KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ TESTOSTERONE HUYẾT TƯƠNG Ở NAM TRÊN 50 TUỔI CÓ GIẢM MẬT ĐỘ XƯƠNG VÀ LOÃNG XƯƠNG TẠI KHOA KHÁM BỆNH THEO YÊU CẦU – BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Vũ Chi Mai, Đỗ Trung Quân
Trường Đại học Y Hà Nội

DOI: 10.47122/vjde.2020.42.8

ABSTRACT

Assessment testosterone level in men > 50 year of age with osteoporosis and osteopenia in outpatient clinic for required services – Bach Mai Hospital

Background: Percent of men > 50 year of age with osteoporosis in Vietnam: 10%. Testosterone level gradually decline as men age. While estrogen deficiency is well-known risk factor for osteoporosis in women, the effects of age-related testosterone decline in men on bone health are less well known. **Objective:** 1. Assessment testosterone level in men > 50 year of age with osteoporosis and osteopenia in outpatient clinic for required services – Bach Mai hospital. 2. Review the related factors of testosterone in those cases. **Subjects and methods:** The cross-sectional study performed on 100 men aged > 50 in outpatient clinic for required services – Bach Mai hospital. Data on anthropometry, history of smoking, alcoholism, physical activities, measuring bone mineral density by DXA and level of testosterone were collected. **Results:** The average concentration of testosterone in men with osteoporosis and osteopenia: 16.4 ± 6.72 (nmol/l) is higher than that in men with normal bone mineral density: 15.81 ± 5.71 (nmol/l) ($p > 0.05$). Determining the relationship between testosterone level with bone mineral density (BMD) at lumbar spine by linear regression analysis has found meaningful statistic ($r = 0.139$; $p < 0.05$), at femoral neck by linear regression analysis has not found meaningful statistic ($p > 0.05$). The differences between testosterone levels in smokers and in non-smokers, in drinkers and in non-drinkers, in physical activity group and in the lack of physical activity group are not statistically significant. The differences

between testosterone level and age, waist, waist-hip ratio are not statistically significant. The average concentration of testosterone in the overweight, obese: 13.78 ± 5.82 (nmol/l) is lower than that in the normal BMI: 17.45 ± 6.82 (nmol/l) ($p < 0.05$). The average concentration of BMD in the normal testosterone level: 0.841 ± 0.097 (g/cm³) is higher than that in the low testosterone level: 0.792 ± 0.089 (g/cm³) ($p < 0.05$). **Results:** The difference between testosterone level in men with osteoporosis and osteopenia and in men with normal bone mineral density is not statistically significant. Determining the relationship between testosterone level with BMD at lumbar spine by linear regression analysis has found meaningful statistic. The average concentration of testosterone in the overweight, obese is lower than that in the normal BMI. The average concentration of BMD in the normal testosterone level is higher than that in the low testosterone level.

Key words: osteoporosis, men, bone mineral density, testosterone

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tại Việt Nam, tỉ lệ loãng xương ở nam giới sau 50 tuổi là 10%. Ở nam giới nhất là trên 50 tuổi việc suy giảm testosterone tăng lên theo thời gian, tuy nhiên mối tương quan giữa testosterone và mật độ xương là không rõ ràng bằng estrogen. **Mục tiêu:** 1. Khảo sát nồng độ testosterone huyết tương ở nam > 50 tuổi có giảm mật độ xương và loãng xương tại Khoa khám bệnh theo yêu cầu – Bệnh viện Bạch Mai. 2. Nhận xét một số yếu tố liên quan đến nồng độ testosterone ở nhóm đối tượng nghiên cứu. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang; gồm 100 bệnh nhân nam giới > 50 tuổi đến khám tại khoa Khám bệnh theo yêu cầu Bệnh

viện Bạch Mai, các bệnh nhân được thu thập đầy đủ dữ kiện về nhân trắc, tiền sử hút thuốc lá, uống rượu, hoạt động thể lực, đo mật độ xương theo phương pháp DXA, xét nghiệm testosterone máu toàn phần. **Kết quả:** Nồng độ testosterone máu ở nhóm có giảm mật độ xương (MĐX), loãng xương (LX) là: $16,4 \pm 6,72$ (nmol/l) cao hơn ở nhóm MĐX bình thường: $15,81 \pm 5,71$ (nmol/l) ($p > 0,05$). Có sự tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone máu với BMD vùng CSTL ở nhóm giảm MĐX, LX với $r = 0,139$; $p < 0,05$. Không có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone với BMD vùng CXĐ ở nhóm giảm MĐX, LX với $p > 0,05$. Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone máu ở nhóm có hút thuốc và không hút thuốc, có uống rượu và không uống rượu, có luyện tập và không luyện tập. Không có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone với tuổi, vòng eo, chỉ số eo/hông. Nhóm thừa cân, béo phì có nồng độ testosterone máu: $13,78 \pm 5,82$ (nmol/l) thấp hơn nhóm có BMI bình thường: $17,45 \pm 6,82$ (nmol/l) ($p < 0,05$). Mật độ xương BMD vùng cột sống thắt lưng ở nhóm có testosterone bình thường: $0,841 \pm 0,097$ (g/cm³) cao hơn ở nhóm có testosterone thấp: $0,792 \pm 0,089$ (g/cm³) ($p < 0,05$). **Kết luận:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone máu ở nhóm có giảm MĐX, LX và nhóm MĐX bình thường. Có sự tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone máu với BMD vùng CSTL ở nhóm giảm MĐX, LX. Nhóm thừa cân, béo phì có nồng độ testosterone máu thấp hơn nhóm có BMI bình thường. Mật độ xương BMD vùng cột sống thắt lưng ở nhóm có testosterone bình thường cao hơn ở nhóm có testosterone thấp.

Từ khóa: loãng xương, nam giới, mật độ xương, testosterone

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Trung Quân

Ngày nhận bài: 15/8/2020

Ngày phản biện khoa học: 11/9/2020

Ngày duyệt bài: 6/11/2020

Email: dotrunggquandiab@yahoo.com

Điện thoại: 0985111666

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương làm giảm chất lượng cuộc sống và tuổi thọ của người bệnh và trở thành gánh nặng cho ngành y tế, tài chính quốc gia [3]. Dữ liệu tại Mỹ cho thấy nam giới trên 50 tuổi bị gãy xương khoảng 16.000/100.000 dân [4]. Tại Việt Nam, tỉ lệ loãng xương ở nam giới sau 50 tuổi là 10% [1]. Ngược lại với nữ giới, loãng xương nam giới thường là loãng xương thứ phát. Khoảng 50% các trường hợp loãng xương ở nam giới có liên quan đến việc sử dụng glucocorticoid, lạm dụng rượu...[5]. Ở nam giới nhất là trên 50 tuổi việc suy giảm testosterone tăng lên theo thời gian, tuy nhiên mối tương quan giữa testosterone và mật độ xương là không rõ ràng bằng estrogen [2]. Vì vậy đề tài “Khảo sát nồng độ testosterone huyết tương ở nam trên 50 tuổi có giảm mật độ xương và loãng xương tại Khoa khám bệnh theo yêu cầu - Bệnh viện Bạch Mai” được thực hiện nhằm hai mục tiêu sau: 1. Khảo sát nồng độ testosterone huyết tương ở nam trên 50 tuổi có giảm mật độ xương và loãng xương tại Khoa khám bệnh theo yêu cầu – Bệnh viện Bạch Mai. 2. Nhận xét một số yếu tố liên quan đến nồng độ testosterone ở nhóm đối tượng nghiên cứu.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: gồm 100 bệnh nhân nam giới > 50 tuổi đến khám tại khoa Khám bệnh theo yêu cầu Bệnh viện Bạch Mai từ 12/2019 đến 6/2020.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân: Mắc các rối loạn về chức năng sinh dục hoặc có nguy cơ rối loạn chức năng sinh dục: vô sinh, u tinh hoàn, các bệnh lý bẩm sinh như Klinefelter, Kallmann, chấn thương tinh hoàn; dùng các thuốc, thực phẩm chức năng chứa testosterone hoặc gây ảnh hưởng đến nồng độ testosterone máu; có tiền sử chấn thương nặng; bất động lâu ngày; mắc các bệnh liên quan đến chuyển hóa xương: viêm khớp dạng thấp, các bệnh mô liên kết, bệnh Cushing, bệnh đa u tuyến thượng thận (Kahler), cường cận giáp trạng, đái tháo đường, bệnh thận mạn, bệnh gan mạn, bệnh phổi mạn, các bệnh lãn rối loạn hấp thu,

ung thư di căn xương, phẫu thuật dạ dày; dùng các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa xương: corticosteroid, hormon tuyến giáp, thuốc chống đông kinh, thuốc chống đông, Biphosphonat, Methotrexat,... Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Các bước tiến hành cụ thể: Các bệnh nhân được thăm khám, làm bệnh án theo mẫu có sẵn để thu thập các thông tin chủ yếu sau: hút thuốc lá, uống rượu bia, luyện tập, bộ câu hỏi ADAM, đo chiều cao, cân nặng, vòng eo, vòng hông, đo mật độ xương bằng phương pháp

DXA, xét nghiệm testosterone máu toàn phần.

- Testosterone máu toàn phần bình thường: 10 – 27 nmol/l (300 – 810 ng/dl).

- Testosterone máu toàn phần thấp: < 10 nmol/l (300 ng/dl) [6].

- Chẩn đoán LX theo WHO (1994) dựa vào T-score [7]:

Bình thường: T-score $\geq -1,0$

Giảm MĐX: $-2,5 < \text{T-score} < -1,0$

Loãng xương: T-score $\leq -2,5$

Xử lý số liệu: Các số liệu được xử lý bằng phương pháp toán thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS 16.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Số bệnh nhân tham gia nghiên cứu $n = 100$. Bệnh nhân nghiên cứu ở cả 2 nhóm MĐX bình thường và nhóm giảm MĐX, LX chủ yếu ở độ tuổi 51 – 60 tuổi (ở nhóm MĐX bình thường chiếm tỉ lệ 96,3% và ở nhóm giảm MĐX, LX là 72,6%).

3.2. Nồng độ testosterone máu toàn phần ở nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1. So sánh nồng độ testosterone máu giữa 2 nhóm giảm MĐX, LX và nhóm MĐX bình thường

Chỉ tiêu	Nhóm MĐX bình thường $n = 27$	Nhóm giảm MĐX, LX $n = 73$	p
Testosterone (nmol/l) $\bar{X} \pm SD$	15,81 $\pm$ 5,71	16,4 $\pm$ 6,72	0,686

Nồng độ testosterone máu ở nhóm có giảm MĐX, LX cao hơn ở nhóm MĐX bình thường. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$ (T-test).

Bảng 3.2. Tương quan giữa nồng độ testosterone máu (T) với mật độ xương (BMD) vùng CXĐ và CSTL ở nhóm giảm MĐX, LX

Chỉ tiêu	Phương trình tương quan	r	p
BMD vùng CXĐ	$BMD = a \times T + b$	0,033	0,779
BMD vùng CSTL	$BMD = 0,002 \times T + 0,832$	0,139	0,041

Có sự tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone máu với BMD vùng CSTL với $r = 0,139$; $p < 0,05$ (Pearson-test). Chúng tôi chưa thấy có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone với BMD vùng CXĐ ở nhóm BN giảm MĐX, LX với $p > 0,05$ (Pearson-test).

3.3. Nhận xét một số yếu tố liên quan đến nồng độ testosterone máu ở nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.3. So sánh nồng độ testosterone giữa các nhóm trong các BN giảm MĐX, LX

Chỉ tiêu	Có hút thuốc $n = 33$	Không hút thuốc $n = 40$	p
Testosterone (nmol/l)	17,07 $\pm$ 6,91	15,84 $\pm$ 6,6	0,440
	Có uống rượu $n = 16$	Không uống rượu $n = 57$	
	15,89 $\pm$ 6,18	16,54 $\pm$ 6,91	0,737

$\bar{X} \pm SD$	Có luyện tập n = 36	Không luyện tập n = 37	
	16,89 $\pm$ 6,73	15,92 $\pm$ 6,77	0,540

Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone máu ở nhóm có hút thuốc và không hút thuốc, có uống rượu và không uống rượu, có luyện tập và không luyện tập.

Bảng 3.4. Sự tương quan giữa testosterone (T) với tuổi (Tuoi), vòng eo (VE), chỉ số eo/hông (CSEH) ở nhóm giảm MĐX, LX

Đặc điểm	Phương trình tương quan	r	p
Testosterone – tuổi	$T = a \times \text{Tuoi} + b$	0,121	0,309
Tesosteorne – vòng eo	$T = a \times \text{VE} + b$	0,116	0,601
Testosterone – chỉ số eo/hông	$T = a \times \text{CSEH} + b$	0,055	0,646

Không thấy có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa testosterone với tuổi, vòng eo, chỉ số eo/hông.

Bảng 3.5. Sự liên quan giữa testosterone (T) với BMI ở nhóm giảm MĐX, LX

Chỉ tiêu	Nhóm BMI < 23 n = 52	Nhóm BMI $\geq$ 23 n = 21	p
Testosterone (nmol/l) $\bar{X} \pm SD$	17,45 $\pm$ 6,82	13,78 $\pm$ 5,82	0,034

Trong nhóm giảm MĐX, LX thì BN thừa cân, béo phì có nồng độ testosterone máu thấp hơn BN có BMI bình thường. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (T-test).

Bảng 3.6. Liên quan giữa BMD vùng CXĐ, CSTL với nồng độ testosterone ở nhóm giảm MĐX, LX

Chỉ tiêu	Testosterone bình thường n = 60	Testosterone thấp n = 13	p
BMD CXĐ (g/cm ³) $\bar{X} \pm SD$	0,69 $\pm$ 0,097	0,681 $\pm$ 0,05	0,649
BMD CSTL (g/cm ³) $\bar{X} \pm SD$	0,841 $\pm$ 0,097	0,792 $\pm$ 0,089	0,048

Mật độ xương BMD vùng CSTL ở nhóm có testosterone bình thường cao hơn ở nhóm có testosterone thấp. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (T-test). Chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa BMD vùng CXĐ ở 2 nhóm này ($p > 0,05$; T-test).

4. BÀN LUẬN

4.1. Nồng độ testosterone máu toàn phần ở nhóm nghiên cứu

- Nồng độ testosterone máu ở nhóm có giảm MĐX, LX: 16,4 $\pm$ 6,72 (nmol/l) cao hơn ở nhóm MĐX bình thường: 15,81 $\pm$ 5,71 (nmol/l). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trong nghiên cứu của Maataoui công bố năm 2015 thực hiện 99 trên nam giới Morocco thì các chỉ số nồng độ hormon sinh dục ở nhóm loãng xương và không loãng xương cũng khác nhau không có ý nghĩa thống kê

[8]. Ngược lại, trong nghiên cứu của Pietschmann, nồng độ testosterone toàn phần ở nhóm loãng xương thấp hơn ở nhóm không loãng xương tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (305,5 $\pm$ 17,3 ng/dl so với 334,3 $\pm$ 20,2 ng/dl với $p = 0,191$) [9].

Vai trò của hormon sinh dục trong sinh bệnh học của loãng xương nam giới vẫn đang còn bàn cãi và các nghiên cứu cho kết quả còn nhiều khác biệt. Sự khác biệt này có thể do các nghiên cứu khác nhau về số lượng mẫu trong các nghiên cứu, tuổi của đối tượng nghiên cứu, BMI, mật độ xương...

- Có sự tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone máu với BMD vùng CSTL với $r = 0,139$; $p < 0,05$. Chúng tôi chưa thấy có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone với BMD vùng CXĐ ở nhóm BN giảm MĐX, LX với $p > 0,05$. Một số các nghiên cứu cho kết quả trái ngược nhau về vai trò của testosterone đối với sức khỏe xương ở nam giới. Nghiên cứu của tác giả Van Den Beld (2000) cho kết quả các thông số của testosterone có tương quan thuận với mật độ xương toàn thân (testosterone toàn phần: $\beta = 0,004$; testosterone tự do: $\beta = 0,69$; testosterone sinh khả dụng: $\beta = 0,011$) [10]. Nghiên cứu MrOS (MrOS: Osteoporotic fracture in men study) trên 2908 nam giới tuổi từ 69 - 80 ở Thụy Điển, Mỹ và Hồng Kông cho thấy nồng độ testosterone tự do tương quan thuận với mật độ xương toàn bộ xương đùi ($\beta = 0,061$; $p = 0,006$), nhưng không tương quan với mật độ xương tại cột sống thắt lưng ($\beta = 0,004$; $p = 0,869$) [11]. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Huỳnh Văn Khoa: có tương quan yếu giữa testosterone toàn phần với mật độ xương tại cột sống thắt lưng ($r = 0,23$; $p = 0,04$). Tuy nhiên, không có tương quan giữa testosterone toàn phần với mật độ xương tại cổ xương đùi [12].

4.2. Nhận xét một số yếu tố liên quan đến nồng độ testosterone máu ở nhóm đối tượng nghiên cứu

- Không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone máu ở nhóm có hút thuốc và không hút thuốc, có uống rượu và không uống rượu, có luyện tập và không luyện tập. Có thể do số lượng bệnh nhân của chúng tôi còn ít nên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Tuy vậy, kết quả của chúng tôi: nồng độ testosterone máu ở nhóm có hút thuốc ($17,07 \pm 6,91$ nmol/l) cao hơn ở nhóm không hút thuốc ($15,84 \pm 6,6$ nmol/l) là tương tự với kết quả của Wang W. trên 2021 nam giới Trung Quốc tuổi 20 - 69 tuổi (nhóm có hút thuốc: $22,3 \pm 6,7$ nmol/l; nhóm không hút thuốc: $20,9 \pm 6,3$ nmol/l). Mặc dù vậy, nồng độ testosterone phụ thuộc thời gian tiếp xúc với thuốc lá nếu số bao.năm lớn thì nồng độ testosterone sẽ

giảm [13]. Đó là do khi hút thuốc lá gây kích thích cấp tính vùng dưới đồi tiết Gn-RH, tuyến yên tiết LH, ức chế men aromatase chuyển testosterone thành estradiol dẫn đến làm tăng testosterone, nhưng khi hút thuốc trong thời gian dài sẽ ức chế tế bào Leydig tổng hợp testosterone.

- Không thấy có sự tương quan có ý nghĩa thống kê giữa testosterone với tuổi, vòng eo, chỉ số eo/hông. Khác với kết quả của chúng tôi, nghiên cứu của Grossman trên 660 nam giới Argentina (45 - 70 tuổi) có sự tương quan nghịch giữa testosterone và vòng eo ($r = -0,29$; $p < 0,0001$) [14]. Trong nghiên cứu của Hồ Thị Lê: có sự tương quan nghịch mức độ yếu giữa nồng độ testosterone huyết thanh với VE ($r = -0,279$; $p < 0,01$); có sự tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ testosterone huyết thanh với CSEH ($r = -0,411$, $p < 0,001$) [15].

Nhiều nghiên cứu cho thấy testosterone giảm theo tuổi như nghiên cứu Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA), nghiên cứu The Massachusetts Male Aging Study (MMAS) [16,17]. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu cũng có kết quả tương đồng như của chúng tôi như nghiên cứu của tác giả El Maataoui cho kết quả không có tương quan giữa testosterone toàn phần với tuổi ($r = -0,03$ với $p > 0,05$) [8]. Nghiên cứu của tác giả Trần Thị Tô Châu về ảnh hưởng của testosterone lên mật độ xương trên 222 nam giới khỏe mạnh tuổi từ 15 - 83 kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ testosterone ở các nhóm tuổi < 20 , $20 - 49$, ≥ 50 tuổi ($5,129 \pm 3,036$; $6,193 \pm 2,069$; $6,476 \pm 2,246$ với $p > 0,05$) [18].

- Trong nhóm giảm MĐX, LX thì BN thừa cân, béo phì có nồng độ testosterone máu: $13,78 \pm 5,82$ nmol/l thấp hơn BN có BMI bình thường: $17,45 \pm 6,82$ nmol/l ($p < 0,05$). Tương tự kết quả của chúng tôi, nghiên cứu của tác giả Maataoui (2015) cho thấy có tương quan nghịch yếu giữa BMI với testosterone ($r = -0,339$) [8].

- Mật độ xương BMD vùng CSTL ở nhóm có testosterone bình thường: $0,841 \pm 0,097$ (g/cm³) cao hơn ở nhóm có testosterone thấp:

0,792 ± 0,089 (g/cm³) (p < 0,05). Chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa BMD vùng CXĐ ở 2 nhóm này (p > 0,05). Nghiên cứu của tác giả Slemenda cho thấy một trong các yếu tố nguy cơ độc lập của giảm BMD tại CSTL là nồng độ testosterone toàn phần (β = -0,19 với p < 0,05) và tại CXĐ là nồng độ estradiol toàn phần (β = 0,190 với p < 0,01) [19]. Nghiên cứu của Basurto L và các trên 127 nam giới trên 60 tuổi ở Mexico cho thấy có tương quan thuận giữa nồng độ testosterone với BMD CXĐ (r = 0,190, p < 0,05), và với BMD CSTL (r = 0,288, p < 0,01) [20]. Nồng độ testosterone giảm là một yếu tố thuận lợi của tình trạng giảm BMD. Điều trị bổ sung testosterone trên bệnh nhân có testosterone giảm có thể cải thiện được không chỉ các triệu chứng của suy sinh dục mà còn làm tăng BMD [21].

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 100 nam giới > 50 tuổi chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone máu ở nhóm có giảm MĐX, LX và nhóm MĐX bình thường.
- Trong nhóm giảm MĐX, LX:
 - + BN thừa cân, béo phì có nồng độ testosterone máu thấp hơn BN có BMI bình thường.
 - + Có sự tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ testosterone máu với BMD vùng CSTL.
 - + Mật độ xương BMD vùng CSTL ở nhóm có testosterone bình thường cao hơn ở nhóm có testosterone thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hồ Phạm Thục Lan (2011), “Chẩn đoán loãng xương: Ảnh hưởng của giá trị tham chiếu”. *Thời sự Y học TP Hồ Chí Minh*, 57.
2. Araujo AB, Travison TG, Leder BZ, and McKinlay JB (2008) Correlation between serum testosterone, estradiol, and sex hormone-binding globulin and bone mineral density in a diverse sample of men. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2135-2141.
3. Bartl R. (2009), “Osteoporosis: Diagnosis, Prevention, Therapy”, *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*, 1-43.
4. Phạm Thị Minh Đức (2007), “Sinh lý học”. *Nhà xuất bản y học*, 344-346.
5. Misiorowski W. (2017), "Osteoporosis in men". *Prz Menopauzalny*, 16(2), 70-73.
6. Amore M., Innamorati M., Costi S. et al. (2012). Partial Androgen Deficiency, Depression, and Testosterone Supplementation in Aging Men. *International Journal of Endocrinology*, 2012, 280724.
7. Nguyễn Thị Ngọc Lan (2012), "Loãng xương nguyên phát". *Bệnh học cơ xương khớp nội khoa*, 272-283.
8. El Maataoui Aissam, Benghabrite Asmae, El Maghraoui Abdellah, et al. (2015), "Relationship between sex hormone levels, bone mineral density and bone turnover markers in healthy moroccan men: a cross-sectional study". *Pan African Medical Journal*, 22 (1), 1-8.
9. Pietschmann P., Kudlacek S., Grisar J., et al. (2001), "Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis". *Eur J Clin Invest*, 31 (5), 444-451.
10. Van den Beld A. W., de Jong F. H., Grobbee D. E., et al. (2000), "Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men". *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (9), 3276-3282.
11. Mellstrom D., Johnell O., Ljunggren O., et al. (2006), "Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden". *J Bone Miner Res*, 21 (4), 529-535.
12. Huỳnh Văn Khoa, Lê Anh Thư (2013), "Đánh giá tình trạng loãng xương, mối tương quan giữa mật độ xương và

- hormon giới tính ở bệnh nhân nam > 50 tuổi tại khoa Nội Cơ Xương Khớp Bệnh Viện Chợ Rẫy". *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 17 (1), 170 – 174.
13. Wang W. , Yang X., Liang J. et al (2013). Cigarette smoking has a positive and independent effect on testosterone levels. *Hormones (Athens)*, 12(4), 567 – 577.
 14. Grosman H., Rosales M., Fabre B. et al (2014). Association between testosterone levels and the metabolic syndrome in adult men. *Aging Male*, 17(3). 161 – 165.
 15. Hồ Thị Lệ Nguyễn Thị Phi Nga (2015), "Nghiên cứu nồng độ testosterone huyết thanh, mật độ xương ở bệnh nhân nam đái tháo đường type 2". *Y Học Thực Hành*, 66.
 16. Fabbri E., An Y., Gonzalez-Freire M., et al. (2016), "Bioavailable Testosterone Linearly Declines Over A Wide Age Spectrum in Men and Women From The Baltimore Longitudinal Study of Aging". *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 71 (9), pp. 1202-1209.
 17. Harman S. M., Metter E. J., Tobin J. D., et al. (2001), "Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging". *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (2), pp. 724-731.
 18. Trần Thị Tô Châu, Trần Đức Thọ, Vũ Thị Thanh Thủy (2010), "Ảnh hưởng của testosterone lên mật độ xương". *Y Học Thực Hành*, (8), tr.14- 17.
 19. Slemenda C. W., Longcope C., Zhou L., et al. (1997), "Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and negative associations with androgens". *J Clin Invest*, 100 (7), pp. 1755- 1759.
 20. Basurto L, Saucedo R, Galván R et al. (2010), "Relationship between sex steroids and bone density in elderly men". *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 48(1), pp. 13-6.
 21. Bouloux P. M., Legros J. J., Elbers J. M. et al. (2013), "Effects of oral testosterone undecanoate therapy on bone mineral density and body composition in 322 aging men with symptomatic testosterone deficiency: a 1-year, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study". *Aging Male*. 16(2), pp. 38-47.