TEMU ILMIAH PENYAKIT DALAM (2017)

Perhimpunan Dokter Spesialis
Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)
Cabang Sumsel

SUMATERA CARDIOMETABOLIC UPDATE

Risk Factor Management of Cardiometabolic Continuum : From Primary to Tertiary Care

LEMBAGA PENERBIT ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI

TEMU ILMIAH PENYAKIT DALAM 2017
SUMATERA CARDIOMETABOLIC UPDATE I

Sertifikat

Diberikan Kepada

RADIYATI UMI PARTAN

PESERTA

"Risk Factor Management of Cardiometabolic Continuum
From Primary to Tertiary Care"
19-20 MEI 2017, HOTEL ARISTA PALEMBANG

Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM
Ketua Pelaksana

dr. Erwin Sukandi, SpPD, K-KV, FINASIM
Ketua PAPDI Sumsel

IDI No : 105/ WIL–SUMSEL/ A.7/ V/ 2017 (Peserta : 12 SKP, Pembicara : 8 SKP, Moderator : 2 SKP)

Buku Naskah Lengkap

Temu ilmiah penyakit dalam Tahun 2017
& Sumatera Cardiometabolic Update 1

Palembang, 18-20 Mei 2017

17,6 x 25 cm
ISBN 978-979-3229-26-3

Hak cipta dilindungi Undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan penerbit.

Diterbitkan pertama kali oleh :
Lembaga Penerbit Ilmu Penyakit Dalam
Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI
Palembang, Mei 2017

Daftar Kontributor

Prof. Dr. Eddy Mart Salim,SpPD K-AI, FINASIM
Divisi Alergi Imunologi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Prof. Dr.Hermansyah, SpPD K-R, FINASIM
Divisi Reumatologi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

DR. Dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM
Divisi Kardiologi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

DR. Dr. Zulkhair Ali, SpPD, K-GH, FINASIM
Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

DR. Dr. Radiyati Umi Partan,SpPD, K-R, FINASIM
Divisi Reumatologi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

DR. Dr. Azhari Gani, SpPD, K-KV, FINASIM
Divisi Kardiologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam
FK Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

Dr. A. Fuad Bakry, SpPD K-GEH, FINASIM
Divisi Gastroentero Hepatologi Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Dr. Syadra Bardiman, SpPD K-GEH, FINASIM
Divisi Gastroentero Hepatologi Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Dr. Ian Effendi, SpPD K-GH, FINASIM
Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Dr. Ahmad Rasyid, SpPD K-P, FINASIM
Divisi Pulmonologi, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

Dr. Alwi Shahab, SpPD K-EMD, FINASIM
Divisi Endokrin Metabolik, Departemen Penyakit Dalam
FK UNSRI/RSMH Palembang

DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN OSTEOPOROSIS

Dr. dr. **Radiyati Umi Partan**, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM

Divisi Reumatologi Departemen Penyakit Dalam FK UNSRI / RSMH Palembang

Abstrak

Prevalensi osteoporosis di dunia sekitar 44 juta orang, terutama terjadi pada usia diatas 60 tahun. Angka kejadian pada wanita lebih tinggi dibanding laki-laki karena berhubungan dengan pengaruh estrogen.

Osteoporosis adalah suatu kondisi yang ditandai dengan penurunan kepadatan tulang, penurunan kekuatan tulang, dan mengakibatkan tulang rapuh. Sasaran terapi osteoporosis bagi individu dengan kategori usia hingga 20-30 tahun adalah mencapai kepadatan tulang yang optimal. Sedangkan untuk individu dengan kategori usia diatas 30 tahun, sasarannya adalah mempertahankan kepadatan mineral tulang (*bone mineral density* / BMD) dan meminimalkan keropos pada tulang yang diakibatkan karena pertambahan usia (*age-related*) atau karena keadaan post-menopause.

Bifosfonat adalah terapi utama untuk pengobatan osteoporosis pasca menopause (PMO). Bisfosfonat bekerja dengan mengurangi *turnover* tulang, yang menyebabkan peningkatan kepadatan tulang dan sebagai obat pemeliharaan atau perbaikan arsitektur tulang.

Untuk terapi non farmakologis adalah dengan pengaturan asupan nutrisi dan olahraga. Terapi farmakologi pada penderita osteoporosis dapat diberikan kalsium, vitamin D, bifosfonat , Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs), kalsitonin, fitoestrogen maupun teriparatide.

Pendahuluan

Prevalensi osteoporosis di dunia sekitar 44 juta orang, terutama terjadi pada usia diatas 60 tahun. Angka kejadian pada wanita lebih tinggi dibanding laki-laki karena berhubungan dengan pengaruh estrogen. Osteoporosis merupakan silent disease, penyakit yang tidak memiliki gejala, penyakit ini memiliki konsekuensi klinis jangka panjang, terutama terjadinya patah tulang, dapat berdampak pada penurunan kualitas hidup pasien, morbiditas, dan bahkan kematian. Satu dari dua wanita dan satu dari empat pria lebih dari 50 tahun akan menderita patah tulang karena osteoporosis selama hidup mereka. Bifosfonat adalah terapi utama untuk pengobatan osteoporosis pasca menopause (PMO). Bisfosfonat bekerja dengan mengurangi *turnover* tulang, yang menyebabkan peningkatan kepadatan tulang dan sebagai obat pemeliharaan atau perbaikan arsitektur tulang. Dalam uji klinis, efek farmakologis diukur melalui peningkatan kepadatan mineral tulang (BMD) dan penanda turnover tulang (BTMs). Manfaat klinis terapi

Diagnosis dan Penatalaksanaan osteoporosis

Dr. dr. Radiyati Umi Partan, SpPD,K-R, M.Kes

Staf divisi Reumatologi bagian Ilmu Penyakit Dalam, FK Universitas Sriwijaya/RS Moeh.Hoesin Palembang

A. PENDAHULUAN

Prevalensi osteoporosis di dunia sekitar 44 juta orang, terutama terjadi pada usia diatas 60 tahun. Angka kejadian pada wanita lebih tinggi dibanding laki-laki karena berhubungan dengan pengaruh estrogen. Osteoporosis merupakan silent disease, penyakit yang tidak memiliki gejala, penyakit ini memiliki konsekuensi klinis jangka panjang,terutama terjadinya patah tulang, dapat berdampak pada penurunan kualitas hidup pasien, morbiditas, dan bahkan kematian. Satu dari dua wanita dan satu dari empat prialebih dari 50 tahun akan menderita patah tulang karena osteoporosis selama hidup mereka. Bifosfonat adalah terapi utama untuk pengobatan osteoporosis pasca menopause (PMO). Bisfosfonat bekerja dengan mengurangi *turnover* tulang, yang menyebabkan peningkatan kepadatan tulang dan sebagai obat pemeliharaan atau perbaikan arsitektur tulang. Dalam uji klinis, efek farmakologis diukur melalui peningkatan kepadatan mineral tulang (BMD) dan penanda turnover tulang (BTMs). Manfaat klinis terapi bifosfonat, secara signifikan mengurangi risiko patah tulang belakang dan non tulang belakang.

B. DEFINISI

Osteoporosis adalah suatu kondisi yang ditandai dengan penurunan kepadatan tulang, penurunan kekuatan tulang, dan mengakibatkan tulang rapuh. Arti osteoporosis secara harfiah adalah terjadinya keropos tulang membentuk porus-porus seperti spons. Gangguan ini melemahkan tulang dan mengakibatkan sering terjadinya patah tulang (Ikawati, 2011).

WHO mengklasifikasikan massa tulang berdasarkan T-scores. T-scores merupakan bilangan standar deviasi dari rata-rata densitas mineral tulang pada populasi muda normal. Massa tulang yang normal memiliki nilai T-score lebih besar dari -1, osteopenia memiliki nilai T-score -1 sampai -2,5, sedangkan osteoporosis memiliki nilai T-score kurang dari -2,5 (Dipiro et al, 2005).

C. GEJALA DAN TANDA

1. Gejala :
   - Nyeri

- Imobilitas
- Depresi, ketakutan, dan rasa rendah diri karena keterbatasan fisik

2. Tanda
   - Pemendekan tinggi badan (> 1,5 inchi), kifosis, atau lordosis
   - Fraktur tulang punggung, panggul, pergelangan tangan
   - Kepadatan tulang rendah pada pemeriksaan radiografi

D. DIAGNOSIS

Untuk mendiagnosa osteoporosis pada pasien diperlukan :

1. Riwayat penyakit dan pengobatan pasien
2. Identifikasi faktor risiko
3. Pemeriksaan fisik lengkap
4. Tes laboratorium untuk mengidentifikasi kemungkinan osteoporosis sekunder. Parameter laboratorium yang umum digunakan adalah kadar 25 (OH) vitamin D serum, sebagai indikator status vitamin D total tubuh. Kadar 25 (OH) vitamin D serum dalam berbagai kondisi :

   Normal : ≥ 30 ng/mL

   Insufisiensi : 11 – 29 ng/mL

   Defisiensi vit D : < atau sama dengan 10 ng/mL

5. Pengukuran massa tulang

   Terdapat berbagai metode pengukuran massa tulang, namun yang menjadi standar diagnosis osteoporosis saat ini adalah pengukuran densitas mineral tulang sentral (tulang punggung dan panggul) dengan Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA). Tulang punggung dan pinggul dikelilingi berbagai jaringan halus, termasuk lemak, otot, pembuluh darah, dan organ-organ perut. DXA memungkinkan untuk melakukan pengukuran massa tulang di permukaan maupun bagian yang lebih dalam.

   Densitas mineral tulang dari pengukuran tersebut dapat dinyatakan dengan T-score. Nilai T-score dalam berbagai kondisi :

   Tulang normal : ≥ -1 (10% di bawah SD rata-rata atau lebih tinggi)

   Osteopenia : -1 sampai -2,5 (10-25% di bawah SD rata-rata)

   Osteoporosis : < atau samadengan – 2,5 (25% di bawah SD rata-rata)

E. PROGNOSIS

Prognosisnya baik dalam pencegahan osteoporosis setelah menopause jika terapi farmakologi dengan estrogen atau raloxifen dimulai sedini mungkin dan bila terapi dipertahankan dengan baik dalam jangka waktu yang panjang (bertahun-tahun). Penggunaan bifosfonat dapat memperbaiki keadaan osteoporosis pada penderita, serta mampu mengurangi risiko terjadinya patah tulang.

Patah pada tulang pinggul dapat mengakibatkan menurunnya mobilitas pada pasien. Pada penelitian Hannan *et al* (2001) dilaporkan bahwa nilai mortalitas pada subjek penelitian (571 orang dengan usia 50 tahun atau lebih) dalam 6 bulan setelah mengalami patah pada tulang pinggul adalah sekitar 13.5% dan sejumlah penderita membutuhkan bantuan secara sepenuhnya dalam mobilitas mereka setelah mengalami patah tulang pinggul.

Patah tulang belakang memiliki pengaruh lebih rendah terhadap mortalitas, serta dapat mengakibatkan nyeri kronis yang berat dan sulit untuk dikontrol. Meskipun jarang terjadi, patah tulang belakang yang parah dapat mengakibatkan bungkuk (kyphosis) yang kemudian dapat menekan organ dalam tubuh dan mengganggu sistem pernafasan dari penderita.

F. TERAPI

Sasaran terapi osteoporosis bagi individu dengan kategori usia hingga 20-30 tahun adalah mencapai kepadatan tulang yang optimal. Sedangkan untuk individu dengan kategori usia diatas 30 tahun, sasarannya adalah mempertahankan kepadatan mineral tulang (*bone mineral density* / BMD) dan meminimalkan keropos pada tulang yang diakibatkan karena pertambahan usia (*age-related*) atau karena keadaan post-menopause.

Bagi individu yang mengalami patah tulang berkaitan dengan osteoporosis, sasaran terapi adalah untuk mengontrol rasa nyeri, memaksimalkan proses rehabilitasi untuk mengembalikan kualitas hidup dan kemandirian pasien, serta mencegah terjadinya patah tulang kembali atau bahkan kematian (Wells, 2006).

G. PENATALAKSANAAN

Tujuan pemberian terapi pasien osteoporosis adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas termasuk mencegah terjadinya fraktur dan komplikasinya berhubungan

dengan osteoporosis (Chisholm-burns *et.al* , 2008). Pemberian terapi pasien osteoporosis meliputi terapi non farmakologi dan farmakologi, sebagai berikut :

Terapi Non Farmakologi

a. Nutrisi

Pasien osteoporosis sebaiknya mendapatkan nutrisi yang cukup dan pemeliharaan berat badan yang ideal. Diet tinggi kalsium penting untuk memelihara densitas tulang. Nutrisi tersebut dapat berupa vitamin D yang bisa didapatkan dari brokoli, kacang-kacangan, ikan teri, ikan salmon, susu, kuning telur, hati dan sardine serta paparan sinar matahari.

b. Olahraga

Olahraga seperti berjalan, jogging, senam osteoporosis dapat bermanfaat dalam mencegah kerapuhan dan fraktur tulang. Hal tersebut dapat memelihara kekuatan tulang (Chisholm-burns *et.al* , 2008). Prinsip latihan fisik untuk kesehatan tulang adalah latihan pembebanan, gerakan dinamis dan ritmis, serta latihan daya tahan (*endurans*) dalam bentuk *aerobic low impact*. Senam osteoporosis untuk mencegah dan mengobati terjadinya pengeroposan tulang

1. Terapi Farmakologi

Terapi farmakologi pada penderita osteoporosis dapat diberikan kalsium, vitamin D, bifosfonat , Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs), kalsitonin, fitoestrogen maupun teriparatide . Pada pembahasan kali ini hanya akan dibahas tentang bifosfonat.

H. PERAN Zolendronat PADA PENATALAKSANAAN OSTEOPOROSIS

Mekanisme kerja bifosfonat dengan penurunan resorpsi tulang oleh osteoklas dengan cara berikatan pada permukaan tulang dan menghambat kerja osteoklas dengan cara mengurangi produksi proton dan enzim lisosomal di bawah osteoklas. Selain itu, beberapa bisfosfonat juga dapat mempengaruhi aktifasi prekursoro steoklas, diferensiasi prekursoro steoklas menjadi osteoklas yang matang, kemotaksis, perlekatan osteoklas pada permukaan tulang dan apoptosis osteoklas.

Bisfosfonat juga memiliki efek tak langsung terhadap osteoklas dengan cara merangsang osteoblas menghasilkan substansi yang dapat menghambat osteoklas dan menurunkan kadar

stimulator osteoklas. Beberapa penelitian juga mendapatkan bahwa bisfosfonat dapat meningkatkan jumlah dan diferensiasi osteoblas. Dengan mengurangi aktifitas osteoklas, maka pemberian bisfosfonat akan memberikan keseimbangan yang positifpada unit remodeling tulang.

Bifosfonat sangat hidrofilik, oleh karena itu, mereka kurang diserap oleh saluran pencernaan setelah pemberian oral (biasanya dengan penyerapan <5% untuk dosis oral), bukan melalui transportasi paracellular karena mereka tidak lipofilik. Dari sebagian kecil absorbsi tersebut, hanya sekitar50% dari obat diserap secara selektif dan dipertahankan dalam kerangka, sedangkan sisanya dieliminasi dalam urin tanpa dimetabolisme. Penyerapan tulang dan retensi terutama tergantung pada faktor-faktor host (fungsi ginjal, tingkat osteoporosis tulang , dan ketersediaan bahan pengikat) dan potensi bifosfonat untuk berikatan dengan matriks tulang

Hambatan absorbsi ini dapat dikurangi atau diperbaiki dengan cara pasien untuk tetap tegak selama 30 menit dan menahan diri dari makan makanan baik 2 jam sebelum dan setidaknya 30 menit setelah pil konsumsi. (Cara minum obat bifosfonat oral sebaiknya sbb : Bifosfonat oral secara farmakologi diabsorbsi dalam jumlah yang sangat rendah dan makanan dalam lambung dapat menurunkan absorbsinya. Obat ini juga dapat menyebabkan erosi esofagus, sehingga harus diturunkan ke dalam lambung dengan cepat dengan meminum air putih segelas. Beberapa penelitian menyatakan bahwa, jika meminum air beberapa gelas penuh akan menyebabkan reflux dan erosi esofagus dibandingkan dengan meminum segelas air . Pemberian calcium bersamaan dengan kalsium akan menurunkan efektivitas bifosfonat itu sendiri. Bebrapa aturan minum obat bifosfonat oral adalah : tidak boleh bersamaan dengan makanan, tidak boleh bersamaan dengan teh, kopi atau coklat, dengan sejumlah kecil air , tidak boleh sebelum tidur). Oleh karena itu, pemberian bifosfonat intravena sangat baik untuk mengurangi hambatan absorbsi obat yang sering terjadi pada pemakaian oral.

EFEK SAMPING

Etidronat yang diberikan terus menerus Pada dosis untuk penyakit Paget, ternyata dapat mengganggu mineralisasi tulang, dengan akibat akumulasi osteoid yang tidak mengalami mineralisasi yang akan memberikan gambaran klinik dan histologik seperti osteomalasia, yaitu nyeri tulang yang difus dan risiko fraktur.

Nausea dan vomitus juga sering didapat pada penderita yang mendapat etidronat dosis untuk penyakit paget, tetapi jarang didapatkan pada dosis untuk osteoporosis.

Gangguan gastrointestinal atas juga sering didapatkan pada pemberian amino bisfosfonat, yaitu alendronat, karena dapat mengiritasi esofagus dan menyebabkan esophagitis erosif. Oleh sebab itu alendronat harus diminum dengan air yang cukup banyak dan tidak boleh diberikan pada penderita dengan gangguan esofagus, misalnya striktura esofagus, akalasia, dismotilitas esofagus, dan juga pada penderita-penderita yang tidak dapat tegak.

Reaksi fase akut, berupa demam dan limfopenia, sering terjadi pada pemberian pamidronat parenteral, tetapi efek ini akan berkurang pada pemberian berulang. Reaksi idiosinkrasi berupa gagal ginjal akut, bronkokonstriksi, ketulian pada penderita otosklerosis, komplikasi pada mata, peritonitis aseptic dan ruam pada kulit, dapat terjadi pada pemberian bisfosfonat. Sejauh ini, risedronat, ibandronat dan zoledronat diketahui tidak bersifat toksik.

I. Penelitian tentang Zolendronic acid

Menurut penelitian Black, M. et.al, 2007, penelitian pada 3889 pasien pemberian zolendronat setahun sekali selama tiga tahun menurunkan risiko fraktur vertebra, hip dan fraktur lainnya. Penelitian lain oleh Siris s., et.al , 2006, menunjukkan adanya kepatuhan pemakaian bifosfonat secara signifikan menurunkan risiko fraktur selama 24 bulan. Penelitian Black M.D.et.al, 2012, menunjukkan pemberian zolendronate selama 6 tahun dapat menurunkan risiko fraktur dan memelihara bone mineral density pasien. Setelah pemberhentian zolendronat setelah 3 tahun, masih cukup efektif dalam merawat densitas tulang. Reid M.D.et.al, 2009 menunjukkan bahwa zolendronat secara intravena, kemungkinan lebih efektif dibandingkan dengan risendronat 5 mg untuk mencegah fraktur pada penggunaan kortikosteroid .

Kesimpulan :

Osteoporosis merupakan penyakit yang sering terjadi pada usia lanjut dan pasien lain dengan penyakit penyerta. Risiko terjadinya komplikasi fraktur pada pasien tersebut meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien. Penatalaksanaan yang tepat yaitu dengan pemberian bifosfonat akan menurunkan risiko fraktur pada pasien osteoporosis.

Daftar Pustaka :

Black M.D.et.al, 2012 Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med 2007;356:1809-22.

Black, M. et.al, 2007. The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) Journal of Bone and Mineral Research, Vol. 27, No. 2, February 2012, pp 243–254

Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopousal osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2002;71(2):103-11.

Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. Osteoporos Int 2006;17(11):1638– 1644.

Chee Kung A.W, Rachman IA, Adam JM, et.al Impact of bone marker feedback on adherence to once monthly ibandronate for osteoporosis among Asian postmenopausal women International Journal of Rheumatic Diseases 2009; 12: 216–224

Dipiro, J. T., Robert L. T., Gary C. Y., Gary R. M., Barbara G. W., and L. Michael Posey. 2006. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach. Seventh edition.* New York. Mc Graw Hill Medical.

Dipiro, Joseph T., Talbert , Robert L.,Yee, Gary C., Matzke, Gary R., Wells, Barbara G., Posey, L. Michael., 2005, *Pharmacotheraphy a Pathophysiologic Approach 1 Fifth Edition*, United States of America : McGraw-Hill Companies, Inc.

Hannan, E.L., Magaziner, J., Wang, J.J., Eastwood, E.A., Silberzweig, S.B., Gilbert, M., Morrison, R.S., McLaughlin, M.A., Orosz, G.M., Siu, A.L., 2001, Mortality and locomotion 6 months after hospitalization for hip fracture: risk factors and risk-adjusted hospital outcomes, *JAMA*, 285(21):2736-42.

Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. Proc Natl Acad Sci U S A 2006 May 16;103(20):7829–7834.

Manish Srivastava, MDa, Chad Deal, MD .Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. Clin Geriatr Med 18 (2002) 529– 555

Matthew T. Drake, MD, PhD, Bart L. Clarke, MD, and Sundeep Khosla, MD. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2008 September ; 83(9): 1032–1045.

Plotkin LI, Aguirre JI, Kousteni S, Manolagas SC, Bellido T. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. J Biol Chem 2005 Feb 25;280:7317–7325.

Reid M.D.et.al, 2009. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy,randomised controlled trial . *Lancet* 2009; 373: 1253–63

Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, et al. Osteoporosis in Clinical Practice (TOP) Study Group. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. Osteoporos Int 2006;17(6):914–921.

Rossini M., Idolazzi L , Adami S. Evidence of sustained vertebral and nonvertebral antifracture efficacy with ibandronate therapy: a systematic review Ther Adv Musculoskel Dis (2011) 3(2) 67-79

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288.

Russell R.G, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy Osteoporos Int (2008) 19:733–759

Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: The risedronate and alendronate (REAL) cohort study. Osteoporos Int. 2007;18:25–34. DOI 10.1007/s00198-006-0274-z.

Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc 2006;81(8):1013–1022.

Siris s., et.al , 2006. Adherence to Bisphosphonate Therapy and Fracture Rates in Osteoporotic Women: Relationship to Vertebral and Nonvertebral Fractures From 2 US Claims Databases Mayo Clin Proc. 2006;81(8):1013-1022

Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E. Compliance with therapy for osteoporosis. Osteoporos Int 2003 Dec;14(12):965–968.