 38. Wölfel EM, Jähn-Rickert K, Schmidt FN, Wulff B, Mushumba H, Sroga GE, et al. Individuals with type 2 diabetes mellitus show dimorphic and heterogeneous patterns of loss in femoral bone quality. *Bone*. 2020; 140:115556.
 39. Ćirović A, Vujacic M, Petrović B, Ćirović A, Zivković V, Nikolić S, et al. Vascular Complications in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus Additionally Increase the Risk of Femoral Neck Fractures Due to Deteriorated Trabecular Microarchitecture. *Calcif Tissue Int*. 2022; 110(1):65-73.
 40. Ćirović A, Jadžić J, Đukić D, Đjonić D, Zivković V, Nikolić S, et al. Increased Cortical Porosity, Reduced Cortical Thickness, and Reduced Trabecular and Cortical Microhardness of the Superolateral Femoral Neck Confer the Increased Hip Fracture Risk in Individuals with Type 2 Diabetes. *Calcif Tissue Int*. 2022; 111(5):457-65.