

应用抑酸剂与骨质疏松性骨折关系的Meta分析

董锐¹, 项征¹, 林汉生² (¹滁州市第一人民医院骨2科, 安徽省滁州市 239300; ²暨南大学医学院医学统计学教研室, 广东省广州市 510632)

文章亮点:

鉴于质子泵抑制剂临床上的广泛应用以及骨折所致的严重不良后果这一风险, 作者采用 Cochrane 系统评价方法对 1995 至 2014 年的相关研究文献进行 Meta 分析。11 篇文献被纳入到本次荟萃分析, 3 篇为队列研究, 5 篇为病例对照研究, 3 篇为组内病例对照研究。分析结果显示长期使用质子泵抑制剂将使骨折风险度显著增高, 该效应对于患骨质疏松症的老年人群尤为明显。

关键词:

组织结构; 骨组织工程; 质子泵抑制剂; H2 受体拮抗剂; 奥美拉唑; 骨折风险; 骨密度

主题词:

抑酸剂; 骨折风险度; Meta 分析

摘要

背景: 3 年以上长期使用抑酸剂者是否会增加骨折的风险度, 一直以来都是争议的焦点。

目的: 系统评价使用抑酸剂(包括质子泵抑制剂和 H2 受体拮抗剂)对骨质疏松性骨折的影响。

方法: 计算机检索 MEDLINE、Cochrane、Embase、CNKI 数字图书馆等数据库, 并手工检索查找有关研究使用抑酸剂和骨折风险度之间关联性的临床试验研究。由 2 名评价员独立筛查试验、提取资料和评估方法学质量, 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。

结果与结论: 纳入 11 篇文献进行荟萃分析, 3 篇为队列研究, 5 篇为病例-对照研究, 3 篇为组内病例对照研究。使用质子泵抑制剂对骨折风险度的影响有统计学意义[OR=1.29, 95%CI(1.18, 1.41), P < 0.001], 而使用 H2 受体拮抗剂对骨折风险度的影响无统计学意义[OR=1.10, 95%CI(0.99, 1.23), P=0.34]。长期使用质子泵抑制剂将使骨折风险度显著增高, 该效应对于患骨质疏松症的老年人群尤为明显。

董锐, 项征, 林汉生. 应用抑酸剂与骨质疏松性骨折关系的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(33):5402-5406.

Correlation between acid-suppressive medications and risk of osteoporosis-related fractures: a meta-analysis

Dong Rui¹, Xiang Zheng¹, Lin Han-sheng² (¹Second Department of Orthopedics, First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou 239300, Anhui Province, China; ²Department of Statistics, Medical College of Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Whether a long-term use of acid-suppressive medication for over 3 years can increase the risk of fractures, remains controversial.

OBJECTIVE: To systematically review the effect of acid-suppressive medication on fracture risk.

METHODS: Clinical trials about the relationship of acid-suppressive medication use and risk of osteoporosis-related fractures were searched in MEDLINE, Cochrane Library, Embase, and CNKI database. We also manually searched some published and unpublished references. Study selection and assessment, data collection and analyses were undertaken by two reviewers independently. The Cochrane Collaboration's RevMan 5.0 software was used for data analyses.

RESULTS AND CONCLUSION: After a comprehensive search, 11 original clinical trials were included in this meta-analysis, including 3 nested case-control studies, 5 case-control studies, and 3 cohort studies. Patients with fractures were more likely than controls to have previously received supply of proton pump inhibitors [odds ratio (OR)=1.29, 95% confidence interval (CI) (1.18-1.41), P < 0.001]. The meta-analysis did not find a significant difference in the patients who received H2 receptor antagonists [OR=1.10, 95%CI (0.99-1.23), P=0.34]. A long-term use of proton pump inhibitors is associated with an increased risk of fracture in elderly persons already at a risk for osteoporosis.

Subject headings: acid-suppressive medication; fracture risk; meta-analysis

Dong R, Xiang Z, Lin HS. Correlation between acid-suppressive medications and risk of osteoporosis-related fractures: a meta-analysis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2014;18(33):5402-5406.

董锐, 男, 1978 年生, 安徽省滁州市人, 2012 年暨南大学医学院毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事骨代谢研究。

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.33.027
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2014)33-05402-05

稿件接受: 2014-07-10

Dong Rui, Master, Attending physician, Second Department of Orthopedics, First People's Hospital of Chuzhou, Chuzhou 239300, Anhui Province, China

Accepted: 2014-07-10

0 引言 Introduction

质子泵抑制剂和H₂受体拮抗剂是目前临床上常用的两种抑酸剂^[1], 许多患者需要长期使用这两种抑酸剂, 用于治疗胃肠道H⁺分泌紊乱的疾病。研究显示, 质子泵抑制剂可能增加髌、腕和脊椎骨折风险。长期大剂量质子泵抑制剂使用者(疗程>1年且日平均剂量>推荐剂量1.75倍)的髌部骨折风险显著增高, 校正后OR=2.65(95%CI: 1.80-3.90, $P < 0.01$)。质子泵抑制剂增加骨折风险的机制尚不明确, 可能通过多种机制影响骨代谢的过程。钙的吸收取决于胃肠道内pH值, 酸性环境有利于钙的吸收, 而质子泵抑制剂的抑酸作用影响了钙的吸收。低钙血症引起继发性甲状旁腺功能亢进, 甲状旁腺素升高导致破骨细胞活跃, 骨吸收增加, 骨质减少。此外, 质子泵抑制剂对破骨细胞的空泡型质子泵(V-H⁺-ATPase)也有抑制作用, 该酶在骨吸收期间会释放H⁺。理论上质子泵抑制剂抑制该酶活性可减少骨吸收, 预防骨折, 但骨吸收是正常骨微结构形成所必需的, 质子泵抑制剂的抑制作用干扰了骨组织本身的吸收重建平衡, 使骨量不减少, 但骨骼脆性增高, 因而在外力作用下容易发生骨折。质子泵抑制剂的使用与骨折风险之间的相关性并未得到一致结论。虽然阳性结果中OR值多小于2, 提示风险轻度增加, 但可能存在诸多混杂因素; 鉴于质子泵抑制剂临床上的广泛应用以及骨折所致的严重不良后果, 这一风险仍应受到重视^[2]。长期使用抑酸剂(长期定义为3年以上)是否会增加骨折的风险度, 一直以来都是争议的焦点。为此, 作者采用Cochrane系统评价方法对1995至2014年的相关研究文献进行Meta分析, 以期为临床用药安全提供参考。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 一般资料 应用计算机检索MEDLINE、Cochrane、EMbase、CNKI数字图书馆等数据库; 检索时间: 1995至2013年; 英文检索词: “proton-pump inhibitor”、“H₂ receptor antagonist”、“omeprazole”、“fracture”、“fracture risk”、“fracture rates”、bone、“mineral density”; 中文检索词: 质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂、奥美拉唑、骨折风险、骨密度。并手工检索相关文献及纳入文献的参考文献。

1.2 方法

1.2.1 纳入及排除标准 所有对比长期使用抑酸剂与骨折风险度之间关系的研究, 包括已发表或未发表的病例对照研究、队列研究等。不限研究地域, 仅限中、英文文献。排除数据不充足、缺乏正确比较方法的文献; 排除其他原发性和继发性骨质疏松症导致骨折的患者。

1.2.2 统计分析方法 统计软件使用Cochrane协作网提供的RevMan 5.0。用Q检验进行异质性检验并用I²指数反映异质性的严重程度, $I^2 < 50\%$ 选用固定效应模型; $I^2 > 50\%$ 选用随机效应模型。通过改变纳入标准、排除低质量

的研究等方式, 进行敏感性分析。计算失安全数用以评价发表性偏倚的作用强度。

2 结果 Results

2.1 资料筛选结果 一共11篇文献被纳入到本次荟萃分析, 3篇为队列研究^[3-5], 5篇为病例-对照研究^[6-10], 3篇为组内病例对照研究^[11-13]。其中, 1篇评价H₂受体拮抗剂^[8], 4篇评价质子泵抑制剂^[6, 4, 12, 10], 6篇评价H₂受体拮抗剂和质子泵抑制^[3, 5, 7, 9, 11, 13]。计算失安全数 $m=87$ 较大, 说明发表性偏倚的影响较小, 结论较为可靠。文献检索流程图见图1。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 质子泵抑制剂对骨折风险度的影响 共有10文献报道了质子泵抑制剂对骨折风险度的影响(图2), 经异质性检验, 研究间效应量齐性检验显著($I^2=69.8\%$), 选用随机效应模型, 结果显示: 使用质子泵抑制剂组与对照组的骨折发生率差异有显著性意义[OR=1.29, 95%CI(1.18, 1.41), $P < 0.001$]。

2.2.2 H₂受体拮抗剂对骨折风险度的影响 7个文献报道了H₂受体拮抗剂对骨折风险度的影响(图3), 经异质性检验, 研究间效应量齐性检验显著($I^2=86.3\%$), 选用随机效应模型, 结果显示: 使用H₂受体拮抗剂组与对照组的骨折发生率差异无显著性意义[OR=1.10, 95%CI(0.99, 1.23), $P=0.34$]。

3 讨论 Discussion

当食物在胃肠道中蠕动供人体吸收时, 如果胃肠道的内环境偏酸性, 那么食物中的钙盐则能够释放出更多的可被吸收的钙离子。所以, 使用抑酸剂后导致偏碱性的胃肠道内环境, 使得食物中的钙离子不能被有效吸收, 长期使用抑酸剂, 使人体长期处于钙离子营养不良的状态^[14]。在生理状态下, 骨代谢一般包括骨吸收和骨形成两方面, 它受体内某些激素如甲状旁腺素的调节, 从而维持代谢平衡^[15], 服用奥美拉唑及其引发的高胃泌素血症会导致继发性甲状旁腺功能亢进^[16], 从而诱发骨代谢异常。在动物实验中实施胃切除术或奥美拉唑治疗后^[17], 可诱导出磷酸钙化合物吸收不良和骨密度降低的现象。随后, 研究人员在大鼠饮食中加入乳酸盐以降低胃肠道pH值, 发现所有样本的钙吸收不良症均得到逆转^[18-19]。抑酸剂对骨折风险度的影响和下列因素有关: ①年龄: Serfaty-Lacrosniere等^[20]进行的一项前瞻性实验表明: 质子泵抑制剂对骨折风险的影响也和年龄有关, 13例年轻的患者及健康志愿者服用了足剂量奥美拉唑, 但牛奶和奶酪中的钙离子吸收率并未降低。然而, 大于65岁的老年人群使用奥美拉唑后, 钙离子的吸收率却显著降低。②剂量: 小剂量规律服用质子泵抑制剂引发的低水平酸性抑制, 相对于大剂量使用质子泵抑制剂导致的高水平酸性抑制来说, 其引发的骨折风险明显减小^[21]。③疗程: 长期随访数据显示连续7年以上使用质子泵抑制剂将导致各种类型骨质疏松性骨折

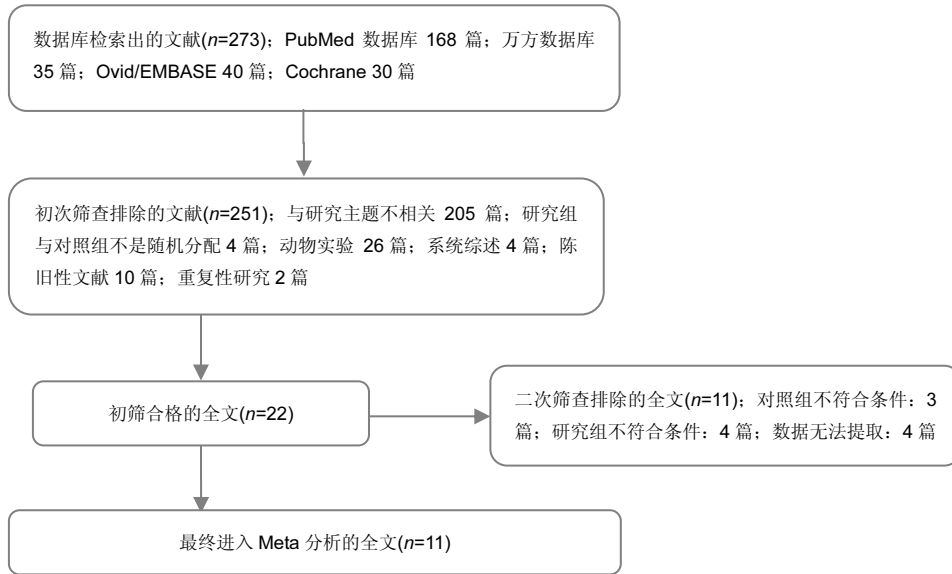


图 1 文献检索流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

A. PPIs (n = 10)

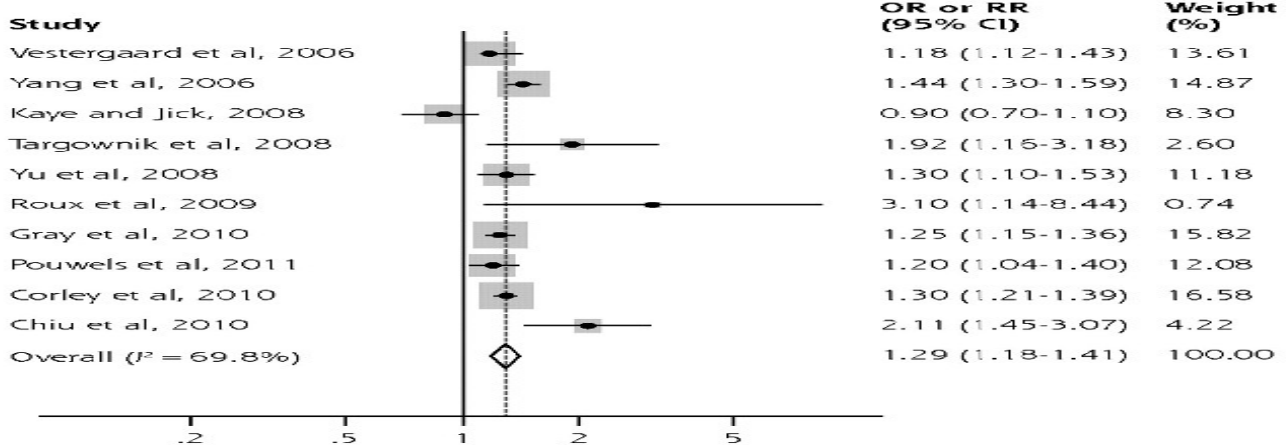


图 2 使用质子泵抑制剂组与对照组骨折发生率的比较

Figure 2 Comparison of the fracture incidence in proton pump inhibitors group and control group

图注: 使用质子泵抑制剂组与对照组的骨折发生率差异有显著性意义[OR=1.29, 95%CI(1.18, 1.41), $P < 0.001$].

B. H₂RAs (n = 7)

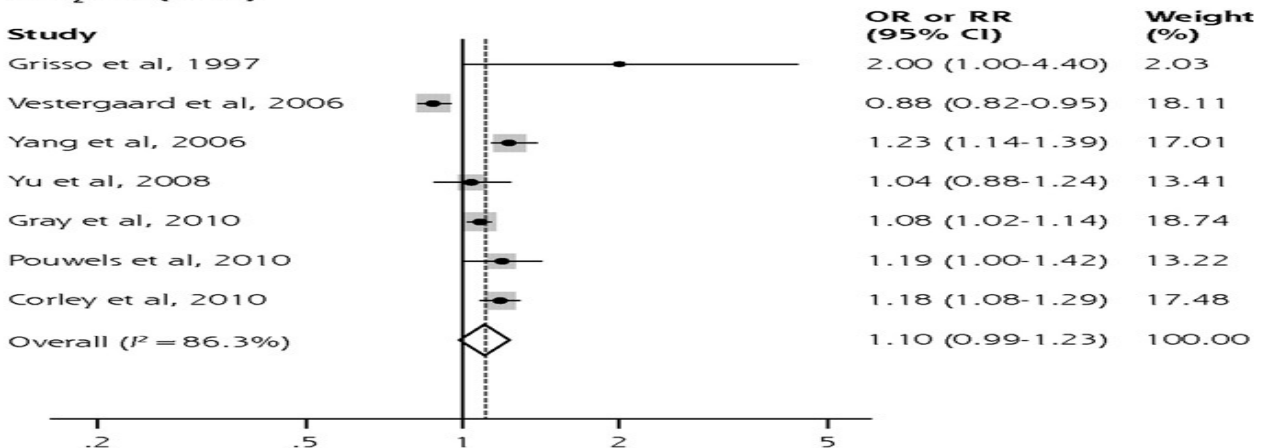


图 3 使用 H₂ 受体拮抗剂组与对照组骨折发生率的比较

Figure 3 Comparison of the fracture incidence in H₂ receptor antagonists group and control group

图注: 使用 H₂ 受体拮抗剂组与对照组的骨折发生率差异无显著性意义[OR=1.10, 95%CI(0.99, 1.23), $P=0.34$].

发生率显著升高^[22]；使用质子泵抑制剂低于6年患者的骨折风险度与对照组相比无统计学意义；而使用质子泵抑制剂小于或等于4年，对骨折风险度没有任何影响。④骨折部位：Cea Soriano等^[23]做的一项长达6年的队列研究，发现使用抑酸剂后，实验组人群的髌部骨折发生率显著增高，并且髌部骨折出现率明显高于其他部位的骨折率。股骨转子间附近的骨质对于低钙离子血症非常敏感，这种特性的结果就是：当机体处于骨营养不良时，最先出现骨质疏松的便是髌部骨质，而且，髌部也是骨质疏松最为严重的部位。长期使用质子泵抑制剂后，骨矿物盐丢失应对髌部骨质的影响更大，使得髌部骨质疏松相较于其它部位骨质更为明显，更易发生骨折。

长期使用抑酸剂继发的肠道钙离子吸收不良极有可能解释质子泵抑制剂与高骨折风险度之间的阳性关联，因为钙离子的肠道溶解度一直被认为与其吸收效率高度关联^[24-25]。质子泵抑制剂可能同时诱发对骨重建的积极和负面作用，尽管质子泵抑制剂通过抑制血管内皮促炎细胞因子功能，可能具有潜在的抑制骨吸收功能，然而这些效应被质子泵抑制剂对胃质子泵具有的降低钙吸收和骨形成的抑制效应所抵消。这些结果均表明，质子泵抑制剂可能具有对骨细胞有直接的损伤作用，从而阻碍骨细胞的正常新陈代谢过程^[26-27]。

绝经期后妇女深受骨质疏松性骨折的困扰，Moberg等^[28]为研究使用质子泵抑制剂和绝经期后妇女骨质疏松性骨折的关联，他们对6416名绝经期后妇女进行了长时间的随访研究。所有研究对象发生髌部或者脊柱骨质疏松性骨折的年龄均大于40岁，研究对象的基线如体质指数等等均不构成干扰因素。研究表明：使用质子泵抑制剂会增加骨质疏松性骨折的风险度，而对高危人群采取预防性的治疗措施则能有效降低骨折发生率。此项研究对于中国临床指导的意义在于：亚洲黄种人绝经期后妇女的慢性胃炎的发生率相对较高^[29-30]，她们是长期大量使用质子泵抑制剂的高危人群，也是骨质疏松性骨折的高危人群。研究明确了使用质子泵抑制剂与骨折发生率的关系后，在临床诊断治疗活动中，就应该有针对性的规避此类风险，并对高危人群进行门诊健康教育，指导患者更加合理的用药。对于一些必须长期规律使用质子泵抑制剂的患者，必须采取预防性用药如阿法骨化醇、中药保和丸等等^[31-33]。以期降低老年女性骨折患病率，提高该类人群的晚年生活质量。

本研究中有10文献统计并分析了质子泵抑制剂使用剂量及使用时间对骨折风险度的干预程度，所有临床研究的方法学质量等级均为B级(较为可靠)，基线情况均排除了年龄、体质指数、基础疾病、使用其他药物等混杂因素。本研究通过88 057 033例的大样本随访数据分析，证实质子泵抑制剂与骨质疏松的密切关系，并且这种关系与质子泵抑制剂的每日使用剂量及使用疗程相关。

所有质子泵抑制剂药物均是前体药物，需要连续2个质子化步骤才能激活，由于第二步激活剂前激肽释放酶激活剂Pka只存在于胃壁细胞的分泌小管和破骨性吸收滤泡中，所以质子泵抑制剂药物在激活过程中不但抑制胃壁细胞分泌小管还作用于破骨性吸收滤泡，从而影响骨再吸收，质子泵抑制剂通过抑制胃酸分泌，干扰肠道钙离子吸收系统的正常运行。由于质子泵抑制剂第二激活步骤是可逆反应，所以质子泵亦有破骨效应，在使用低剂量质子泵抑制剂的人群中，质子泵抑制剂的胃酸抑制作用可能被破骨作用部分中和，在规律用药的人群中这种效应更为显著；而大剂量使用质子泵抑制剂则是胃酸抑制占主导地位，破骨作用完全被抑制，若长期使用则将导致骨矿物盐流失加速和骨营养不良。质子泵抑制剂通过阻碍破骨质子转运系统正常工作，减缓骨细胞的重吸收，降低骨密度。但在此要强调的是：使用质子泵抑制剂对骨折风险度的影响只有在长期(通常指使用时间大于12个月)使用时才存在正相关效应，而对于短期使用质子泵抑制剂患者，无论多大剂量也不会影响骨折风险度。去除年龄、体质指数等混杂因素后，男性较女性的骨丢失效应更加明显，长期使用质子泵抑制剂之后，男性的骨密度下降比例大于女性。H2受体拮抗剂拮抗壁细胞分泌H⁺的能力只有质子泵抑制剂的2/3左右，因此对钙离子吸收的影响也相应减小，这也可以解释本研究得出的结论：使用H2受体拮抗剂组与对照组的骨折发生率差异无显著性意义。

结论：综上所述，通过Meta分析统计出充分的数据证明：使用质子泵抑制剂将导致老年人骨折风险度显著升高；但使用H2受体拮抗剂和骨折发生率并无直接关联。这个结论对临床上抑酸剂的使用具有指导性意义，对降低老年性骨折发生率具有相当可观的临床价值和社会意义。

作者贡献：文章设计为第一作者、资料收集为全体作者、第一作者成文并对文章负责。

利益冲突：文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求：没有与相关伦理道德冲突的内容。

学术术语：质子泵抑制剂-是目前治疗消化性溃疡最先进的一类药物，它通过高效快速抑制胃酸分泌和清除幽门螺旋杆菌从而达到快速治愈溃疡的目的。

作者声明：文章为原创作品，无抄袭剽窃，无泄密及署名和专利争议，内容及数据真实，文责自负。

4 参考文献 References

- [1] IMS Health. IMS Health; 2005. Leading Therapy Classes by Pharmaceutical Sales.
- [2] 朱琳,胡予.有关质子泵抑制剂的安全性评价[J].中华消化杂志, 2013,33(10):712-714.
- [3] Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int.* 2008;83(4):251-259.

- [4] Roux C, Briot K, Gossec L, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int.* 2009;84(1):13-19.
- [5] Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):765-771.
- [6] Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ.* 2008;179(4):319-326.
- [7] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006;79(2):76-83.
- [8] Grisso JA, Kelsey JL, O'Brien LA, et al. Hip Fracture Study Group. Risk factors for hip fracture in men. *Am J Epidemiol.* 1997;145(9):786-793.
- [9] Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):903-910.
- [10] Chiu HF, Huang YW, Chang CC, et al. Use of proton pump inhibitors increased the risk of hip fracture: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19(11):1131-1136.
- [11] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006;296(24):2947-2953.
- [12] Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy.* 2008;28(8):951-959.
- [13] Corley DA, Kubo A, Zhao W, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology.* 2010;139(1):93-101.
- [14] Cea-Soriano L1, Johansson S, García Rodríguez LA. Risk factors for falls with use of acid-suppressive drugs. *Epidemiology.* 2013;24(4):600-607.
- [15] 黄洪新, 徐道华. 细胞因子与骨质疏松症[J]. 国际骨科学杂志, 2011,32(5):307-309.
- [16] Familiar C1, Antón T, Moraga I, et al. About a case of multiple endocrine neoplasia type 1. Review of some clinical manifestations and treatment controversies. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(2):84-89.
- [17] Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, et al. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med.* 1987;317:532-536.
- [18] Chonan O, Takahashi R, Yasui H, et al. Effect of L-lactic acid on calcium absorption in rats fed omeprazole. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1998;44:473-481.
- [19] Chonan O, Takahashi R, Yasui H, et al. Effect of L-lactic acid on the absorption of calcium in gastrectomized rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 1998;44:869-875.
- [20] Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Voytko D, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *J Am Coll Nutr.* 1995;14:364-368.
- [21] O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, et al. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med.* 2005;118:778-781.
- [22] Farina C, Gagliardi S. Selective inhibition of osteoclast vacuolar H(+)-ATPase. *Curr Pharm Des.* 2002;8:2033-2048.
- [23] Cea Soriano L1, Ruigómez A, Johansson S, et al. Study of the Association Between Hip Fracture and Acid-Suppressive Drug Use in a UK Primary Care Setting. *Pharmacotherapy.* 2014;34(6):570-581.
- [24] Hasanin AH. Impact of omeprazole on bone remodeling in normal and ovariectomized Wistar rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(13):1948-1956.
- [25] Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S, et al. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J.* 2013;280(20):5052-5064.
- [26] Lee J, Youn K, Choi NK, et al. A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol.* 2013;48(9):1016-1022.
- [27] Yang YX. Chronic proton pump inhibitor therapy and calcium metabolism. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(6):473-479.
- [28] Moberg LM, Nilsson PM, Samsioe G, et al. Use of proton pump inhibitors (PPI) and history of earlier fracture are independent risk factors for fracture in postmenopausal women. The WHILA study. *Maturitas.* 2014;78(4):310-315.
- [29] Wen Z, Li X, Lu Q, Brunson J, et al. Health related quality of life in patients with chronic gastritis and peptic ulcer and factors with impact: a longitudinal study. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1):149.
- [30] Qin F, Liu JY, Yuan JH. Chaihu-Shugan-San, an oriental herbal preparation, for the treatment of chronic gastritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ethnopharmacol.* 2013 Mar 27;146(2):433-439.
- [31] Nagaoka H1, Terajima M, Yamada S, et al. Alfacalcidol enhances collagen quality in ovariectomized rat bones. *J Orthop Res.* 2014 Aug;32(8):1030-1036.
- [32] Lewis JR1, Barre D, Zhu K, et al. Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy and Falls and Fractures in Elderly Women: A Prospective Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2014 May 13. doi: 10.1002/jbmr.2279.
- [33] Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. *Bone.* 2013;57(2):437-442.