Journal of Korean Medicine Rehabilitation Vol. 31 No. 2, April 2021
pISSN 1229-1854 eISSN 2288-4114
https://doi.org/10.18325/jkmr.2021.31.2.49

JKMR
Review Article

한약이 골다공증 혹은 골감소증 환자의 골밀도에 미치는 영향: 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 위한 프로토콜

홍수민 · 이은정
대전대학교 한의과대학 한방재활의학과교실

Effects of Herbal Medicines on Bone Mineral Density Score in Osteoporosis or Osteopenia: Study Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis

Su Min Hong, K.M.D., Eun Jung Lee, K.M.D.
Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Daejeon University

RECEIVED March 26, 2021
REVISED April 1, 2021
ACCEPTED April 5, 2021

CORRESPONDING TO
Eun Jung Lee, Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Daejeon University, 62 Daehak-ro, Dong-gu, Daejeon 34520, Korea

TEL (042) 470-9128
FAX (042) 470-9005
E-mail jungkahn@hanmail.net

Copyright © 2021 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives The impact of social and economic losses on society due to the occurrence of osteoporosis patients is serious. The purpose of this study is to identify the types and effects of herbal medicine for osteoporosis and osteopenia.
Methods We will investigate 8 online databases (MEDLINE/PubMed, Cochrane library, EMbase, China National Knowledge Infrastructure [CNKI], J-stage, National Digital Science Library [NDSL], Research Information Sharing Service [RISS], Koreanstudies Information Service System [KISS]) without language, publication date limitation for the clinical study of herbal medicine for osteoporosis and osteopenia published between the start of the database and 2021. The frequency, duration and pattern of the any type of herbal medicine utilization will be analyzed.
Results Randomized controlled trials about herbal medicine or herbal medicine extracts for osteoporosis and osteopenia should be included in the study. Cochrane risk in bias tools will be used to evaluate the methodological quality of the study. A risk ratio or mean difference with a 95% confidence interval will show the effects of herbal medicine or herbal medicine extracts for osteoporosis and osteopenia.
Conclusions The results of the systematic review will reflect the current status of herbal medicine treatment for osteoporosis and osteopenia, and it can be expected to verify the validity of the effectiveness, and provide it as a basic data for the use of herbal medicine in clinical utilization. **(J Korean Med Rehabil 2021;31(2):49-55)**

Key words Osteoporosis, Herbal medicine, Protocol, Systematic review

서론»»»»

골다공증은 골량 감소와 미세 구조 이상으로 골강도 약화가 유발되어 뼈가 부러지기 쉬운 상태가 되는 골격계 질환이다[1]. 폐경기 여성, 고령에서 자주 발생하고 주 원인으로는 유전적, 환경적 요소들이 있으며 성호르몬, 폐경기 estrogen 부족뿐만 아니라 칼슘과 비타민 D 섭취, 육체 활동, 체중, 흡연, 당질코르티코이드 등의 만성적 사용과도 관련이 있다[2]. 골다공증 환자는 특별한 증상을 호소하지 않으나 외상없이 혹은 작은 충격으로도 골절이 발생하여 후유증이 있거나 삶의 질이 떨어질 수 있다. 여성의 경우 남성보다 발병률이 높아 특히 70세

이상 여성 중 약 25%, 80세 이상 여성 중 약 50%에서 골다공증이 발병한다고 보고하고 있다[3].

세계 인구 통계에 따르면 2050년에 아시아 65세 이상 인구가 8억 9,400만 명으로 증가하고, 전 세계적으로 6,300만 명에게서 대퇴골 골절이 발생할 것으로 추정하는 등 고령화 사회에 진입함에 따라 골다공증과 관련된 골격계 질환이 증가할 것으로 보고 있다[4]. 우리나라는 2020년에 65세 이상 고령인구가 전체 인구의 15.7%를 차지하여 고령화의 속도가 빨라지는 추세로 향후 2025년에는 고령인구가 20.3%에 달해 초고령 사회에 진입할 것으로 전망하고[5] 이로써 우리나라 또한 골다공증 관련 골격계 질환이 증가할 것으로 보인다. 실제로 건강보험심사평가원 분석 결과, 골다공증으로 인한 진료 인원이 2016년 약 85만 4천명에서 2019년 약 107만 9천명으로 증가하여 고령 인구 증가와 골다공증 환자의 발생이 관련 있음을 보여준다[6]. 또한 2017년 국내 골다공증으로 인한 질병부담은 약 3,201억 원(주진단)~1조 510억 원(주/부진단)으로 산출되었는데 이는 2017년 우리나라 국내총생산(gross domestic product) 1,730조 4천억 원에서 약 0.018~0.061%에 해당하는 규모로 의료자원의 소비와 사회경제적 부담이 심각함을 알 수 있다[7].

골다공증 치료 약제는 크게 파골세포와 조골세포 활동을 조절하는 골흡수 억제제와 골형성 촉진제가 있으며 대표적인 골흡수 억제제로 비스포스포네이트가 있으나 3~8년간 alendronate를 투여받은 환자에서 자발적 비척추 골절이 발생하고 골절 유합이 지연되었으며 조직검사 결과 골형성 지표가 억제되어 있다는 연구가 보고되어 효과와 안정성에 문제를 보인다. 또한 raloxifene의 경우 투여에 의한 골밀도의 증가 폭이 크지 않다는 연구도 보고되었고[8,9], 에스트로겐 대체 요법도 장기적인 사용 시 유방 충혈, 유방암 발병률 증가와 같은 부작용이 보고되는 실정이다[10,11]. Zoledronate의 경우에는 복용기간을 5년 간 연장할 때 골밀도는 증가하였으나 위약 대조군이 설정되지 않았으며 대상 환자의 수가 적어 골절 위험 감소에 대해 결론을 지을 수 없다[12].

한의학적으로 骨痿, 骨痺 등은 先天稟受의 不足 또는 腎氣가 虛弱한 사람에게 많으며 骨質의 약화를 의미하는 질병으로 증상과 원인으로 볼 때 현대의 골다공증과 연관성이 있다. <素問 · 五臟生成>에서는 '腎之合骨也', <素問 · 陰陽應象大論>에서는 '腎生骨髓'라 하며 腎이 骨, 骨髓를 주관한다고 보는데, 임상에서도 骨痿, 骨痺와 골다공증을 연결하여 腎虛, 腎陽虛, 腎陰虛, 肝腎虧虛, 脾腎兩虛 등으로 변증하여 치료한다.

국내에서도 이러한 변증을 반영해 滋陰補腎하는 약재와 처방 위주로 연구되고 있으나 동물 대상의 실험연구가 주를 이루고 있다[13-15]. 국외에서는 Zhang 등[16]이 한약의 구성성분과 골다공증에 효과를 주는 메커니즘에 대한 연구를 시행했으나 메타분석 수준의 논문이 아니었다. Jin 등[17]은 한약의 효과에 대해 메타분석을 했으나 2016년도까지 발표된 연구를 대상으로 분석하여 최신 연구가 반영되지 못한 실정이며 대조군은 항골다공증 약물로 한정하였다. Fu 등[18]은 연구 선정 과정에서 언어에 제한을 두었고 검색 과정에서는 '무작위 배정', '노년성 골다공증' 등 검색어를 제한하여 포괄성이 떨어진다는 한계가 있었다. 이외에도 메타분석 논문은 골감소증을 연구 참여자로 두지 않아 골다공증을 예방하는데 유효한지 분석한 논문은 보고되지 않은 실정으로 한계점을 보완한 골다공증 및 골감소증 개선 효과를 확인하기 위한 연구가 필요하다.

인구의 급격한 고령화로 인한 골다공증으로 사회경제적, 의료적 문제가 가시화될 것으로 전망하나 현재 일반적으로 사용하는 양약 치료제는 골절 유합의 지연, 효과 검증의 미흡함 등 한계가 있어 대책이 필요한 실정이다. 한의학적으로 골다공증뿐만 아니라 그 전단계인 골감소증까지 포괄하여 치료함으로써 사회 문제 예방 및 환자의 삶의 질 증가를 위한 연구가 필요할 것으로 생각한다. 이에 한약, 한약 추출물을 이용한 골다공증 및 골감소증 개선 효과를 정확하게 확인하고자 객관적 측정법인 골밀도(bone mineral density, BMD)를 사용한 연구를 대상으로 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 계획하였다.

대상 및 방법»»»

본 연구는 한약, 한약 추출물의 골다공증 및 골감소증 환자에 대한 골밀도 개선 효과를 알기 위한 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구로 National Evidence-based healthcare Collaborating Agency (NECA)의 지침에 기재된 participants, intervention, comparision, outcome, study

design에 따라 연구 설계하였다[19].

1. 연구 대상(participants)

연구 대상은 원인을 불문하고 골다공증 또는 골감소증으로 진단받은 환자로 한다. 진단 기준은 1994년 세계보건기구(World Health Organization)에서 정의한 T-score를 따라 T-score≤−2.5 이하인 경우를 골다공증, −1.0≥ T-score＞−2.5인 경우를 골감소증, T-score＞−1.0인 경우를 정상으로 판단하기로 하였다[20]. 연구 과정 중 성별, 연령, 인종, 질병의 경중, 이환 기간에는 제한을 두지 않을 예정이다.

2. 중재법(interventions)

중재법은 한약 또는 한약 추출물을 경구 투여하는 방법으로 제한한다. 사용한 한약 또는 한약 추출물은 과립제, 정제, 액체 상태 등의 제형에 제한을 두지 않았으며, 한약 추출물의 경우 한약재의 성분과 효능 유지를 위해 추출 방법이 약재마다 상이할 수 있어 추출 방식에 대한 제한을 두지 않기로 했다. 또한 한약 또는 한약 추출물의 치료법, 기간, 횟수는 제한하지 않는다.

3. 대조군(comparisons)

대조군은 보존적 치료로 기존에 사용되는 비타민 D, 칼슘제, 골흡수 억제제와 골형성 촉진제 등의 양약과 placebo로 결정하였다. 대조군 치료 방법으로 경구 투여와 주사제 투여 등의 방법을 모두 포함한다. 또한 대조군의 치료법, 기간, 횟수는 제한하지 않을 예정이다.

4. 중재 결과(outcomes)

1) 주 평가 항목(primary outcome)

골밀도를 주 평가 항목으로 선정하였으며 측정하는 방법으로는 이중에너지 방사선 측정법(dual energy X-ray absorptiometry), 방사선 흡수법(radiographic absorptiometry), 정량적 전산화단층촬영(quantitative computed tomography), 정량적 초음파(quantitative ultrasonometry), 정량적 자기공명영상(quantitative magnetic resonance) 등 제한을 두지 않았다. 측정된 골밀도의 연구 전후 변화량뿐만 아니라 골밀도와 혈중 골대사 지표, 호르몬 지표를 복용 기간별 변화량에 대한 비교를 함으로써 골밀도가 골대사 지표와 유의미한 상관 관계를 가지며 호전 양상을 보이는가에 대해서도 고찰하고자 한다. 이때 사용되는 혈중 골대사 지표와 호르몬 지표는 alkaline phosphatase, calcium, phosphorus 등이나 estrogen과 같이 선정된 연구에서 분석 가능한 수준으로 다용된 지표를 사용하기로 한다.

2) 이차 평가 항목(secondary outcomes)

이차 평가 항목으로 연구 중 발생한 부작용을 검토하기로 한다. 여기서 부작용이란 연구 과정에서 나타나는 의도되지 않고 바람직하지 않은 질병이나 증상을 말한다. 연구 과정에서 시행한 치료 행위와 연관성이 있다고 의심되는 이상 반응과 발생 빈도 등을 확인하여 총 연구 대상 대비 부작용을 호소한 환자의 수를 계산하여 부작용 발생률을 확인하도록 한다.

5. 연구 설계(study designs)

연구 선정 시 인간 대상 무작위 대조시험(randomized controlled trial)에 한하여 시행하였다. 연구 중 치료 대상이 골다공증이나 골감소증이 아닌 경우, 대조군이 한약 또는 한약 추출물인 경우처럼 한약, 한약 추출물의 효과를 분석할 수 없는 연구는 제외한다.

6. 데이터베이스 선택 및 검색 방법

연구에서 사용할 데이터베이스는 국외 데이터베이스로 MEDLINE/PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), Cochrane library (https://www.cochranelibrary.com/), EMbase (https://www.embase.com), China National Knowledge Infrastructure (CNKI; http://www.cnki.net), J-stage (https://www.jstage.jst.go.jp)를, 국내 데이터베이스로는 National Digital Science Library (NDSL; http://www.ndsl.kr), Research Information Sharing Service (RISS; http://www.riss.kr), Koreanstudies Information Service System (KISS; http://kiss.kstudy.com)이다. 자료 검색에 시간, 국가, 언어에 제한을 두지 않기로 했다.

7. 검색 전략

두 명의 독립된 연구자가 8개의 데이터베이스를 통해 검색하기로 했다. 검색식은 연구 대상과 중재법을 중심으로 설정하였고 데이터베이스에 적합하게 언어를 영어, 중국어, 일본어, 한국어로 선택하여 검색하였다. 대표적으로 MEDLINE/PubMed에서 사용한 검색식은 Table I과 같다.

8. 자료 선정

두 명의 독립된 연구자가 검색된 연구의 제목과 초록을 확인하며 연구 선정 및 배제 기준에 따라 선별하도록 한다. 이후 선별된 연구들의 원문을 구해 전문을 읽고 2차 검토하여 최종적으로 분석할 연구를 결정한다. 연구 선정 과정 중 두 연구자 사이에 의견이 일치하지 않을 경우에는 제3의 연구자 의견을 통해 선정 여부를 결정하기로 하였다. 자료 선정 과정은 Fig. 1과 같을 예정이다.

Table I. Search Strategy Used in PubMed

No.	Search items
1	“osteoporosis”[Title/Abstract]
2	“osteopenia”[Title/Abstract]
3	“bone loss”[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	“herbal medicine”[Title/Abstract]
6	“decoction”[Title/Abstract]
7	“chinese medicine”[Title/Abstract]
8	#5 OR #6 OR #7
9	#4 AND #8

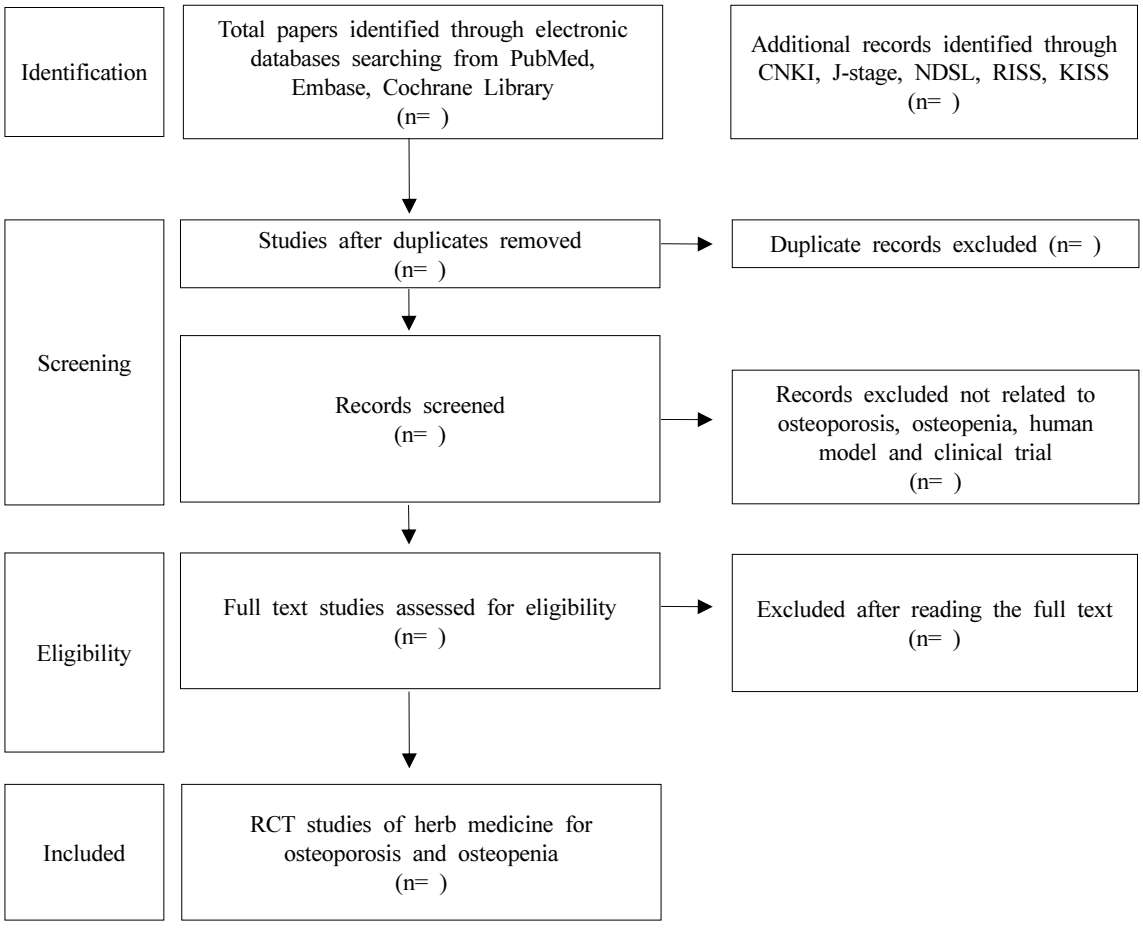

Fig. 1. Flow chart of the study. CNKI: China National Knowledge Infrastructure, NDSL: National Digital Science Library, RISS: Research Information Sharing Service, KISS: Koreanstudies Information Service System, RCT: randomized controlled trial.

9. 자료 추출

최종 선정된 연구는 두 명의 연구자가 독립적으로 데이터를 추출하도록 하며 검토할 항목은 Table II와 같다. 검토 과정 중 연구자 간의 의견이 불일치할 경우 제3의 연구자 의견을 통해 조정하도록 한다.

10. 비뚤림 위험 평가

최종 선정된 연구의 비뚤림 위험 평가를 위해 NECA의 지침[19]에 따라 비뚤림 평가를 Cochrane의 Risk of bias 도구를 사용한다. 독립된 두 명의 연구자가 7가지 문항에 대하여 비뚤림 위험 낮음, 높음, 불확실함으로 평가하며, 평가 과정 중 연구자 간 의견이 불일치할 경우 제3의 연구자 개입을 통해 평가를 최종 결정하도록 한다.

11. 메타분석

최종 선정된 연구 결과에 대한 한약 또는 한약 추출물의 치료 효과를 분석하기 위해 골밀도를 연속형 변수로 보아 표준화된 평균차(standardized mean difference)와 95% 신뢰구간(confidence interval)을 Cochrane의 Review Manager (RevMan) 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)을 통해 계산 후 결과 값을 추출하도록 한다.

이질성 검정은 Higgin의 I^2 동질성 검정을 시행하였을 때 결과로 각각의 연구가 동질할 경우 고정효과 모형(fixed-effect model)을 사용하고, I^2값이 50% 이상으로 이질성이 보일 경우 변량효과모델(random-effect model)을 사용하여 합성하도록 한다.

고찰»»»

골다공증은 연령이 증가함에 따라 유병률 또한 증가하는 질병이며 골절이 발생하기 전까지는 특별한 증상이 없어 간과하기 쉬운 질환이다. 국제골다공증재단(International Osteoporosis Foundation)의 자료에 의하면 국내 50세 이상 고관절 골절 환자의 골절 후 1년 내 사망률은 17.8%에 달한다고 하여[21] 골다공증으로 인한 골절에 대해 개인적인 삶의 질이나 생존을 위한 대책이 필요한 실정이다.

현재 골다공증의 보존적인 치료제로써 대중적으로 사용하는 비스포스포네이트와 에스트로겐 대체 요법 등은 효과와 위험성면에서 한계가 보고되고 있어 대체 치료에 대한 중요성이 증가하고 있다[8-12]. 이에 본 연구는 골다공증의 예방 및 치료를 위해 골감소증과 골다공증으로 진단받은 환자에 대한 한약, 한약 추출물이 골밀도 개선에 유효성을 가지는지 알아보기 위한 기초 작업으로 체계적 문헌고찰과 메타분석을 계획하였다. 데이터베이스 검색에 시간, 국가, 언어에 제한 없이 인간 대상 무작위대조시험을 검색하되 연구 대상을 골감소증 또는 골감소증 진단을 받은 환자로, 중재법을 한약 또는 한약 추출물을 경구 투여하는 군으로 두었다. 대

Table II. Data Extraction Variables

Content	Data items
Prospective study information	Author(s), year of publication, country, location of the study, language of publication
Number of participants	Number of participants invited, number of participants eligible, number of participants randomized, number of participants dropped-out
Participants	Type of osteoporosis, type of osteopenia, BMD score, average age, gender, diagnostic criteria for osteoporosis, physical health
Intervention	Name of herb medicine, name of herbal medicine extract, type of herb medicine, type of herbal medicine extract, frequency and duration of intervention, length of intervention session
Comparison	Name of intervention, type of intervention, frequency and duration of intervention, length of intervention session
Outcome	BMD score, bone turnover marker, hormone, adverse event
Follow-up	Duration of follow-up

BMD: bone mineral density.

조군은 비타민 D, 칼슘제, 골흡수 억제제와 골형성 촉진제 등의 양약으로 하였으며 경구 투여와 주사제 모두 포함하였다. 평가 도구는 골밀도, 골밀도와 골대사 및 호르몬 간의 상관 관계와 변화량을 알아보기 위해 골대사 지표, 호르몬 지표를 선정하였고 안전성을 위해 전체 연구 대상자 대비 부작용 발생률까지 알아보도록 하였다.

본 연구 설정의 단점으로는 선정된 연구 사이에 치료기간의 차이, 사용된 한약 또는 한약 추출물이 일정하지 않을 것이라는 점, 골감소증에서 골다공증까지 모두 포함하여 골밀도가 일률적이지 않다는 점 등이 연구 결과에 영향을 미칠 수 있다는 것이다.

그러나 본 연구에서 평가 대상으로 설정한 골밀도는 골질량을 정량적으로 측정하는데 사용하며 골절 등 임상 증상이 발현되거나 방사선학적으로 이상 소견이 보이기 전에 골감소를 조기에 발견할 수 있다는 장점을 가진 검사법이다. 실제적으로는 골다공증 등의 진단뿐만 아니라 약제의 치료 효과를 평가하기 위해 추적 검사로도 활용되며 골 소실, 증가 속도를 확인할 수 있다. 따라서 골밀도는 약제의 효과를 환자와 의사 모두가 객관적 평가하기 위해 적합하며 치료방침을 정하는데 도움을 주어 본 연구에서도 골밀도를 사용한 연구를 선정하여 분석함으로써 한약, 한약 추출물의 효과 평가를 하고 치료 자료로써 사용하기 위한 발판을 마련하고자 한다. 이로써 국내 · 외 골다공증에 대한 한약 치료의 현황을 반영할 수 있을 뿐만 아니라 체계적으로 고찰하여 효과의 타당성을 확인하고 임상에서는 한약의 활용을 위한 기초 자료로 제공을 기대할 수 있을 것이다.

References»»»»

1. The Korean Orthopaedic Association. Orthopaedics. 7th ed. Seoul:ChoiSin medical Publishing Co. 2013:251-68.
2. Korean Society for Bone and Mineral Research. Osteoporosis. 3rd ed. Seoul:Hanmi Medical Publishing. 2006:12.
3. Kim SW, Chung YK. Longterm follow-up of osteoporotic vertebral fractures according to the morphologic analysis of fracture pattern. J Korean Soc Spine Surg. 2000;7:611-7.
4. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporos Int. 1992;2:285-9.
5. Korea National Statistical Office. Korea: key results of 2020 elderly statistics [Internet] 2020 [cited 2021 Mar 13]. Available from: URL: http://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/1/1/index.board?bmode=read&aSeq=385322.
6. Health Insurance Review & Assessment Service. Korea: statistics of national diseases of interest [Internet] 2020 [cited 2021 Mar 11]. Available from: URL: http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfrnIntrsIlnsInfo.do.
7. Bank of Korea. Korea: national income statistics [Internet] 2017 [cited 2021 Mar 11]. Available from: URL: https://www.bok.or.kr/ebook/ecatalog5.jsp?Dir=276.
8. Moon JS, Won KC. The diagnosis and treatment of osteoporosis. Yeungnam Univ J of Med. 2008;25(1):19-30.
9. Kim YM, Kim TK, Shim DM, Lim KH. Treatment options of osteoporotic vertebral compression fractures. J Korean Fract Soc. 2018;31(3):114-21.
10. Rozenberg S, Kroll M, Pastijn A, Vandromme J. Osteoporosis prevention and treatment with sex hormone replacement therapy. Clinical Rheumatology. 1995;14(3):14-7.
11. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. New England Journal Clinical Rheumatology. 1995;332:1589-93.
12. Devogelaer JP, Brown JP, Burckhardt P, Meunier PJ, Goemaere S, Lippuner K, Body JJ, Samsioe G, Felsenberg D, Fashola T, Sanna L, Ortmann CE, Trechsel U, Krasnow J, Eriksen EF, Garnero P. Zoledronic acid efficacy and safety over five years in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2007;18:1211-8.
13. Kang SG, Park YB, An HS. The bibliographical studies on the acupuncture treatment of the osteoporosis. The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society. 1995;15(2):171-89.
14. Kim JH, Kim JS. Effects of lycii fructus and lycii folium extracts on osteoporosis in ovariectomized rats. Journal Korean Soc Food Sci Nutr. 2014;43(1):24-9.
15. Kum CJ, Cho CY, Lim JM, Song DU, Kim JH, Lee B, Jung HS. Effects of Yoohyangheukho-dan (Rŭxiānghēihŭ-dān) on osteoporosis induced by ovariectomy in rats. J Korean Med Rehabil. 2014;24(3):29-37.
16. Zhang ND, Han T, Huang BK, Rahman K, Jiang YP, Xu HT, Qin LP, Xin HL, Zhang QY, Li YM. Traditional Chinese medicine formulas for the treatment of osteoporosis: implication for antiosteoporotic drug discovery. Journal of Ethnopharmacology. 2016;189:61-80.
17. Jin YX, Wu P, Mao YF, Wang B, Zhang JF, Chen WL,

Liu Z, Shi XL. Chinese herbal medicine for osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health. 2017;20(4):516-25.
18. Fu FY, Sun JG, Wang RT, Ye HL, Tan B, Yan Y, Chen WH. Meta-analysis and medication analysis of TCM compound in the treatment of senile osteoporosis. Journal of Hainan Medical University. 2020;26(2):137-46.
19. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang BH, Son HJ, Suh HS, Shin CM. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analysis for intervention. 1st ed. Seoul:National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. 2011:24-5, 64-75.
20. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
21. Ambrish M, Beena B, Carey SK, Ebeling P. The Asia-Pacific regional audit-epidemiology, costs, and burden of osteoporosis in India 2013: a report of International Osteoporosis Foundation. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2014;18(8):449-54.