

# 糖尿病患者骨折风险评估方法的研究进展

牛婷玉<sup>1\*</sup>, 李小凤<sup>2#</sup>, 刘玲娇<sup>3</sup>

<sup>1</sup>西安医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安医学院附属陕西省人民医院, 陕西 西安

<sup>3</sup>陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2021年10月8日; 录用日期: 2021年11月5日; 发布日期: 2021年11月12日

## 摘要

糖尿病(Diabetes)是一种由多病因引起、以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,随着病程的进展,会并发多个系统的损害,其中对骨骼的影响越来越受到人们的广泛关注。多个研究表明,糖尿病和骨折之间存在密切联系,糖尿病患者骨折风险会增加。糖尿病并发骨折不仅会增加患者的发病率和死亡率,同时也给家庭及社会带来了巨大的经济负担。及时评估糖尿病患者骨折风险,对治疗和预后都有极其重要的意义。本文主要就现阶段研究热门及应用较为广泛的评估方法进行综述。

## 关键词

糖尿病, 骨折风险, 评估方法

# Research Progress of Assessment of Fracture Risk in Diabetic Patients

Tingyu Niu<sup>1\*</sup>, Xiaofeng Li<sup>2#</sup>, Lingjiao Liu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Shaanxi Provincial People's Hospital Affiliated to Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>3</sup>Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 8<sup>th</sup>, 2021; accepted: Nov. 5<sup>th</sup>, 2021; published: Nov. 12<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Diabetes is a metabolic disease caused by multiple etiologies and characterized by chronic hyper-

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 牛婷玉, 李小凤, 刘玲娇. 糖尿病患者骨折风险评估方法的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5032-5038. DOI: 10.12677/acm.2021.1111740

glycemia. With the progression of the disease, multiple systems will be damaged, and the impact on bone is attracting more and more attention. Multiple studies have shown a strong link between diabetes and fracture, with people with diabetes having an increased risk of fracture. Diabetes mellitus complicated with fracture will not only increase the morbidity and mortality of patients, but also bring huge economic burden to the family and society. Timely assessment of fracture risk in diabetic patients is of great significance for treatment and prognosis. This paper mainly reviews the current research trends and widely used evaluation methods.

## Keywords

Diabetes, Fracture Risk, Evaluation Methods

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是由遗传和环境因素等复合病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,是一种严重威胁人类健康的常见病、多发病。作为一种慢性疾病,会引起糖类、脂肪及蛋白质代谢紊乱,从而危害多个系统,其中对骨质的影响逐渐受到全球学者的广泛关注。研究表明,无论是 T1DM 还是 T2DM,都显著增加了椎体[1] [2] [3]、髋关节[3] [4] [5]和所有非椎体骨折的风险[4],糖尿病和骨折之间相关联系的病理生理学机制目前尚未研究透彻。糖尿病患者易发生骨质疏松症,但是由于骨质疏松早期症状不明显,往往发展成脆性骨折后才引起人们重视,从而造成了严重的后果。脆性骨折是指受到轻微创伤或日常活动中即发生的骨折。尽管大多数患者不会因为骨质疏松而死亡,但是由于骨质疏松引起的骨折及其并发症却严重影响了患者的生活质量,同时也给社会 and 患者家庭带来极大的经济负担。因此及时预测糖尿病患者骨折风险,并及早给予干预治疗,从而降低骨质疏松骨折的发生率,这对提高患者的生活质量,减轻家庭和社会的经济压力必将具有重大的意义。近年来,不断有学者投身于研究和探索预测糖尿病患者脆性骨折发生风险的评估方法,现就目前已知的相關方法进行综述。

## 2. 骨密度测定

骨密度(Bone Mineral Density, BMD)是诊断骨质疏松及预测发生骨质疏松性骨折风险的重要指标,研究表明,骨密度占骨强度变化的 60%~70% [6],临床上常以骨密度反应骨强度,由此预测骨质疏松骨折发生风险。骨密度测定是预测普通人群骨折风险的重要方法,同样也广泛应用于糖尿病人群骨折风险预测。但研究显示, T1DM 患者的骨密度较低[7],而 T2DM 患者的骨密度较高,但 T2DM 患者发生骨折的风险较非糖尿病人群却明显升高。在多个对 T2DM 患者的骨密度研究中,显示了矛盾的结果,包括正常、降低和增加的骨密度。由于这一争论的结果,骨密度对评估糖尿病患者骨折风险的价值尚无定论。目前测定骨密度的方法主要包括双能 x 线骨密度仪(DXA)和高分辨率周围定量计算机断层扫描法(HR-pQCT)两种。

### 2.1. 双能 x 线骨密度仪(Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA)

双能 x 线骨密度仪(DXA)测量骨密度是目前世界卫生组织推荐的诊断骨质疏松的金标准。它的优势包括其广泛的可用性、低辐射、短扫描时间以及大量的 DXA 测量与骨折率相关的证据支持。DXA 的原

理是利用两种不同能量的 x 射线来计算骨密度, 并通过与规范数据库进行比较, 计算 T-score。已经证明, 骨密度每降低一个标准差(SD), 骨折的风险会增加 1.4~2.6 倍[8]。1994 年, 世界卫生组织根据 T-score 定义了骨质疏松症, 并将 DXA 测量置于骨质疏松症诊断的中心地位。WHO 发布的 DXA 测定骨密度分类标准: T 值  $\geq -1$ , 骨量正常;  $-2.5 < \text{T 值} < -1$ , 骨量减少;  $\text{T} \leq -2.5$ , 骨质疏松症; T 值  $\leq -2.5$  合并脆性骨折, 严重骨质疏松症[9]。

很长一段时间, 人们都将骨密度大小与脆性骨折风险划等号, 但近些年研究发现, 大多数脆性骨折患者的骨密度值在正常或骨质减少范围[10], 尚未达到骨质疏松诊断标准, 因此这些患者常常会被低估脆性骨折风险。通过对这些患者骨微结构的研究, 学者们发现实际上脆性骨折是由于骨微结构受损, 而与骨密度无关[11]。BMD 值在正常范围内也有发生脆性骨折的可能, 骨折病人和未骨折病人的 BMD 存在显著的重叠。而且 DXA 测定方法本身就会受到诸多因素的影响: 如不同的骨大小、不同的骨骼结构、定位错误或伪影等。因此, 通过 DXA 测定骨密度法预测脆性骨折风险对普通人来说尚存在质疑, 预测糖尿病患者脆性骨折风险更是缺乏有力的依据。

## 2.2. 高分辨率外周定量计算机断层扫描

### (High-resolution peripheral quantitative computed tomography, HR-pQCT)

高分辨率外周定量计算机断层扫描(HR-pQCT)是一种评估体积骨密度(vBMD)和松质及皮质骨微结构的无创成像方式, 测量结果取决于骨骼结构和组成, 它提供了皮质和小梁间室 vBMD 的定量 3D 评估。由于分辨率高, 它可以评价皮质孔隙度和小梁微结构指数, 因此可以更深入了解骨骼微结构。此项技术的原理是在 QCT 扫描中, 每个体素处导出的 vBMD 可以转换为等效的 Y 杨氏模量, 并使用复合梁理论, 可以计算骨的轴向、弯曲和扭转刚度。

pQCT 技术在预测脆性骨折发生率中的作用已经得到了许多试验的证实, 一项基于专用 CT 扫描仪的骨密度和结构的工程模型被应用于骨折患者和对照组的试验结果表明, 与 DXA 相比, pQCT-FE 模型可以提供更强的诊断性能, 且考虑到其成本适中, 未来在临床工作中有广泛应用的可能性[12]。一项比利时的队列研究结果表明虽然 HR-pQCT 目前不作为一种筛查工具, 但它可能对某些亚群适用, 尤其在理解骨折的生理过程以及抗骨质疏松治疗方面有独特的作用[13]。在对糖尿病患者的试验中, 结果表明 1 型糖尿病患者中 pQCT 测得的骨强度较低[14], 而 2 型糖尿病患者的研究结果不一致, 可能与研究设计等的不同和误差等有关[15] [16], 因此 pQCT 参数能否完全预测 T2DM 患者的骨折风险还不太确定, 仍需要更多的研究来验证这些观测结果。

## 3. 骨小梁评分(trabecular bone score, TBS)

腰椎骨小梁评分(TBS)是一种在 DXA 图像中计算图像纹理指数的新技术, 可以计算出腰椎 DXA 图像中像素灰度变化, 得出纹理指数, 为骨微结构的研究提供了一个间接性指标。TBS 的原理是在纹理更均匀的骨中会获得较高的 TBS 值; 而质地较差的骨骼则会导致较低的 TBS 值, 因此 TBS 值的高低可以在一定程度上提示骨质量的好坏、预测骨折发生的风险大小。在实际操作中, TBS 可以通过前瞻性或回顾性方法, 应用于现代扇形束密度计上获得的标准 DXA 图像的软件进行计算[17]。

有研究发现, 尽管 T1DM 和 T2DM 患者骨密度变化不一致, 但与非糖尿病患者相比, 他们的 TBS 值均降低、骨折风险均增加, 这提示了 TBS 比 BMD 对糖尿病患者骨折发生的影响力更大[18] [19] [20]。在最近的一项研究中, 一组有普遍骨折的 T1DM 患者的 TBS 值明显低于无骨折的 T1DM 患者, 较低的 TBS 和 HbA1c 值与 T1DM 受试者骨折发生率独立相关[19]。还有多个研究表明, 与非糖尿病患者相比, T2DM 患者的 TBS 值降低, BMD 值增加[20] [21] [22] [23]。这些结果表明了 TBS 值在一定程度上比 BMD

更能准确反映糖尿病患者骨折风险大小。

但 TBS 法仍有不足之处,例如用来划分正常和异常 TBS 值的分界点目前尚未明确,唯一可用的 TBS 划分标准是一种已被建议用于绝经后妇女的标准: TBS > 1.350 单位被认为是正常的,1.200~1.350 之间定义为微结构部分降解, TBS < 1.200 定义为微结构降解[24]。TBS 的结果还会受到年龄、BMI、骨密度、种族、DXA 图像分辨率等的影响[24] [25],这意味着 TBS 对骨微观结构的评价还不够精准,用于预测脆性骨折风险还有待考量。综上所述, TBS 是一种相对年轻的方法,对传统骨密度进行了补充,作为一种新兴的技术, TBS 有希望成为脆性骨折风险评估有用的临床工具,目前大量研究也在不断帮助改进,使 TBS 能够早日有效应用于临床。

#### 4. 微压痕技术

微压痕是一种可以直接评估皮质骨力学特性的技术。通过将探针组件插入胫骨前皮质骨表面并诱导显微骨折,用微压痕法从而测量出组织水平的骨材料强度指数。微压痕包括两种方法:循环微压痕和冲击微压痕,冲击微压痕已经在一些临床研究中用于研究糖尿病患者的骨质量[26] [27] [28]。在国外一项病例对照研究中,60 名绝经后女性接受了微压痕技术,其中包括 30 名有 10 年以上 T2DM 病史的女性和 30 名年龄匹配的非糖尿病对照组。与对照组相比, T2DM 患者骨材料强度指数显著降低,而骨密度与对照组相似,该研究还发现,过去 10 年糖化血红蛋白水平与骨材料强度指数呈负相关[26]。在另一项横断面研究中,骨材料强度指数也被发现与 T2DM 状态呈负相关[28]。因此微压痕有助于揭示糖尿病人群的骨质量变化。但该项技术作为一种微创手术,限制了其在临床中的广泛应用。

#### 5. 骨组织形态测定术

该检查是一种直接评估组织水平骨重塑率的方法,活检后用显微镜直接观察骨结构,并量化成骨细胞和破骨细胞、骨皮质和骨松质及骨小梁的结构或连接性来区别不同转化状态,此外,骨微结构也可以通过微计算机断层扫描(micro-CT)来评估[29]。大量啮齿类动物模型研究表明, T1DM 和 T2DM 模型的骨转换率降低,微结构恶化,强度降低[30] [31] [32]。但由于这是一项有创性的检查,且局部情况不能完全反映全身骨状态,临床实践性不强。

#### 6. 骨折风险评估工具(Fracture risk assessment tool, FRAX)

FRAX 骨折风险评估工具是由位于英国谢菲德的世卫组织合作中心在 2008 年开发的骨折风险评估工具,是一种基于计算机的算法(<http://www.shef.ac.uk/FRAX>),它可以计算未来 10 年发生髋关节和骨质疏松性骨折(髋关节、临床脊柱、肱骨或腕关节骨折)的概率,在临床中应用广泛。FRAX 算法包含的风险因素有:股骨颈 BMD t 评分、年龄、性别、体重、身高、既往髋部骨折史、吸烟史、近期使用糖皮质激素史、类风湿关节炎史和每天  $\geq 3$  杯酒精饮料。

FRAX 目前也被广泛用于糖尿病患者骨折风险的评估中。国外有文章指出,对于 2 型糖尿病患者骨折风险的评估,FRAX 尤为适用。在老年 T2DM 患者中,股骨颈 BMD t 评分和 FRAX 评分均与髋关节和非脊柱骨折风险显著相关,髋关节骨折:股骨颈 BMD t 评分(女性, p 0.72; 男性, p 0.85); FRAX 评分(女性, p 0.70; 男性, p 0.83); 非脊柱骨折:股骨颈 BMD t 评分(女性, p 0.64; 男性, p 0.66); FRAX 评分(女性, p 0.64; 男性, p 0.63) [33]。国内一项对新疆地区人群的研究也表明,FRAX 软件可以较为准确地评估新疆地区 T2DM 人群的骨折风险概率,可作为一项初筛工具在我国 2 型糖尿病人群中推广应用[34]。

虽然多项研究证实,糖尿病患者 FRAX 评分变化与骨折发生率保持平行,但 FRAX 可能会低估这些患者骨质疏松性骨折风险,因为 FRAX 并没有将糖尿病(持续时间/严重程度)作为风险因素考虑在内。针

对该问题, 有学者提出对于 T2DM 患者, 可以将 FRAX 评分与 TBS 联合应用, 或将 FRAX 中的类风湿性关节炎危险因素替换为 2 型糖尿病, 或在计算时将骨密度 T 值适当调整, 则有助于提高对 T2DM 患者脆性骨折风险的预测能力。总而言之, FRAX 工具未来仍需不断调整和完善, 以期在预测糖尿病患者脆性骨折风险的临床应用中获得更理想的效果。

## 7. 骨代谢生化指标检查

骨代谢生化指标包括钙磷代谢调节指标、骨形成标志物、骨吸收标志物、激素与细胞因子, 其中骨形成标志物与骨吸收标志物合称为骨转换标志物。骨代谢生化指标分别来源于骨、软骨、软组织、皮肤、肝、肾、小肠、血液及内分泌腺体等, 是由成骨细胞或破骨细胞分泌的酶和激素, 以及骨基质的胶原蛋白和非胶原蛋白的代谢产物。研究表明, 从骨代谢改变至骨量变化至少需要半年时间, 而骨代谢生化指标在骨代谢改变 1~3 月内开始变化且反映瞬间状态, 较骨密度变化早、灵敏度高, 具有显著优势。

在糖尿病患者中, 多种骨转换标志物水平会发生改变。一项包含 22 项研究的荟萃分析显示, 糖尿病患者的骨钙素(OC)和 1 型胶原 c 端肽(CTX-1)显著降低, 而碱性磷酸酶(ALP)、I 型胶原的 n 端肽(NTX)和羟脯氨酸(HYP)没有差异[35]。在对 T1DM 患者的研究中发现, 儿童 T1DM 在发病时的骨转换指标较低[36], 但成人 T1DM 和对照组之间没有差异。在 T2DM 患者中, 目前大多数研究均支持低 PINP 和 OC 水平以及高 CTX、NTX 和硬化蛋白水平可能与 T2DM 骨折风险增加相关[37]。

可以认为, 虽然生化指标目前还不足以用于骨质疏松的诊断, 但可用于骨折危险性的评估, 结合骨密度和骨转换生化指标检查可以增加个体骨折危险性的预测能力。骨代谢标志物因具有多方面优势, 易于从血液或尿液中提取检测, 且灵敏度高、操作简便, 未来必将成为预测骨折风险的热门研究。

糖尿病并发骨折是糖尿病在骨骼系统中的严重并发症, 其致残、致死率高, 骨折预测方法是目前临床上研究的热点之一, 其方法复杂多样, 各种临床预测手段各有其利弊。不断完善和探索评估糖尿病患者骨折风险大小的方法, 就能期望可以及早有效给予高危患者相应干预治疗, 从而降低骨质疏松骨折的发生率, 这对提高糖尿病患者的生活质量, 减轻家庭和社会的经济压力必将具有重大的意义。

## 参考文献

- [1] Yamamoto, M., Yamaguchi, T., Yamauchi, M., *et al.* (2009) Diabetic Patients Have an Increased Risk of Vertebral Fractures in Dependent of BMD or Diabetic Complications. *Journal of Bone and Mineral Research*, **24**, 702-709. <https://doi.org/10.1359/jbmr.081207>
- [2] Wang, J., You, W., Jing, Z., *et al.* (2016) Increased Risk of Vertebral Fracture In patients with Diabetes: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *International Orthopaedics*, **40**, 1299-1307. <https://doi.org/10.1007/s00264-016-3146-y>
- [3] Shah, V.N., Shah, S. and Snell-Bergeon, J.K. (2015) Type 1 Diabetes and Risk of Fracture: Meta-Analysis and Review of the Literature. *Diabetic Medicine*, **32**, 1134-1142. <https://doi.org/10.1111/dme.12734>
- [4] Rathmann, W. and Kostev, K. (2015) Fracture Risk in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Retrospective Database Analysis in Primary Care. *Journal of Diabetes and its Complications*, **29**, 766-770. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.05.007>
- [5] Norris, R. and Parker, M. (2011) Diabetes Mellitus and Hip Fracture: A Study of 5966 Cases. *Injury*, **42**, 1313-1316. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2011.03.021>
- [6] Carbonare, L.D. and Giannini, S. (2004) Bone Microarchitecture as an Important Determinant of Bone Strength. *Journal of Endocrinological Investigation*, **27**, 99-105. <https://doi.org/10.1007/BF03350919>
- [7] Neumann, T., Samann, A., Lodes, S., *et al.* (2011) Glycaemic control Is Positively Associated with Prevalent Fractures but Not with Bone Mineral Density in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetic Medicine*, **28**, 872-875. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03286.x>
- [8] Silva, B.C. and Leslie, W.D. (2017) Trabecular Bone Score: A New DXA-Derived Measurement for Fracture Risk Assessment. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **46**, 153-180. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.09.005>

- [9] World Health Organization Study Group (1994) Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Report of a WHO Study Group [Meeting Held in Rome from 22 to 25 June 1992]. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>
- [10] Miller, P.D., Siris, E.S., Barrett-Connor, E., *et al.* (2002) Prediction of Fracture Risk in Postmenopausal White Women with Peripheral Bone Densitometry: Evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Journal of Bone and Mineral Research*, **17**, 2222-2230. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.12.2222>
- [11] Seeman, E. and Delmas, P.D. (2006) Bone Quality: The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. *New England Journal of Medicine*, **354**, 2250-2261. <https://doi.org/10.1056/NEJMr053077>
- [12] Jiang, H., Robinson, D.L., Yates, C.J., Lee, P.V.S. and Wark, J.D. (2020) Peripheral Quantitative Computed Tomography (pQCT)-Based Finite Element Analysis Provides Enhanced Diagnostic Performance in Identifying Non-Vertebral Fracture Patients Compared with Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Osteoporosis International*, **31**, 141-151. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05213-1>
- [13] Cappellea, S.I., Moreaub, M., Karmalic, R., Iconaruc, L., Baleanuc, F., Kinnardc, V., Paesmansb, M., Rozenbergd, S., Rubinsteine, M., Surquina, M., Blardf, P.-H., Chapurlatg, R., Bodyc, J.J., Bergmannh, P. (2021) Discriminating Value of HR-pQCT for Fractures in Women with Similar FRAX Scores: A Substudy of the Frisbee Cohort. *Bone*, **143**, Article ID: 115613. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115613>  
<https://www.elsevier.com/locate/bone>
- [14] Snyder, B.D., Cordio, M.A., Nazarian, A., Kwak, S.D., Chang, D.J., Entezari, V. and Zurakowski, D. (2009) Parker LM Noninvasive Prediction of Fracture Risk in Patients with Metastatic Cancer to the Spine. *Clinical Cancer Research*, **15**, 7676-7683. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0420>
- [15] Ishikawa, K., Fukui, T., Nagai, T., *et al.* (2015) Type 1 Diabetes Patients Have Lower Strength in Femoral Bone Determined by Quantitative Computed Tomography: A Cross-Sectional Study. *Journal of Diabetes Investigation*, **6**, 726-733. <https://doi.org/10.1111/jdi.12372>
- [16] Samelson, E.J., Demissie, S., Cupples, L.A., Zhang, X., Xu, H., Liu, C.-T., *et al.* (2018) Diabetes and Deficits in Cortical Bone Density, Microarchitecture, and Bonesize: Framingham HR-pQCT Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, **33**, 54-62. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3240>
- [17] Bousson, V., Bergot, C., Sutter, B., *et al.* (2012) Trabecular Bone Score (TBS): Available Knowledge, Clinical Relevance, and Future Prospects. *Osteoporosis International*, **23**, 1489-1501. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1824-6>
- [18] Aloia, J.F., Mikhail, M., Usera, G., *et al.* (2015) Trabecular Bone Score (TBS) in Post-Menopausal African American Women. *Osteoporosis International*, **26**, 1155-1161. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2928-6>
- [19] Sritara, C., Thakkinstian, A., Ongphiphadhanakul, B., *et al.* (2016) Age-Adjusted Dual X-Ray Absorptiometry-Derived Trabecular Bone Score Curve for the Lumbar Spine in Thai Females and Males. *Journal of Clinical Densitometry*, **19**, 494-501. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2015.05.068>
- [20] Leslie, W.D., Krieg, M.-A. and Hans, D. (2013) Clinical Factors Associated with Trabecular Bone Score. *Journal of Clinical Densitometry*, **16**, 374-379. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2013.01.006>
- [21] Hage, R.E., Khairallah, W., Bachour, F., *et al.* (2014) Influence of Age, Morphological Characteristics, and Lumbar Spine Bone Mineral Density on Lumbar Spinetrabecular Bone Score in Lebanese Women. *Journal of Clinical Densitometry*, **17**, 434-435. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2013.03.012>
- [22] Bazzocchi, A., Ponti, F., Diano, D., *et al.* (2015) Trabecular Bone Score in Healthy Ageing. *British Journal of Radiology*, **88**, Article ID: 1052. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140865>
- [23] Winzenrieth, R., Michelet, F. and Hans, D. (2013) Three-Dimensional (3D) Microarchitecture Correlations with 2D Projection Image Gray-Level Variations Assessed by Trabecular Bone Score Using High-Resolution Computed Tomographic Acquisitions: Effects of Resolution and Noise. *Journal of Clinical Densitometry*, **16**, 287-296. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.05.001>
- [24] Silva, B.C., Leslie, W.D., Resch, H., *et al.* (2014) Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based upon the DXA Image. *Journal of Bone and Mineral Research*, **29**, 518-530. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2176>
- [25] Nassar, K., Paternotte, S., Kolta, S., *et al.* (2014) Added Value of Trabecular Bone Score over Bone Mineral Density for Identification of Vertebral Fractures in Patients with Areal Bone Mineral Density in the Non-Osteoporotic Range. *Osteoporosis International*, **25**, 243-249. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2502-7>
- [26] Farr, J.N., Drake, M.T., Amin, S., Melton 3rd, L.J., McCready, L.K. and Khosla, S. (2014) *In Vivo* Assessment of Bone Quality in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes. *Journal of Bone and Mineral Research*, **29**, 787-795. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2106>
- [27] Nilsson, A.G., Sundh, D., Johansson, L., Nilsson, M., Mellstrom, D., Rudang, R., Zoulakis, M., Wallander, M., Darelid, A. and Lorentzon, M. (2017) 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. *Journal of Bone*

- and Mineral Research*, **32**, 1062-1071. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3057>
- [28] Furst, J.R., Bandeira, L.C., Fan, W.W., Agarwal, S., Nishiyama, K.K., McMahon, D.J., Dworakowski, E., Jiang, H., Silverberg, S.J. and Rubin, M.R. (2016) Advanced Glycation Endproducts and Bone Material Strength in Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 2502-2510. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1437>
- [29] Armas, L.A., Akhter, M.P., Drincic, A. and Recker, R.R. (2012) Trabecularbone Histomorphometry in Humans with Type 1 Diabetes Mellitus. *Bone*, **50**, 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.09.055>
- [30] Hamann, C., Goettsch, C., Mettelsiefen, J., Henkenjohann, V., Rauner, M., Hempel, U., Bernhardt, R., Fratzl-Zelman, N., Roschger, P., Rammelt, S., Günther, K.P. and Hofbauer, L.C. (2011) Delayed Bone Regeneration and Low Bone Mass in a Rat Model of Insulin-Resistant Type 2 Diabetes Mellitus Is Due to Impaired Osteoblast Function. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **301**, E1220-E1228. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00378.2011>
- [31] Abbassy, M.A., Watari, I. and Soma, K. (2010) The Effect of Diabetes Mellitus on Rat Mandibular Bone Formation and Microarchitecture. *European Journal of Oral Sciences*, **118**, 364-369. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2010.00739.x>
- [32] Picke, A.K., Gordaliza Alaguero, I., Campbell, G.M., Gluer, C.C., Salbach-Hirsch, J., Rauner, M., Hofbauer, L.C., Hofbauer, C. (2016) Bone Defect Regeneration and Cortical Bone Parameters of Type 2 Diabetic Rats Are Improved by Insulin Therapy. *Bone*, **82**, 108-115. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.06.001>
- [33] Schwartz, A.V., Vittinghoff, E., Bauer, D.C., Hillier, T.A., Strotmeyer, E.S., Ensrud, K.E., Donaldson, M.G., Cauley, J.A., Harris, T.B., Koster, A., Womack, C.R., Palermo, L. and Black, D.M. (2011) Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group, Osteoporotic Fractures in Men(MrOS) Research Group, Health, Aging, and Body Composition(Health ABC) Research Group Association of BMD and FRAX Score with Risk of Fracture in Older Adults with Type 2 Diabetes. *JAMA*, **305**, 2184-2192. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.715>
- [34] 张娟, 魏伊函, 鹿艳军, 蒋升. FRAX 在新疆 2 型糖尿病患者群骨折风险预测中的适用性评价[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(1): 94-98.
- [35] Starup-Linde, J., Eriksen, S.A., Lykkeboe, S., Handberg, A. and Vestergaard, P. (2014) Biochemical Markers of Bone Turnover in Diabetes Patients—A Meta-Analysis, and a Methodological Study on the Effects of Glucose on Bone Markers. *Osteoporosis International* **25**, 1697-1708. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2676-7>
- [36] Pater, A., Sypniewska, G. and Pilecki, O. (2010) Biochemical Markers of Bone Cell Activity in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **23**, 81-86. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2010.23.1-2.81>
- [37] Kanazawa, I., Yamaguchi, T., Yamamoto, M. and Sugimoto, T. (2010) Relationship between Treatments with Insulin and Oral Hypoglycemic Agents versus the Presence of Vertebral Fractures in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **28**, 554-560. <https://doi.org/10.1007/s00774-010-0160-9>