

Laporan Penelitian

Pemberian susu yang difortifikasi kalsium kadar tinggi dan vitamin D dalam memperbaiki *turnover* tulang perempuan pascamenopause (High Calcium and Vitamin D Fortified in Enhancing Postmenopausal Bone Turnover)

Zainal Arifin, Andon Hestiantoro, Ali Baziad

Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Abstrak

Tujuan: Membandingkan efek mengonsumsi susu tinggi kalsium yang ditambah vitamin D (*High Calcium fortified Milk/HCM*) dengan efek suplementasi susu plasebo, terhadap penanda formasi dan resorpsi tulang dan hormon paratiroid (*parathyroid hormone/PTH*) pada perempuan pascamenopause yang tinggal di Jakarta, Indonesia, dalam jangka waktu empat bulan.

Metode: Penelitian ini merupakan uji klinik acak tersamar ganda untuk mengetahui pengaruh minum susu kadar kalsium tinggi (1200 mg/hari) dibandingkan dengan minum susu kadar kalsium rendah (54 mg/hari) terhadap perubahan penanda kimiawi *turnover* tulang perempuan pascamenopause di Indonesia. Partisipan ditujukan kepada perempuan berusia di atas 55 tahun yang berkunjung di Poli Menopause dan Osteoporosis Yasmin, RSCM. Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok, kelompok pertama diberi dua porsi (60 g) susu tinggi kalsium (HCM) dan kelompok lainnya sebagai kontrol diberi dua porsi (60 g) susu rendah kalsium per hari selama 16 pekan. Dilakukan perbandingan kadar penanda tulang (*C-Telopeptide* (CTX), *Peptide Prokolagen-I* (PINP), *Osteocalcin* (OC)) pada minggu ke 0, 2, 8, dan 16. Pascaperlakuan dihitung secara statistik dengan ANOVA dengan menghitung perbandingan rata-rata hasil perlakuan terhadap subjek dengan menggunakan tes Tukey-Kramer.

Hasil: Tidak didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok pada karakteristik usia, Indeks Massa Tubuh (IMT), Densitas Mineral Tulang (DMT), dan asupan kalsium. Didapatkan hasil CTX (*C-Telopeptide*) berkurang hingga 34% dalam 2 pekan pemberian suplemen pada kohor kelompok HCM. OC (*Osteocalcin*) juga didapatkan berkurang selama 16 pekan pemberian suplemen pada kelompok subjek penelitian, berkurang 10% pada pekan ke-2, 18% pada pekan ke-8, dan 32% pada pekan ke-16. *Peptide Prokolagen-I* (PINP) tereduksi sebesar 15% pada pekan ke-8 dan 28% pada pekan ke-16 pada kelompok subjek penelitian. Susu yang difortifikasi kalsium tinggi dan vitamin D yang dipakai peneliti terbukti dapat memperbaiki status vitamin D, mengurangi kadar PTH, dan menurunkan *turnover* tulang secara bermakna.

Kesimpulan: Pemberian susu yang difortifikasi kalsium tinggi dan vitamin D lebih baik dibandingkan dengan pemberian susu kalsium rendah dalam menurunkan *turnover* tulang perempuan pascamenopause.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2010; 34-1:31-8]

Kata Kunci: perempuan pascamenopause, susu fortifikasi kalsium dan vitamin D, *C-Telopeptide*, *peptide prokolagen-I*, *osteocalcin*, status vitamin D

Korespondensi: Zainal Arifin, Departemen Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jln. Salemba Raya 6, Jakarta Pusat 10430, Email: yoansaputra@yahoo.com

PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan kondisi yang ditandai dengan tulang menjadi rapuh sehingga mudah patah. Osteoporosis ini merupakan salah satu masalah yang terjadi ketika perempuan memasuki usia menopause. Tulang secara terus menerus mengalami peremajaan

Abstract

Objective: To compare the effect of consuming vitamin D fortified high calcium milk (HCM) with placebo milk supplementation's effect to bone formation and resorption's marker to post-menopausal women in Jakarta, Indonesia, in four months duration.

Methods: This is a double blind randomized control trial to know the effect of high calcium (1200 mg/day) milk consumption compared to low calcium milk consumption to the change of bone turnover's chemical marker in post-menopausal women in Indonesia. Participants are women aged more than 55 years, which are patients of Yasmin Menopause and Osteoporosis Clinic, RSCM. Subject of study is classified into two groups, the first group was given two portion (60 g) of high calcium milk (HCM), and other group as control was given two portion (60 g) of low calcium milk, each day for 16 weeks. A comparison between the level of bone markers (*C-Telopeptide* (CTX), *Peptide Procollagen-I* (PINP), *Osteocalcin* (OC)) in week 0, 2, 8 and 16 was done. Post intervention, the result was statistically calculated with ANOVA and the mean result comparison to subject was analyzed with Tukey-Kramer test.

Results: There are no significant differences between two groups on age, Body Mass Index (BMI), Bone Mineral Density (BMD) and calcium intake characteristics. There is CTX (*C-Telopeptide*) reduce to 34% in two weeks of supplementation to HCM group cohort. OC (*Osteocalcin*) was also reduced in 16 weeks supplementation to subject group, reduced to 10% on week 2, 18% on week 8, and 32% on week 16. *Peptide Procollagen-I* (PINP) was reduced to 15% on week 8, and 28% on week 16 in subject group. High calcium and vitamin D fortified milk that was used, is proven could improve vitamin D state, reduce PTH level and reduce bone turnover significantly.

Conclusion: High calcium and vitamin D fortified milk supplementation gives better result compared to low calcium milk supplementation in reducing bone turnover in post-menopausal women.

[Indones J Obstet Gynecol 2010; 34-1:31-8]

Keywords: post-menopausal women, high calcium and vitamin D fortified milk, *C-Telopeptide*, *Peptide Procollagen-I*, *Osteocalcin*, vitamin D state

(*remodelling*), yaitu tulang yang telah tua akan diresorpsi oleh osteoklas dan diganti tulang baru oleh osteoblas. Proses resorpsi tulang oleh osteoklas dan pembentukan tulang baru oleh osteoblas ini disebut dengan istilah *turnover* tulang. Pada usia menopause

kadar estrogen yang mengakibatkan penurunan kemampuan usus untuk menyerap kalsium menyebabkan rendahnya kadar kalsium di dalam darah dan meningkatkan resorpsi tulang oleh osteoklas. Kedua hal tersebut menyebabkan peningkatan *turnover* tulang dan merupakan faktor risiko yang dapat meningkatkan prevalensi osteoporosis pada populasi perempuan pascamenopause.¹⁻⁴

Pemberian susu yang difortifikasi dengan kadar kalsium tinggi diharapkan dapat mempertahankan keseimbangan kadar kalsium serum baik melalui transpor aktif maupun difusi pasif. Selain itu, kalsium susu mempunyai bioavailabilitas tinggi, dapat diserap walaupun tidak ada kalsitriol, karena ada pengaruh laktosa pada usus kecil distal (ileum) melalui difusi pasif.^{2,5-7}

Walaupun data dari survei gizi menunjukkan bahwa 30-40% perempuan usia menopause di Indonesia meminum susu, tetapi dari penelitian yang lain ternyata masih dijumpai tingginya prevalensi osteoporosis pada perempuan usia menopause. Di RS Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, dari perempuan pascamenopause yang memeriksakan diri di Klinik Osteoporosis YASMIN pada kurun waktu 2002-2004, ditemui sebanyak 404 orang atau 17,15% ternyata menderita osteoporosis berdasarkan kriteria WHO, dengan rata-rata patah tulang terbanyak adalah tulang radius.⁴ Asupan kalsium yang bervariasi sekitar 270 mg per hari telah dilaporkan pada perempuan pascamenopause di Jakarta.^{4,5,8}

Literatur terbaru menyatakan bahwa, perempuan Asia, termasuk yang tinggal di Jakarta, Indonesia, memiliki status vitamin D yang suboptimal dengan nilai acuan kecukupan sebesar 50 nmol/l. Rahman dkk melaporkan bahwa kadar rerata 25-OH-Vitamin D3 pada 103 perempuan etnis Melayu pascamenopause sebesar 44,4 nmol/l dan kadar rerata pada 173 perempuan etnis Cina di Jakarta, Indonesia, sebesar 38,6 nmol/l. Mereka juga melaporkan adanya hubungan negatif yang bermakna antara kadar 25-OH-vitamin D3 dengan kadar hormon Paratiroid (PTH).^{7,8} Beberapa kajian pada perempuan pascamenopause menyimpulkan bahwa suplementasi kalsium 1200 mg/hari dan penambahan vitamin D, dapat menurunkan kehilangan massa tulang sekitar 1% per tahun.^{1,3,7,12}

Berdasarkan uraian di atas perlu diadakan penelitian untuk mengetahui manfaat pemberian susu dengan kadar kalsium tinggi untuk pencegahan terjadinya osteoporosis pada perempuan pascamenopause di Indonesia.

Apakah minum susu dengan kadar kalsium tinggi (HCM) dan vitamin D dapat menurunkan *turnover* tulang perempuan pascamenopause lebih besar dibandingkan minum susu kadar kalsium rendah? Hipotesis peneliti adalah pemberian susu dengan kadar kalsium tinggi (HCM) dan vitamin D dapat menurunkan *turnover* tulang perempuan pascamenopause lebih besar dibandingkan dengan pemberian susu dengan kadar kalsium rendah. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian susu kadar kalsium tinggi (HCM) dan vitamin D terhadap penurunan *turnover* tulang perempuan pascamenopause. Penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk pembuatan protokol baru untuk pencegahan osteoporosis bagi perempuan menopause/pascamenopause di Indonesia.

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinik acak tersamar ganda untuk mengetahui pengaruh minum susu kadar kalsium tinggi (1200 mg/hari) dan vitamin D dibandingkan dengan minum susu kadar kalsium rendah (54 mg/hari) terhadap perubahan penanda kimiawi *turnover* tulang perempuan pascamenopause di Indonesia. Dilakukan di Poli menopause dan osteoporosis Yasmin, RSCM, setiap hari kerja, pukul 08.00-14.00 mulai 01 Juni - 30 September 2008, dengan populasi penelitian adalah perempuan pascamenopause berusia 55 tahun atau sudah menopause selama 5 tahun yang berkunjung ke Poli Menopause Yasmin RSCM yang termasuk kriteria inklusi dan telah menandatangani *informed consent*, antara bulan Juni dan September 2008. Intervensi: pada seluruh subjek penelitian dilakukan randomisasi menjadi dua kelompok yang berbeda yang masing-masing terdiri atas 30 perempuan. Salah satu kelompok diberi perlakuan berupa pemberian dua porsi (60 g) susu rendah kalsium sebagai kontrol dan kelompok lainnya diberi perlakuan berupa pemberian dua porsi (60 g) susu dengan fortifikasi kalsium kadar tinggi; HCM (*high calcium fortified milk*) per hari selama 16 pekan. Susu dibungkus untuk ukuran satu kali minum (30 gr), yaitu untuk 200 ml untuk campuran airnya, diminum saat sarapan dan malam setelah makan malam, objek penelitian boleh saja minum sedikit demi sedikit, asalkan tetap 400 ml/hari. Berdasarkan data yang terkumpul, hasil pengukuran dari objek penelitian dilaporkan dalam standar deviasi (SD) dari variabel luaran, CTx, dengan SD 0,045 ng/ml dan rata-rata nilai CTx adalah 0,23 ng/ml. Hubungan SD dari hasil pengukuran pada objek uji dibandingkan dengan objek kontrol yang dikalkulasi secara respektif adalah 0,064 dan 0,045 ng/ml. Untuk mengetahui perbedaan sebesar 20% (misalnya 0,046 ng/ml) dengan *power* 90% dan kami mengambil 22 subjek penelitian per kelompok (masing-masing subjek dan kontrol). Untuk menghindari kemungkinan *drop out* sebesar 25%, maka jumlah subjek yang diseleksi menjadi 30 subjek per kelompok, hasil yang diperoleh pada minggu ke 0, 2, 8, dan 16 diambil rata-rata (*mean*) dan dihitung persentasinya dari nilai dasar dan interval kepercayaan 95%.

Percontoh darah diambil pada 2 hari yang berbeda dalam selang waktu 3 hari antara pukul 8 dan 10 pagi (setelah puasa semalaman). Percontoh plasma untuk pengukuran penanda tulang (CTX, P-1NP dan OC) dibekukan dan disimpan dalam suhu -70 s/d -80°C hingga akhir penelitian dan diperiksa dengan sistem Roche Elecsys 2010 COBAS (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) di laboratorium National New Zealand.

Pascaperlakuan dihitung secara statistik dengan ANOVA dengan menghitung perbandingan rata-rata hasil perlakuan terhadap subjek dengan menggunakan tes Tukey-Kramer. Hasil penelitian akan disebut berbeda bermakna dengan angka kemaknaan $p < 0,05$.

DISKUSI

Sebanyak 101 perempuan didaftarkan berdasarkan data dasar partisipan yang disimpan oleh peneliti. Sebanyak 23 perempuan dieksklusi dengan pemeriksaan laboratorium karena memiliki kadar glukosa darah

yang berlebih, resistensi insulin, hiperlipidemia, atau fungsi hati atau ginjal yang abnormal. Selanjutnya, sisanya (77 perempuan) dilakukan penapisan dengan menggunakan densitometer, sebanyak 17 perempuan dieksklusi karena terdiagnosis osteoporosis. Akhirnya, sebanyak 60 perempuan dipilih sebagai subjek penelitian.

Tabel 1. Karakteristik peserta awal menurut kelompok perlakuan. Nilai dibawakan dalam rerata (SEM).

	Kontrol (n=30)	HCM (n=30)
Usia (tahun)	58,0 (0,88)	57,9 (0,88)
IMT (kg/m ²)	24,7 (0,57)	24,4 (0,57)
BMD leher tulang femur	0,78 (0,016)	0,81 (0,016)
Skor-T leher tulang femur	-1,01 (0,13)	-0,72 (0,02)
DMT tulang vertebra lumbar (g/cm ²)	0,98 (0,02)	0,97 (0,02)
Skor-T tulang vertebra lumbar	-1,12 (0,14)	-1,12 (0,14)
Asupan kalsium (ingat-ulang 2-3 hari) (mg/hari)	252,6 (15,26)	236,9 (15,45)

Ket: BMD= Bone Mineral Density (Densitas Mineral Tulang), HCM= high calcium fortified milk (susu yang difortifikasi dengan kalsium kadar tinggi), IMT= Indeks Massa Tubuh.

Data awal pada kedua kelompok didapatkan DMT berada dalam kisaran normal (skor T terendah -1,12 dan tertinggi 0,98), walaupun secara umum memiliki skor T yang negatif pada penilaian segmen lumbar tulang belakang dan bagian leher tulang femur. Tidak didapatkan perempuan dengan berat badan berlebih. Rerata IMT pada kedua kelompok subjek adalah 24,5 kg/m². Didapatkan rerata asupan kalsium lebih rendah (237 mg/hari) dibandingkan nilai rekomendasi: 1000-1500 mg/hari (Tabel 1).²⁰

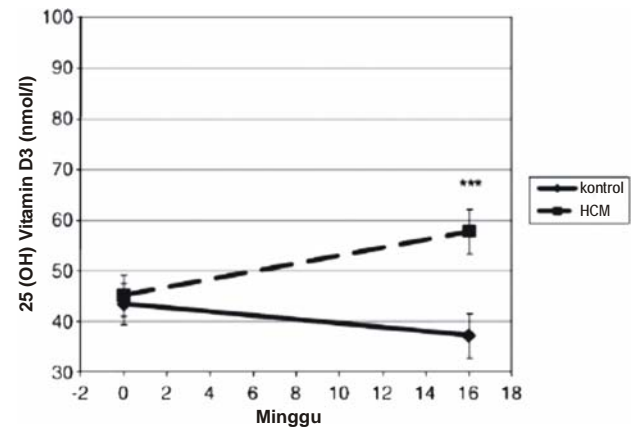
Subjek penelitian dibekali pencatatan riwayat harian untuk mencatat konsumsi susu harian, penggunaan obat-obatan, dan efek samping meminum dua gelas susu. Terdapat tiga kasus efek samping pada subjek penelitian. Dua perempuan dilaporkan mengalami intoleransi laktosa dan satu perempuan mengalami keluhan pencernaan, seperti mual, muntah, dan diare. Ketiga subjek ini kemudian mengundurkan diri dari penelitian. Nilai kepatuhan subjek penelitian hingga akhir penelitian mencapai 98 hingga 99,6%.

Tabel 2. Perubahan kadar PTH dan penanda tulang setelah 16 minggu pemberian minuman kontrol atau suplementasi susu

	PTH {pmol/l (SEM)}		CTX {µg/l(SEM)}		OC {µg/l(SEM)}		PINP {µg/l(SEM)}	
	Kontrol	HCM	Kontrol	HCM	Kontrol	HCM	Kontrol	HCM
Minggu 0	5,52 (0,32)	5,89 (0,32)	0,57 (0,03)	0,56 (0,03)	31,85 (2,61)	34,30 (2,99)	60,95 (3,66)	57,39 (3,79)
Minggu 2	5,36 (0,22)**	4,39 (0,22)	0,58 (0,03)	0,36 (0,03)***	32,17 (2,43)	30,19 (2,77)*	60,95 (3,86)	59,61 (3,99)
Minggu 8	5,64 (0,27)*	4,74 (0,28)	0,56 (0,03)	0,32 (0,03)***	32,88 (2,61)	27,84 (2,99)***	62,63 (3,94)	48,72*** (4,08)
Minggu 16	5,94 (0,22)***	4,42 (0,23)	0,59 (0,02)	0,33 (0,03)***	30,94 (2,20)	22,38 (2,51)***	64,95 (3,57)	49,94*** (3,71)
Pre-menopause ^{7,13,17}	2,29 (2,19-2,36)		0,30 (0,15-0,30)		15,1 (9,3-20,9)		35,9 (19,5-52,3)	
Post-menopause ^{30,32,36}	3,7 (2,2-4,8)		0,45 (0,30-0,50)		24,05 (14,65-33,45)		45,9 (33,6-58,2)	

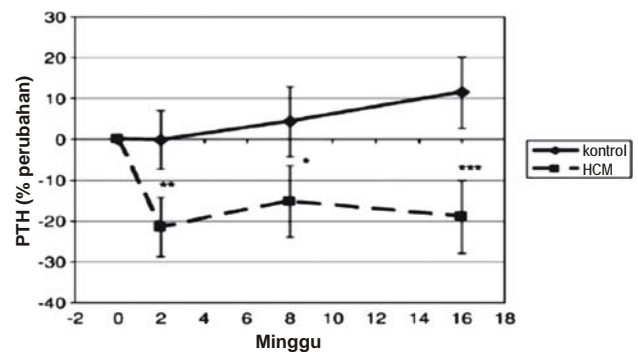
Kadar dibawakan dalam rerata (SEM). *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 di antara tiap kelompok pada setiap titik waktu; n=30 untuk tiap kelompok saat awal untuk kedua kohor; n=29 untuk kelompok kontrol dan n=27 HCM pada minggu ke-16 untuk kohor subjek penelitian.

Status Vitamin D3



Gambar 1. Perubahan kadar Vitamin D3 pada subjek penelitian yang minum susu HCM dan kontrol selama 16 minggu. *** p<0,001

Didapatkan adanya perubahan status vitamin D3 pada kedua kelompok subjek terhadap nilai batas bawah dibandingkan setelah suplementasi terlihat dari peningkatan status vitamin D pada pekan ke-16. Kadar 25-OH-vitamin D3 plasma meningkat secara bermakna terhadap waktu pada kelompok perempuan yang mendapatkan HCM; p<0,001 dan p<0,01 pada pekan ke-16. Di antara subjek penelitian, sebanyak 70% (21/30) mengalami insufisiensi vitamin D (<50 nmol/l) kemudian meningkat hingga 20% (6/27) pada



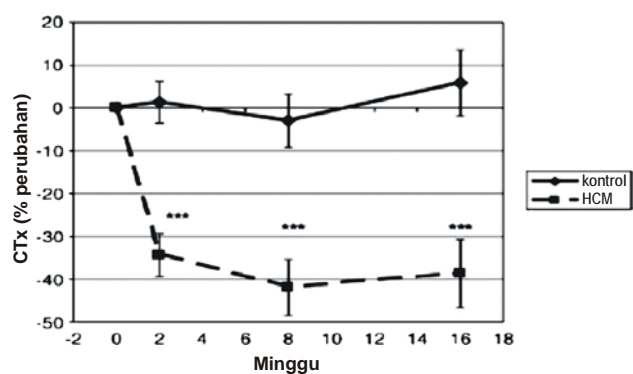
Gambar 2. Perubahan kadar hormon Paratiroid (PTH) pada kedua subjek penelitian (Interval kepercayaan 95%) *p<0,05, **p<0,01, dan *** p<0,001

pekan ke-16 setelah pemberian HCM. Pada kelompok kontrol, sebanyak 76% (23/30) mengalami insufisiensi pada pekan 0 dan sebanyak 86% (25/29) pada pekan ke-16. (Gambar 1)

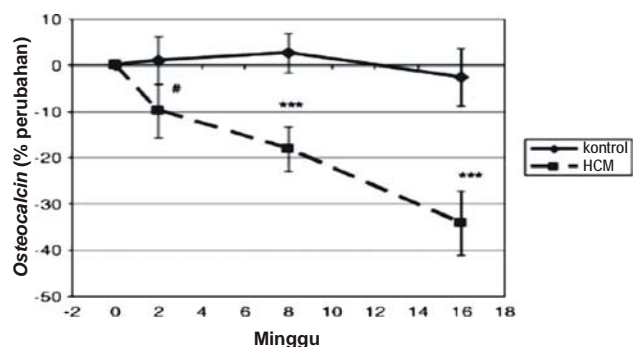
Didapatkan perubahan kadar PTH selama 16 pekan suplementasi baik dengan HCM maupun susu kontrol. Pada kedua kohor kelompok didapatkan adanya pengaruh bermakna dari waktu dan pengobatan terhadap kadar PTH ($p < 0,001$). Pada kohor subjek penelitian, perubahan persentase PTH dalam kelompok HCM terdapat perubahan bermakna pada pekan ke-2, ke-8, dan ke-16 dibandingkan kelompok susu kontrol ($p < 0,01$ pada pekan ke-2, $p < 0,05$ pada pekan ke-8 dan $p < 0,001$ pada pekan ke-16). (Gambar 2 dan Tabel 2)

Perubahan pada Penanda Turnover Tulang

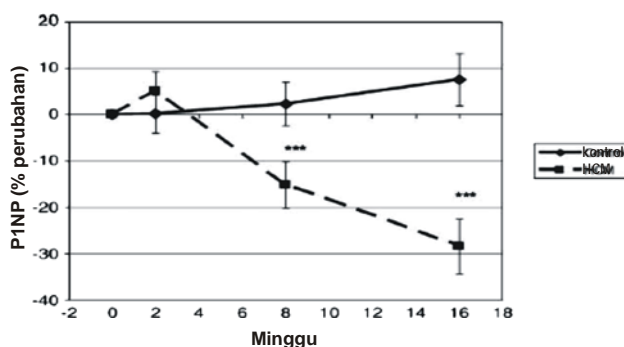
Didapatkan perubahan dari penanda resorpsi dan formasi tulang dalam 16 pekan pemberian suplementasi. Kedua kohor kelompok menunjukkan tingginya *turnover* tulang dengan nilai rerata CTX plasma sebesar $0,6 \mu\text{g/l}$ pada nilai batas bawah. Dengan suplementasi HCM, kadar CTX plasma berkurang hingga 26% dan 34% antara pekan 0 dan pekan ke-2 pada kelompok subjek penelitian. Setelah pekan ke-2, kadar CTX tidak menurun lebih lanjut, tetapi tetap dalam posisi stabil pada kadar yang sama yang ditemukan pada perempuan pramenopause, sekitar $0,3 \mu\text{g/l}$ (Tabel 2). Kadar CTX pada kelompok HCM secara bermakna lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol dengan $p < 0,001$ pada pekan ke-2, ke-8, dan ke-16 dan didapatkan kadar CTX pascasuplementasi HCM dalam batas normal ($0,45 \mu\text{g/l}$). (Gambar 2A-C)



Gambar 2A. Perubahan kadar *C-telopeptide* (CTX) pada kedua kelompok



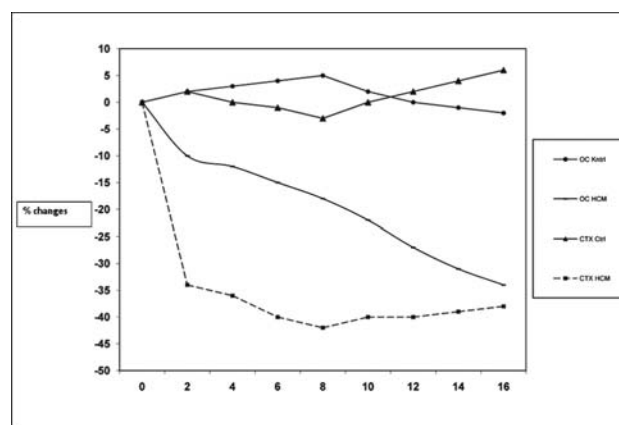
Gambar 2B. Perubahan kadar *Osteocalcin* (OC) pada kedua kelompok



Gambar 2C. Perubahan kadar PINP pada kedua kelompok

Pada studi ini didapatkan kelompok yang mendapatkan HCM dan vitamin D3 memiliki kadar *Osteocalcin* (penanda formasi tulang) memberikan respons lanjut terhadap CTX lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,001$) pada pekan ke-8 dan ke-16 (Gambar 2B, Tabel 2) juga didapatkan kadar *Osteocalcin* sesuai kadar normal yaitu $24,5 \mu\text{g/l}$.

PINP, suatu penanda formasi tulang, memberikan respons yang setara dengan OC. PINP berkurang seiring berjalannya waktu pada kelompok HCM dan secara bermakna berbeda dengan grup kontrol pada pekan ke-8 dan ke-16; $p < 0,001$ pada pekan ke-8 dan ke-16 (Gambar 2C, Tabel 2), didapatkan hasil PINP yang mendekati normal yaitu $45,9 \mu\text{g/l}$.



Gambar 3. Perubahan *bone turnover*, bisa dilihat dari besarnya persen perubahan dari penanda *bone formation* (OC) dan penanda *bone resorption* (CTX).

Penurunan *bone turnover* dapat dilihat dari persentase perubahan *bone resorption* (CTX) maupun *bone formation* (OC), di mana terjadi penurunan kadar CTX maupun OC, yang dapat dilihat dari besarnya persen perubahan CTX maupun OC pada kohor kelompok yang mendapatkan HCM dibandingkan kelompok kontrol terhadap nilai batas bawah. Terjadi penurunan kadar CTX pada minggu ke-16 dibanding nilai batas bawah yaitu 36%, sedangkan OC juga bereaksi terhadap turunnya CTX, di mana didapatkan penurunan kadar OC terhadap nilai batas bawah pada pekan ke-16, yaitu 32%.

Dari hasil penelitian ini didapatkan penurunan *bone turnover* yang lebih besar pada kelompok yang minum susu HCM yang dapat dilihat dari penurunan

bone resorption (CTX) dan *bone formation* (OC dan P1NP) sebesar rata-rata 30% dari nilai batas bawah, dibandingkan kelompok kontrol yang penurunannya sebesar 0%. Pada penelitian ini juga ditampilkan hasil yang mengindikasikan bahwa suplementasi susu yang difortifikasi dengan kalsium tinggi dan vitamin D selama empat bulan secara bermakna dapat meningkatkan status vitamin D dan mengurangi kadar Hormon Paratiroid (PTH) plasma yang berhubungan dengan reduksi resorpsi tulang dan *turnover* tulang pada kelompok perempuan pascamenopause yang minum HCM. Mengonsumsi susu yang difortifikasi dengan kalsium tinggi (1200 mg/hari) menyebabkan profil penanda tulang plasma berkurang dari kadar tinggi yang berhubungan dengan *turnover* tulang yang cepat, menuju kadar yang berhubungan dengan metabolisme tulang sehat (Tabel 2).

Kadar rerata CTX pada nilai batas bawah sebesar 0,55 hingga 0,60 $\mu\text{g/l}$, lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rerata studi sebelumnya,³⁸ mengindikasikan adanya tingkat resorpsi tulang yang tinggi. Setelah dilakukan intervensi dengan HCM, kadar rerata CTX berkurang hingga mencapai kadar yang setara dengan laporan perempuan pascamenopause etnis Cina³¹ dan perempuan pramenopause di Perancis, Belgia, Amerika Serikat, dan Kerajaan Inggris (0,29-0,31)^{13-20,31-38}

Kadar OC pada nilai batas bawah pada kedua kelompok berada di antara 30 dan 35 $\mu\text{g/l}$ yang berarti lebih tinggi secara bermakna dibandingkan nilai yang dilaporkan pada studi yang melibatkan perempuan pascamenopause Kerajaan Inggris yang sehat sebesar 15,1 $\mu\text{g/l}$.³⁸ Masa *turnover* tulang meningkat seiring berjalannya penuaan dan tahap menopause, yang sebagian ditunjukkan dalam studi ini, tetapi didapatkan dampak tambahan akibat rendahnya status vitamin D dan rendahnya kebiasaan asupan kalsium pada kedua kohor kelompok yang berakibat bertambahnya *turnover* tulang.^{13,15-20,25,35}

Suplementasi HCM berakibat kepada reduksi resorpsi tulang secara signifikan. Demikian pula pada *turnover* tulang pada kedua kohor kelompok perempuan pascamenopause. CTX berkurang hingga 34% dalam 2 pekan pemberian suplemen pada berturut-turut. OC juga didapatkan berkurang selama 16 pekan pemberian suplemen pada kelompok subjek penelitian, berkurang 10% pada pekan ke-2, 18% pada pekan ke-8, dan 32% pada pekan ke-16. P1NP memberikan respons lebih lambat dengan reduksi sebesar 15% pada pekan ke-8 dan 28% pada pekan ke-16 pada kelompok subjek penelitian. (Gambar 2A-C, dan 3)

Terdapat beberapa studi mengenai suplementasi kalsium/vitamin D dan *turnover* tulang dan massa tulang pada perempuan Asia. Sebuah studi yang melibatkan perempuan etnis Cina di Hongkong menunjukkan bahwa hilangnya massa tulang dapat diperlambat dengan suplementasi kalsium 800 mg dan vitamin D 6 μg per hari dengan susu fortifikasi.⁴² Dalam studi perempuan etnis Cina di Malaysia, perempuan pascamenopause mendapat perlakuan pemberian suplemen kalsium 1,200 mg, magnesium 70 mg dan 10 μg vitamin D per hari menggunakan susu fortifikasi, didapatkan persentase total hilangnya massa tulang yang berkurang secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol.^{30-32,43} Studi ini juga melaporkan reduksi OC sebesar 10% dan tidak didapatkan efek

pengeluaran deoksipiridinolin dari urin setelah 12 bulan konsumsi susu. Respons kecil ini mungkin disebabkan cukupnya vitamin D pada awal penelitian dan secara mendasar memiliki nilai batas bawah kadar PTH 1,90 pmol/l .³⁶

Peneliti juga mengamati adanya respons lambat suplementasi susu terhadap OC dan P1NP dibandingkan CTX pada populasi studi ini. Penanda *turnover* dan formasi tulang meningkat pada menopause atau perempuan dengan insufisiensi kalsium dan vitamin D sebagai respons terhadap peningkatan resorpsi tulang, ketika formasi tulang meningkat untuk kavitas resorpsi yang meningkat. Beberapa peningkatan formasi ini diduga berhubungan dengan disrupsi formasi tulang seperti yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan osteoid dan peningkatan waktu mineralisasi pada biopsi tulang.³⁶ Dalam kondisi jumlah massa tulang yang terbentuk tidak sebanding dengan jumlah massa tulang yang hilang. Suplementasi kalsium dan vitamin D dapat mengurangi *turnover* tulang berdasarkan studi peneliti, dengan respons lambat sekitar 6-8 pekan setelah CTX. Diduga bahwa resorpsi tulang berkurang dan menjadi stabil dengan suplementasi, formasi tulang akan menjadi berkurang dan terjadi masa plateau atau masa stabil.^{7,13-20,37} Hal ini karena adanya mekanisme berpasangan antara osteoklas dan osteoblas, sehingga ketika resorpsi tulang melambat, demikian pula formasi tulang sehingga kavitas resorpsi yang terisi menjadi berkurang.^{13-17,35,40} Hal ini dapat dilihat dari besarnya persen perubahan baik penanda resorpsi tulang (CTX) maupun penanda formasi tulang (OC dan P1NP) terhadap nilai batas dasar (Gambar 3), sehingga bisa dikatakan *bone turnover* membaik atau mencapai kadar normal (perempuan pascamenopause dengan tulang normal).

Penanda biokimiawi untuk *turnover* dan resorpsi tulang dapat menjadi prediktif pada hilangnya massa tulang ke depannya^{7,17} dan risiko terjadinya fraktur.^{16,18,20,37,44} Kadar CTX serum memiliki korelasi terbalik dengan BMD pada perempuan pascamenopause dan berhubungan dengan hilangnya massa tulang seiring berjalannya waktu dan dengan risiko terjadinya fraktur tulang belakang.^{15-18,37-40} Selama pemilihan partisipan, peneliti melakukan penapisan pada sekitar 101 perempuan pascamenopause di Jakarta. Dari jumlah tersebut sekitar 50-60% memiliki bagian leher tulang femur yang osteopenik dan 50% memiliki segmen lumbal vertebra yang osteopenik. Hasil studi ini dari perempuan yang terpilih sebagai partisipan penelitian, mengindikasikan bahwa kebanyakan perempuan ini mengalami insufisiensi 25-OH-vitamin D3, kadar PTH yang tinggi dan *turnover* tulang yang tinggi, walaupun tidak osteoporotik, tetapi merupakan osteopenik. Tanpa adanya intervensi, massa tulang akan hilang terus menerus dan terjadi peningkatan risiko fraktur.

Sebuah populasi studi mengonfirmasi bahwa peningkatan status vitamin D yang mengarah pada insufisiensi berhubungan dengan peningkatan bermakna DMT pada semua situs/tempat.⁴⁰ Tingginya *turnover* tulang dapat memprediksi risiko fraktur yang independen terhadap BMD. Demikian pula *turnover* dapat mempengaruhi struktur trabekular dan meningkatkan insidens perforasi sehingga mengurangi kekuatan tulang.^{7,29-36,43-53}

Reduksi yang bermakna (-80% dan -60%) pada CTX serum diamati pada sebuah kelompok perempuan dengan insufisiensi vitamin D (rerata usia = 75 tahun) pada bulan ke-3 dan ke-6 suplementasi dengan kalsium 1.000 mg, dan 20 µg 25-OH-vitamin D₃.^{35,36} Perubahan pada CTX serum pada bulan ke-3, ke-6 dan ke-12 secara bermakna berkorelasi dengan peningkatan BMD seluruh tubuh pada keseluruhan 12 bulan sementara perubahan CTX serum hingga bulan ke-3 dan ke-6 berkorelasi dengan perubahan pada BMD vertebra pada keseluruhan 12 bulan.^{44,45} Korelasi antara reduksi CTX serum selama tiga tahun pengobatan dengan estrogen pada perempuan pascamenopause dan perubahan pada BMD segmen lumbal vertebra dan panggul juga telah dilaporkan.⁴⁵ Sebuah studi suplementasi vitamin D dan kalsium pada kadar yang sama pada 9.605 perempuan lanjut usia di panti jompo (usia > 66 tahun) menunjukkan reduksi 16% terjadinya fraktur.^{52,53}

Dalam studi ini sebanyak 81% subjek penelitian mengalami insufisiensi 25-OH-vitamin D₃ sebelum diberikan suplementasi. Kekurangan vitamin D terutama dilaporkan pada populasi non-Kaukasoid dan populasi dengan kebiasaan diet atau suplementasi rendah vitamin D. Pada studi pengamatan terhadap populasi Asia dewasa di Kerajaan Inggris sebanyak 82% subjek memiliki kadar 25-OH-vitamin D₃ di bawah 30 nmol/l.⁴⁴ Rendahnya kadar vitamin D disebabkan oleh kurangnya pajanan sinar matahari dan/atau diet kurang baik. Penuaan juga dapat mengurangi kapasitas kulit untuk memproduksi vitamin D akibat berkurangnya proses hidroksilasi vitamin D.^{21,22} Ditambah lagi, di Indonesia, kebiasaan berpakaian, warna kulit, penghindaran sinar matahari karena cuaca yang panas dan polusi atmosferik yang berat dapat mempengaruhi jumlah sinar UV yang mencapai permukaan kulit.^{12,30,31} Hal-hal tersebut juga diperkirakan berkontribusi terhadap menurunnya status vitamin D pada kelompok kontrol akibat perubahan aktivitas luar rumah pada bulan Ramadhan tahun Hijriyah (antara pekan ke-8 dan ke-16).

Vitamin D merupakan vitamin esensial untuk memfasilitasi penyerapan kalsium di usus, tumbuh kembang osteoblas dan sintesis osteokalkin oleh osteoblas.²⁹ Beberapa studi melaporkan bahwa terdapat hubungan terbalik antara kadar 25-OH-vitamin D₃ plasma dengan kadar PTH plasma atau hiperparatiroidisme sekunder.^{29,33,36,48} Walaupun tidak semua pasien responsif terhadap insufisiensi vitamin D dengan meningkatnya kadar PTH pada derajat yang setara, secara umum defisiensi vitamin D akan berakibat kepada meningkatnya kadar PTH dan diduga menyebabkan hilangnya massa tulang yang lebih cepat.^{23,52}

Dalam studi ini, rendahnya kadar vitamin D yang disertai tingginya kadar PTH plasma dengan nilai rerata 5,71 pmol/l pada perempuan Indonesia. Temuan ini lebih tinggi secara bermakna dibandingkan laporan sebelumnya (nilai rerata (SD)) sebesar 4,4 (1,7) pmol/l pada perempuan pra-menopause yang tinggal di Jakarta dan 2,81 (1,59) pmol/l dan 1,93 (1,08) pmol/l berturut-turut pada perempuan pascamenopause dari etnis Melayu dan Cina yang tinggal di Kuala Lumpur.³⁰⁻³³ Populasi pada penelitian ini memiliki status vitamin D yang rendah dan peningkatan kadar rerata PTH.

Respons PTH merupakan determinan utama efek insufisiensi vitamin D terhadap tulang.²³ Beberapa studi pada perempuan pascamenopause dari berbagai negara menunjukkan bahwa selain didapatkan adanya hubungan terbalik antara 25-OH-vitamin D₃ dengan PTH, juga dengan massa tulang di bagian leher tulang femur dan segmen lumbal tulang belakang.²³⁻³⁰ Rendahnya asupan kalsium sesuai kohor studi ini akan menyebabkan rendahnya status vitamin D dan peningkatan kadar PTH dan berpengaruh kepada kesehatan tulang.

Status vitamin D tampaknya menjadi prediktor utama DMT relatif terhadap asupan kalsium. Oemardi M, dkk melaporkan bahwa asupan kalsium yang tinggi akan secara bermakna berhubungan dengan DMT yang tinggi, hanya pada perempuan dengan status vitamin D kurang dari 50 nmol/l.³² Dalam pandangan hubungan kuat antara defisiensi vitamin D dan fraktur panggul, bersamaan dengan kurangnya asupan kalsium, perempuan lanjut usia di Indonesia dan Filipina atau negara lain dengan populasi yang serupa, terdapat risiko terjadinya fraktur secara bermakna.^{7,32}

Selama dilakukan intervensi kelompok yang diberikan suplementasi HCM yang mendapatkan nutrisi kalsium 1.200 mg dan vitamin D 9,6 µg per hari. Setelah selama empat bulan suplementasi status vitamin D kelompok ini meningkat secara bermakna. Kadar PTH pada kelompok ini berkurang secara bermakna terhadap nilai batas bawah dalam 2 pekan suplementasi, menunjukkan adanya respons peningkatan asupan kalsium dan vitamin D melalui suplementasi HCM. Farin dkk melaporkan bahwa terdapat relasi antara asupan kalsium dan PTH pada sebuah kelompok perempuan Iran⁴¹ dengan hubungan yang lebih kuat pada perempuan dengan osteoporosis. Pemberian suplementasi kalsium 800 mg dan vitamin D 6 µg per hari kepada perempuan pascamenopause etnis Cina selama 2 tahun, dapat meningkatkan kadar vitamin D dan menurunkan PTH seiring berjalannya waktu.³¹

Susu yang difortifikasi kalsium yang dipakai peneliti terbukti dapat memperbaiki status vitamin D, mengurangi kadar PTH dan mengurangi *turnover* tulang secara bermakna. Susu adalah media yang cocok untuk difortifikasi dengan kalsium, dan mineral-mineral lainnya, hal ini dikarenakan bioavailabilitas dari susu tersebut. Hal ini karena susu mengandung protein seperti fosfopeptida yang didapat pada kasein, dan asam amino seperti L-lisin dan L-arginin yang dapat berikatan dengan kalsium, laktosa dan karbohidrat lainnya juga berperan dalam penyerapan kalsium. Selain penyerapan yang lebih baik dibanding preparat yang lain, juga adanya difusi pasif kalsium yang bisa terjadi di bagian usus halus yaitu ileum, hal ini karena semua molekul yang meningkatkan osmolaritas cairan di ileum berpotensi untuk memstimulasi difusi pasif, sementara sejumlah asam amino tertentu yang bekerja pada ruang interseluler dapat menyebabkan kontraksi interskeleton sehingga difusi pasif dapat berjalan dengan baik. Maka, pada perempuan menopause penyerapan kalsium di usus tidak hanya melalui transpor aktif yang memerlukan peranan Vitamin D₃ tapi juga lewat difusi pasif di usus halus khususnya ileum.^{4,21-23,25} Bila perubahan ini bertahan pada waktu yang lama, dapat diharapkan terjadinya preservasi DMT dan mengurangi risiko terjadinya fraktur.⁵²⁻⁵³

KESIMPULAN

Susu yang difortifikasi kalsium tinggi dan vitamin D terbukti dapat memperbaiki status vitamin D, mengurangi kadar PTH, dan menurunkan *turnover* tulang secara bermakna. Pemberian susu yang difortifikasi kalsium tinggi dan vitamin D lebih baik dibandingkan dengan pemberian susu kalsium rendah dalam menurunkan *bone turnover* perempuan pascamenopause.

RUJUKAN

1. Advani S, Wimalawansa SJ. Bones and nutrition: Common sense supplementation for osteoporosis. *Current Women's Health reports* 2003; 3:187-92.
2. Heaney RPI, Creighton JA. Calcium, dairy product and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000; 19:83s-99s.
3. Prince R, Devine A, Dick I. The effect of calcium supplementation on (milk powder or tablet) and exercise on bone density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 1995; 10:1068-75.
4. Candrani F. Profil densitas mineral tulang perempuan di Makmal/Poliklinik Yasmin Januari 2001-Desember 2004 dan faktor-faktor yang mempengaruhinya. *Maj Obstet Ginekolog Indones* 2007; 7:6-14.
5. Chee W, Suriah A, Chan S, Zaitun Y. The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia. *Osteoporosis Int* 2003; 14:828-34.
6. Lau EMC, Woo J, Lam V, et al. Milk supplementation of the diet of postmenopausal Chinese women on a low calcium retards bone loss. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1704-9.
7. Kruger M, Schollum L. The effect of calcium fortified milk supplementation with or without vitamin K1 on biochemical markers of bone resorption and formation in premenopausal women. *Nutrition* 2006; 22:1120-8.
8. Samsulhadi. Patofisiologi dan pencegahan osteoporosis pada pasien pascamenopause. *Simposium Nasional PERMI* 2006: 4-5.
9. Conference Cd. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Obstet Gynaecol* 2004:646-50.
10. Papakitsou E, Margioris A, Dretakis K, Trovas G, Zoras U. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in pascamenopausal women. *Maturitas the European menopausal journal* 2002; 16:186-91.
11. Baziad A, Affandi B. *Panduan Menopause*. PERMI 1997; 1:92-28.
12. Brown J, Josse R. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Canadian medical Association journal* 2002; 5:167-9.
13. Lenora J, Ivaska K, Obrant K, et al. Prediction of bone loss using biochemical markers of bone turn-over. *Osteoporosis Int* 2007; 18:1774-84.
14. Lenora J, Ivaska K, Obrant K, et al. Biochemical markers of bone turn-over 2007; 18(17440674):102-8.
15. Eastell R, Delmas P, Hodgson S. Bone formation rate in older normal women: concurrent assessment with bone histomorphometry, calcium kinetics and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:741-8.
16. Biochem C, Christenson R. Biochemical Markers of Bone Metabolism 1997; 30:573-93.
17. Gerhem P, Ivaska K, Alatalo S. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Min Res* 2004; 19(3):386-93.
18. Delmas P, Eastell R, Garnero P. The use of biochemical markers of bone metabolism in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000; 6:S2-S12.
19. Melton L. Cost of fractures and treatment to the individual and society. The third international training course on osteoporosis and bone disease 2000 September; 9:309-19.
20. Jeryllin C, Prior C. The complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine reviews* 2005; 19(4): 397-428.
21. Gueguen L, Pointilart A. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr* 2000; 19:119s-136s.
22. Nordin B. Calcium homeostasis. *Clinical biochemistry* 1990; 23:3-9.
23. Deborah A. Calcium supplementation in clinical practice: A review of forms, doses, and indications. *American society for parenteral and enteral nutrition* 2007; 22: 286-96.
24. Nordin B. Calcium and osteoporosis. Review article *Nutrition* 1997; 13:664-78.
25. Richard J, James C, Fleet, Cashman K. Intestinal calcium absorption in the aged rat: evidence of intestinal resistance to 1,25 (OH)₂ vitamin D. *The Endocrine society* 1997; 139:3843-9.
26. Peter D, Loughlin, Howard A. Oophorectomy acutely increases calcium excretion in adult rats. *J Nutr* 2003; 133:2277-80.
27. Green JH, Booth C, Bunning R. Acute effect of high calcium milk with or without additional magnesium, or calcium phosphate on parathyroid hormone and biochemical markers of bone resorption. *European Journal of Clinical Nutr* 2003; 57:61-8.
28. Peter D, Loughlin, Howard A. Oestrogen deficiency intestinal calcium absorption in the rat. *J Physiol* 1998; 511:313-22.
29. Norman WA. Intestinal calcium absorption: a vitamin D-hormone-mediated adaptive response. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:290-300.
30. Rahman SA, Chee WSS, Yassin Z, Chan SP. Vitamin D status among postmenopausal Malaysian women. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2004; 13 (3): 1-7.
31. Green TJ, Skeaff CM, Rockell JEP, Venn BJ, Lambert A, Todd J, Khor GL, Loh SP, Muslimatun S, Agustina R, Whiting SJ. Vitamin D status and its association with parathyroid hormone concentrations in women of child-bearing age living in Jakarta and Kuala Lumpur. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 373- 78.
32. Oemardi M, Horowitz M, Wishart JM, Morris HA, Need AG, O'Loughlin P, Nordin BEC. The effect of menopause on bone mineral density and bone-related biochemical variables in Indonesian women. *Clinical Endocrinol* 2007; 67: 93-100.
33. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(3): 353-73.
34. Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Mosekilde L. Parathyroid hormone response to vitamin D insufficiency: relations to bone, body composition and to lifestyle characteristics. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 29-35.
35. Malavolta N, Pratelli L, Frigato M, Mule R, Mascia ML, Gnudi S. The relationship of vitamin D status to bone mineral density in an Italian population of postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 1691-97.
36. Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone* 2007; 40: 716-22.
37. Nakamura K, Tsugawa N, Saito T, Miki I, Tsuchiya Y, Keiko H, Keiko M, Rieko O et al. Vitamin D status, bone mass and bone metabolism in home dwelling postmenopausal Japanese women: Yokogoshi Study. *Bone* 2008; 42 (2): 271-7.
38. MacDonald HM, Mavroeidi A, Barr RJ, Black AJ, Fraser WD, Reid DM. Vitamin D status in postmenopausal women living at higher latitudes in the UK in relation to bone health, overweight, sunlight exposure and dietary vitamin D. *Bone* 2008; 42: 996-1003.
39. Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, Orav JE, Li R, Spiegelman D, Dietrich T, Willett WC. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Min Res* 2009; 24 (5): 935- 42.
40. Nordin BEC. The role of vitamin D deficiency in hip fractures. *Nutr Abstracts Rev* 2005; series A, 75: 33N-44N.
41. Farrin N, Ostadrahimi AR, Mahboob SA, Kolahi S, Ghavami M. Dietary intake and serum bone related chem-

- istry and their correlations in postmenopausal Iranian women. *Saudi Med J* 2008; 29 (11): 1643-8.
42. Lau EMC, Woo J, Lam V, Hong A. Milk supplementation of the diet of postmenopausal Chinese women on a low calcium intake retards bone loss. *J Bone Min Res* 2001; 16: 1704 - 9.
 43. Chee WSS, Suriah AR, Chan SP, Zaitun Y. The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia. *Osteoporosis Int* 2003; 14: 828 - 34.
 44. Glover SJ, Gall M, Schoenborn-Kellenberger O, Wagener M, Garnero P, Boonen S, Cauley JA, Black DM, Delmas PD, Eastell R. Establishing a reference interval for bone turnover markers in 637 healthy young premenopausal women from the United Kingdom, France, Belgium and the United States. *J Bone Min Res* 2009; 24 (3): 389- 97.
 45. Glover SJ, Garnero P, Naylor K, Rogers A, Eastell R. Establishing a reference range for bone turnover markers in young, healthy women. *Bone* 2008; 42: 623- 30.
 46. Desai MP, Bhanuprakash KV, Khatkhatay MI, Donde UM. Age-related changes in bone turnover markers and ovarian hormones in premenopausal and postmenopausal Indian women. *J Clin Lab Analysis* 2007; 21: 55-60.
 47. Hill TR, O'Brien MM, Lamberg-Allardt C, Jakobsen J, Kiely M, Flynn A, Cashman KD. Vitamin D status of 51-75 year old Irish women: its determinants and impact on biochemical indices of bone turnover. *Public Health Nutr* 2006; 9 (2): 225- 33.
 48. Need AG. Bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Clin Chem Acta* 2006; 368: 48-52.
 49. Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1683- 704.
 50. Löfman O, Magnusson, Toss G, Larsson L. Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5 year follow-up study. *Clinica Chimica Acta* 2005; 356: 67-75.
 51. Trento LK, Pietropolli A, Ticconi C, Gravotta E, De Martino MU, Fabbri A, Piccione E. Role of type I collagen C telopeptide, bone specific alkaline phosphatase and osteocalcin in the assessment of bone status in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35 (1): 152-9.
 52. Kuchuk NO, Van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: a global perspective. *J Bone Min Res* 2009; 24 (4): 693- 701.
 53. MC Kruger, LM Schollum, J Li Yu, W-H Chua, JM Todd. Bone mineral density, calcium intake and general health of a cohort of postmenopausal Filipino women. *Bone* 2009; 44: S107.