

## Comparison of FRAX and FRAX-TBS in predicting osteoporotic fracture risk in postmenopausal women

Roxana Peysepar<sup>1</sup>, Laleh Ghanei<sup>2</sup>, Sahar Ghareh<sup>3</sup>, Shahla Abolghasemi<sup>4</sup>, Alipasha Meysamie<sup>5</sup>, Parima Hoseini<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Internal Medicine Specialist, Department of Internal medicine, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Endocrinologist, Department of Internal medicine, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Endocrinologist, Department of Internal medicine, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>4</sup> Rheumatologist, Department of Internal medicine, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>5</sup> Department of Community Medicine, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>6</sup> Department of Radiation Application, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

### Abstract

**Background:** Trabecular Bone Score (TBS) is an index of bone microarchitecture that provides additional skeletal information to areal Bone Mineral Density (aBMD). Recently TBS data has been used to optimize the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) predictive value. Aim of this study was to evaluate the clinical value of TBS on FRAX algorithm.

**Materials and methods:** 545 postmenopausal women (mean age  $61.64 \pm 7.94$  years) indicated for bone densitometry were tested for aBMD and TBS. 96 women was diagnosed as osteoporotic and 140 osteopenic women were identified. FRAX and TBS adjusted FRAX (FRAX-TBS) were calculated and compared.

**Results:** Mean score of TBS was  $1.29 \pm 0.09$ . A strong positive correlation was observed between FRAX and FRAX-TBS in predicting the risk of major osteoporotic fracture ( $r=0.836$ ,  $p<0.0001$ ), and hip fracture ( $r=0.922$ ,  $p<0.0001$ ). aBMD adjusted FRAX and FRAX-TBS was assessed in all sample and the osteopenic group. There was significant difference in number of cases need to treatment based on FRAX and FRAX-TBS.

**Conclusion:** This study showed significant clinical benefit for TBS and adding TBS data to FRAX for decision making in the treatment.

**Keywords:** Osteoporosis, TBS, aBMD, FRAX.

**Cited as:** Peysepar R, Ghanei L, Ghareh S, Abolghasemi SH, Meysamie A, Hoseini P. Comparison of FRAX and FRAX-TBS in predicting osteoporotic fracture risk in postmenopausal women. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2022; 32(4): 409-418.

**Correspondence to:** Laleh Ghanei

**Tel:** +98 9123353239

**E-mail:** lghanei@iautmu.ac.ir

**ORCID ID:** 0000-0001-5187-4849

**Received:** 3 Jan 2022; **Accepted:** 27 Feb 2022

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی

دوره ۳۲، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۱، صفحات ۴۰۹ تا ۴۱۸

## مقایسه میزان انطباق FRAX و FRAX بر اساس TBS در پیش بینی ریسک شکستگی استئوپروتیک در زنان یائسه

رکسانا پی سپار<sup>۱</sup>، لاله قانعی<sup>۲</sup>، سحر قره<sup>۳</sup>، شهلا ابوالقاسمی<sup>۴</sup>، علی پاشا میثمی<sup>۵</sup>، پریماس حسینی<sup>۶</sup>

<sup>۱</sup>متخصص بیماری‌های داخلی، بخش بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۲</sup>فوق تخصص غدد، بخش بیماری‌های داخلی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۳</sup>فوق تخصص غدد، بخش بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۴</sup>فوق تخصص روماتولوژی، بخش بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۵</sup>، دپارتمان پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۶</sup>لیسانس فیزیک هسته‌ای، دانشجوی فوق لیسانس مهندسی کاربرد پرتو دانشگاه شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** TBS اندکسی است که اطلاعات بیشتری از ریز ساختار استخوانی را به *aBMD* می‌افزاید. اخیراً امکان محاسبه *FRAX* بر اساس *TBS* فراهم شده است. هدف این مطالعه ارزیابی ارزش بالینی محاسبه *FRAX* بر اساس *TBS* بود.

**روش بررسی:** ۵۴۵ خانم یائسه (با میانگین سنی  $61/64 \pm 7/94$  سال) که دانسیتومتری استخوان برایشان درخواست شده بود، مورد بررسی قرار گرفتند و داده‌های *TBS* و *aBMD* آنها جمع آوری شد. ۹۶ مورد استئوپروتیک و ۱۴۰ نفر استئوپنیک تشخیص داده شدند. *FRAX* و *FRAX-TBS* برایشان محاسبه و مقایسه شد.

**یافته‌ها:** متوسط میزان *TBS*،  $1/29 \pm 0/09$  به دست آمد. بیشترین همبستگی مثبت بین *FRAX-TBS* و *FRAX* در تخمین ریسک شکستگی مازور ( $r=0/836$ ،  $p<0/0001$ ) و ریسک شکستگی فمور ( $r=0/922$ ،  $p<0/0001$ ) مشاهده شد. نسبت افراد نیازمند درمان بر اساس *FRAX* و *FRAX-TBS* تغییر معنی‌داری داشت.

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه، تفاوت معنی‌داری در مقایسه *FRAX-TBS* و *FRAX* در تعیین نیاز به درمان استئوپروز مشاهده شد.

**واژگان کلیدی:** استئوپروز، دانسیتومتری استخوان (*aBMD*)، درجه‌ی تراکولار استخوانی (*TBS*)، شکستگی ناشی از استئوپروز.

### مقدمه

مورتالیتی و موربیدیتی متعدد می‌شود و به طور کلی بار زیاد اکتصادی را تحمیل می‌کند (۴). استئوپروز در جمعیت ایرانی نیز یک مشکل جدی سلامتی است (۵). استئوپروز به عنوان یک مشکل سیستم اسکلتی، هم با دانسیته استخوانی و هم با کاهش ریزساختار استخوانی در ارتباط است. منطقی به نظر می‌رسد که برای جلوگیری از شکستگی ناشی از استئوپروز، به هر دو جنبه به عنوان فاکتورهایی از استقامت استخوان توجه

استئوپروز به سبب شکستگی‌های استخوانی یکی از بزرگ‌ترین معضلات سلامتی است که خانم‌های یائسه و افراد با سن بالا را متاثر می‌کند (۱، ۲). در سال ۱۹۹۰ میزان شکستگی ناشی از استئوپروز حدود یک و نیم میلیون در سطح جهان بود که در سال ۲۰۲۵ به سه میلیون در جهان خواهد رسید (۳). شکستگی ناشی از استئوپروز سبب

شود (۶). تاکنون دانسیته استخوانی [areal bone mineral density (aBMD)] تنها روش مورد استفاده در تخمین استئوپروز و ریسک شکستگی بوده است. اندازه گیری دانسیته استخوانی پایین مهم‌ترین فاکتور تخمین شکستگی ناشی از استئوپروز است، ولی حجم و کیفیت و ریزساختار استخوانی را نمی‌تواند نشان دهد. استئوپروز بر اساس دانسیته استخوانی کمتر یا مساوی  $-2/5$  - انحراف معیار ( $T\text{-score} \leq -2/5$ ) تعریف می‌شود (۷، ۸). در بالین، T-score از قسمت‌های مختلف (مهره‌های کمری، فمور، دیستال رادیوس) گرفته می‌شود. در عمل، تعداد افرادی که بر اساس این تعریف استئوپروز برایشان تشخیص داده می‌شود کم هستند و تعداد قابل توجهی از شکستگی‌های ناشی از استئوپروز در افرادی رخ می‌دهد که ریسک شکستگی در آنها کمتر تخمین زده شده است و  $T\text{-score} > -2/5$  دارند. صرف اکتفا به این روش سبب مشکلات بالینی مهمی می‌شود و بیش از نصف شکستگی‌های ناشی از استئوپروز در بیماران با دانسیته استخوانی بیشتر از آستانه تشخیص استئوپروز دیده می‌شوند (۹). از سمت دیگر درمان تمام بیماران با T-score بین  $-1$  تا  $-0/5$  نه توجیه پزشکی و نه توجیه اقتصادی دارد. سایر مواردی که روی استقامت استخوانی موثر است، مثل ریزساختار استخوانی و فاکتورهای فراتر از ساختار استخوانی مثل آسیب‌های میکرو، معدنی شدن و تخریب و بازسازی مجدد استخوانی، سن و تعدادی از ریسک فاکتورها مثل سابقه فامیلی، سابقه قبلی شکستگی یا ریسک افتادن نیز باید در تخمین احتمال شکستگی در نظر گرفته شوند (۱۰، ۱۱-۱۳). تعدادی از این فاکتورها در محاسبه FRAX نظر گرفته می‌شوند. نرم افزار Fracture risk assessment tool (FRAX) برای کمک به درمان استئوپروز در افرادی که درمان نگرفته‌اند و دانسیته استخوانی در بازه طبیعی یا استئوپنیک ولی احتمال شکستگی بالایی دارد، طراحی شده است. در واقع تخمین کمی احتمال شکستگی در بیماران استئوپنیک که ممکن است از درمان سود ببرند را فراهم می‌کند (۱۴). گرچه T-score و FRAX ابزارهای کاربردی و مفید برای تخمین ریسک شکستگی هستند، ریسک فاکتورهای احتمالی مثل هایپر تیروئیدیسم و دیابت تیپ دو که در بروز شکستگی موثر هستند در نظر گرفته نشده است. مطالعات اخیر پیشنهاد می‌دهند که TBS (trabecular bone score) میتواند ابزار حساس‌تری برای پیش بینی شکستگی در بیماران مبتلا به دیابت تیپ دو یا استئوپروز ثانویه با T-score نرمال باشند (۱۵). TBS نشانگری از ریزساختار سه بعدی استخوان است که توسط روش Dual-energy X-ray

absorptiometry (DEXA) اندازه گیری می‌شود و غیروابسته به دانسیته استخوانی است (۱۶-۱۸). به علت اهمیت ریزساختار استخوانی در تخمین شکستگی ناشی از استئوپروز، TBS نیز به FRAX اضافه شده است تا در کنار دانسیته استخوانی و سایر ریسک فاکتورها، احتمال شکستگی را تخمین بزند. FRAX بر اساس TBS احتمال شکستگی ده ساله گردن فمور FRAX-TBS-HF و احتمال شکستگی FRAX-TBS-MOF را تخمین می‌زند (۱۹). در این مطالعه، ریزساختار استخوانی زنان یائسه را اندازه گرفتیم و FRAX بر اساس TBS را با FRAX بر اساس aBMD را کل و در دو زیرگروه افراد مبتلا به دیابت و غیر مبتلا به دیابت مقایسه کردیم تا به این سوال پاسخ دهیم که آیا اضافه کردن TBS می‌تواند در تخمین احتمال شکستگی تغییری ایجاد کند.

## مواد و روشها

در این مطالعه مقطعی تعداد ۵۴۵ خانم یائسه را که اندیکا سیون غربالگری برای استئوپروز داشتند و به مرکز دانسیتومتری بوعلی بین سالهای ۹۶ تا ۹۸ مراجعه کرده بودند به روش نمونه گیری در دسترس انتخاب شده و تحت دانسیتومتری استخوان قرار گرفته و داده‌های aBMD و TBS از ایشان جمع آوری شد. بررسی دانسیتومتری مهره‌های L1-L4 TBS و دانسیتومتری گردن فمور با دستگاه هالوزیک اندازه گیری شد. دانسیتومتری بر حسب  $mg/cm^2$  و T-score بیان شد که به ترتیب T-score بیشتر از  $-1$  نرمال، T-score بین  $-1$  تا  $-2/5$  - استئوپنیک، و کمتر یا مساوی  $-2/5$  - استئوپروز در نظر گرفته شد. TBS در کنار aBMD اندازه گیری شد. TBS از پردازش مقادیر aBMD (اندازه گیری شده قدیمی خلفی مهره‌ها) توسط نرم افزار iNsign (version 2.2; Medimaps, Geneva Switzerland) به دست آمد. میانگین مقادیر اندازه گیری شده برای هر فرد برای مهره‌های L1-L4 نشان دهنده TBS مهره‌های کمری است (که واحد ندارد). مقادیر کمتر از  $1/2$  کم و مقادیر بین  $1/2$  تا  $1/35$  تقریباً کم و مقادیر بالای  $1/35$  نرمال در نظر گرفته شد (۲۰). ریسک شکستگی استئوپروتیک ماژور (MOF) و ریسک شکستگی هیپ (HF) از طریق نرم افزار آنلاین FRAX تطبیق داده شده برای ایرانیان ([www.shefac.uk/FRAX](http://www.shefac.uk/FRAX)) اندازه گیری شد. ریسک فاکتورهای بالینی شامل جنس، سن، وزن، سابقه شکستگی قبلی، سابقه شکستگی فمور در والدین، سیگار، مصرف گلوکوکورتیکوئید، مصرف الکل، سابقه روماتوئید آرتریت و استئوپروز ثانویه برای محاسبه FRAX جمع آوری و لحاظ شد. مقادیر ۲۰٪ را برای

**روش آماری**

تست ANOVA برای بررسی میانگین بین دو گروه، رگرسیون خطی برای آنالیز ارتباط بین FRAX و TBS، توافق بر حسب درصد با دامنه اطمینان ۹۵٪ بررسی شد و توافق غیر شانس بر اساس آماره ی k محاسبه شده و از روش one sample با اعداد ثابت بحرانی مقایسه شد. ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط بین متغیرهای اسمی استفاده شد و برای بررسی تفاوت میانین ها از T-test استفاده شد.

**یافته‌ها**

۵۴۵ خانم منوپوز با میانگین سنی  $61/64 \pm 7/94$  سال با حداقل سن ۵۰ و حداکثر سن ۸۷ سال بررسی شدند. میانگین سن یائسگی  $47/77 \pm 5/09$  بود. میانگین قد، وزن و BMI به ترتیب  $159/21 \pm 5/86$  سانتی‌متر،  $71/30 \pm 10/8$  کیلوگرم و  $29/1 \pm 4/7$  کیلوگرم بر متر مربع به دست آمد. میانگین BMD مهره‌های کمری و گردن فمور به ترتیب  $0/124 \pm 0/905$  و  $0/723 \pm 0/115$  بود. میانگین TBS  $1/29 \pm 0/09$  با کمترین میزان  $0/89$  و بیشترین میزان  $1/63$  بود. میانگین T-score مهره‌های کمری  $-1/26 \pm 1/28$

ریسک Major osteoporotic fracture (MOF) و ۳٪ را برای ریسک Hip fracture (HF) به عنوان cutoff برای تخمین ریسک شکستگی ده ساله تعیین شد (۲۱).

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بزرگتر از ۵۰ سال و یائسگی (آمنوره بیشتر از یکسال)، توانایی ایستادن و حرکت بدون کمک بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل دیابت تیپ ۱، عدم مشاهده یک یا دو مهره در DXA، اسکولیوز مهره‌های کمری، کراتینین سرم  $< 2$  mg/dl یا GFR کمتر از  $30$  ml/min، سابقه مصرف کورتون برای بیش از سه ماه، مصرف داروی بیس فسفاتات یا درمان دیگر استئوپروز در طی دو سال اخیر، سابقه سندروم کوشینگ، سابقه سوجذب، سابقه نارسایی کبدی، BMI کمتر ۱۵ و بیش از ۳۷ کیلوگرم بر مترمربع، سابقه بیماری روماتیسمی و مصرف کورتیکواستروئید بود (۲۲).

**رعایت اصول اخلاقی**

تمام اطلاعات و داده های بیماران محفوظ است و هنگام مراجعه بیمار از ایشان برای انجام سنجش استخوان و استفاده از داده‌های سنجش استخوانشان با شرط الزام به حفظ تمام اطلاعات پزشکی رضایت گرفته شد. جهت کسب اجازه استفاده از داده‌های افراد شرکت کننده در مطالعه رضایت نامه شفاهی و کتبی گرفته شد. طرح با کد اخلاق IR.IAU.TMU.REC.1399.457 تصویب شد.

**جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک و دانسیتومتریک بیماران**

متغیر	میانگین در گروه مبتلا به دیابت	میانگین در گروه غیر دیابتی	میانگین در کل
سن (سال)	$62/98 \pm 7/08$	$61/34 \pm 7/61$	$61/64 \pm 7/94$
سن یائسگی (سال)	$47/88 \pm 4/9$	$47/75 \pm 4/59$	$47/77 \pm 5/09$
قد (سانتیمتر)	$158/77 \pm 6/67$	$159/31 \pm 4/76$	$159/21 \pm 5/86$
وزن (کیلوگرم)	$72/87 \pm 11/88$	$70/94 \pm 8/8$	$71/30 \pm 10/8$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$28/5 \pm 4/3$	$28/9 \pm 5/2$	$29/1 \pm 4/7$
L1-L4 T-score	$1 \pm 1/44$	$-1/32 \pm 1/18$	$-1/26 \pm 1/28$
Femoral neck T-score	$1/04 \pm 1/24$	$-1/18 \pm 1/03$	$-1/16 \pm 1/05$
L1-L4 TBS	$1/28 \pm 0/98$	$1/29 \pm 0/07$	$1/29 \pm 0/09$
FRAX-BMI, MOF	$4/3 \pm 2/2$	$4/8 \pm 2/3$	$4/3 \pm 2/2$
FRAX-BMI, HF	$0/8 \pm 0/99$	$0/9 \pm 0/94$	$0/7 \pm 0/96$
FRAX-TBS, MOF	$4/5 \pm 2/4$	$4/7 \pm 2/1$	$4/3 \pm 2/2$
FRAX-TBS, HF	$0/9 \pm 0/96$	$0/8 \pm 0/95$	$0/8 \pm 0/89$

**جدول ۲. توزیع وضعیت TBS بر اساس T-score**

TBS	T-score			
	کاهش یافته	استئوپروز	استئوپنی	نرمال
کاهش یافته	$53(31/7\%)$	$85(50/9\%)$	$29(17/4\%)$	$167(100\%)$
نسبتاً کاهش یافته	$38(15/3\%)$	$120(48/8\%)$	$90(36/3\%)$	$248(100\%)$
نرمال	$5(3/8\%)$	$44(33/8\%)$	$81(62/3\%)$	$130(100\%)$
مجموع	$96(100\%)$	$249(100\%)$	$200(100\%)$	$545(100\%)$

با بیشترین مقدار و کمترین مقدار به ترتیب  $-۰/۹$  و  $-۳/۵$ ، و میانگین T-score گردن فمور  $۱/۰۵ \pm ۱/۱۶$  با بیشترین مقدار و کمترین مقدار به ترتیب  $-۱/۱۸$  و  $-۲/۹$  بود (جدول ۱).

بر اساس T-score، تعداد ۹۶ نفر ( $۱۷/۶\%$ ) استئوپروتیک، ۱۴۰ نفر ( $۲۵/۶\%$ ) استئوپنیک و ۳۰۹ نفر ( $۵۶/۶\%$ ) نرمال تشخیص داده شدند. بر اساس مقادیر TBS ریز ساختار استخوانی در ۱۶۷ نفر ( $۳۰/۶\%$ ) کاهش یافته، در ۲۴۸ نفر ( $۴۵/۵\%$ ) نسبتاً کاهش یافته و ۱۳۰ مورد ( $۹/۲۳\%$ ) نرمال بود. میانگین T-score در مهره‌های کمری  $۱/۲۸ \pm ۱/۲۶$  و در گردن فمور  $۱/۰۵ \pm ۱/۱۶$  بود. تعداد ۱۰۰ نفر از شرکت کنندگان به دیابت نوع دو مبتلا بودند. از نظر اطلاعات دموگرافیک تفاوت معنی‌داری با گروه غیردیابتی مشاهده نشد.

۲۹۸ مورد در زیرگروه بالای ۶۰ سال قرار گرفتند (شامل ۷۳ بیمار دیابتی و ۲۲۵ مورد غیر دیابتی) که میانگین سن  $۶۲/۹۸ \pm ۷/۵$  سال، میانگین وزن  $۷۲/۸۷ \pm ۱۰/۱$  کیلوگرم و میانگین قد  $۱۵۸/۷۷ \pm ۶/۹$  سانتی‌متر بود. میانگین TBS  $۱/۲۷ \pm ۰/۱۱$ ، میانگین T-score فمور  $۱/۳۳ \pm ۰/۹۸$  و میانگین T-score مهره‌های کمری  $۱/۱۷ \pm ۱/۲۱$  بود.

از بین ۲۰۰ مورد با T-score نرمال، به ترتیب ۲۹ مورد ( $۱۷/۴\%$ ) TBS کاهش یافته، ۹۰ مورد ( $۳۶/۳\%$ )، نسبتاً کاهش یافته و ۸۱ نفر ( $۶۲/۳\%$ ) نرمال داشتند. در گروه استئوپنیک، ۸۵ مورد ( $۵۰/۹\%$ )، ۱۲۰ مورد ( $۴۸/۴\%$ ) و ۴۴ مورد ( $۳۳/۸\%$ ) به ترتیب TBS کاهش یافته، نسبتاً کاهش یافته و نرمال داشتند. از ۹۶ مورد خانم با استئوپروز، ۵۳ نفر ( $۳۱/۷\%$ ) TBS کاهش یافته، ۳۸ نفر ( $۱۵/۳\%$ ) TBS نسبتاً کاهش یافته و ۵ مورد ( $۳/۸\%$ ) نرمال داشتند. ارتباط مثبت معنی‌داری بین TBS و T-score مهره‌های کمری و گردن فمور برقرار بود ( $P < ۰/۰۰۰۰۱$ ).

از ۱۰۰ فرد مبتلا به دیابت بر اساس T-score، ۱۹ مورد ( $۱۹\%$ ) استئوپروتیک، ۳۲ مورد ( $۳۲\%$ ) استئوپنیک، ۴۹ مورد ( $۴۹\%$ ) نرمال ارزیابی شدند. ۳۶٪ افراد این گروه TBS کاهش یافته، ۳۸٪ TBS نسبتاً کاهش یافته و ۲۶٪ TBS نرمال داشتند. ارتباط بین T-score فمور با TBS در این زیرگروه معنی‌دار نبود ( $P < ۰/۳۳$ )، در حالی که ارتباط بین T-score مهره‌های کمری و TBS در این زیرگروه معنی‌دار بود ( $P < ۰/۰۱۲۳$ ).

در گروه غیر دیابتی ارزیابی T-score، ۷۲ مورد ( $۱۷/۳\%$ ) را استئوپروتیک، ۲۱۷ مورد ( $۴۸/۸\%$ ) را استئوپنیک و ۱۵۱ نفر

( $۳۳/۹\%$ ) را نرمال تشخیص داد.  $۲۹/۴\%$  افراد این گروه TBS کاهش یافته،  $۴۷/۲\%$  TBS نسبتاً کاهش یافته و  $۲۳/۴\%$  TBS نرمال داشتند. ارتباط بین T-score فمور و T-score مهره‌ها با TBS در این زیرگروه معنی‌دار بود ( $P < ۰/۰۰۰۱$ ). در زیرگروه سنی بالای ۶۰ سال ارتباط بین T-score فمور و T-score لومبار با TBS معنی‌دار بود ( $P < ۰/۰۰۰۱$ ) و این ارتباط به تفکیک در زیرگروه‌های دیابتی و غیر دیابتی بالای ۶۰ سال هم رویت شد.

در کل نمونه ۴ مورد ( $۰/۷\%$ ) بر طبق FRAX و ۵ مورد ( $۰/۹\%$ ) بر طبق FRAX-TBS، ریسک شکستگی ماژور ده ساله بالا داشتند. در حالی که طبق هر دو الگوریتم FRAX و FRAX-TBS حدود ۱۰٪ موارد در خطر بالای شکستگی فمور بودند.

در مقایسه خانم‌های مبتلا به دیابت و غیردیابتی تفاوت معنی‌داری در تعداد و درصد افراد با ریسک بالای شکستگی ماژور ده ساله چه بر اساس FRAX یا FRAX-TBS مشاهده نشد. در حالی که طبق هر دو الگوریتم FRAX و FRAX-TBS افراد با ریسک بالای شکستگی فمور در گروه دیابتی حدود دو برابر بیشتر از افراد غیر دیابتی بود. FRAX-TBS در هر دو گروه مبتلا به دیابت و غیردیابتی مختصراً تعداد بیشتری را نسبت به FRAX در خطر بالای شکستگی فمور تخمین می‌زند.

در خانم‌های مسن‌تر از ۶۰ سال، بر طبق FRAX و FRAX-TBS، به ترتیب  $۱\%$  و  $۱۷\%$  ریسک شکستگی ماژور ده ساله بالا داشتند. در مقایسه دو زیرگروه جوان‌تر از ۶۰ سال و مسن‌تر از ۶۰ سال تفاوت FRAX-TBS و FRAX در تخمین ریسک بالای شکستگی ماژور و فمور معنی‌دار بود (به ترتیب  $P < ۰/۰۰۰۰۱$  و  $P < ۰/۰۰۰۰۱$ ).

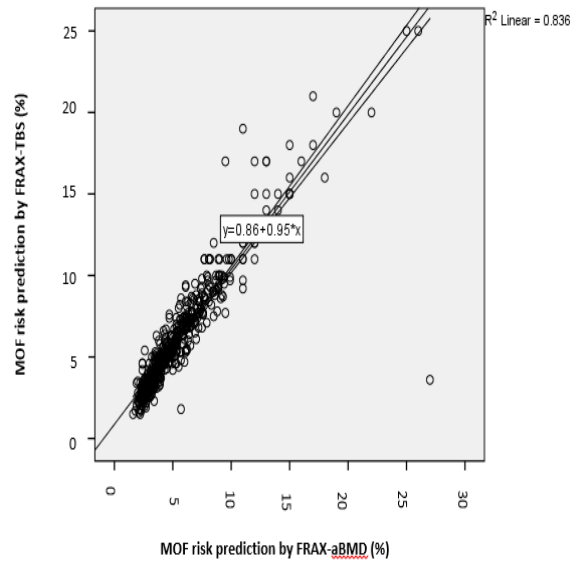
از ۱۴۰ خانمی که استئوپنیک تشخیص داده شدند، هیچ یک FRAX-TBS یا FRAX با ریسک بالا برای شکستگی ماژور نداشتند. در حالی که بر اساس FRAX،  $۵/۷\%$  ( $۹۵$ ) درصد فاصله اطمینان:  $۹/۶\%$  -  $۱/۹\%$  و بر اساس FRAX-TBS،  $۷/۱\%$  ( $۹۵$ ) درصد فاصله اطمینان:  $۱۱/۴\%$  -  $۲/۹\%$  موارد با ریسک بالای شکستگی فمور طبقه بندی شدند.

در هیچ یک از خانم‌های استئوپنیک مبتلا به دیابت و غیردیابتی ریسک بالای شکستگی ماژور ده ساله طبق FRAX یا FRAX-TBS مشاهده نشد. در حالی که طبق هر دو الگوریتم FRAX-TBS و FRAX افراد با ریسک بالای شکستگی فمور در گروه دیابتی حدود دو برابر بیشتر از افراد غیر دیابتی بود. FRAX-TBS در هر دو گروه غیردیابتی

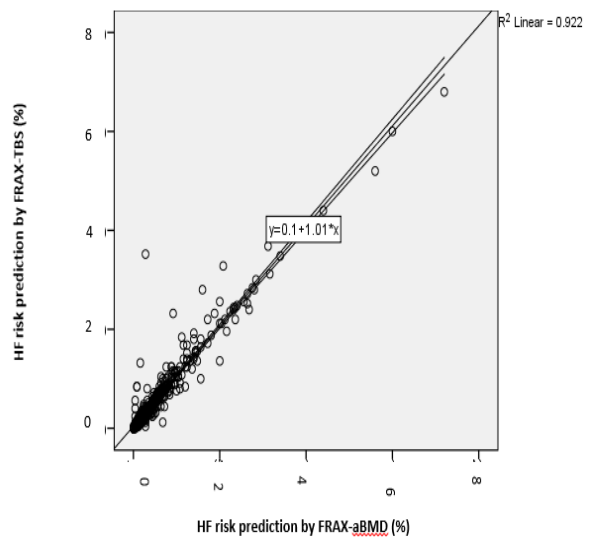
**بحث**

TBS اندکس ریزساختار استخوانی است که اخیراً به الگوریتم FRAX اضافه شده است. اضافه کردن TBS به نرم افزار FRAX به عنوان فاکتور مکمل تخمین شکستگی ممکن است سبب بهینه سازی الگوریتم FRAX و کاهش خطای بالقوه آن شود (۲۳-۲۷) بر خلاف افزایش مقالاتی که اثر بالقوه TBS در پیش بینی دقیق تر FRAX را مطرح کرده اند، هنوز توافق نظر کلی و اجماع نظر بر استفاده از آن وجود ندارد (۲۸-۳۱). به نظر می رسد مناقشه بر سر نبود مدارک قانع کننده حاصل از مطالعات صحیح طراحی شده با تمرکز بر FRAX-TBS است. اطلاعات موجود از مطالعات روی جمعیت های مختلف فارغ از سن و جنس و ریزساختار استخوانی، نوع بررسی شکستگی استخوانی و مدت زمان پیگیری هتروژن به دست آمده است. در مطالعه مک کلاسیکی روی ۷۸۰۹ خانم و آقا، در چهارده مطالعه کوهورت آینده نگر، TBS به عنوان یک پیش بینی کننده موثر در تخمین ریسک شکستگی مستقل از FRAX شناخته شد (۳۲). ما نیز در این مطالعه مانند مطالعه مک کلاسیکی یافته های مثبتی در جهت توان تخمین پیش بینی کنندگی FRAX-TBS پیدا کردیم، البته در هر دو مطالعه به میزان بسیار کمی پیش بینی شکستگی، افزایش نشان داده است. در مطالعه کوراد و همکارانش که شبیه به مطالعه انجام شده ما است، با این تفاوت که در بیماران بستری با خطر بالا انجام شده است (۳۳). نشان داده شده که افرادی که در خطر شکستگی بالاتری هستند، استفاده از FRAX یا FRAX-TBS مشابه است. در آنالیز زیرگروه سنی بالاتر از ۶۰ سال مختصراً افزایش نیاز به مداخله درمان بر اساس FRAX-TBS داشته اند. در مطالعه ما نیز نشان داده شد تمام افراد استئوپنیک که بر اساس FRAX یا FRAX-TBS خطر شکستگی بالای فمور دارند در زیرگروه سنی بزرگتر از ۶۰ سال قرار دارند. بوتروی و همکارانش در مطالعه OFFLEY مستقیماً بر نقش TBS روی پیش بینی شکستگی مطالعه کردند (۲۹، ۳۴). مطالعه ما از نظر وارد کردن افراد یائسه و بررسی T-score لومبار مشابه مطالعه OFFLEY است. در هر مطالعه OFFLEY، TBS و BMD را در تخمین ریسک شکستگی یکسان یافتند و تفاوتی در استفاده از TBS علاوه بر BMD نیافتند. در مطالعه OFFLEY از FRAX بر اساس TBS استفاده نشده است، ولی در مطالعه ما این مورد هم بررسی شده است. در مطالعه آنها هفت سال بیماران را پیگیری کردند و توانستند مقایسه های بیشتری از مطالعه ما را در طول زمان انجام دهند. مطالعه اخیر

مختصراً تعداد بیشتری را نسبت به FRAX در خطر بالای شکستگی فمور تخمین می زند. آنالیز در زیرگروه مسن تر از ۶۰ سال نشان می دهد که کل تعداد مواردی که در خطر بالای شکستگی فمور تشخیص داده شده اند در این زیرگروه جای دارند. همبستگی مثبت قوی بین FRAX و FRAX-TBS در تخمین ریسک شکستگی دیده شد (نمودارهای ۱ و ۲).



**نمودار ۱.** نمودار پراکندگی همبستگی بین FRAX و FRAX-TBS در تخمین ریسک شکستگی مازور MOF ( $r=0.836$ ,  $p<0.001$ )



**نمودار ۲.** نمودار پراکندگی همبستگی بین FRAX و FRAX-TBS در تخمین ریسک شکستگی فمور HF ( $r=0.922$ ,  $p<0.001$ )

داد که TBS در هر دو جنس مبتلا به دیابت پایین تر است، در حالی که BMD مهره‌های کمری در هر دو جنس مبتلا به دیابت بیشتر بود. نکته شایان توجه و جالب رابطه معکوس TBS و HbA1c و قند ناشتا و سطح انسولین ناشتا است (۴۶).

مانند این سه مطالعه، مطالعه ما روی جمعیت خانم‌های یائسه ایرانی نیز نشان داد که می‌تواند در افراد مبتلا به دیابت تیپ دو در تخمین ریسک شکستگی مفید باشد، گرچه نمی‌تواند جایگزین T-core شود. چون درصد کمی از بیماران مبتلا به دیابت تیپ دو که با T-score به عنوان استئوپروز شناخته شده‌اند یا بر اساس FRAX نیاز به درمان داشته‌اند، TBS کاهش یافته یا FRAX-TBS با اندیکاسیون درمان نداشتند. با توجه به اینکه T-score و TBS هر دو با روش دانسیتومتری قابل اندازه گیری هستند و محاسبه TBS با نرم افزار هزینه و وقت قابل ملاحظه‌ای نیاز ندارد، بررسی اندیکاسیون درمان بر اساس TBS یا FRAX-TBS می‌تواند در افراد مبتلا به دیابت و افراد بزرگتر از ۶۰ سال مد نظر باشد.

گرچه با توجه به تعداد پایین زیر گروه مبتلا به دیابت در این مطالعه تفاوت دیده شده می‌تواند منتسب به خطای نمونه گیری نسبت داده شود، چرا که میانگین FRAX-BMD و FRAX-TBS در کل و در زیرگروه‌های مبتلا به دیابت و غیردیابتی و سن بالاتر و کمتر از ۶۰ سال از میزان آستانه نیاز به درمان کمتر است (جدول ۱). اما باید در نظر داشته باشیم که در نظر گرفتن بار بیماری با توجه به عوارض و مرگ و میر بالای شکستگی فمور می‌تواند از نظر بالینی حائز اهمیت و درخور توجه باشد.

در این مطالعه نشان داده شد که خانم‌های مبتلا به دیابت یا خانم‌های یائسه بالای ۶۰ سال ممکن است از FRAX-TBS در تخمین ریسک شکستگی و تعیین نیاز به درمان سود ببرند. نقاط قوت‌اسن مطالعه، انجام مطالعه در جامعه ایرانی و مقایسه افراد دیابتی و غیر دیابتی بود. نقاط ضعف این مطالعه، فقدان یک سیستم ثبت بیماران استئوپروتیک است که مانع از دسترسی ما به داده‌های تعداد بیشتری بیمار و فالوآپ بیماران می‌شود. به علاوه، عدم سنجش TBS و HbA1c، در نظر گرفتن سابقه بیماری روماتیسمی و مصرف کورتون به عنوان یکی از معیارهای خروج سبب حذف بخش عظیمی از افراد با ریسک بالای شکستگی از مطالعه شد.

پیشنهادات ما برای مطالعات آتی، بررسی تغییرات TBS در طی درمان استئوپروز است که می‌تواند تعیین کننده تغییر برنامه درمانی باشد؟ مطالعات آینده نگر برای بررسی وقوع شکستگی و تطابق با ریسک شکستگی اندازه گیری شده هم مهم است. به

دکتر سو بر زنان و مردان مسن چینی و بررسی تاثیر TBS بر FRAX در سال ۲۰۱۷ به چاپ رسیده است (۳۵). او در مطالعه خود سود معنی‌داری از اضافه شدن TBS به FRAX در خانم‌های منوپوز پیدا نکرد. در حالی که استفاده از FRAX بر اساس TBS در مردان چینی حدود پنج درصد تفاوت در دسته بندی ریسک شکستگی ماژور نسبت به ریسک بر اساس FRAX به تنهایی ایجاد کرد.

در چند مطالعه وابستگی معنی‌دار و متوسط بین TBS و aBMD نشان داده شده است (۳۶-۴۰). بر خلاف این توافق در بین TBS و aBMD باید به خطاهای احتمالی هر کدام از این دو توجه داشت. یکی از محدودیت‌های BMD خطای آن در افراد مسنی است که اغلب از استئوآرتروز مهره‌ها رنج می‌برند (۴۱). به نظر می‌رسد TBS می‌تواند این خطا را تصحیح کند، ولی در نمونه‌های ما ۱۲ بیمار BMD نرمال ولی TBS کاهش یافته داشتند که وقتی به پروفایل این افراد مراجعه شد مشاهده شد در تصویربرداری با اشعه X استئوفیت‌های بسیاری داشتند که می‌تواند نرمال بودن BMD را توجیه کند. با وجودی که TBS می‌تواند ریزساختار واقعی استخوان را برای ما تشریح کند. هنوز عدم قطعیت در مورد اهمیت یافته‌های آن در طبابت روتین وجود دارد. در واقع تا به الان هنوز نمی‌توانیم به این سوال پاسخ دهیم که در مورد فردی که BMD نرمال و TBS پایین دارد چگونه باید تصمیم گیری کرد.

این موضوع که بیماران با دیابت تیپ دو با BMD بیشتری دچار شکستگی می‌شوند به اثبات رسیده است (۴۲، ۴۳). بنابراین نیازمند رویکردی جهت بهبود تخمین شکستگی در این افراد هستیم. اخیراً سه مطالعه نشان داده‌اند که با وجود BMD بالاتر در دیابت تیپ دو نسبت به افراد غیر دیابتی، TBS پایین‌تری دارند (۴۴-۴۶). در مطالعه مورد-شاهدی مقطعی دکتر دهالوالی و همکارانش ۵۷ خانم مبتلا به دیابت تیپ دو با ۴۳ خانم غیر دیابتی مقایسه شدند. TBS پایین‌تر و BMD بالاتر با p-value به ترتیب ۰/۰۱ و ۰/۰۱ بالاتر گزارش شد. به علاوه در افراد با کنترل ضعیف دیابت (A1c بالاتر از ۷/۵)، TBS پایین‌تر و BMD بدون تفاوت معنی دار بود (P= ۰/۰۱) (۴۵). نویسنده این مقاله این گونه تفسیر کرده است که ریزساختار غیر طبیعی ممکن است پارادوکس افزایش شکستگی با وجود BMD بالاتر را توضیح دهد. گرچه سایر مکانیسم‌ها مثل گلیکوزیله شدن کلاژن‌های متقاطع - که می‌تواند کلیدی به نانو ساختار استخوانی باشد- از دلایل اصلی شمرده می‌شوند (۴۶).

کوهورت Ansung شامل ۱۲۲۹ مرد و ۱۵۲۹ خانم یائسه (۳۲۵ مرد مبتلا به دیابت و ۳۷۰ خانم مبتلا به دیابت) نشان

علاوه، در استئوپروز ثانویه از جمله هایپرکورتیزولیسم ساب کلینیکال، هایپر پاراتیروئیدی، استئو آرتروز و دیابت تیپ دو هم این بررسی انجام شود تا مشخص شود آیا TBS می تواند در تعیین برنامه ی درمان تغییری ایجاد کند؟

برای انجام این مطالعه، پشتیبانی مالی دریافت نشده است و کلیه نویسندگان تعارض منافع در آنالیز و گزارش نتایج را رد می کنند.

## REFERENCES

1. Riggs BL, Melton LJ 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995;17:505S-511S.
2. Johnell O, Hertzman P. Health Evidence Network report: What evidence is there for the prevention and screening of osteoporosis. Copenhagen; WHO Regional Office for Europe; 2006.
3. Melton LJ 3rd. Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow. *Bone* 1993;14:S1-8.
4. Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:671-85.
5. Irani AD, Poorolajal J, Khalilian A, Esmailnasab N, Cheraghi Z. Prevalence of osteoporosis in Iran: A meta-analysis. *J Res Med Sci* 2013;18:759-66.
6. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* 2015;78:216-24.
7. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988;81:1804-9.
8. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004;35:1029-37.
9. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4:368-81.
10. Winzenrieth R, Dufour R, Pothuau L, Hans D. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture. *Calcif Tissue Int* 2010 ;86:104-9.
11. Choi YJ, Ock SY, Chung YS. Trabecular Bone Score (TBS) and TBS-Adjusted Fracture Risk Assessment Tool are Potential Supplementary Tools for the Discrimination of Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. *J Clin Densitom* 2016 ;19:507-514.
12. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:1185-94.
13. Siris ES, Baim S, Nattiv A. Primary care use of FRAX: absolute fracture risk assessment in postmenopausal women and older men. *Postgrad Med* 2010;122:82-90.
14. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4:368-81.
15. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res* 2011;26:2762-9.
16. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016;31:940-8.
17. Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilayphiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int* 2013;24:77-85.
18. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ 3rd, Khaltayev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008;42:467-75.
19. Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:2222-30.
20. WHO. 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). Geneva: World Health Organization; 1994.
21. Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study. *Bone* 2003;32:78-85.

22. Díez-Pérez A, González-Macías J, Marín F, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A, et al; Ecografía Osea en Atención Primaria study investigators. Prediction of absolute risk of non-spinal fractures using clinical risk factors and heel quantitative ultrasound. *Osteoporos Int* 2007;18:629-39.
23. Cohen A, Dempster DW, Müller R, Guo XE, Nickolas TL, Liu XS, et al. Assessment of trabecular and cortical architecture and mechanical competence of bone by high-resolution peripheral computed tomography: comparison with transiliac bone biopsy. *Osteoporos Int* 2010;21:263-73.
24. Graeff C, Marin F, Petto H, Kayser O, Reisinger A, Peña J, et al. High resolution quantitative computed tomography-based assessment of trabecular microstructure and strength estimates by finite-element analysis of the spine, but not DXA, reflects vertebral fracture status in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2013;52:568-77.
25. Díez-Pérez A, Güerri R, Nogues X, Cáceres E, Peña MJ, Mellibovsky L, et al. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue mechanical properties in humans. *J Bone Miner Res* 2010;25:1877-85.
26. 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;29:518-30.
27. Winzenrieth R, Michelet F, Hans D. 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. *J Clin Densitom* 2013;16:287-296.
28. Simonelli C, Leib E, Mossman N, Winzenrieth R, Hans D, McClung M. Creation of an age-adjusted, dual-energy x-ray absorptiometry-derived trabecular bone score curve for the lumbar spine in non-Hispanic US White women. *J Clin Densitom* 2014;17:314-9.
29. Leslie WD, Caetano PA, MacWilliam LR, Finlayson GS. Construction and validation of a population-based bone densitometry database. *J Clin Densitom* 2005;8: 25-30.
30. Leslie WD, Anderson WA, Metge CJ, Manness LJ. Clinical risk factors for fracture in postmenopausal Canadian women: a population-based prevalence study. *Bone* 2007;40:99.
31. 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;14:302-12.
32. Kalder M, Hans D, Kyvernitakis I, Lamy O, Bauer M, Hadji P. Effects of Exemestane and Tamoxifen treatment on bone texture analysis assessed by TBS in comparison with bone mineral density assessed by DXA in women with breast cancer. *J Clin Densitom* 2014;17:66-71.
33. Krieg MA, Aubry-Rozier B, Hans D, Leslie WD; Manitoba Bone Density Program. Effects of anti-resorptive agents on trabecular bone score (TBS) in older women. *Osteoporos Int* 2013;24:1073-8.
34. Popp AW, Meer S, Krieg MA, Perrelet R, Hans D, Lippuner K. Bone mineral density (BMD) and vertebral trabecular bone score (TBS) for the identification of elderly women at high risk for fracture: the SEMOF cohort study. *Eur Spine J* 2016;25:3432-3438.
35. Popp AW, Guler S, Lamy O, Senn C, Buffat H, Perrelet R, et al. Effects of zoledronate versus placebo on spine bone mineral density and microarchitecture assessed by the trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis: a three-year study. *J Bone Miner Res* 2013;28:449-54.
36. Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, et al. Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res* 2014;29:399-407.
37. Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, et al. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the OPUS study. *Bone* 2013;57:232-6.
38. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lix LM, Morin SN, Majumdar SR, Hans D. Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: the Manitoba Bone Density Program. *Bone* 2014;67:10-4.
39. Kanis JA, Oden A, Johansson H, McCloskey E. Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporosis Int* 2012; 23:423-431.
40. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. Adjusting fracture probability by trabecular bone score. *Calcif Tissue Int* 2015;96:500-9.
41. Su Y, Leung J, Hans D, Lamy O, Kwok T. The added value of trabecular bone score to FRAX® to predict major osteoporotic fractures for clinical use in Chinese older people: the Mr. OS and Ms. OS cohort study in Hong Kong. *Osteoporos Int* 2017;28:111-117.

42. Couraud G, Souffir C, Gaigneux E, Kolta S, Roux C, Briot K. Adjusting FRAX® on TBS for identification of subjects at high risk of fractures. *Bone* 2017;101:214-218.
43. Garg MK, Kharb S. Dual energy X-ray absorptiometry: Pitfalls in measurement and interpretation of bone mineral density. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17:203-10.
44. Saito M, Kida Y, Kato S, Marumo K. Diabetes, collagen, and bone quality. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:181-8.
45. Illien-Jünger S, lu Y, Qureshi Sh, Hecht AC, Cai W, Vlassara H, et al, Chronic ingestion of advanced glycation end products induces degenerative spinal changes and hypertrophy in aging pre-diabetic mice. *PLoS One* 2015;10: 0116625.
46. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, Kim KM, Kim SW, Cho NH, et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:475-82.