

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.04.033

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190906.1459.002.html>(2019-09-09)

糖尿病患者骨质疏松评估、危险因素及相关机制的研究进展*

胡治勇, 崔 龙, 董晓颖, 王 慧, 郑黎黎, 廖 涌 综述, 尹经霞[△] 审校
(武警重庆总队医院内分泌科 400061)

[摘要] 随着人口老龄化, 糖尿病和骨质疏松症患病率越来越高, 它们经常合并发生, 导致跌倒、骨折等不良结局, 严重影响患者的生活质量和预期寿命。因此, 需要以最佳方式对糖尿病和骨质疏松症的患者进行有效诊治和管理。以往认为糖尿病和骨质疏松症是相互独立的两种疾病, 但最新的研究显示它们之间可能存在相互作用关系, 并且有着复杂的病理生理机制。了解两者之间的相互关系, 掌握有效的骨质疏松骨折风险评估方法, 对于更好的诊治这两种疾病至关重要。本文通过对国内外现有的关于糖尿病和骨质疏松症相互关系、病理生理机制及骨折风险评估等相关研究进行简要综述, 期望能够帮助临床更好地认识和诊治这两种疾病。

[关键词] 糖尿病; 骨质疏松; 危险性评估; 相关性; 预后

[中图分类号] R589.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)04-0660-05

Research progress on osteoporosis assessment, risk factors and related mechanisms in diabetic patients*

HU Zhiyong, CUI Long, DONG Xiaoying, WANG Hui, ZHENG Lili, LIAO Yong, YIN Jingxia[△]
(Department of Endocrinology, Chongqing Armed Corps Police Hospital, Chongqing 400061, China)

[Abstract] With the aging of population, diabetes and osteoporosis are on the rise, which are often coexist and affected by aging. Diabetes and osteoporosis may bring about adverse outcomes such as falls and fractures, which seriously affect the life quality and expectancy of patients. Patients with coexisting diabetes and osteoporosis should be managed in an optimal way. In the past, diabetes and osteoporosis were considered as separate diseases, but the latest research shows that there may be a complex pathophysiological interaction between them. It is important to understand the relationship between the two diseases and to master the effective method of osteoporosis fracture risk assessment. In this study, we systematically review the international and domestic research regarding interrelationships, pathophysiological mechanisms between diabetes and osteoporosis, and fracture risk assessment, to provide a better understanding and treatment of these two diseases.

[Key words] diabetes mellitus; osteoporosis; risk assessment; relationship; prognosis

骨质疏松症和糖尿病(diabetes mellitus, DM)都是发病率越来越高的慢性疾病。世界卫生组织报告显示, 糖尿病的负担正在逐年增加, 全球有 4.22 亿人受到影响^[1]。骨质疏松症是一种骨骼疾病, 是由于多种原因导致的骨密度和骨质量下降, 骨微结构破坏, 造成脆性增加, 从而容易发生骨折的全身性疾病, 其中脆性骨折或创伤骨折较为常见。全球近 1/2 的老年女性和 1/3 的老年男性存在骨质疏松症, 经济负担非常巨大, 在 2000 年, 全世界约有 900 万例新的骨质疏松性骨折。据估计, 超过 50 岁的人中有 1/3 的妇女和 1/5 的男子会发生骨质疏松性骨折, 而且骨质疏松症的发病率随着年龄的增长、预期寿命的增加会进一步增加。以往很多研究都表明, 糖尿病, 无论是 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)还是 2 型

糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM), 都会显著增加脊椎、髌部^[2]和所有非椎体骨折^[3]的风险。但研究显示, T1DM 患者骨密度(bone mineral density, BMD)低于正常对照组^[4], T2DM 组 BMD 高于正常对照组^[5]。这与以往的认识截然不同。可能是由于 T1DM 和 T2DM 的病因不同, 它们与骨之间有着独特的相互作用, 但最终都造成了骨质量的下降, 从而引起骨折的风险增加。虽然糖尿病和骨质疏松症是相互独立的疾病, 但它们之间存在着相互关系, 其病理生理机制目前还没有完全阐明。希望通过此文能帮助大家了解糖尿病患者引起骨质疏松风险因素, 并能对骨折风险进行有效的评估。

1 糖尿病患者骨质疏松评估方法

双能 X 线骨密度测定法(dual energy X-ray ab-

* 基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2018QNXM025)。
△ 通信作者, E-mail: yinjingxia01@sina.com。

作者简介: 胡治勇(1983—), 主治医师, 本科, 从事糖尿病及并发症, 骨质

sorptiometry, DXA)是目前诊断骨质疏松症的一种广泛应用的工具,也是预测一般人群骨折风险的一个重要因素,DXA 是通过测量骨的密度来对骨质疏松进行诊断,但骨质量的评估目前并没有用于骨质疏松的诊断。

通过文献复习发现,在对骨的质量影响中,T1DM 或 T2DM 病程的长短对骨质量有影响,而对 BMD 没有影响。研究还发现 T2DM 的糖化血红蛋白浓度(glycosylated hemoglobin, HbA1c)与骨密度没有确切的相关性^[6]。但是在 T1DM 中,很多研究认为低骨密度与血糖控制有关^[7]。

骨质量的改变似乎与糖尿病的病程和血糖控制不佳相关,这表明骨质疏松同样可能是糖尿病的并发症之一。通常骨质量的评估要通过微压痕试验及骨小梁评分,外周定量计算机断层扫描等方式评估。通过微压痕试验(BMS)评估显示,糖尿病患者其骨组织强度明显下降^[8]。BMS 值与病程、晚期糖基化终产物(AGE)的积累^[8]和疾病控制(既往 10 年的平均 HbA1c 浓度表示)呈负相关^[9]。导致微结构改变或减少的 BMS 的发病机制仍有待进一步探讨,以及这些异常与骨折增加之间的关系。目前骨小梁评分(trabecular bone score, TBS)越来越多的用于骨质量的评估,这是一种非侵入性间接评估骨显微结构的方法。较低的 TBS 值与小梁的数目和连接性降低有关,即骨显微结构受损,骨折风险较高^[10]。在 T1DM 中, TBS 值低于对照组,并与骨折独立相关^[11]。T2DM 患者的平均 TBS 也低于对照组,控制不良的患者 TBS 的下降最为明显^[12]。因此在糖尿病患者中, TBS 似乎比 BMD 更能预测骨折风险。定量计算机体层摄影(quantitative computed tomography, QCT)是对桡骨远端和胫骨骨构造的无创评估^[13],通过高分辨率外周定量计算机断层扫描(HRpQCT)产生的高分辨率三维骨图像测量 BMD 体积(VBMD)和其他参数。还可以使用微结构有限元分析(μ FEA)在 QCT 图像估计骨的机械特性。在 T1DM 组中外周定量计算机断层扫描(peripheral quantitative computed tomography, pQCT)测得的骨强度较低^[14]。pQCT 也用于评估 T2DM 患者的骨骼质量,但在不同的研究中结果不一致,可能是学科特征及研究设计等不同^[15-16]。因此,pQCT 参数能否完全预测 T2DM 患者的骨折风险也不太确定,故仍需要更多的研究来验证这些观测结果。

综上所述,BMD 测量并不是预测糖尿病骨折风险的最佳工具,因为还存在其他复杂的潜在机制,包括骨质量受损、骨形成减少或皮质骨质疏松症^[17]。特别是在 T2DM 研究中,BMD 测量可能严重低估骨折风险。

骨质疏松风险评估工具(the fracture risk assessment tool, FRAX)是一种广泛应用于计算 10 年骨折风险概率的在线工具,用于加强对治疗决定的指导作用。目前与 T1DM 形成对比,T2DM 并不包括在

FRAX 中,不被认为是骨质疏松的次要原因。因此,FRAX 低估了 T2DM 患者的骨折风险,特别是病程大于 10 年的患者^[18]。T2DM 在风险计算中目前是以类风湿关节炎一定程度上作为 T2DM 的替代^[19]。FRAX 算法的未来版本可能会考虑额外的危险因素,开发一种针对 T2DM 患者的特殊工具。另一种方法是建议将 BMD 向下调整 0.5 标准差,作为更准确地评估 T2DM 患者骨折风险的辅助手段^[20]。而 DeFRA 则是当地流行病学基础上,意大利骨质疏松症、矿物质代谢和骨病学会(SIOMMMS)在意大利开发的一种改良版的 FRAX,旨在更好地评估个体骨折风险。该软件目前正在进行前瞻性验证,在绝经后的 T2DM 患者中 DeFRA 较 FRAX 有更好的准确度^[21]。

2 糖尿病患者骨质疏松危险因素

糖尿病患者骨质疏松的危险因素非常多,通常包括:糖尿病的类型、病程、血糖控制情况、治疗药物、体质量、跌倒、性别、年龄等因素。

在一项大型对照研究中,两种类型的 DM 都会增加骨折的风险[T1DM(OR1.3),T2DM(OR1.2)]和髌部骨折[(T1DM(OR1.7),T2DM(OR1.4)]。T2DM 还与桡骨骨折风险增加有关(OR 1.2)^[22]。进一步的研究显示糖尿病引起骨折的整体风险明显较高,特别是 T1DM。认为 T1DM 患者髌部骨折风险增加(RR 6.94)和 T2DM(RR 1.38)与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)^[23]。最近的一项 Meta 分析显示,在绝经后妇女中,T2DM 与髌部骨折的风险较高,但与椎体骨折无关(OR 1.134)^[24]。椎体骨折风险的增加似乎仅限于 T1DM(OR 2.5)^[22]。T1DM 患者的无症状性椎体骨折(VF)也明显高于对照组,但椎体骨折的存在与腰椎的 BMD 无关^[25]。

不少研究还表明,T1DM 与 T2DM 存在显著的性别差异,T1DM 患者髌部骨折风险明显升高,尤其是男性(男性 17.8%,女性 8.9%),而 T2DM 则为女性患者风险更高^[26]。

T1DM 妇女髌部和全身骨密度(用 DXA 测量)明显低于对照组^[4]。高分辨率 CT(HR-pQCT)测量 T1DM 患者桡骨和胫骨的骨密度也显示骨密度减低,特别是那些有微血管并发症的患者^[27]。T1DM 患者骨密度降低可能与血糖控制不佳、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)水平降低、体力活动减少、BMI 降低有关^[7]。

T2DM 中,DXA 测量的骨密度高于无糖尿病的患者,但奇怪的是骨折的风险却更高。对文献的系统回顾中,也发现大多数研究表明 T2DM 患者的骨密度增加^[5-6]。T2DM 患者中,男性,年龄越小,BMI 越高的骨密度越高^[6]。

糖尿病持续时间长(病程超过 10 年)明显增加了所有骨折的风险。经过 10 年的病程后,髌部骨折的风险会显著增加。此外,与糖尿病病程无关的血糖控制不佳($HbA1c \geq 7.5\%$),同样引起骨折风险增加^[28]。

普遍认为糖尿病并发症对骨折风险有影响。虽

然在一些研究中,在糖尿病的慢性并发症的存在下,骨折的风险确实更高。但在超过 55 年的鹿特丹研究中,虽然 T2DM 组和糖耐量减低组的骨密度均高于对照组,但与 T2DM 患者相比,糖耐量减低者骨折的风险反而降低^[29]。

肥胖不论男性还是女性骨折的风险更高,因为很多 T2DM 患者都是肥胖的,这种关联可能会增加骨折的风险。而且在一项为期 4 年的研究中还发现,给予生活方式干预减重后,男性髋关节的骨量流失加重,但在女性并不显著^[30]。

胰岛素的使用(可能与低血糖、晚期疾病或并发症的风险增加有关)与糖尿病患者非脊椎骨折的风险增加有关(RR 2.46)。但结果还受到以下因素的影响:胰岛素剂量、糖尿病持续时间和控制良好时间等因素^[31]。

跌倒病史在糖尿病患者中尤为重要。伴有糖尿病周围神经病变、糖尿病眼病、骨折的 T2DM 患者跌倒次数明显增多。

维生素 D(vitamin D, VD)缺乏在糖尿病患者中也比对照组更为普遍。人们普遍认为,VD 缺乏的人骨折的风险增加,将血清 25 羟基化 VD 的水平补充到 75 nmol/L (30 ng/mL) 以上,可以降低骨折风险^[32]。

3 糖尿病患者骨质疏松的发病机制

在过去的十年里,已经积累了大量有力的证据证明糖尿病患者骨折的风险明显升高^[18]。

通常认为,骨质疏松的严重程度是预测骨折风险的重要因素。但 T2DM 患者无论骨密度正常或增高均有较高的骨折风险,其潜在机制仍不明确。而在 T1DM 中,尽管骨密度较低,骨折的风险却不成比例地增加,这表明除了 BMD 以外的其他因素也起着一定的作用。无论 T1DM 还是 T2DM 患者,骨周转率降低,骨骼物质特性和骨微观结构就会发生变化;后者,特别是当微血管并发症存在时,都会引起骨折的风险增加。但其背后的病理生理学机制非常复杂,包括高血糖,氧化应激和糖基化终产物的累积,胶原蛋白的破坏,内脏脂肪释放炎症因子,从而改变骨细胞的功能。其他因素还包括:治疗引起的低血糖,某些对骨骼和矿物质代谢有直接影响的抗糖尿病药物,以及跌倒倾向增加,还需要进一步的研究和探讨^[33]。

通常认为,糖尿病患者引起骨折的原因与跌倒概率增加有关。主要是虚弱导致的跌倒会增加骨折的风险,而 T2DM 患者较非糖尿病患者往往更为虚弱,因此,体弱者如果合并糖尿病其骨折风险明显增加^[34]。骨折也可能与低血糖的发生及并发症的影响有关,其中女性糖尿病患者、血糖控制不佳和有移动障碍的患者所面临的风险更高。糖尿病并发症(导致神经、视觉和认知功能障碍)也与跌倒的概率有关系。但这些因素可能只是引起骨折发生率增加的部分原因,更主要的原因可能是糖尿病患者“骨质量”的改变。“骨质量”直到最近才被认为是糖尿病并发症中

的一个“靶器官”。

而造成骨质疏松发病机制很可能是多因素的。胰岛素样生长因子系统的异常被认为起了一定作用。T1DM 是一种胰岛素缺乏的疾病,而胰岛素有合成骨的作用,IGF-1 在 T1DM 患者较低,导致骨量下降。T2DM 患者血清 IGF-1 水平则普遍高于对照组。其他常与糖尿病相关的代谢异常也可能起一定作用。尽管最初认为 BMI 的增加可能对骨质疏松有保护作用,但肥胖的绝经后妇女出现某些类型的脆性骨折(踝关节、上肢和手臂)的风险还是会增加^[35]。脂肪组织,特别是内脏组织(在 T2DM 患者中观察到),可能通过脂肪因子和炎症因子的分泌促进骨吸收增加,而对骨骼健康产生负面影响。糖尿病还与低级别的慢性炎症和抗成骨细胞或促吸收作用的促炎细胞因子水平增加有关^[36]。

慢性高血糖对骨质量的潜在不利影响是通过骨质量的改变与机体代谢内环境所决定的。在一项研究中,T1DM 血糖控制不良与临床骨折风险增加有关(OR 1.92),但其骨密度没有显著降低,提示慢性高血糖可能造成骨强度受损,但与 BMD 无关^[4]。此外,一些研究报道,T2DM 患者 HbA1c 与骨折风险呈线性关系,血糖控制会影响骨质量。造成这样的结果原因可能是高水平的晚期糖基化终产物,这些高稳定性的代谢产物,由多种蛋白质(特别是胶原蛋白)的非酶转化而成。在长病程的糖尿病患者中,随着年龄的增长,AGE 在有机骨基质中逐渐增加,从而改变了骨的生物力学性能,同时影响了胶原网络和骨细胞功能(抑制成骨细胞增殖和分化)。另外,严重的未控制的糖尿病(慢性高血糖)也会导致高钙尿症和甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)刺激。然而,T2DM 患者 PTH 水平普遍低于对照组^[37]。因此,血糖控制差的糖尿病患者,PTH 值通常也是中等水平,随着血糖控制水平的提高,PTH 值逐渐降低。骨微血管的损伤也可能有一定的作用。T1DM^[27]和 T2DM^[38]有微血管病变与无微血管病变的患者相比,显示有更明显的微结构损害。

T1DM 与 T2DM 都会引起骨转换的变化。T1DM 患者的成骨细胞形成受损,低水平的骨形成标记证实了这一点,比如骨钙素或碱性磷酸酶,特别是在控制不良的 T1DM 患者中出现了下降^[39]。T2DM 患者骨转换的生化指标明显低于对照组^[27]。血清骨吸收标志物(I 型胶原 c 端交联端肽和抗酒石酸酸性磷酸酶)、PTH 和骨形成标记物(前胶原 1 型氨基端前肽和骨钙素)^[40]在 T2DM 患者均呈下降趋势。T2DM 患者血清某些标记物(前胶原 1 型氨基端前肽、骨钙素和核因子 Kappa β 配体受体激活因子)水平低于 T1DM 患者。在 T1DM 和 T2DM 中,c-末端交联的 I 型胶原末端肽,溴化生长因子-23 和硬化蛋白水平是相似的。硬骨素是由骨细胞合成的一种抑制成骨细胞活性的蛋白。T2DM 患者血清硬化剂浓度高于对照组,与高分辨 CT 扫描所得骨皮质体积呈负

相关^[41],与椎骨骨折呈正相关^[42]。

总之,糖尿病患者骨折的风险高于对照组。在了解其发病机制的同时,应继续寻找更好的方法来估计骨折风险。目前普遍使用的 DXA T 值评分来评估及诊断骨质疏松,并使用 FRAX 预测骨折风险,但这些方法可能严重低估了糖尿病的骨折风险,还需努力开发更多的评估方法来辅助临床的诊治。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global Report on Diabetes [M]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2016.
- [2] SHAH V N, SHAH C S, SNELL-BERGEON J K. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature[J]. *Diabetic Medicine*, 2015, 32(9): 1134-1142.
- [3] RATHMANN W, KOSTEV K. Fracture risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective database analysis in primary care[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(6): 766-770.
- [4] NEUMANN T, SÄMANN A, LODES S, et al. Glycaemic control is positively associated with prevalent fractures but not with bone mineral density in patients with Type 1 diabetes[J]. *Diabetic Medicine*, 2011, 28(7): 872-875.
- [5] ABDULAMEER S A, SULAIMAN S A, SUBRAMANIAM K, et al. Osteoporosis and type 2 diabetes mellitus: what do we know, and what we can do? [J]. *Patient Prefer Adherence*, 2012, 6: 435-448.
- [6] MA L L, OEI L, JIANG L D, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies[J]. *Eur J Epidemiol*, 2012, 27(5): 319-332.
- [7] JOSHI A, VARTHAKAVI P, CHADHA M, et al. A study of bone mineral density and its determinants in type 1 diabetes mellitus[J]. *J Osteoporos*, 2013: 397814.
- [8] FARR J N, DRAKE M T, AMIN S, et al. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes[J]. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(4): 787-795.
- [9] FURST J R, BANDEIRA L C, FAN W W, et al. Advanced glycation end products and bone material strength in type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(6): 2502-2510.
- [10] SILVA B C, BILEZIKIAN J P. Trabecular bone score: perspectives of an imaging technology coming of age [J]. *Arq Bras Endocrinol-Metabol*, 2014, 58(5): 493-503.
- [11] NEUMANN T, LODES S, KAESTNER B, et al. Trabecular bone score in type 1 diabetes—a cross-sectional study[J]. *Osteoporosis International*, 2016, 27(1): 127-133.
- [12] DHALIWAL R, CIBULA D, GHOSH C, et al. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus [J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(7): 1969-1973.
- [13] PAWLOWSKA M, BILEZIKIAN J P. Beyond dxa: advances in clinical applications of new bone imaging technology [J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(8): 990-998.
- [14] ISHIKAWA K, FUKUI T, NAGAI T, et al. Type 1 diabetes patients have lower strength in femoral bone determined by quantitative computed tomography: A cross-sectional study[J]. *J Diabetes Investig*, 2015, 6(6): 726-733.
- [15] SAMELSON E J, DEMISSIE S, CUPPLES L A, et al. Diabetes and deficits in cortical bone density, microarchitecture, and bone size: framingham HR-pQCT study [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(1): 54-62.
- [16] NILSSON A G, SUNDH D, JOHANSSON L, 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]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(5): 1062-1071.
- [17] KANAZAWA I. Diabetes-related osteoporosis [J]. *Nihon Rinsho*, 2015, 73(10): 1718-1722.
- [18] MAJUMDAR S R, LESLIE W D, LIX L M, et al. Longer duration of diabetes strongly impacts fracture risk assessment: the Manitoba BMD cohort [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4489-4496.
- [19] MCCLOSKEY E V, ODEN A, HARVEY N C, et al. A Meta-Analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX [J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(5): 940-948.
- [20] SCHACTER G I, LESLIE W D. DXA-Based measurements in diabetes: can they predict fracture risk? [J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(2): 150-164.
- [21] BONACCORSI G, MESSINA C, CERVELLATI C A, et al. Fracture risk assessment in postmenopausal women with diabetes: comparison between DeFRA and FRAX tools [J]. *Gyne-*

- cologEndocrinol,2018,34(5):404-408.
- [22] VESTERGAARD P, REJNMARK L, MOSEK ILDE L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(7):1292-1299.
- [23] VESTERGAARD P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis[J]. *OsteoporosInt*, 2007, 18(4):427-444.
- [24] DYTFFELD J, MICHALAK M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women; meta-analysis of observational studies[J]. *Aging ClinExp Res*, 2017, 29(2):301-309.
- [25] ZHIJKOUSKAYA V V, ELLER-VAINICHER C, VADZIANAVA V V, et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(6):1635-1640.
- [26] AHMED L A, JOAKIMSEN R M, BERNTSEN G K, et al. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures; the Tromsø study[J]. *Osteoporosis International*, 2006, 17(4):495-500.
- [27] SHANBHOGUE V V, HANSEN S, FROST M A, et al. Bone geometry, volumetric density, microarchitecture, and estimated bone strength assessed by HR-pQCT in adult patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *JBone MineRes*, 2015, 30(12):2188-2199.
- [28] OEI L, ZILLIKENS M C, DEHGHAAN A, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control the Rotterdam study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(6):1619-1628.
- [29] DE LIEFDE I I, VAN DER KLIFT M, DE LAET C E, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus; the Rotterdam Study[J]. *OsteoporosInt*, 2005, 16(12):1713-1720.
- [30] LIPKIN E W, SCHWARTZ A V, ANDERSON A M, et al. The look AHEAD trial; bone loss at 4-Year follow-up in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10):2822-2829.
- [31] NAPOLI N, STROTMEYER E S, ENSRUD K E, et al. Fracture risk in diabetic elderly men; the MrOSstudy[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(10):2057-2065.
- [32] BISCHOFF-FERRARI H A, WILLETT W C, ORAV E J, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(1):40-49.
- [33] NAPOLI N, CHANDRAN M, PIERROZ D D, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4):208-219.
- [34] LI G W, PRIOR J C, LESLIE W D, et al. Frailty and risk of fractures in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(4):507-513.
- [35] PRIETO-ALHAMBRA D, PREMAOR M O, FINA AVILES F, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: A population-based study in postmenopausal women[J]. *JBone MineRes*, 2012, 27(2):294-300.
- [36] LI C I, LIU C S, LIN W Y, et al. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older People with type 2 diabetes; a competing risk analysis of Taiwan diabetes cohort study[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2015, 30(7):1338-1346.
- [37] REYES-GARCÍA R, ROZAS-MORENO P, LÓPEZ-GALLARDO G, et al. Serum levels of bone resorption markers are decreased in patients with type 2 diabetes[J]. *ActaDiabetol*, 2013, 50(1):47-52.
- [38] SHANBHOGUE V V, HANSEN S, FROST M, et al. Compromised cortical bone compartment in type 2 diabetes mellitus patients with microvascular disease[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(2):115-124.
- [39] MADDALONI E, D'ONOFRIO L, LAURIA A, et al. Osteocalcin levels are inversely associated with HbA1c and BMI in adult subjects with long-standing type 1 diabetes[J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(7):661-666.
- [40] SHU A, YIN M T, STEIN E, et al. Bone structure and turnover in type 2 diabetes mellitus[J]. *Osteopor Intern*, 2012, 23(2):635-641.
- [41] STARUP-LINDE J, LYKKEBOE S, GREGersen S, et al. Differences in biochemical bone markers by diabetes type and the impact of glucose[J]. *Bone*, 2016, 83:149-155.
- [42] AKTURK M, ARSLAN M, ALTINOVA A, et al. Association of serum levels of IGF-I and IGFBP-1 with renal function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Grow Horm IGF Res*, 2007, 17(3):186-193.