

Osteoporosis: Etiologi hingga Tatalaksana

Ilma Puteri Hutami¹, Anisa Nuraisa Jausal²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Salah satu masalah kesehatan masyarakat yang utama bagi kategori lanjut usia, baik pria maupun wanita, adalah osteoporosis. Banyak faktor yang menyertai permasalahan pada lansia (lanjut usia) seperti penuaan, menopause, gangguan endokrin, melemahnya aktivitas fisik, maupun efek samping terhadap obat-obatan tertentu, yang memberi kontribusi terhadap keluhan osteoporosis. Adanya osteoporosis berakibat terhadap meningkatnya kerapuhan tulang sementara hampir semua tulang rentan mengalami fraktur (patah tulang). Insiden kejadian fraktur berkaitan erat adanya peningkatan osteoporosis yang terindikasi oleh bertambahnya usia. Langkah-langkah untuk mendiagnosis dan mencegah osteoporosis serta komplikasinya menjadi isu dan perhatian utama saat ini sebagai upaya dalam kesehatan masyarakat karena insiden fraktur yang meningkat juga berhubungan dengan meningkatnya biaya perawatan kesehatan, dan disertai cacat fisik dan gangguan kualitas hidup, bahkan efeknya memberi dampak terjadinya peningkatan angka mortalitas. Saat ini, pengukuran BMD (*bone mass density*) merupakan factor kunci dalam mengidentifikasi pasien yang berisiko fraktur. Hasil pengukuran dari BMD sebagai rujukan untuk membuat keputusan terapi pengobatan, serta untuk memantau perkembangan terapi yang dijalani. Beberapa faktor risiko osteoporosis juga telah diidentifikasi potensi pengobatannya yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Pengobatan faktor risiko yang berpotensi dapat dimodifikasi bersamaan dengan kegiatan olahraga yang disertai pemberian suplemen kalsium (Ca) dan vitamin D merupakan informasi penting untuk manajemen atau tatalaksana farmakologis osteoporosis.

Kata Kunci: Densitas tulang, etiologi, osteoporosis, patah tulang, tatalaksana

Osteoporosis: Etiology And Management

Abstract

One of the main public health problems for the elderly, both men and women, is osteoporosis. Many factors accompany problems in the elderly such as aging, menopause, endocrine disorders, weakening of physical activity, as well as side effects of certain drugs, which contribute to complaints of osteoporosis. The presence of osteoporosis results in increased bone fragility while almost all bones are susceptible to fracture. The incidence of fracture events is closely related to the increase in osteoporosis which is indicated by increasing age. Measures to diagnose and prevent osteoporosis and its complications are a major issue and concern at this time as an effort in public health because the increased incidence of fractures is also associated with increasing health care costs and accompanied by physical disability and impaired quality of life, even the effect has an impact on increasing mortality rate. Currently, BMD (bone mass density) measurement is a key factor in identifying patients at risk of fracture. The measurement results of BMD are used as a reference for making treatment therapy decisions, as well as for monitoring the progress of the therapy being undertaken. Several risk factors for osteoporosis have also been identified for their treatment potential, which can be modified and cannot be modified. Treatment of potentially modifiable risk factors along with sports activities accompanied by calcium (Ca) and vitamin D supplements is important information for the management or pharmacological management of osteoporosis.

Keywords: Bone density, etiology, fracture, osteoporosis, management

Korespondensi: Ilma Puteri Hutami, alamat Jl. Soemantri Brodjonegoro No. 1 Kec. Rajabasa, Bandar Lampung, e-mail ilmaputerihutami@gmail.com.

Pendahuluan

Osteoporosis merupakan penyakit yang ditandai dengan kondisi massa tulang yang rendah, kerusakan jaringan tulang, dan gangguan mikroarsitektur tulang yang dapat menyebabkan penurunan kekuatan tulang dan peningkatan risiko fraktur¹. Penyebab osteoporosis bersifat multifaktor meliputi penuaan, menopause, gangguan endokrin, inaktivitas fisik maupun efek samping obat-

obatan tertentu^{2,3}. Intensifikasi penuaan yang dimaksud seperti timbul rasa sakit yang tak tertahankan, risiko patah tulang, bahkan kematian, sekaligus pengertiannya adalah merawat populasi menua secara efektif oleh karena gangguan kerangka ini⁴. Farmakologis anti-osteoporosis klasik termasuk agen anti-resorptif dan anabolik menjadi pilihan pengobatan untuk meningkatkan kepadatan mineral tulang dan menahan patah tulang

secara bertahap, namun penggunaan obat ini dalam jangka panjang atau frekuensi tinggi dapat menyebabkan beberapa efek samping dan reaksi yang merugikan⁵.

Pada osteoporosis primer dapat terjadi akibat menopause atau penuaan, sedangkan osteoporosis sekunder dapat diakibatkan oleh penyakit, misalnya hipertiroid, penyakit ginjal kronis, diabetes mellitus tipe I, malnutrisi kronik, dan tuberkulosis tulang. Osteoporosis sekunder juga dapat diakibatkan oleh obat, misalnya furosemide, glukokortikoid seperti prednison, penggunaan jangka panjang heparin, antikonvulsan seperti fenitoin, atau lithium⁶.

Osteoporosis terjadi pada wanita dan pria sebagai bagian dari proses penuaan alami yang berkaitan dengan peningkatan risiko fraktur⁷. Studi epidemiologi menunjukkan osteoporosis mulai dialami pada usia 40 tahun dan penderita didominasi oleh perempuan pada populasi usia > 55 tahun. Rasio fraktur osteoporotik populasi usia >50 tahun yakni pada wanita 1 di antara 2 orang sedangkan pria 1 di antara 5 pria⁸.

Osteoporosis sering kali terdiagnosis saat pasien datang dengan fraktur sehingga data epidemiologi dapat berasal dari 2 sumber, yaitu pasien yang terdeteksi saat skrining, dan pasien yang terdiagnosis saat datang dengan fraktur yang dicurigai mengalami osteoporosis, misalnya fraktur kompresi vertebra. Oleh karena itu, osteoporosis dan fraktur terkait osteoporosis merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama dan kerugian perawatan kesehatan yang sangat besar⁸. Beban biaya yang dikeluarkan untuk penanganan fraktur osteoporosis sangat besar. Pada tahun 2005, biaya tahunan terkait osteoporosis adalah sebanyak 13,7 hingga 20,3 miliar dollar AS, dengan jumlah yang diperkirakan akan meningkat menjadi 25,3 miliar dollar AS per tahun pada tahun 2025 karena kejadian fraktur yang meningkat sebesar 48%.⁷ Oleh karena itu itu, mengidentifikasi dan merawat orang yang mengalami risiko fraktur berkoordinasi bersama tim yang terdiri dari multidisiplin⁹ karena osteoporosis sangat penting untuk segera dilakukan perawatan.

Isi

Etiologi osteoporosis terbagi menjadi etiologi primer dan sekunder. Osteoporosis

primer diakibatkan oleh penuaan atau menopause, sedangkan osteoporosis sekunder diakibatkan adanya penyakit yang mendasari (misalnya tuberkulosis tulang dan diabetes mellitus tipe 1) maupun penggunaan obat-obatan¹⁰. Osteoporosis primer sering dikaitkan dengan usia dan defisiensi hormon seks. Osteoporosis terkait usia terjadi akibat kerusakan trabekula tulang yang terus menerus. Selain itu, penurunan produksi estrogen pada wanita pasca menopause menyebabkan peningkatan pengeroposan tulang yang signifikan. Pada pria, sex-hormone-binding globulin menonaktifkan testosteron dan estrogen saat penuaan terjadi, yang dapat berkontribusi pada penurunan *bone mass density* (BMD) seiring waktu.

Osteoporosis sekunder disebabkan oleh beberapa penyakit penyerta dan/atau obat-obatan. Penyakit yang terlibat dalam osteoporosis sering melibatkan mekanisme yang berhubungan dengan ketidakseimbangan kalsium, vitamin D, dan hormon seks. Misalnya, sindrom Cushing telah diketahui dapat mempercepat pengeroposan tulang melalui produksi glukokortikoid berlebih. Selain itu, penyakit inflamasi seperti rheumatoid arthritis, mungkin mengharuskan pasien untuk menjalani terapi glukokortikoid jangka panjang dan telah dikaitkan dengan osteoporosis sekunder. Glukokortikoid dianggap sebagai obat paling umum yang terkait dengan osteoporosis yang diinduksi obat. BMD ditemukan menurun dengan cepat dalam waktu tiga sampai enam bulan setelah inisiasi terapi glukokortikoid. *American College of Rheumatology* (ACR) memiliki rekomendasi rinci dalam memandu pemilihan terapi sebagai pencegahan dan pengobatan *glukokortikoid-induced osteoporosis* (GIO)¹¹.

Penyebab osteoporosis sekunder mungkin berbeda antara jenis kelamin. Untuk pria, penggunaan alkohol yang berlebihan, penggunaan glukokortikoid, dan hipogonadisme lebih sering dikaitkan dengan osteoporosis. Misalnya, pria yang menerima terapi deprivasi androgen untuk kanker prostat berada pada peningkatan risiko osteoporosis. Hasil penelitian oleh Shahinian *et al.*¹² menemukan bahwa 19,4% dari mereka yang diobati dengan terapi deprivasi androgen

mengalami fraktur dibandingkan dengan 12,6% dari mereka yang tidak¹². Tannenbaum *et al.*¹³ menemukan bahwa osteoporosis pada 32,4% wanita dikaitkan dengan penyebab sekunder yang paling sering karena hiperkalsiuria, malabsorpsi kalsium, hiperparatiroidisme, defisiensi vitamin D, hipertiroidisme, penyakit Cushing, dan hiperkalsemia hipokalsiurik. Sebagai catatan, gangguan metabolisme kalsium dan hiperparatiroidisme berkontribusi pada 78% penyebab sekunder¹³.

Sepanjang hidup, tulang mengalami *remodeling*/perbaikan, yang berarti bahwa mereka terus-menerus diserap oleh osteoklas dan diganti dengan tulang baru yang dibuat oleh osteoblast¹⁴. Proses ini memungkinkan untuk pemeliharaan kekuatan mekanik dan perbaikan. Ketidakseimbangan dalam aktivitas *remodeling* di mana resorpsi melebihi pembentukan dapat mengakibatkan perubahan patofisiologis yang terlihat pada osteoporosis. Hormon dan faktor pertumbuhan memiliki peran dalam mengatur fungsi tulang. Estrogen dan testosteron memiliki efek signifikan pada *remodeling* tulang terutama dengan menghambat kerusakan tulang. Sitokin yang mempengaruhi *remodeling* juga telah diidentifikasi, seperti *activator of the nuclear factor kappa-B ligand* (RANKL). RANKL diproduksi oleh osteoblas yang mengikat reseptor RANK pada osteoklas, yang mengarah pada aktivasi dan pematangan osteoklas dan berpuncak pada resorpsi tulang¹⁵. Kemajuan terbaru dalam biologi tulang molekuler juga telah dapat mengidentifikasi adanya protease kuat bernama cathepsin K (CatK). CatK disekresikan oleh osteoklas teraktivasi selama proses resorpsi tulang, mengakibatkan degradasi matriks tulang dan pemecahan komponen mineral jaringan tulang. Hormon paratiroid (PTH) juga berperan penting dalam pembentukan tulang dengan secara tidak langsung meningkatkan proliferasi osteoblas melalui regulasi homeostasis kalsium¹⁰. Perawatan klinis osteoporosis terfokus pada faktor-faktor yang mempengaruhi remodeling tulang dengan keterbatasan dan efek samping yang ditimbulkannya. Terapi terbaru saat ini adalah imunoterapi sitokin, terapi gen, dan terapi sel induk telah menjadi

pendekatan baru untuk pengobatan berbagai penyakit osteoporosis¹⁶.

Faktor-faktor tertentu yang meningkatkan resorpsi lebih dari pembentukan juga menyebabkan pengeroposan tulang. *Trabekular plate* yang menghilang menyebabkan struktur arsitektur tulang yang melemah dengan massa yang berkurang secara signifikan, yang mengarah pada peningkatan risiko fraktur yang diperparah oleh penurunan fungsi terkait penuaan lainnya. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa *remodeling* tulang yang cepat (yang diukur dengan penanda biokimia dari resorpsi atau pembentukan tulang) meningkatkan kerapuhan tulang dan risiko fraktur. Terdapat faktor-faktor yang terkait dengan peningkatan risiko fraktur terkait osteoporosis. Ini termasuk faktor umum yang berhubungan dengan penuaan dan defisiensi steroid seks, serta faktor risiko spesifik seperti penggunaan glukokortikoid (yang menyebabkan penurunan pembentukan tulang dan pengeroposan tulang), penurunan kualitas tulang, dan gangguan integritas mikroarsitektur tulang. Fraktur terjadi ketika tulang yang lemah kelebihan beban, sering kali karena jatuh atau tugas harian tertentu².

Kekuatan tulang dapat ditentukan dengan menggunakan BMD (70%) dan kualitas tulang (20%). Sangat mudah untuk mengukur BMD secara pasti, namun dalam setting klinis kualitas tulang belum dapat diukur. Diagnosis osteoporosis ditegakkan dengan pengukuran BMD atau dengan terjadinya fraktur kerapuhan pinggul atau vertebra atau tanpa adanya trauma besar (misalnya, kecelakaan kendaraan bermotor atau jatuh dari beberapa lantai)².

Hasil penelitian yang dilaporkan oleh Crandall *et al.*¹⁷ menunjukkan bahwa penilaian BMD kedua, 3 tahun setelah pengukuran awal tidak terkait dengan peningkatan diskriminasi antara wanita yang mengalami dan tidak mengalami patah tulang pinggul berikutnya atau patah tulang osteoporosis besar di luar nilai dasar BMD tidak boleh dilakukan secara rutin.¹⁷

Pengukuran BMD kedua setelah 4 tahun tidak meningkatkan prediksi patah tulang pinggul atau osteoporosis mayor secara bermakna pada pria dan wanita yang tidak diobati dengan usia rata-rata 75 tahun, Dengan

demikian pengukuran BMD tidak diperlukan lagi pada orang dewasa usia tersebut yang tidak diobati osteoporosis¹⁸. Demikian pula setelah 7 tahun BMD berulang tidak berarti meningkatkan prediksi patah tulang pada tingkat populasi pria tua¹⁹.

Kepadatan mineral tulang diukur dengan menggunakan *dual X-ray absorptiometry* (DXA) yang menggambarkan ekspresi tulang yang sebenarnya dalam istilah absolut gram mineral (dalam g/cm² kalsium) per sentimeter persegi tulang yang dipindai. Pengukuran BMD pinggul dan tulang belakang digunakan untuk menetapkan atau mengkonfirmasi diagnosis osteoporosis sehingga memantau pasien dan memprediksi risiko fraktur di masa depan. Perbedaan antara BMD pasien dan rata-rata BMD wanita muda berusia antara 20-29 tahun (dibagi dengan standar deviasi (SD) dari populasi referensi) menghasilkan T-score. Sementara perbandingan antara BMD dari usia tertentu, jenis kelamin, dan populasi referensi orang dewasa yang cocok dengan etnis disebut dengan Z-score. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), mendefinisikan osteoporosis ketika BMD sebesar 2,5 SD atau lebih rendah dari nilai rata-rata untuk wanita muda yang sehat (skor < -2,5 SD). Kemudian ambang batas yang lebih tinggi menggambarkan "massa tulang rendah" atau osteopenia dengan skor-T yang terletak antara -1 dan -2,5 SD².

Risiko fraktur berkorelasi erat dengan kekuatan tulang dan meningkat secara eksponensial saat BMD menurun. Pengukuran *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA) pinggul adalah prediktor terbaik risiko fraktur pinggul. Pengukuran total pinggul, leher femoralis, atau tulang belakang lumbal total (atau kombinasi dari situs-situs ini) adalah situs pengukuran yang lebih disukai. Jika situs tulang belakang pinggul dan / atau lumbal tidak dapat diukur atau menjadi tidak dapat digunakan (misalnya pada hiperparatiroidisme atau pasien yang sangat gemuk), sepertiga (33%) dari radius situs dapat digunakan. Daerah pinggul lainnya, termasuk area Ward dan trokanter mayor, tidak boleh digunakan untuk diagnosis. BMD dapat diukur pada kedua pinggul. Kriteria T-score diterapkan untuk BMD yang diukur melalui DXA sentral di pinggul femoralis dan tulang belakang lumbal untuk wanita dan pria pascamenopause

berusia 50 tahun ke atas. Untuk wanita premenopause, pria kurang dari 50 tahun, dan anak-anak, klasifikasi diagnostik BMD seperti yang didefinisikan oleh WHO tidak boleh diterapkan. *The International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) merekomendasikan penggunaan skor Z yang disesuaikan dengan etnis atau ras². *National Osteoporosis Foundation* (NOF) merekomendasikan pemantauan BMD satu sampai dua tahun setelah memulai pengobatan dan setiap dua tahun sesudahnya. Dalam penelitian lain, seperti Gourlay *et al.*²⁰ dan Berry *et al.*¹⁸ menyarankan pengujian dilakukan setidaknya setiap empat tahun.^{20,18}

Instrumen diagnostik lain yang tersedia dalam bentuk cetak atau online, yaitu FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*). Alat ini memperhitungkan faktor risiko seperti usia, ras, penggunaan alkohol, jenis kelamin, indeks massa tubuh, riwayat merokok, riwayat fraktur pribadi atau orang tua sebelumnya, penggunaan glukokortikoid, osteoporosis sekunder, rheumatoid arthritis, dan pengukuran BMD *femoral neck* untuk memprediksi probabilitas 10 tahun mendatang untuk fraktur pinggul dan fraktur osteoporosis lainnya. Alat ini dapat digunakan bersama dengan alat diagnostik lainnya, seperti pemindaian DXA, untuk menentukan pengobatan pasien yang tepat. Namun FRAX memiliki keterbatasan, termasuk diantaranya tidak divalidasi untuk digunakan dengan BMD total pinggul atau tulang belakang lumbal, penggunaan untuk etnis minoritas tertentu, dan bagi mereka yang menerima pengobatan osteoporosis, atau untuk usia di luar kisaran 40 sampai 90 tahun¹⁰.

Penatalaksanaan osteoporosis dapat meliputi pemberian asupan kalsium dan vitamin D yang cukup, olahraga menahan beban, berhenti merokok, pembatasan konsumsi alkohol/kafein, dan teknik untuk pencegahan jatuh. *The Institute of Medicine* (IOM) merekomendasikan bahwa asupan kalsium makanan harus dibatasi hingga 1000 mg setiap hari untuk pria berusia 50 hingga 70 tahun dan hingga 1200 mg setiap hari untuk wanita berusia 51 tahun ke atas dan pria berusia 71 tahun ke atas^{10,21}. Literatur yang dipublikasikan tentang kalsium dan risiko terjadinya batu ginjal

masih kontroversial, sehingga penting untuk membedakan efek kalsium dari makanan dan kalsium suplemen dari vitamin. Asupan kalsium yang tinggi dari suplemen dapat meningkatkan risiko batu ginjal, namun asupan kalsium yang tinggi dapat melindungi dari batu ginjal. Oleh karena itu, dianjurkan agar asupan kalsium makanan ditingkatkan terlebih dahulu sebelum memulai suplemen kalsium untuk memenuhi kebutuhan kalsium. Hubungan antara asupan kalsium dan risiko kardiovaskular juga telah diperdebatkan. Tinjauan sistematis dan analisis meta oleh *American Society of Preventive Cardiology* menyimpulkan bahwa diet dan asupan kalsium yang tidak melebihi batas yang direkomendasikan oleh IOM, tidak menimbulkan risiko atau bahaya kardiovaskular (infark miokard, stroke, atau kematian) namun juga tidak bermanfaat bagi orang dewasa yang sehat secara umum^{10,22}. Asupan kalsium dalam kisaran toleransi 2000-2500 mg/hari pada orang dewasa sehat tidak terkait dengan risiko kardiovaskular²³.

Vitamin D merupakan komponen kunci dalam penyerapan kalsium dan kesehatan tulang. IOM merekomendasikan vitamin D 600 IU per hari untuk pria dan wanita berusia 51 hingga 70 tahun dan 800 IU per hari untuk pria dan wanita yang lebih tua dari 70 tahun. Meskipun beberapa bukti mendukung penggunaan suplemen vitamin D untuk mengurangi risiko fraktur, penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa dosis bulanan vitamin D yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko jatuh. Hal ini mungkin memerlukan rekomendasi berupa dosis harian vitamin D yang lebih rendah^{10,21}.

Tujuan terapi farmakologis adalah untuk mengurangi risiko fraktur. Obat-obatan untuk mengobati osteoporosis dapat dikategorikan sebagai antiresorptif (yaitu, bifosfonat, agonis/antagonis estrogen [EAA], estrogen, kalsitonin, dan denosumab) atau anabolik (teriparatida). Obat antiresorptif terutama menurunkan laju resorpsi tulang sementara obat anabolik meningkatkan pembentukan tulang lebih dari resorpsi tulang. Sementara beberapa obat memiliki indikasi yang tumpang tindih, dan penting untuk dicatat bahwa tidak semua obat osteoporosis disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) untuk

mengobati *postmenopausal osteoporosis* (PMO), osteoporosis pada pria, dan/atau GIO. Sesuai pedoman *Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology* (AAACE/ACE), pengobatan lini pertama untuk sebagian besar pasien PMO dengan risiko tinggi fraktur meliputi alendronate, risedronate, asam zoledronat, dan denosumab. Bagi mereka yang tidak dapat menggunakan terapi oral dan berisiko tinggi fraktur, penggunaan teriparatide, denosumab, atau asam zoledronat dapat direkomendasikan. Rekomendasi ini juga tercermin dalam pedoman *American College of Physicians* (ACP), dan menyarankan durasi pengobatan selama lima tahun untuk PMO, dan pemberian pengobatan lini pertama dengan bifosfonat untuk pria dengan osteoporosis. Rekomendasi untuk pilihan pengobatan didasarkan pada karakteristik yang berbeda, seperti jenis kelamin, tingkat risiko fraktur, dan faktor risiko tambahan, seperti penyakit penyerta atau obat-obatan. AAACE/ACE merekomendasikan bahwa pengobatan farmakologis harus dimulai untuk: 1) pasien dengan osteopenia atau massa tulang yang rendah dan riwayat fraktur pinggul atau tulang belakang; 2) pasien dengan T-score $-2,5$ atau kurang di tulang belakang lumbar, leher femoralis, pinggul total, atau radius 33% meskipun tidak ada fraktur; atau 3) pasien dengan T-score antara -1.0 dan -2.5 jika probabilitas FRAX 10 tahun untuk fraktur osteoporosis mayor lebih besar dari 20% atau untuk fraktur pinggul lebih besar dari 3%. NOF dan Endocrine Society juga menyarankan pedoman serupa untuk diagnosis dan inisiasi pengobatan¹⁰.

Simpulan

Osteoporosis merupakan penyakit yang umum ditemukan baik pada wanita dan pria serta berisiko untuk menjadi fraktur. Fraktur ini bertanggung jawab atas kecacatan, penurunan kualitas hidup, dan peningkatan angka kematian, dengan beban medis yang sangat besar pada pasien dan ekonomi bangsa. Osteoporosis dapat didiagnosis dan dicegah dengan perawatan yang efektif sebelum fraktur terjadi. Oleh karena itu, pencegahan, deteksi, dan pengobatan osteoporosis harus menjadi target penting dari penyedia layanan kesehatan

primer. Selanjutnya kesenjangan perawatan dalam menangani fraktur diperlukan multidisiplin ilmu yang terdiri dari tim ortopedi, layanan osteoporosis dan jatuh, pasien dan dokter perawatan primer.

Daftar Pustaka

1. NIH NI of H. National Institutes of Health. (2001). Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*; 285(6): 785-795.
2. Sozen T, Ozisik L, Calik Basaran N. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017; 4 (1):46-56.
3. Wright NC., Looker AC., Saag KG., *et al*. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the United States based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res*. 2014; 29(11):2520-2526.
4. Sabri SA., Chavarria JC., Ackert-Bicknell C., Swanson C., Burger E. Osteoporosis: an update on screening, diagnosis, evaluation, and treatment. *Orthopedics* 2023; 46(1): e20-e26. doi: 10.3928/01477447-20220719-03.
5. Wang H, Luo Y, Wang H, Li F, Yu F, Ye L. Mechanistic advances in osteoporosis and anti-osteoporosis therapies. *MedComm*. 2020; 4(3):e244. doi: 10.1002/mco2.244.
6. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(3):R131-51. doi: 10.1530/EJE-15-0118.
7. Drake MT., Clarke BL., Lewiecki EM. The pathophysiology and treatment of osteoporosis. *Clin Ther*. 2015; 37(8):1837-50. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.06.006.
8. Åkesson K., Marsh D., Mitchell PJ., McLellan AR., Stenmark J., Pierroz DD., Kyer C., & Cooper C. Capture the fracture: a best practice framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporosis International* 2013; 24(8): 2135–2152.
9. Marsh D., Akesson K., Beaton DE., Bogoch ER., Boonen S., Brandi ML., McLellan AR., Mitchell PJ., Sale JE., Wahl DA. Coordinator-based systems for secondary prevention in fragility fracture patients. *Osteoporos Int*. 2011; 22(7):2051-65. doi: 10.1007/s00198-011-1642-x.
10. Tu KN., Lie JD., Wan CKV., Cameron M., Austel AG., Nguyen JK., Van K., Hyun D. Osteoporosis: a review of treatment options. *P & T*. 2018; 43(2):92-104.
11. Buckley L., Guyatt G., Fink HA., Cannon M., Grossman J., Hansen KE., Humphrey MB., Lane NE., Magrey M., Miller M., Morrison L., Rao M., Robinson AB., Saha S., Wolver S., Bannuru RR., Vaysbrot E., Osani M., Turgunbaev M., Miller AS., McAlindon T. American college of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137.
12. Shahinian VB., Kuo YF., Freeman JL., Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352(2):154-64. doi: 10.1056/NEJMoa041943.
13. Tannenbaum C., Clark J., Schwartzman K., Wallenstein S., Lapinski R., Meier D., Luckey M. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(10):4431-7. doi: 10.1210/jc.2002-020275.
14. Zhu X., and Zheng H. Factors influencing peak bone mass gain. *Front Med*. 2021; 15(1):53-69.
15. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest*. 2005; 115(12):3318-25. doi: 10.1172/JCI27071.
16. Liang B., Burley G., Lin S., Shi YC. Osteoporosis pathogenesis and treatment: existing and emerging avenues. *Cell Mol Biol Lett*. 2022; 27(1):72. doi: 10.1186/s11658-022-00371-3.
17. Crandall CJ., Larson J., Wright NC., Laddu D., Stefanick ML., Kaunitz AM., Watts NB., Wactawski-Wende J., Womack CR., Johnson KC., Carbone LD., Jackson RD., Ensrud KE. Serial bone density measurement and incident fracture risk discrimination in postmenopausal women. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(9):1232-

1240. doi: Intern Med. 2016; 165(12): 856-866. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2986. 10.7326/M16-1165.
Erratum in: JAMA Intern Med. 2020 Nov 1;180(11):1555. PMID: 32730575; PMCID: PMC7385675.
18. Berry SD., Samelson EJ., Pencina MJ., McLean RR., Cupples LA., Broe KE., Kiel DP. Repeat bone mineral density screening and prediction of hip and major osteoporotic fracture. *JAMA* 2013; 310(12):1256-62. doi: 10.1001/jama.2013.277817.
 19. Ensrud KE., Lui LY., Crandall CJ., Orwoll ES., Langsetmo L., Schousboe JT., Fink HA., Lane NE., Kado DM., Cauley JA., Stefanick ML., Cawthon PM. Repeat bone mineral density screening measurement and fracture prediction in older men: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(9):e3877-e3886. doi: 10.1210/clinem/dgac324.
 20. Gourlay ML., Fine JP., Preisser JS., May RC., Li C., Lui LY., Ransohoff DF., Cauley JA., Ensrud KE. Study of osteoporotic fractures research group. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med.* 2012; 366(3):225-33. doi: 10.1056/NEJMoa1107142.
 21. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editor. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
 22. Brooks GF, Carrol KC, Butel JS, Morse AS, Mietzener AT, editor. Mikrobiologi Kedokteran. Edisi ke-23. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2008.
 23. Kopecky SL., Bauer DC., Gulati M., Nieves JW., Singer AJ., Toth PP., Underberg JA., Wallace TC., Weaver CM. Lack of evidence linking calcium with or without vitamin D supplementation to cardiovascular disease in generally healthy adults: a clinical guideline from the National Osteoporosis Foundation and the American Society for preventive cardiology. *Ann Intern Med.* 2016; 165(12): 867-868. doi: 10.7326/M16-1743.
 24. Chung M., Tang AM., Fu Z., Wang DD. Newberry SJ. Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann*