

Loãng xương

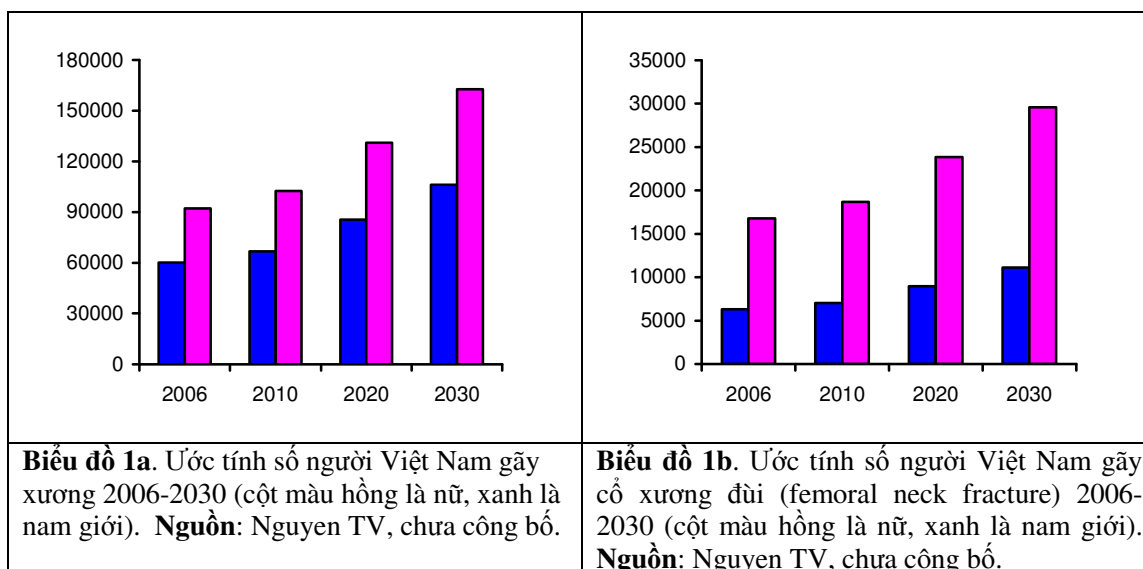
Nguyễn Văn Tuấn
Viện nghiên cứu Garvan, Sydney, Australia

*Bài đã đăng trên Tập san Thông tin Y học, số tháng 7/2008. Hội nghị loãng xương quốc tế với chủ đề **Tầm nhìn Á châu về loãng xương** (Asian Insights into Osteoporosis) vừa kết thúc tại Thành phố Hồ Chí Minh vào cuối tháng 7. Đây là hội nghị quan trọng ở Á châu, quy tụ những chuyên gia hàng đầu trên thế giới và Á châu về loãng xương nhằm cung cấp những thông tin về chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa với chất lượng cao nhất. Nhân dịp này, chúng tôi giới thiệu bài viết tổng quan về loãng xương của một thành viên nòng cốt trong Ban tổ chức để các bạn theo dõi.*

1. Dẫn nhập

Loãng xương (có khi được gọi là “xốp xương”) là một vấn đề đang được thế giới rất quan tâm, vì qui mô lớn và hệ quả nghiêm trọng trong cộng đồng. Loãng xương là một bệnh (hay cũng có thể gọi là *hội chứng*) nội tiết với hai đặc điểm chính: lực của xương bị suy yếu và cấu trúc của xương bị suy đồi [1]. Hệ quả của sự suy yếu xương và suy đồi cấu trúc xương là xương trở nên dễ bị gãy khi va chạm với một lực đối nghịch, như té chẳng hạn. Các xương quan trọng thường bị gãy là xương cột sống (vertebrae), xương đùi (hip), cổ xương đùi (femoral neck) và xương tay. Gãy xương sườn và khung xương chậu (pelvis) cũng thường hay thấy trong các bệnh nhân có tuổi, và cũng có thể xem là hệ quả của loãng xương [2].

Gãy xương là một vấn đề y tế có tầm vĩ mô, bởi vì tần suất của nó trong dân số khá cao và ảnh hưởng của nó đến sức khỏe, nguy cơ tử vong, cũng như đến kinh tế của một quốc gia. Ở Việt Nam, một nghiên cứu dịch tễ học cho thấy khoảng 20% phụ nữ trên 60 tuổi có triệu chứng loãng xương [3]. Dựa vào số liệu của Thái Lan và Trung Quốc, chúng tôi ước tính rằng hiện nay, số ca gãy xương ở nước ta là khoảng 100.000 ở nữ và 60.000 ở nam; trong số này, số ca gãy cổ xương đùi (hip fracture) là khoảng 17.000 ở nữ và 6.300 ở nam (**Biểu đồ 1**). Vì dân số gia tăng, nên các con số này cũng sẽ tăng khoảng 2 lần trong vòng 20 năm tới.



Theo một nghiên cứu dịch tễ học trong người da trắng, cứ 2 phụ nữ sống đến tuổi 85 thì có 1 phụ nữ bị gãy xương, và cứ 3 đàn ông sống cùng độ tuổi thì có 1 người sẽ bị gãy xương [4]. Các tần suất này tương đương với tần suất mắc bệnh tim và ung thư. Thật vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở phụ nữ sau mãn kinh, nguy cơ gãy xương đùi (một hệ quả nguy hiểm nhất của loãng xương) tương đương với nguy cơ mắc bệnh ung thư vú [4]. Ở nam sau 60 tuổi, nguy cơ gãy xương cột sống (một hệ quả quan trọng khác của loãng xương) cũng tương đương với nguy cơ mắc bệnh ung thư tuyến tiền liệt [4,5].

Gãy xương là một trong những nguyên nhân làm giảm tuổi thọ. Khoảng phân nửa các phụ nữ bị gãy xương bị chết trong 7 năm, và con số này trong nam giới là 5 năm. Nói cách khác, một khi nam giới bị gãy xương họ có nguy cơ chết sớm hơn nữ giới đến 2 năm [4,6]. Đối với những bệnh nhân may mắn sống sót sau gãy xương, họ cũng bị mắc nhiều biến chứng và chất lượng cuộc sống bị giảm đáng kể.

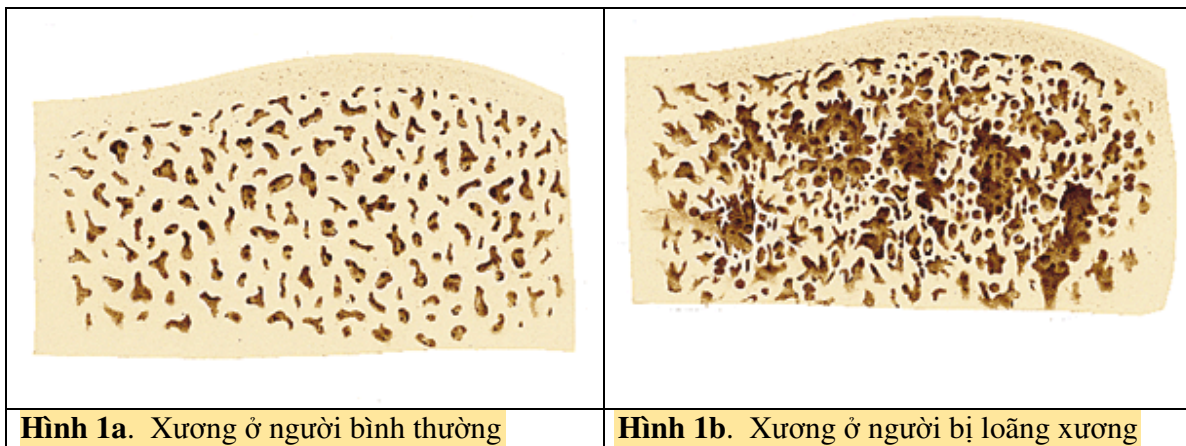
Vì một số bệnh nhân bị gãy xương mất khả năng lao động, hay giảm khả năng đi đứng và mức độ năng động, cho nên làm ảnh hưởng đến kinh tế của cả nước. Đó là chưa kể đến thời gian và tốn phí mà bệnh nhân phải nằm bệnh viện một thời gian. Theo phân tích của giới kinh tế, số tiền mà xã hội bị mất đi vì gãy xương lên đến con số 14 tỉ Mỹ kim (ở Mỹ) [7] và 6 tỉ đô-la ở Úc [8]. Mức độ thiệt hại kinh tế này còn lớn hơn cả chi phí cho các bệnh như tim mạch, ung thư và bệnh hen.

Bài tổng quan này được soạn thảo với ba mục đích chính: giới thiệu các phương pháp điều tra và chẩn đoán, phương án điều trị, và các biện pháp phòng ngừa. Vì dữ liệu nghiên cứu ở người Việt Nam còn quá hạn chế, nên các phương pháp và phương án được đề nghị trong tài liệu này chủ yếu dựa vào các số liệu nghiên cứu từ các nước Tây phương, chủ yếu là từ Mỹ và Âu châu, cũng như một số nghiên cứu của chính chúng tôi.

2. Định nghĩa loãng xương

Cũng như nhiều bệnh khác trong y văn, hiểu biết về loãng xương thay đổi theo thời gian khi bằng chứng nghiên cứu được tích lũy trong vòng 30 năm qua. Năm 1991, Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization) chủ trì một hội nghị chuyên đề loãng xương tại Thụy Sĩ gồm các chuyên gia hàng đầu trên thế giới để định nghĩa thế nào là loãng xương. Kết thúc hội nghị là một định nghĩa sau đây: *loãng xương là một bệnh với đặc điểm khối lượng xương suy giảm, vi cấu trúc của xương bị hư hỏng, dẫn đến tình trạng xương bị yếu và hệ quả là tăng nguy cơ gãy xương* (nguyên văn: “osteoporosis is a disease characterized by low bone mass, microarchitectural deterioration of bone tissue leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk” [Consensus Development Conference, 1991]).

Có ba khía cạnh trong định nghĩa trên: khối lượng xương, vi cấu trúc của xương, và hệ quả. Khối lượng xương chính là khối lượng chất khoáng trong xương, một thành tố quan trọng có ảnh hưởng đến lực và sức bền của xương. Vi cấu trúc của xương là những đan xen của các tế bào và mô tạo nên xương, phản ánh *chất lượng* của xương. Định nghĩa trên ghi nhận rằng gãy xương là hệ quả của loãng xương. Nhưng hệ quả ở đây là *nguy cơ gãy xương*, chứ không phải *gãy xương*. Nói đến nguy cơ là nói đến tình trạng bất định (uncertainty). Sự bất định ở đây phải được hiểu là không phải ai mắc chứng loãng xương cũng đều bị gãy xương (và ngược lại, không phải bất cứ ai không mắc chứng loãng xương đều không bị gãy xương), nhưng sự thật là những người mắc chứng loãng xương có nguy cơ gãy xương cao hơn những người không mắc chứng loãng xương.



Trong vòng 15 năm qua, rất nhiều nghiên cứu về loãng xương đã được thực hiện và qua đó, chúng ta đã hiểu và biết nhiều hơn về loãng xương, nhất là về chất lượng của xương. Năm 2001, Viện Y tế Mỹ chủ trì một hội nghị chuyên đề loãng xương với sự tham gia của nhiều chuyên gia quốc tế, kể cả tác giả cuốn sách này, để đánh giá và xem xét tình hình loãng xương trên toàn thế giới. Hội nghị đúc kết những hiểu biết mới về loãng xương và đi đến một định nghĩa mới về loãng xương như sau: *loãng xương là*

một hội chứng với đặc điểm sức bền của xương bị suy giảm dẫn đến gia tăng nguy cơ gãy xương. Sức bền của xương phản ánh sự kết hợp của mật độ chất khoáng trong xương và chất lượng xương (nguyên văn: “[...] compromised bone strength predisposing a person to an increased risk of fracture. Bone strength primarily reflects the integration of bone density and bone quality” [NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis]).

Nghiên cứu hai định nghĩa loãng xương trên đây cho chúng ta thấy gãy xương là một hệ quả của loãng xương; loãng xương là hệ quả của tình trạng sức bền của xương bị xuống cấp; và sức bền của xương do hai yếu tố lượng (lượng chất khoáng trong xương) và chất (chất lượng và cấu trúc xương) tác động.

Định nghĩa mới này mở ra một định hướng nghiên cứu loãng xương trong vòng 10 năm qua: tập trung vào nghiên cứu chất lượng của xương. Cho đến nay, hai chữ “chất lượng” xương vẫn chưa rõ ràng và chẳng ai biết cách “đo lường” ra sao, vì mỗi người hiểu một cách khác nhau. Tuy nhiên, các chuyên gia đều đồng ý rằng chất lượng xương chính là tổng hợp những yếu tố liên quan đến *cấu trúc* của xương, *qui trình chu chuyển* (bone remodeling) của chất khoáng trong xương, *độ khoáng hóa* (degree of mineralization), và các *đặc điểm chất keo* (collagen/mineral matrix). Chúng ta sẽ tìm hiểu kỹ hơn các khái niệm này trong một phần sau. Nhưng ở đây, xin nhấn mạnh rằng gãy xương là hệ quả của loãng xương.

Định nghĩa loãng xương mà chúng tôi trình bày ở phần trên còn cho thấy một xu hướng chung của trào lưu y học hiện đại. Khác với y học cổ điển thời mà bệnh trạng được phân chia rạch ròi giữa “có” và “không”, y học hiện đại ghi nhận tình trạng bất định của bệnh trạng, và theo đó, thay vì phát biểu có hay không có bệnh, thì y học hiện đại phát biểu về *nguy cơ có bệnh*. Y học hiện đại cung cấp cho chúng ta một suy nghĩ mới về *yếu tố nguy cơ* (risk factor) và *hệ quả* (outcome). Hiểu theo nghĩa này, loãng xương là một yếu tố nguy cơ của gãy xương (cũng như tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch).

Loãng xương và gãy xương là hệ quả của nhiều yếu tố môi trường và di truyền. Có thể tóm lược các yếu tố này trong 4 nhóm: giảm kích thích tố (hormone), dinh dưỡng (như chế độ ăn uống thiếu calcium), lối sống (hút thuốc lá, lạm dụng bia rượu, thiếu vận động cơ thể), và di truyền. Ngoài ra, một số thuốc và bệnh cũng có thể gây loãng xương. Trong các chương sau, ảnh hưởng của các yếu tố này sẽ được trình bày và thảo luận chi tiết hơn.

Nói tóm lại, loãng xương là một bệnh nội tiết mà hệ quả sau cùng là gãy xương. Gãy xương là một vấn nạn y tế cộng đồng hiện nay, vì gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống, tử vong, và làm hao tổn ngân sách quốc gia. Định nghĩa và chẩn đoán loãng xương dựa vào các phương pháp định lượng sức mạnh và thẩm định cấu trúc của xương. Loãng xương là một bệnh có thể ngăn ngừa được, vì các yếu tố nguy cơ có liên quan đến lối sống và chế độ dinh dưỡng, tức những yếu tố mà mỗi cá nhân có thể tự mình kiểm soát.

3. Xét nghiệm mật độ xương và chẩn đoán

Xét nghiệm lâm sàng để thăm định loãng xương ở nữ và nam thường tập trung vào hai khía cạnh chính:

- Thứ nhất là định lượng mức độ nghiêm trọng của bệnh dựa vào mật độ xương (MDX), và trong vài trường hợp xét nghiệm các chỉ số chu chuyển của xương bằng các marker sinh hóa;
- Thứ hai là xét nghiệm các nguyên nhân hạng hai có liên quan đến sự mất xương (bone loss).

Loãng xương thường được xem là một bệnh của nữ giới, nhưng ngày nay qua nhiều nghiên cứu, chúng ta biết rằng loãng xương cũng xảy ra ở đàn ông, những người kinh qua tình trạng mất xương trong những năm sau tuổi 60 [9-11]. Ở nữ giới, mãn kinh là một nguyên nhân số một dẫn đến loãng xương. Tình trạng mất xương có nhiều nguyên nhân, và có khi là những nguyên nhân không dễ mô tả. Ở nam giới, tình trạng mất xương cũng xảy ra, nhưng với mức độ tương đối thấp hơn ở nữ giới, và nguyên nhân thường do lối sống (như hút thuốc lá, lạm dụng rượu bia) và các bệnh làm rối loạn hay ảnh hưởng đến quá trình chu chuyển của xương.

Do đó, xét nghiệm lâm sàng ở nam khác với ở nữ. Ngoài ra, bởi vì loãng xương thường phát sinh mà không có một dấu hiệu lâm sàng (cho đến khi gãy xương), cho nên người thầy thuốc còn phải đối đầu với một vấn đề khó khăn hơn là: nên xét nghiệm ai để truy tìm bệnh trạng. Đây là một vấn đề nan giải, và cho đến nay, vẫn chưa có câu trả lời thỏa đáng. Trong phần này, tôi sẽ thảo luận vài phương pháp khả dĩ cho vấn đề chẩn đoán loãng xương (nam và nữ), kể cả những đối tượng (chưa phải bệnh nhân) cần phải xem xét để phòng chống gãy xương.

Bệnh nhân bị gãy xương do loãng xương gây ra (như gãy xương tay, xương cột sống, xương chậu, hay xương cổ tay – còn gọi là xương "Colles' fracture") cần được thăm định kỹ và điều trị. Tuy nhiên, tình hình chung (cho đến nay, 2008), phần lớn những bệnh nhân này vẫn chưa được xét nghiệm và điều trị.

3.1 Ai cần được xét nghiệm mật độ xương (MDX)?

3.1.1 Dựa vào các yếu tố nguy cơ

Vấn đề khó khăn là quyết định những bệnh nhân không có triệu chứng nên xét nghiệm MDX hay không và làm gì sau khi xét nghiệm MDX? Nếu chi phí xét nghiệm không đáng kể, thì những việc xét nghiệm đại trà có lẽ sẽ đem lại lợi ích cho bệnh nhân.

Nhưng tùy vào kĩ thuật và trung tâm xét nghiệm, chi phí đo lường MĐX có thể khá cao. Do đó, ý kiến chung của các chuyên gia hiện nay là xét nghiệm MĐX đại trà trong cộng đồng chưa thể thực hiện được vì lợi ích kinh tế chưa được chứng minh rõ ràng. Quỹ Loãng xương Quốc gia của Mỹ (National Osteoporosis Foundation - NOF) đã tiến hành một phân tích lợi ích và hiệu quả để tập trung vào những nhóm phụ nữ nên được xét nghiệm MĐX dựa vào các yếu tố nguy cơ như sau (**Bảng 1**).

Bảng 1. Yếu tố nguy cơ gãy xương ở phụ nữ sau thời kỳ mãn kinh
<p>Những yếu tố nguy cơ không thể thay đổi được:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiền sử gãy xương ở tuổi sau 30 • Có thân nhân (cha mẹ, anh chị em) từng bị gãy xương • Người da trắng • Cao tuổi • Phụ nữ • Mất trí nhớ • Sức khỏe yếu
<p>Những yếu tố nguy cơ có thể thay đổi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hút thuốc lá • Trọng lượng thấp (<47 kg) • Thiếu kích thích tố nữ (estrogen deficiency) <ul style="list-style-type: none"> - Mãn kinh sớm (trước tuổi 45) hay do giải phẫu - Thời gian tiền mãn kinh kéo dài hơn 1 năm • Thiếu calcium • Nghiện rượu bia • Suy yếu thị lực • Hay bị té ngã • Thiếu vận động cơ thể.
<p><i>Bốn yếu tố được in đậm chính là những yếu tố hàng đầu gây ra gãy xương đùi [12].</i></p>

Dựa vào những yếu tố trên, NOF đề nghị xét nghiệm MĐX cho những phụ nữ sau đây:

1. Tất cả những phụ nữ sau mãn kinh, dưới 65 tuổi, và có một trong những yếu tố nguy cơ trong bảng trên (ngoại trừ yếu tố mãn kinh).
2. Tất cả phụ nữ 65 tuổi trở lên, bất kể có hay không có một yếu tố nguy cơ nào.
3. Phụ nữ sau mãn kinh với tiền sử gãy xương.

4. Phụ nữ muốn được điều trị phòng chống loãng xương, và nếu xét nghiệm MDX cho thấy họ có MDX thấp.
5. Phụ nữ đã từng được điều trị bằng thay thế hormone (HRT) trong một thời gian dài (trên 10 năm).

Báo cáo của NOF tập trung vào phụ nữ mãn kinh, những đối tượng có nguy cơ loãng xương cao. **Bảng 2** sau đây liệt kê một số yếu tố nguy cơ khác, và đặc biệt là các bệnh hạng hai (secondary diseases) có thể gia tăng nguy cơ loãng xương ở tất cả cá nhân (kể cả phụ nữ tiền mãn kinh và đàn ông). Đối tượng với ít nhất 1 yếu tố nguy cơ hay bệnh sau đây cũng cần nên xem xét để xét nghiệm MDX.

Bảng 2. Một số yếu tố nguy cơ ở nam và nữ.

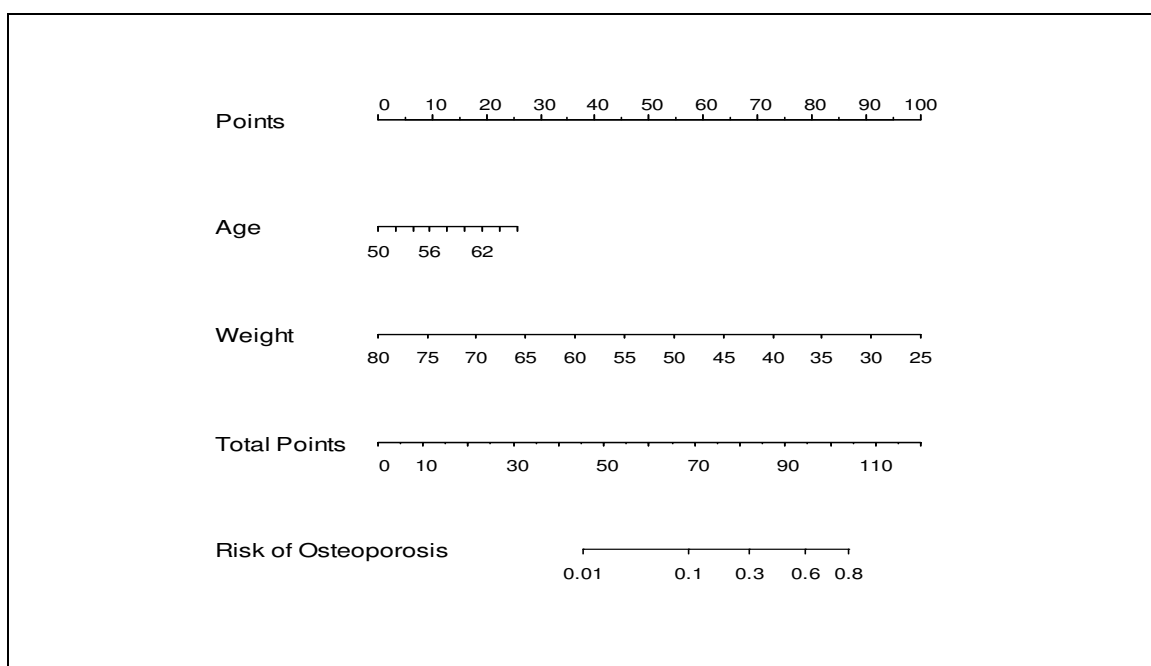
- Giảm năng tuyến sinh dục (hypogonadism – đàn ông)
- Tăng glucocorticoid
- Nghiện thuốc lá và rượu
- Yếu hay suy thận
- Rối loạn ruột và gan
- Chứng tăng năng tuyến giáp (hyperparathyroidism)
- Tăng calcium niệu (hypercalciuria)
- Sử dụng các thuốc chống co giật (anticonvulsants)
- Bệnh tăng năng tuyến giáp (thyrotoxicosis)
- Rối loạn hệ thống hô hấp
- Thiếu máu (anemias), Bệnh hemoglobin (hemoglobinopathies)
- Nằm một chỗ (do không đi lại được)
- Bệnh sinh cốt không hoàn bị (osteogenesis imperfecta)
- Các bệnh u tân sinh (neoplastic diseases)
- Viêm khớp xương (rheumatoid arthritis)

Tài liệu tham khảo: [12]

Nói tóm lại, các bệnh nhân với tiền sử gãy xương cần được điều tra (đo lường MDX) và điều trị, nhưng các đối tượng không có triệu chứng thì cần phải xem xét đến các yếu tố nguy cơ để đi đến một quyết định có lợi cho họ. Đối với các phụ nữ sau mãn kinh, các đề nghị của NOF là một hướng dẫn có ích. Trong các trường hợp tiền mãn kinh hay đàn ông, chưa có một hướng dẫn cụ thể nào, và người thầy thuốc phải sử dụng kinh nghiệm lâm sàng cũng như phán đoán cá nhân, kể cả xem xét những yếu tố nguy cơ liệt kê trong **Bảng 2**.

3.1.2 Dựa vào độ tuổi, cân nặng và siêu âm

Một trong những khó khăn ở nước ta và các nước đang phát triển là máy đo MĐX chưa được phổ biến, vì chi phí máy tương đối đắt và việc vận hành của máy đòi hỏi một chuyên gia lành nghề. Vì thế, việc chẩn đoán loãng xương ở nước ta và các nước đang phát triển vẫn là một khó khăn. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu dịch tễ học từ Mỹ và Âu châu cho thấy MĐX có liên quan mật thiết với độ tuổi và trọng lượng cơ thể. Chính vì sự liên quan này mà chúng tôi đã phát triển một biểu đồ tiên lượng (nomogram) để ước tính nguy cơ loãng xương mà không cần đến đo lường MĐX (**Biểu đồ 2**).



Biểu đồ 2. Biểu đồ tiên lượng cho từng độ tuổi và cân nặng.

Chỉ dẫn cách sử dụng: Đánh dấu độ tuổi của đối tượng trên trục “**Age**”, và vẽ một đường thẳng đến trục “**Point**” để xác định chỉ số tuổi cho đối tượng. Lặp lại qui trình trên để xác định chỉ số cho cân nặng. Cộng hai chỉ số với nhau và đánh dấu tổng số này ở trục “**Total Points**”. Vẽ một đường thẳng từ tổng số trên trục “**Total Points**” đến trục “**Risk of Osteoporosis**” để xác định xác suất loãng xương cho đối tượng.

Ví dụ: Bà Xuân, 60 tuổi, cân nặng 50 kg; chỉ số độ tuổi của bà khoảng 15, và chỉ số trọng lượng khoảng 55. Do đó, tổng chỉ số là $15+55=70$, và xác suất bà bị loãng xương là 0.12. Nói cách khác, cứ 100 phụ nữ như bà (cùng độ tuổi và cân nặng), thì 12 người sẽ bị loãng xương.

Nguồn: Nguyễn Thị Thanh Hương, Phạm Thị Minh Đức, Lê Hồng Quang, Nguyễn Văn Định, Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Huy Bình, Nguyễn Tuấn Anh, Lê Tuấn Thành, Bo von Schoultz, Nguyễn Văn Tuấn. Phát triển một mô hình tiên lượng loãng xương cho phụ nữ Việt Nam. Tạp

Chúng tôi đề nghị chia xác suất nguy cơ thành 3 nhóm: nhóm một không cần đo MĐX nếu nguy cơ loãng xương cao, nhóm hai khi xác suất nằm trong khoảng bất định cần đo MĐX, và nhóm ba khi xác suất nguy cơ thấp không cần phải đo MĐX. Vấn đề đặt ra là ngưỡng nào để xếp vào nhóm một hay nhóm hai. Vấn đề này cần phải nghiên cứu thêm. Tuy nhiên, chúng tôi đề nghị nếu xác suất loãng xương cao hơn 70% nên xếp vào nhóm một; nếu xác suất nằm trong khoảng 40 đến 70% nên xếp vào nhóm hai, và xác suất dưới 40% nên xếp vào nhóm ba.

Siêu âm. Trong vài năm gần đây, phương pháp siêu âm xương được phát triển để thăm định cấu trúc xương. Phương pháp siêu âm chỉ có thể áp dụng cho các xương như ngón tay và gót chân. Phương pháp siêu âm chủ yếu dựa vào sự hấp thụ của âm thanh trong xương, và thuật ngữ tiếng Anh là *broadband ultrasound attenuation* (BUA). Nói cách khác, kĩ thuật siêu âm xương đo lường tốc độ âm thanh xuyên qua xương (*speed of sound* hay SOS), chứ không phải mật độ xương. Đứng trên phương diện lí thuyết, siêu âm có thể cung cấp thông tin về tính đàn hồi (*elasticity*) của xương và khối chất khoáng trong xương. Nói chung, SOS và BUA có độ tương quan khá tốt với mật độ xương đo bằng máy DXA. Sai sót đo lường của siêu âm dao động khoảng 2% đến 4%. Thời gian để đo xương bằng máy siêu âm không 1 đến 3 phút. *Hiện nay, phương pháp siêu âm không được sử dụng trong việc chẩn đoán loãng xương.* Nhưng nghiên cứu của chúng tôi ở Thái Lan cho thấy có thể sử dụng kết quả siêu âm kết hợp với độ tuổi và cân nặng để tiên lượng nguy cơ loãng xương khá chính xác.

Bảng 3 sau đây trình bày xác suất loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh dựa vào chỉ số T, độ tuổi và cân nặng của một phụ nữ:

Bảng 3. Xác suất loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh						
Cân nặng	Độ tuổi	Chỉ số T của siêu âm				
		0	-1	-2	-3	-4
40 kg	50	0.49	0.33	0.20	0.12	0.07
	55	0.59	0.43	0.28	0.17	0.10
	60	0.68	0.53	0.37	0.23	0.14
	65	0.77	0.63	0.47	0.32	0.19
	70	0.83	0.72	0.57	0.41	0.27
	75	0.88	0.79	0.67	0.51	0.35
	80	0.92	0.85	0.75	0.61	0.45

	85	0.94	0.90	0.82	0.70	0.55
50 kg	50	0.28	0.17	0.10	0.05	0.03
	55	0.37	0.24	0.14	0.08	0.04
	60	0.47	0.32	0.20	0.11	0.06
	65	0.57	0.41	0.27	0.16	0.09
	70	0.67	0.51	0.36	0.22	0.13
	75	0.75	0.62	0.45	0.30	0.18
	80	0.82	0.71	0.56	0.40	0.25
	85	0.87	0.78	0.65	0.50	0.34
60 kg	50	0.14	0.08	0.04	0.02	0.01
	55	0.20	0.11	0.06	0.03	0.02
	60	0.27	0.16	0.09	0.05	0.03
	65	0.36	0.23	0.13	0.07	0.04
	70	0.46	0.30	0.19	0.11	0.06
	75	0.56	0.40	0.26	0.15	0.09
	80	0.66	0.50	0.34	0.21	0.12
	85	0.74	0.60	0.44	0.29	0.17
Tài liệu tham khảo: Pongchaiyakul C, Panichkul S, Songpattanasilp T, Nguyen TV. A nomogram for predicting osteoporosis risk based on age, weight and quantitative ultrasound measurement. <i>Osteoporosis International</i> 2007.						

Theo ý kiến cá nhân, những đối tượng có xác suất cao hơn 0,30 nên cho đi đo lường MDX bằng máy DXA.

3.2 Xét nghiệm sinh hóa: marker tạo xương và hủy xương

Xương được đào thải và thay thế bằng xương mới liên tục suốt đời. Quá trình hủy và tạo xương (còn gọi là bone remodeling hay chu trình chuyển hóa xương) xảy ra một cách cân đối, (còn gọi là "coupled process"), và không có sự thay đổi đáng kể về xương. Tuy nhiên, trong thời kỳ dậy thì và tăng trưởng (khi qui mô tạo xương cao hơn qui mô hủy xương, dẫn đến gia tăng mật độ và lượng xương), và những bệnh như loãng xương (khi mức độ hủy xương cao hơn mức độ tạo xương, dẫn đến mất lượng chất khoáng trong xương). Do đó, trong khi MDX cung cấp một “bức tranh tĩnh” của bộ xương, nhưng các

marker tạo xương và hủy xương có thể cung cấp thông tin về chu trình chuyển hóa xương chính xác hơn MĐX.

Hơn nữa, có vài bằng chứng cho thấy trong thời kì trưởng thành (20 tuổi trở lên), gia tăng chu trình chuyển hóa xương có thể dẫn đến bất ổn định cơ cấu sinh học của bộ xương, và hệ quả là gia tăng nguy cơ gãy xương. Các marker được sử dụng hiện nay chưa đáp ứng nhu cầu đo lường cơ cấu sinh học của xương, hay thậm chí tiên đoán loãng xương. Tuy nhiên, trong vài trường hợp, các marker về chuyển hóa của xương có thể có ích trong việc theo dõi điều trị.

Các marker hiện đang phổ biến trong y văn, và chúng được sử dụng để đo lường mức độ tạo xương và hủy xương bao gồm:

- Marker tạo xương(markers of bone formation) xét nghiệm từ máu: Bone specific alkaline phosphatase (BSAP), Osteocalcin, Carboxy-terminal propeptide of type I collagen (PICP), Amino-terminal propeptide of type I collagen (PINP).
- Marker hủy xương (markers of bone resorption) xét nghiệm từ nước tiểu: Hydroxyproline, Free and total pyridinoline (Pyd), Free and total deoxypyridinoline (Dpd), N-telopeptide of collagen cross links (NTx), C-telopeptide of collagen cross links (CTx).
- Marker hủy xương (markers of bone resorption) xét nghiệm từ máu: Cross-linked C-telopeptide of type I collagen (ICTP), Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), NTx, CTx.

Bởi vì gia tăng hủy xương (so với tạo xương) là mối quan tâm hàng đầu ở các phụ nữ sau thời kì mãn kinh và các bệnh liên quan đến xương (như loãng xương), các marker về hủy xương thường “hấp dẫn” hơn các marker về tạo xương.

Chi tiết về sử dụng và ý nghĩa của các marker này không nằm trong phạm vi của phác đồ này, và cũng không liên quan nhiều đến thực tế lâm sàng. Tuy nhiên, nói một cách ngắn gọn, để xác định tình trạng tạo xương, hai marker BSAP hay osteocalcin được các chuyên gia sử dụng phổ biến nhất. Đối với hủy xương, các marker như NTx (nước tiểu) hay CTx (nước tiểu), và NTx hay CTx (máu) được xem là cung cấp thông tin hữu ích.

Một trong những khía cạnh đáng chú ý và thú vị của các marker này là mối tương quan với nguy cơ gãy xương, và mối tương quan này có vẻ độc lập với MĐX. Cho tới nay, đã có khá nhiều nghiên cứu cho thấy các chỉ số chu chuyển xương có giá trị tiên lượng nguy cơ gãy xương – độc lập với MĐX. Một nghiên cứu ở phụ nữ người Pháp trên 75 tuổi, gia tăng độ CTx trong nước tiểu và Dpd có liên hệ với gia tăng nguy cơ gãy

xương đùi, ngay cả sau khi điều chỉnh cho ảnh hưởng của MĐX ở cổ xương đùi. Một số nghiên cứu dịch tễ học gần đây – cũng ở phụ nữ cao tuổi – cho thấy một mối liên hệ nghịch đảo giữa marker hủy xương và MĐX đùi, cột sống và xương tay, và các marker hủy xương thường gia tăng ở phụ nữ với tình trạng loãng xương.

Cơ chế ảnh hưởng của các marker chu chuyển xương đến nguy cơ gãy xương vẫn chưa hiểu rõ. Có giả thiết cho rằng vì chu trình chuyển hóa của xương tăng cao dẫn đến mất chất khoáng trong xương, và qua đó làm gia tăng nguy cơ gãy xương. Một giả thiết khác cho rằng tăng sự chuyển hóa của xương gây tổn hại đến vi cấu trúc của xương, dẫn đến mất xương xốp, và gãy xương. Cũng có thể khi giá trị của các marker chu chuyển xương gia tăng phản ánh độ bền của xương bị suy giảm vì không gian chu chuyển xương lớn ra.

Nói tóm lại, các marker về chu chuyển của xương có thể có ích trong việc tiên lượng gãy xương, nhưng cho đến nay số liệu vẫn còn thiếu, cho nên việc sử dụng các marker này trong thực hành lâm sàng vẫn còn trong vòng thử nghiệm, chứ chưa thể phổ biến được. Các chuyên gia đồng ý rằng hiện nay, chưa thể sử dụng các marker chu chuyển xương để tiên đoán gãy xương hay chẩn đoán loãng xương.

3.3 Các xét nghiệm khác

Ngoài MĐX, và trong vài trường hợp, thẩm định các marker chu chuyển xương, phần còn lại là xét nghiệm ở các bệnh nhân loãng xương tập trung vào các nguyên nhân mất xương. Các xét nghiệm này bao gồm xét nghiệm sinh hóa, cùng với hồng huyết cầu và bạch huyết cầu, calcium trong vòng 24 giờ, cũng cần thiết. Xét nghiệm TSH trong máu có thể giúp ích cho chẩn đoán, vì nhiều bệnh nhân cao tuổi với chứng gia tăng năng tuyến giáp (hyperthyroidism) thường không biểu hiện qua các dấu hiệu về tăng năng tuyến giáp. Ở đàn ông, độ testosterone trong máu cũng là một xét nghiệm có ích để truy tìm chứng giảm năng tuyến sinh dục (hypogonadism).

Ngày nay, nhiều nghiên cứu cho thấy estrogen được xem là một yếu tố quan trọng có ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa xương, không chỉ ở phụ nữ mà còn ở đàn ông (30), và xét nghiệm estradiol trong máu ở đàn ông với loãng xương vẫn cần phải nghiên cứu thêm. Các xét nghiệm trên nói chung giúp cho chúng ta phát hiện bệnh nhân với các chứng tăng năng tuyến cận giáp (hyperparathyroidism), rối loạn gan hay suy thận, và cũng có thể cả những bệnh rối loạn tạo huyết (hematopoietic disorders), như u tủy (multiple myeloma), hay chứng tăng năng tuyến giáp vô nguyên nhân (occult hyperthyroidism).

Giá trị của phân tích calcium từ nước tiểu 24 giờ có thể tóm lược như sau: độ calcium thấp (< 50 mg/24 giờ) có thể là tín hiệu cho thấy bệnh nhân bị suy giảm sinh tố

D do chế độ ăn uống, hoặc do rối loạn về hấp thụ calcium. Khi độ calcium trong nước tiểu xuống thấp, cần phải xét nghiệm 25-hydroxyvitamin D trong máu để xác định có phải bệnh nhân mắc đang suy giảm sinh tố vitamin D hay không. Nếu sinh tố D thấp (<15 ng/mL) bệnh nhân có thể suy giảm sinh tố D (nhẹ). Nếu bệnh nhân bị suy giảm sinh tố D, bước kế tiếp là xét nghiệm vấn đề rối loạn hấp thụ. Nếu độ calcium trong nước tiểu (24 giờ) cao hơn 300 mg, bệnh nhân cần được xét nghiệm để biết nguyên nhân có phải là tăng calcium niệu (hypercalciuria). Một số xét nghiệm khác (như xét nghiệm xác định hội chứng Cushing, mastocytosis, v.v...) tùy thuộc vào kết quả của khám tổng quát và tiền sử bệnh.

X quang là kỹ thuật có thể sử dụng để chẩn đoán biến dạng cột sống (vertebral deformity), nhưng không thể sử dụng cho việc chẩn đoán loãng xương nói chung. X quang thường sử dụng khi bệnh nhân kinh qua đau lưng trên 10 tuần sau khi bị gãy xương; những người với gãy xương cột sống mặc dù MĐX của họ bình thường; những người bị gãy xương sau một tai nạn nhỏ (như gãy xương sườn hay khung xương chậu); và những người với tiền sử gãy xương vì ung thư và bị đau xương.

3.4 Khám lâm sàng

Một khâu quan trọng trong lần khám đầu tiên là xem xét các yếu tố nguy cơ có liên quan đến loãng xương để có một hồ sơ chính xác. Các yếu tố này bao gồm các bệnh hạng hai cũng như di truyền, lối sống, và các yếu tố khác có thể làm gia tăng nguy cơ gãy xương. Những khía cạnh quan trọng trong khám tổng quát có thể tóm lược trong **Bảng 4** như sau:

Bảng 4. Các khía cạnh quan trọng khám tổng quát để thẩm định nguy cơ loãng xương	
Tiền sử về xương	Gãy xương, đau, biến dạng cột sống, thiếu khả năng đi lại, giảm chiều cao
Tiền sử gia đình	Loãng xương, gãy xương, sỏi thận
Tiền sử cá nhân	Từng bị gãy xương
Tái sản sinh	Nữ: tuổi có kinh lần đầu trên 15 tuổi, mất kinh thất thường, mãn kinh. Nam: Cấu cơ phận tái sản sinh, khả năng sinh dục kém.
Bệnh trạng	Thận, rối loạn đường tiêu hóa, nội tiết, khớp, bệnh thần kinh; rối loạn ăn uống; trầm cảm; nằm một chỗ

Giải phẫu	Cắt dạ dày (gastrectomy), cắt một phần ruột (bowel resection), giải phẫu ghép (organ transplant)
Sử dụng thuốc	Glucocorticoids , thuốc chống cao giât, các loại thuốc gây độc tế bào (cytotoxic agents), thuốc trong nhóm GnRH agonists, heparin, và lithium
Lối sống và vận động	Hút thuốc lá, tiết thực (nhịn ăn) thường xuyên, chế độ dinh dưỡng nghèo nàn, và thể dục
Ăn uống và dinh dưỡng bổ sung	Calcium, protein, sinh tố D và sinh tố A, uống cà phê nhiều
Sử dụng thuốc	Các loại thuốc không cần toa bác sĩ (và thuốc Nam, thuốc Bắc), kích thích tố (estrogen, thyroid, glucocorticoids), các loại thuốc an thần, thuốc chống cao huyết áp và diuretics
Mất cân, tiêu chảy	Bệnh tăng năng tuyến giáp, rối loạn hấp thụ
Lên cân, chứng lông nhiều (hirsutism)	Hội chứng Cushing
Cơ bắp yếu đuối	Hội chứng Cushing, nhuyễn xương (osteomalacia)
Đau xương	Nhuuyễn xương, Chứng tăng năng tuyến giáp, ung thư, gãy xương
Mất răng	Thiếu phosphate (Hypophosphatasia)
Trật khớp xương	Rối loạn collagen
Da nổi mụn / Da có vằn hay sọc (stria)	Chứng nhiễm sắc tố sắt hay bệnh tồn trữ sắt (hemochromatosis), Hội chứng Cushing, Mastocytosis
Bệnh sỏi thận (Nephrolithiasis)	Tăng calcium niệu, Chứng tăng năng tuyến giáp

Điều quan trọng trong quá trình khám tổng quát là xem xét **tiền sử gãy xương**, bởi vì khi bệnh nhân đã từng bị gãy xương, nguy cơ gãy xương một lần nữa tăng rất cao [14]. Các yếu tố di truyền có ảnh hưởng khá lớn đến nguy cơ loãng xương, cho nên tiền sử gia đình về loãng xương và gãy xương cũng là một yếu tố nguy cơ quan trọng.

Thẩm định tiền sử tái sản sinh của phụ nữ và truy tìm các triệu chứng giảm năng tuyến sinh dục ở nam (hypogonadism) cũng quan trọng. Tiền sử các bệnh khác có ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của xương và calcium cũng có thể cung cấp nguyên nhân hạng hai về loãng xương.

Một số thuốc như liệt kê trong bảng trên đã được chứng minh là ảnh hưởng đến tình trạng mất xương (và dẫn đến gãy xương). Trong khi xem xét qua trình sử dụng các thuốc trên, nếu có thể, cũng nên tìm hiểu thời gian và liều lượng thuốc mà bệnh nhân sử dụng.





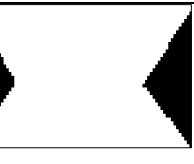
Hút thuốc lá và uống rượu bia nhiều cũng cần được xem xét cẩn thận, vì đây là những yếu tố nguy cơ mà bệnh nhân có thể kiểm soát được. Ước tính lượng calcium mà bệnh nhân tiếp nhận hàng ngày qua chế độ ăn uống giúp cho việc thẩm định tình trạng calcium của bệnh nhân. Ở các nước Âu Mỹ, khoảng 75% đến 80% lượng calcium tiếp thu hàng ngày là từ các sản phẩm như sữa và phó mát, việc ước tính này không khó khăn. Tuy nhiên, ở Việt Nam, lượng calcium chính không phải từ sữa mà có thể đến từ nhiều nguồn khác nhau, nên việc tính toán không đơn giản chút nào. Đây là một vấn đề cần phải nghiên cứu sâu hơn nữa trong lĩnh vực loãng xương.

3.5 Chẩn đoán gãy xương cột sống không triệu chứng (asymptomatic vertebral fracture)

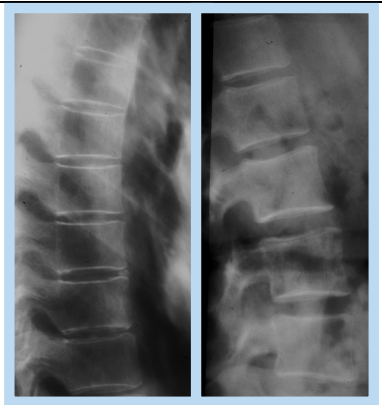
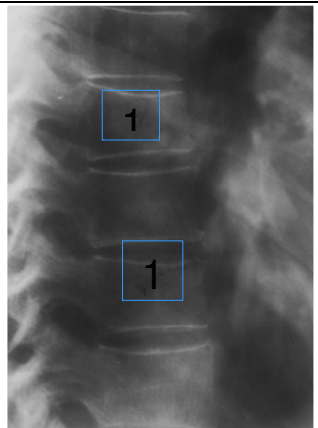
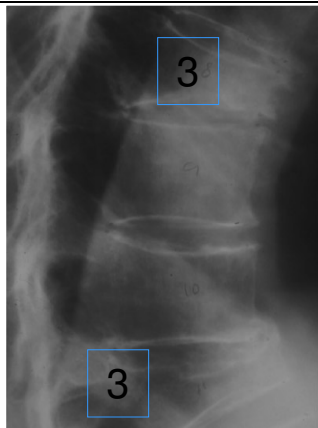
Gãy xương cột sống thường xảy ra một cách âm thầm, không triệu chứng, cho đến khi được phát hiện qua X quang. (Chính vì lý do này mà loãng xương còn được ví von gọi là một “bệnh âm thầm” – silent disease). Tần số gãy xương cột sống khá cao trong cộng đồng. Theo nhiều nghiên cứu, kể cả nghiên cứu của chính chúng tôi, ở những người tuổi 50 trở lên (kể cả phụ nữ sau mãn kinh), cứ 100 người thì có khoảng 20 đến 30 người bị gãy xương cột sống.

Gãy xương cột sống làm giảm tuổi thọ, gây đau lưng, và khó khăn trong cuộc sống hàng ngày. Phần lớn các nghiên cứu lâm sàng đánh giá hiệu quả của thuốc trong việc điều trị loãng xương đều dựa vào tỉ lệ gãy xương cột sống làm tiêu chí chính.

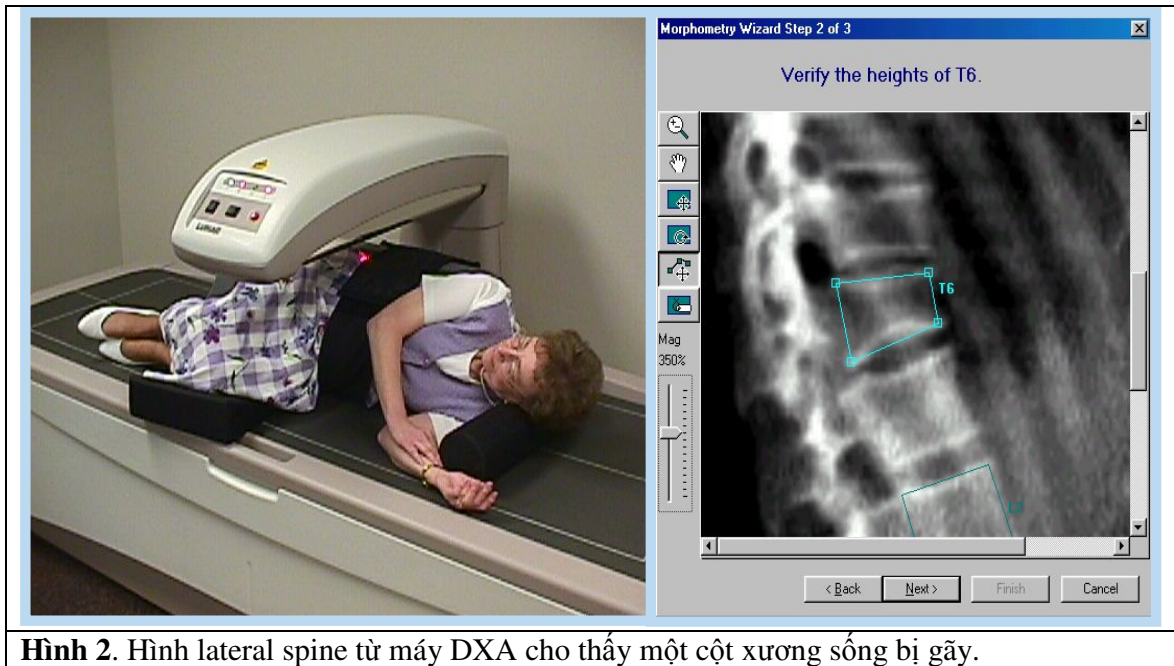
Phân loại gãy xương: gãy xương cột sống xảy ra với nhiều dạng, chủ yếu là lõm (concave), nêm (wedge), và nén ép (compression). Các hình sau đây (**Biểu đồ 3**) sẽ minh họa cho các hình dạng gãy xương cột sống:

				
Bình thường	Lõm phần trên	Lõm hai phần	Nằm	Nén ép
Biểu đồ 3. Các dạng “gãy xương” đốt sống				

Trên hình X quang: Có khá nhiều phương pháp và tiêu chuẩn để chẩn đoán gãy xương cột sống, và các phương pháp này nhiều khi cũng không nhất quán trong kết quả chẩn đoán. Chi tiết các phương pháp này không thuộc phạm vi của phác đồ này, nên chúng tôi chỉ trình bày các phương pháp thông dụng. Phương pháp thông dụng nhất có lẽ là qua hình X quang với cảm nhận chủ quan (semi-quantitative diagnosis). Ba hình sau đây (**Biểu đồ 4**) sẽ minh họa cho phương pháp này:

		
Cột sống (T-spine) bình thường	Cột sống đánh dấu [1] bị lõm nhẹ	Cột sống đánh dấu [3] bị lõm nặng
Biểu đồ 4. Các dạng “gãy xương” đốt sống qua đánh giá bằng X quang		

Qua hình lateral spine của máy DXA: Các máy đo mật độ xương hiện đại ngày nay có thể scan xương cột sống theo chiều ngang (lateral spine scan). **Hình 2** sau đây sẽ minh họa cho phương pháp DXA:



Hình 2. Hình lateral spine từ máy DXA cho thấy một cột xương sống bị gãy.

3.6 Đo lường mật độ xương

“Nền tảng” của chẩn đoán loãng xương hay thiếu xương (osteopenia) là mật độ xương – MĐX. MĐX phản ánh lực của xương: khoảng 80% sức bền của xương do MĐX quyết định [15]. Hơn nữa, trong ba thập niên qua, đã có rất nhiều nghiên cứu dịch tễ học từ nhiều quần thể trên thế giới sử dụng nhiều kỹ thuật đo lường khác nhau cho thấy một cách nhất quán rằng MĐX có thể tiên lượng nguy cơ gãy xương ở người cao tuổi. Thật vậy, mối liên hệ giữa MĐX và gãy xương có thể so sánh với mối liên hệ giữa độ cholesterol trong máu và bệnh tim. Cứ mỗi 1 độ lệch chuẩn (standard deviation – SD) của MĐX giảm, nguy cơ gãy xương tăng gấp 1,5 đến 2 lần (**Bảng 5**). (Trong khi đó, mỗi SD tăng độ cholesterol trong máu tăng nguy cơ bệnh tim mạch khoảng 1,3 lần [12]). Ngoài ra, mối liên hệ giữa MĐX và nguy cơ gãy xương đùi còn cao hơn cả mối liên hệ giữa huyết áp và nguy cơ tử vong từ bệnh tai biến mạch máu não [16].

Bảng 5. Mối liên hệ giữa mật độ xương và nguy cơ gãy xương cổ tay (wrist), xương đùi (hip), và xương cột sống (vertebrae): tỉ số nguy cơ (relative risk) gãy xương tính trên mỗi độ lệch chuẩn giảm MĐX suy giảm. Bảng số liệu trích từ nghiên cứu (12)

MĐX tại xương	Gãy xương
---------------	-----------

	Cổ tay	Đùi	Cột sống
Xương tay	1,8	1,6	1,6
Cổ xương đùi	1,6	2,6	1,9
Cột xương sống	1,6	1,3	2,0

DXA hiện nay được xem là phương pháp chuẩn để đo lường MĐX. DXA có nhiều ưu điểm so với các phương pháp khác như độ chính xác cao, sai số đo lường thấp, thời gian đo lường ngắn, chi phí tương đối rẻ, độ bức xạ rất thấp, v.v... Nhưng DXA cũng có vài hạn chế nhất định, như chúng không đo được mật độ xương trên một thể tích (còn gọi là *volumetric bone density*), và nếu bệnh nhân mắc các chứng như chồi xương (*osteophytosis*) thì các đo lường MĐX không chính xác nữa (cao hơn thực tế).

DXA cung cấp ước tính "areal BMD" – tức là mật độ chất khoáng trên mỗi diện tích (tính bằng cm vuông). Cụ thể hơn, máy DXA ước tính khối lượng chất khoáng (*bone mineral content* - BMC), tính diện tích mà khối chất khoáng đo được đo, và lấy BMC chia cho diện tích. Vì thế đơn vị đo lường MĐX đo bằng máy DXA là gm/cm^2 .

Vì diện tích chỉ tính hai chiều (chiều rộng và chiều ngang) mà không tính đến chiều cao, cho nên MĐX – nói một cách nghiêm chỉnh – chưa phải là mật độ xương. Đây là nhược điểm số 1 của kỹ thuật DXA mà cho đến nay vẫn chưa giải quyết được. Hệ quả thực tế của vấn đề này là đàn ông có MĐX cao hơn nữ khi đo bằng DXA, nhưng khi điều chỉnh cho chiều cao hay độ dày của xương thì (để tính *volumetric BMD*) hay sử dụng kỹ thuật CT thì MĐX của hai nhóm không khác nhau đáng kể [17]. Ở các xương cột sống, kích thước xương không có ảnh hưởng lớn đến nguy cơ gãy xương [18], cho nên kết quả đo lường của DXA vẫn có thể sử dụng để chẩn đoán loãng xương.

Hạn chế thứ hai của DXA là chồi xương có thể làm gia tăng giá trị của MĐX ở xương cột sống [19]. Nhưng đây là vấn đề / hạn chế khi xương cột sống được scan bằng chế độ AP. Khi scan bằng chế độ lateral scan (scan khi bệnh nhân nằm nghiêng) thì ảnh hưởng của xương chồi đến đo lường MĐX không phải là vấn đề nữa. (Nhưng hiện nay, ít máy DXA có chế độ lateral scan). Chính vì thế mà MĐX xương cột sống không được sử dụng để chẩn đoán loãng xương. Chỉ có MĐX tại cổ xương đùi (*femoral neck*) mới là chỉ số để chẩn đoán loãng xương vì MĐX cổ xương đùi ít hay không chịu ảnh hưởng của viêm khớp hay xương chồi.

Siêu âm cũng được sử dụng khá phổ biến trong việc đo xương. Các kỹ thuật này dựa vào đo lường tốc độ âm thanh xuyên qua xương gót chân hay xương bánh chè (*patella*). Mặc dù các kỹ thuật này không đo MĐX trực tiếp, nhưng các chỉ số siêu âm có độ tương quan khá cao với MĐX đo bằng máy DXA [20]. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy các chỉ số siêu âm không có giá trị tiên đoán gãy xương cao như MĐX từ máy

DXA [21]. Cho đến nay, giá trị của máy siêu âm trong việc chẩn đoán loãng xương chưa được xác nhận.

Nói tóm lại, hiện nay trên thị trường có nhiều kỹ thuật đo lường MĐX, nhưng kỹ thuật chuẩn vẫn là DXA. Đối với phần lớn bệnh nhân, chẩn đoán xương chủ yếu dựa vào kỹ thuật DXA. Nếu quyết định đo MĐX, thì hai xương cần được đo là cổ xương đùi (hay xương đùi) và xương cột sống. Chỉ có MĐX của cổ xương đùi được sử dụng cho chẩn đoán loãng xương. Đối với các bệnh nhân khác (như bệnh nhân với đã qua giải phẫu xương chậu hay với xương chồi), đo xương tay có thể cũng cần thiết. Ngoài ra, bệnh nhân với chứng tăng năng tuyến cận giáp (hyperparathyroidism) thường mất xương đặt (cortical bone) [22], cho nên đo mật độ xương tay cần phải làm ở những bệnh nhân này để xác định nguy cơ gãy xương và chỉ định cần thiết cho phẫu thuật tuyến cận giáp.

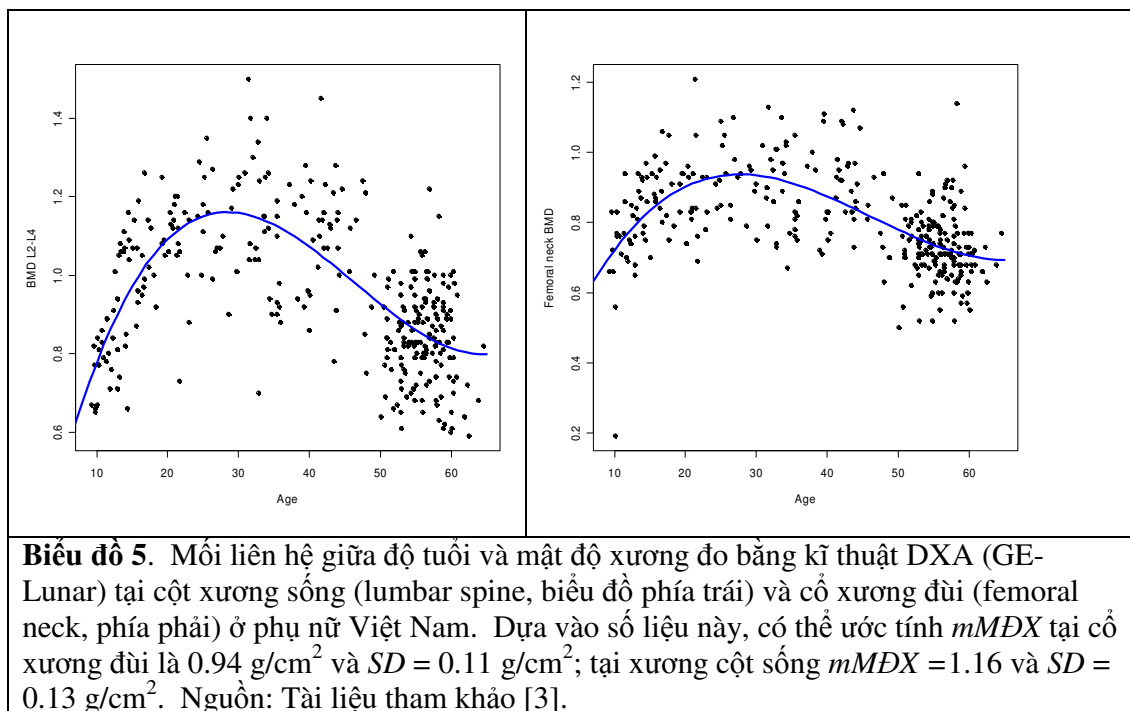
3.7 Chẩn đoán loãng xương bằng chỉ số T

Sau khi đã đo MĐX, người thầy thuốc cần phải biết các tiêu chuẩn để chẩn đoán loãng xương và thiếu xương (osteopenia). Mật độ xương tính bằng g/cm^2 (cũng như huyết áp hay độ cholesterol trong máu) không thể sử dụng cho mục đích này, bởi vì MĐX còn tùy thuộc vào loại kỹ thuật đo lường và tùy thuộc vào các nhà sản xuất. Một bệnh nhân đo MĐX từ máy GE-Lunar có thể khác với MĐX đo bằng máy của nhà sản xuất Hologic. Để khắc phục các khác biệt quan trọng này, các nhà nghiên cứu đã tìm cách chuẩn hóa MĐX bằng chỉ số T.

Cơ bản của các tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương là so sánh MĐX hiện tại với MĐX lúc tuổi 20-30 (còn gọi là MĐX tối đa). Kết quả của so sánh này là **chỉ số T** (còn gọi là T-scores). Chỉ số T trong thực tế là số độ lệch chuẩn (SD hay standard deviations) của MĐX hiện tại so với MĐX tối đa ở tuổi 20-30. MĐX tối đa phải được ước tính từ một quần thể mang tính đại diện cao cho một sắc dân (bởi vì MĐX khác biệt giữa các sắc dân). Chỉ số T có thể ước tính theo công thức sau đây:

$$T = \frac{iMDX - mMDX}{SD}$$

Trong đó, $iMDX$ là mật độ xương của đối tượng i , $mMDX$ là mật độ xương trung bình của quần thể trong độ tuổi 20-30 (còn gọi là peak bone mineral density), và SD là độ lệch chuẩn của mật độ xương trung bình của quần thể trong độ tuổi 20-30. Nghiên cứu ở Việt Nam cho thấy MĐX ở phụ nữ dao động giữa các độ tuổi như mô tả trong **Biểu đồ 5** sau đây.



Tiêu chuẩn của WHO lúc ban đầu chỉ ứng dụng cho phụ nữ. Vấn đề là làm thế nào để định nghĩa loãng xương ở đàn ông, bởi vì đàn ông nói chung có MDX cao hơn phụ nữ. Vấn đề này vẫn còn đang thảo luận và nghiên cứu. Tuy nhiên, gần đây qua nhiều nghiên cứu, các chuyên gia cũng đề nghị tiêu chuẩn này cho đàn ông, với điều kiện là MDX tối đa ở đàn ông phải được nghiên cứu cẩn thận. Nếu sử dụng tiêu chuẩn của phụ nữ thì rất ít đàn ông được xếp vào nhóm loãng xương (18).

Tổ chức y tế thế giới (World Health Organization – WHO) tổ chức một hội nghị về vấn đề này và các chuyên gia đề nghị các tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương như sau (Bảng 6 [23]).

Bảng 6. Tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương do WHO đề nghị	
Chẩn đoán	Tiêu chuẩn chỉ số T
Chỉ số T cao hơn -1	Bình thường – Normal
Chỉ số T trong khoảng -2,5 đến -1,0	Thiếu xương – Osteopenia
Chỉ số T thấp hơn hoặc bằng -2,5	Loãng xương – Osteoporosis
Loãng xương + tiền sử gãy xương gần đây.	Loãng xương nghiêm trọng – Severe osteoporosis

Xin chú ý các tiêu chuẩn chẩn đoán trên chỉ áp dụng cho các phụ nữ sau mãn kinh hay đàn ông sau 50 tuổi, chứ không áp dụng cho các phụ nữ ở độ tuổi trước mãn kinh. Ngoài chỉ số T, các chuyên gia còn đề nghị tính toán chỉ số Z (còn gọi là Z-score). Khác với chỉ số T (so sánh MĐX hiện tại với MĐX tối đa ở tuổi 20-30), chỉ số Z so sánh MĐX hiện tại với MĐX của những người cùng tuổi trong một quần thể, và đơn vị so sánh vẫn là độ lệch chuẩn SD. Nói cách khác, chỉ số Z được định nghĩa như sau:

$$Z = \frac{iMDX - tMDX}{SD}$$

Trong đó, $iMDX$ là mật độ xương của đối tượng i , $tMDX$ là mật độ xương trung bình của quần thể có cùng độ tuổi với đối tượng, và SD là độ lệch chuẩn của mật độ xương trung bình của quần thể có cùng độ tuổi với đối tượng. Ví dụ: một bệnh nhân nữ 70 tuổi có MĐX tại cổ xương đùi là 0.70 g/cm^2 , và biết rằng MĐX của những phụ nữ 70 tuổi trong dân số là 0.85 g/cm^2 với độ lệch chuẩn 0.11 g/cm^2 , có thể ước tính chỉ số Z như sau:

$$Z = \frac{0.70 - 0.85}{0.11} = -1.36$$

Nói cách khác, MĐX của bệnh nhân này thấp hơn MĐX của những người cùng độ tuổi khoảng 1.4 độ lệch chuẩn.

Nếu chỉ số Z là -2 hay thấp hơn, đó là dấu hiệu cho thấy đối tượng có MĐX thấp hơn (2 SD) so với những người cùng độ tuổi, và cần phải được xem xét thêm. Ngoài ra, chỉ số Z còn sử dụng ở trẻ em để đánh giá tình trạng tăng trưởng của xương trong thời kỳ dậy thì.

4. Điều trị và phòng ngừa

4.1 Mục tiêu của điều trị

Qua những vấn đề vừa trình bày trên, có thể thấy việc điều trị loãng xương phải nhắm vào 3 mục tiêu chính sau đây:

Thứ nhất là phòng chống hay giảm thiểu nguy cơ gãy xương. Đây là mục tiêu hàng đầu mang tính chiến lược, vì làm thuyên giảm nguy cơ gãy xương cũng có nghĩa là góp phần vào việc nâng cao tuổi thọ của bệnh nhân, góp phần duy trì năng suất lao động cho xã hội.

Thứ hai là như đề cập trên những bệnh nhân đã bị gãy xương thường có nguy cơ gãy xương lần nữa rất cao; cho nên đối với những bệnh nhân này, mục tiêu điều trị là nhằm ngăn chặn nguy cơ gãy xương lần thứ hai hay lần kế tiếp.

Thứ ba là **ngăn chặn tình trạng mất chất khoáng trong xương**. Như đề cập trên, mật độ xương thấp là nguyên nhân quan trọng nhất dẫn đến gãy xương; thành ra, mục tiêu quan trọng của điều trị là ngăn ngừa hay làm giảm tình trạng mất chất khoáng trong xương, nhất là sau thời kì mãn kinh.

4.2 Liệu pháp điều trị

Hiện nay có nhiều loại thuốc có thể điều trị chống loãng xương và gãy xương một cách hữu hiệu. Tuy nhiên, loãng xương là một bệnh thiếu điều tra, thiếu điều trị và phòng ngừa. Một nghiên cứu gần đây ở bệnh nhân gãy xương đùi, **chỉ 15% bệnh nhân được chẩn đoán, và chỉ 13% được điều trị với thuốc chống gãy xương (kể cả calcium và vitamin D)** [24]. Các thuốc hiện có mặt trên thị trường, liều lượng, và chỉ định có thể tóm lược trong **Bảng 7** sau đây:

Bảng 7: Các thuốc phòng chống và điều trị loãng xương được FDA phê chuẩn

Thuốc và tên thương mại	Liều lượng	Chỉ định
Estrogen Replacement	0,625 mg PO QD	Phòng chống loãng xương sau mãn kinh
Raloxifene (Evista)	60 mg PO QD	Phòng chống và điều trị loãng xương sau mãn kinh
Calcitonin (Miacalcin)	200 IU QD xịt mũi or 100 IU SQ QD	Điều trị loãng xương (>5 năm sau mãn kinh)
Alendronate (Fosamax)	5 mg PO QD or 35 mg Q mỗi tuần 10 mg PO QD or 70 mg Q mỗi tuần 5 or 10 mg PO QD	Phòng chống loãng xương Điều trị loãng xương cho nữ và nam
Risedronate (Actonel)	5 mg PO QD or 35 mg PO Q week 5 mg PO QD	Phòng chống và điều trị loãng xương sau mãn kinh Phòng chống và điều trị loãng xương do corticosteroid ở nam và nữ

Ibandronate (Boniva)	2,5 mg PO QD 150 mg PO mỗi tháng	Phòng chống và điều trị loãng xương sau mãn kinh
Teriparatide (Forteo) [recombinant human parathyroid hormone (1-34)]	20 mg SQ QD	Phòng chống và điều trị loãng xương sau mãn kinh và nam.

4.3 Thay thế hormone (hormone replacement therapy – HRT)

Ở phụ nữ sau thời kỳ mãn kinh, HRT có khả năng ngăn ngừa mất xương và tăng MDX qua tương tác với các thụ thể estrogen trên bề mặt của các tế bào xương, kích hoạt các gen và protein xương, và giảm hoạt động của những cytokines kích hoạt các tế bào hủy xương [25-28]. Trước đây, HRT được xem là thuật điều trị chuẩn cho các phụ nữ sau mãn kinh với MDX thấp, vì các nghiên cứu quan sát cho thấy HRT giảm nguy cơ bệnh tim khoảng 50% [29-31]. Tuy nhiên, HRT được FDA phê chuẩn cho việc phòng ngừa (prevention), chứ không phải cho điều trị (treatment) loãng xương. Nhiều nghiên cứu dịch tễ học cho thấy HRT có khả năng tăng MDX, nhưng một số số liệu nghiên cứu gần đây từ các nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (randomized controlled trials) cho thấy một cách nhất quán rằng HRT giảm nguy cơ gãy xương [32].

Hiệu quả của HRT đối với tăng MDX đã được nghiên cứu nhiều, nhưng hiệu quả của HRT đến gãy xương chưa được nghiên cứu nhiều. Công trình nghiên cứu WHI là nghiên cứu RCT đầu tiên cho thấy HRT có khả năng làm giảm nguy cơ gãy xương đùi [33]. Công trình nghiên cứu WHI là một nghiên cứu đa trung tâm với 161.809 phụ nữ sau thời kỳ mãn kinh tuổi từ 50 đến 79, có mục tiêu chính là ước tính hiệu quả của thay thế estrogen và progestin hay chỉ estrogen, calcium và vitamin D, và chế độ ăn uống với ít chất béo (low-fat diets) đến các bệnh tim, gãy xương, và ung thư vú và ung thư ruột. Tháng 7 năm 2002, các nhà nghiên cứu công bố phần hiệu quả của estrogen và progestin, và kết quả cho thấy thay thế estrogen và progestin tuy có giảm nguy cơ gãy xương, nhưng lại tăng nguy cơ bệnh tim và ung thư. Chính vì lợi và hại này, mà các nhà nghiên cứu quyết định đình chỉ nghiên cứu sau 5,2 năm điều trị (thay vì theo kế hoạch là 8,5 năm). Đáng chú ý là nghiên cứu the Breast Cancer Detection Demonstration Project cho thấy những phụ nữ sử dụng estrogen lâu dài có nguy cơ bị ung thư tử cung (38), nhưng ảnh hưởng của progestin chưa được nghiên cứu kỹ.

Trong công trình nghiên cứu WHI, nhóm bệnh nhân được điều trị bằng estrogen và progestin (16.608 phụ nữ sau mãn kinh) được chia thành ba nhóm: conjugated estrogen (0,625 mg/d) và medroxyprogesterone (2,5 mg/d) hay placebo. Ở những bệnh nhân này, có 106 trường hợp gãy xương đùi (44 trong nhóm HRT và 62 trong nhóm placebo) và 101 trường hợp gãy xương cột sống (41 trong nhóm HRT và 60 in trong nhóm placebo). Nói cách khác, so với nhóm placebo, HRT giảm nguy cơ gãy xương đùi

và xương cột sống khoảng 34%. Ngoài ra, nhóm HRT cũng có nguy cơ gãy xương (ở bất cứ xương nào) giảm khoảng 23%. Qua tính toán, cứ 10.000 năm-người (person-years), nhóm HRT giảm 5 trường hợp gãy xương đùi và 6 trường hợp ung thư ruột so với nhóm placebo [33].

Mặc dù HRT giảm nguy cơ gãy xương, nhưng HRT lại tăng nguy cơ ung thư vú và bệnh tim (coronary heart disease hay CHD), nghẽn mạch phổi (pulmonary embolism - PE), và tai biến (stroke). Trong nghiên cứu WHI, có 290 trường hợp ung thư vú (166 trong nhóm HRT và 124 trong nhóm placebo), 229 trường hợp nhồi máu cơ tim (133 trong nhóm HRT và 96 trong nhóm placebo), 59 trường hợp tử vong vì CHD (33 trong nhóm HRT và 26 trong nhóm placebo), 212 trường hợp tai biến (127 trong nhóm HRT và 85 trong nhóm placebo), và 101 trường hợp nghẽn mạch phổi (70 trong nhóm HRT và 31 trong nhóm placebo). Các số liệu này cho thấy HRT tăng nguy cơ ung thư vú 26%, tử vong vì CHD 29%, tai biến 41% và nghẽn mạch phổi 113% (37). Điều đáng chú ý là tác hại này về gia tăng nguy cơ tai biến và PE chỉ xảy ra trong 1-2 năm đầu điều trị. Nguy cơ tăng ung thư vú xảy ra sau 4 năm điều trị bằng HRT và thường xảy ra trong nhóm người cao tuổi [32]. Sau này, các nhà nghiên cứu phân tích dữ liệu từ các bệnh nhân cao tuổi (65 tuổi trở lên), trong số này có nhiều người sử dụng HRT trong giai đoạn cuối đời, và phát hiện HRT tăng nguy cơ mất trí (dementia) khoảng 2 lần so với nhóm placebo (39). Trước những bằng chứng này, các nhà nghiên cứu trong công trình WHI quyết định đình chỉ nhóm phụ nữ được điều trị bằng estrogen sau 6,8 theo dõi [34].

Công trình nghiên cứu “Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)”, một nghiên cứu RCT qui mô ở 2763 phụ nữ sau thời kỳ mãn kinh và từng có tiền sử CHD, cũng cho thấy HRT tăng nguy cơ bị bệnh tim [35,36]. Tuy nhiên, khác với WHI, số liệu từ HERS cho thấy HRT không làm giảm nguy cơ gãy xương. Sự thiếu hiệu quả của HRT đến loãng xương có lẽ là do nhóm placebo có nhiều người đang được điều trị bằng các thuốc chống gãy xương, và tỉ lệ đối tượng loãng xương trong toàn bộ nghiên cứu khá thấp (15%).

Những số liệu trên đây có ý nghĩa quan trọng đến các phụ nữ đang sử dụng HRT. Dựa vào kết quả nghiên cứu HERS và WHI, chúng ta có thể thấy rằng HRT không phải là liệu pháp lâu dài cho việc phòng ngừa bệnh tim. Vì HRT tăng nguy cơ bệnh tim và ung thư vú, nhiều phụ nữ ngừng sử dụng HRT. Đối với những phụ nữ này, ngưng HRT thường được tiến hành theo phương án dần dần: giảm liều lượng HRT trong nhiều tuần đến khi chấm dứt hoàn toàn. Trước đây có người quan tâm rằng ngưng HRT sẽ gia tăng tỉ lệ mất xương, nhưng cũng có nghiên cứu cho thấy tỉ lệ mất xương ở những phụ nữ ngưng HRT không cao hơn so với những phụ nữ không sử dụng HRT [37].

Nhưng HRT có tác dụng giảm các triệu chứng liên quan đến thời sau mãn kinh, do đó, HRT vẫn còn được sử dụng ở một số trường hợp cần thiết. Cho đến nay, phần lớn chuyên gia đều đồng ý rằng ở những phụ nữ với các triệu chứng liên quan đến mãn kinh,

có thể điều trị bằng HRT với liều lượng thấp (0,3 mg estrogen) và lâu nhất là 5 năm. Ở liều lượng thấp này, MĐX có thể tăng, nhưng an toàn về lâu về dài thì vẫn chưa rõ ràng [38,39]. Các loại estrogen dán vào da (transdermal estrogens) cũng có thể ngăn ngừa tình trạng mất xương và có thể dùng với liều lượng thấp. Trước khi cho bệnh nhân sử dụng estrogen, cần phải xem xét đánh giá các lợi ích và tác hại đến bệnh tim, ai biến, và ung thư. Clonidine và venlafaxine (Effexor) cũng có thể ngăn ngừa các chứng nóng bừng (hot flashes) [40]. Các liệu pháp khác như sữa đậu nành cũng có thể có hiệu quả chống chứng nóng bừng, dù số liệu về an toàn lâu dài chưa có.

4.4 Bisphosphonates

Alendronate (Fosamax), risedronate (Actonel), và ibandronate (Boniva) là những thuốc được FDA phê chuẩn cho điều trị loãng xương (**Bảng 6**).

4.4.1 Alendronate (Fosamax)

Khá nhiều nghiên cứu lâm sàng cho thấy oral alendronate tăng MĐX và giảm nguy cơ gãy xương. Một nghiên cứu 994 phụ nữ mãn kinh và loãng xương (chỉ số T -2,5 hoặc thấp hơn) được chia thành hai nhóm: nhóm uống alendronate mỗi ngày và nhóm placebo, được theo dõi 3 năm. Alendronate tăng MĐX (xương cột sống tăng 8,8%, xương cổ xương đùi tăng 5,9%, và MĐX xương toàn cơ thể tăng 2,5%) và giảm tỉ lệ gãy xương cột sống khoảng 50% [41]. Nghiên cứu này, tuy nhiên không có đủ số bệnh nhân để chứng minh sự hữu hiệu của bisphosphonates đến nguy cơ gãy xương khác.

Công trình nghiên cứu nổi tiếng “Fracture Intervention Trial (FIT)”, có hai nhóm bệnh nhân, với mục tiêu thẩm định ảnh hưởng của alendronate đến nguy cơ gãy xương cột sống và xương ngoài cột sống ở phụ nữ loãng xương. Trong nhóm gãy xương cột sống, 2027 phụ nữ với tiền sử gãy xương cột sống trước khi tham gia vào nghiên cứu và chỉ số T của MĐX ở xương đùi là -2,1 hoặc thấp hơn được chia thành hai nhóm: alendronate và placebo, và được theo dõi trong vòng 3 năm. Alendronate tăng MĐX cổ xương đùi 4,1% và cột xương sống 6,2%, và giảm tỉ lệ gãy xương cột sống, xương đùi, và xương tay khoảng 50% (70). Trong nhóm gãy xương lâm sàng (clinical fracture), 4432 phụ nữ không có tiền sử gãy xương cột sống trước khi tham gia nghiên cứu và chỉ số T ở xương đùi là -1.6 hay thấp hơn được chia thành hai nhóm: alendronate và placebo, và theo dõi 4 năm. Alendronate tăng MĐX và giảm tỉ lệ gãy xương cột sống (qua xét nghiệm X quang) khoảng 44% nhưng không giảm tỉ lệ gãy xương đùi, xương tay và các xương lâm sàng khác. Tuy nhiên, trong một nhóm nhỏ phụ nữ với tiền sử gãy xương lâm sàng và loãng xương (chỉ số T xương đùi -2,5 hoặc thấp hơn), alendronate giảm nguy cơ gãy xương đùi 56% và các xương khác 36% [42]. Nói tóm lại, công trình nghiên cứu này chứng minh rằng alendronate bảo vệ phụ nữ mãn kinh với loãng xương chống lại gãy xương cột sống và các xương ngoài cột sống và bảo vệ phụ nữ mãn kinh với thiếu xương

(osteopenia) chống lại nguy cơ gãy xương cột sống (X quang) nhưng không giảm nguy cơ gãy xương lâm sàng hay xương ngoài cột sống.

Một nghiên cứu khác [43] cho thấy alendronate có hiệu quả phòng chống loãng xương. Trong nghiên cứu này, các nhà nghiên cứu chia 1174 phụ nữ mãn kinh dưới 60 tuổi thành 3 nhóm: estrogen-progestin (conjugated estrogens/medroxyprogesterone hay cyclic micronized estradiol/norethindrone), alendronate, và placebo. Họ theo dõi bệnh nhân trong vòng 2 năm và đo lường MĐX trong thời gian đó. Nhóm placebo giảm MĐX, trong khi nhóm alendronate (5 mg/ngày) và nhóm estrogen-progestin tăng MĐX. Bệnh nhân được điều trị bằng alendronate tăng 3,5% MĐX ở xương cột sống và 1,9% MĐX xương đùi. Nhóm estrogen-progestin tăng cao hơn nhóm alendronate khoảng 1% đến 2% [43].

Alendronate cũng có thể dùng điều trị cho nam. Tỷ lệ lưu hành (prevalence) loãng xương ở nam thấp hơn ở nữ. Rất ít nghiên cứu thẩm định hiệu quả của alendronate ở nam giới. Một nghiên cứu nhỏ [44] trên 241 đàn ông với chỉ số T MĐX đùi -2 hay thấp hơn và chỉ số T ở xương cột sống -1 hay thấp hơn và tiền sử gãy xương. Qua hai năm điều trị, so với nhóm placebo, alendronate tăng MĐX (3,1% ở xương đùi, 7,1% ở xương cột sống) và giảm chu chuyển xương (NTX giảm 59% và BSAP giảm 38%). Tỷ lệ gãy xương cột sống là 7,1% trong nhóm placebo so với 0,8% trong nhóm alendronate. Tuy nhiên, không có khác biệt về tỷ lệ gãy xương ngoài xương cột sống [44].

Alendronate là một thuốc có hiệu quả điều trị loãng xương do glucocorticoid-induced gây nên. Ở các bệnh nhân nam và nữ, alendronate tăng MĐX [45, 46] và giảm nguy cơ gãy xương cột sống (6,8% nhóm alendronate so với 0,7% nhóm placebo) sau 2 năm điều trị [45].

Các nghiên cứu trên dựa vào liều lượng thuốc hàng ngày. Một nghiên cứu cho bệnh nhân uống alendronate hàng tuần (70 mg/tuần) cho thấy liều lượng này cũng có hiệu quả và khá an toàn, và liều lượng này đã trở thành liều lượng chuẩn cho việc sử dụng oral bisphosphonate. Alendronate có vẻ thích hợp với liều lượng hàng tuần, vì khả năng tồn đọng và hấp thụ của thuốc khá lâu. Trong một nghiên cứu trên 1258 phụ nữ mãn kinh với loãng xương, sau một năm điều trị, không có khác biệt giữa alendronate 10 mg/ngày và 70 mg/tuần với MĐX hay chỉ số chu chuyển xương [47]. Mặc dù alendronate thường liên quan đến các ảnh hưởng phụ như chứng GI và viêm thực quản (rất hiếm), một nghiên cứu đối chứng ở 277 đối tượng phát hiện rằng tỷ lệ GI không khác với nhóm placebo và nhóm alendronate uống hàng tuần [48].

Ảnh hưởng lâu dài của alendronate cũng đã được nghiên cứu, và hiệu quả tăng MĐX cũng được ghi nhận. Sau 7 năm điều trị, MĐX tăng không đáng kể so với độ gia tăng trong 3 năm đầu [49,50].

4.4.2 Risedronate (Actonel)

Risedronate tăng MĐX và giảm nguy cơ gãy xương ở phụ nữ mãn kinh và loãng xương. Trong một nghiên cứu lâm sàng, 2458 phụ nữ sau mãn kinh với loãng xương (tức đã từng bị gãy xương cột sống qua xét nghiệm X quang hay chỉ số T của MĐX -2 hay thấp hơn) được chia thành hai nhóm: risedronate và placebo. Sau 3 năm theo dõi và điều trị, risedronate (5 mg / ngày) tăng MĐX cột sống 5,4% và xương đùi 1,6%. Sau 6 tháng điều trị, risedronate (5 mg/ngày) giảm tỉ số Dpyr-creatinine (deoxypyridinoline-creatinine ratio) 38% và BSAP giảm 35%. Risedronate giảm tỉ lệ gãy xương cột sống 41% và các xương khác 39% sau 3 năm điều trị [51].

Một nghiên cứu khác do Reginster và đồng nghiệp tiến hành [52] cung cấp thêm số liệu về hiệu quả của risedronate trong việc phòng chống gãy xương ở bệnh nhân sau mãn kinh với loãng xương. Sau 6 tháng điều trị bằng risedronate MĐX cột sống và xương đùi tăng đáng kể, và sau 1 năm tỉ lệ gãy xương trong nhóm risedronate giảm đến 61% so với nhóm placebo. Sau 3 năm điều trị, tỉ lệ gãy xương cột sống giảm 49% và các xương khác giảm 33% [52].

Trong một nghiên cứu qui mô hơn trên 9331 phụ nữ sau mãn kinh, các nhà nghiên cứu chứng minh rằng risedronate có thể giảm nguy cơ gãy xương đùi ở phụ nữ sau mãn kinh với loãng xương, nhưng hiệu quả này không được ghi nhận ở phụ nữ cao tuổi được chọn dựa vào các yếu tố nguy cơ lâm sàng (clinical risk factors). Trong nhóm 5445 phụ nữ mãn kinh với loãng xương, risedronate giảm tỉ lệ gãy xương đùi khoảng 40% sau 3 năm điều trị. Tuy nhiên, trong nhóm 3886 phụ nữ cao tuổi không loãng xương nhưng với các yếu tố nguy cơ lâm sàng (như khó khăn đứng, đi không vững, từng bị té ngã và bị thương, thị lực kém, hút thuốc lá, tiền sử mẹ gãy xương đùi), risedronate không có hiệu quả giảm nguy cơ gãy xương đùi so với nhóm placebo [53].

Những kết quả trên đây cho thấy tầm quan trọng của MĐX và tiền sử gãy xương so với các yếu tố nguy cơ lâm sàng trong việc phát hiện các bệnh nhân cần được điều trị và có thể đem lại lợi ích cho họ.

Risedronate còn được chứng minh có hiệu quả trong việc điều trị và phòng chống loãng xương do glucocorticoid ở nam và nữ. Risedronate (5 mg / ngày) giảm tình trạng mất xương do sử dụng glucocorticoid [54] và giảm tỉ lệ gãy xương cột sống (X quang) đến 70% sau 1 năm điều trị [55].

Về liều lượng, uống risedronate hàng tuần (35 mg/tuần) có hiệu quả lâm sàng và an toàn [56-58]. Trong một nghiên cứu lâm sàng, các nhà nghiên cứu chia 1468 phụ nữ thành 2 nhóm: nhóm 1 uống risedronate hàng ngày, và nhóm 2 uống hàng tuần. Tỉ lệ tăng MĐX cột sống sau 1 năm trong hai nhóm rất tương đương nhau. Ngoài ra, không có sự khác biệt đáng kể về tần số ảnh hưởng phụ giữa hai nhóm [56].

Điều trị lâu năm bằng risedronate cũng có thể đem lại lợi ích lâm sàng. Nghiên cứu của Mellstrom và đồng nghiệp cho thấy MĐX cột sống tiếp tục gia tăng sau 7 năm điều trị và tỉ lệ gãy xương cũng tiếp tục giảm sau 6-7 năm theo dõi [59].

Gần đây, một nghiên cứu đối chứng trực tiếp so sánh MĐX giữa alendronate và risedronate đã được tiến hành. Sau 12 tháng theo dõi, nhóm được điều trị bằng alendronate tăng MĐX và giảm chỉ số chu chuyển xương cao hơn nhóm được điều trị bằng risedronate [60]. Tuy nhiên, công trình nghiên cứu này chỉ theo dõi 12 tháng và không có đủ thời gian cũng như số lượng bệnh nhân để so sánh tỉ lệ gãy xương giữa hai nhóm.

4.4.3 Các thuốc bisphosphonates khác

Etidronate là một thuốc trong gia đình bisphosphonates, nhưng chưa được FDA phê chuẩn và còn trong vòng thử nghiệm; tuy nhiên, ở vài nước Âu châu thuốc được sử dụng cho việc phòng chống và điều trị loãng xương. Một số nghiên cứu và kinh nghiệm lâm sàng cho thấy liên tục uống etidronate với liều lượng cao có thể ức chế quá trình khoáng hóa và có thể dẫn đến tình trạng nhuyễn xương (osteomalacia). Ảnh hưởng phụ này có chiều hướng suy giảm nếu sử dụng theo chu kì (như 5-10 mg/kg mỗi ngày cho 2 tuần và lặp lại mỗi 3 tháng). Một phân tích tổng hợp gần đây cho thấy etidronate tăng MĐX (khoảng 4% ở xương cột sống, 2,4% cổ xương đùi) sau 1 đến 3 năm điều trị phụ nữ mãn kinh, và có khả năng giảm nguy cơ gãy xương cột sống 37% [61]. Vì ảnh hưởng phụ của etidronate là một mối quan tâm nên hiện nay thuốc này chưa được sử dụng phổ biến.

Ibandronate, một loại bisphosphonates khác, được FDA phê chuẩn cho việc phòng chống và điều trị loãng xương ở phụ nữ mãn kinh với liều lượng 2,5 mg/ngày. Tuy vậy, thuốc này hiện chưa có mặt trên thị trường một cách rộng rãi. Ibandronate được phê chuẩn như là một thuốc sử dụng hàng ngày, và số liệu nghiên cứu gần đây cho thấy thuốc có thể tăng MĐX và giảm nguy cơ gãy xương cột sống khi cho bệnh nhân sử dụng không liên tục [62].

Pamidronate hiện đang trong vòng thử nghiệm và chưa được FDA phê chuẩn cho điều trị loãng xương; nhưng thỉnh thoảng thuốc này được sử dụng theo chế độ "off-label" cho bệnh nhân với nhiều bệnh như rối loạn esophageal thực quản (nghẽn hay đau nhức) và sau phẫu thuật ghép. Liều lượng thông thường là 30 đến 60 mg được truyền trong vòng 2 đến 4 giờ mỗi 3 tháng. Số liệu về hiệu quả và an toàn của pamidronate vẫn còn hạn chế, nhưng bằng chứng gần đây cho thấy thuốc có thể tăng MĐX và giảm tỉ lệ gãy xương.

Acid zoledronic, một loại bisphosphonate tiêm tĩnh mạch, được FDA phê chuẩn cho điều trị bệnh tăng calcium trong máu (hypercalcemia), u tủy, và di căn xương (bone metastases). Zoledronic có cường độ mạnh hơn các loại bisphosphonates khác. Do đó, một liều lượng thấp có thể sử dụng trong một khoảng thời gian dài [63]. Nghiên cứu lâm sàng cho thấy zoledronic tăng MĐX và giảm các chỉ số chu chuyển xương ở phụ nữ mãn kinh. Một liều lượng 4 mg có tăng MĐX ở xương cột sống khoảng 4,5% và ức chế CTX và NTX từ 50% đến 65% sau 12 tháng điều trị [64]. Mức ảnh hưởng này tương đương với hiệu quả của các loại bisphosphonates qua đường uống khác. Một số nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III hiện đang tiến hành để đánh giá sử hữu hiệu và an toàn của zoledronic trong việc phòng ngừa và điều trị loãng xương.

4.4.4 Điều trị phối hợp

Phối hợp sử dụng bisphosphonate và estrogen/progesterone, estrogen, hoặc raloxifene có vẻ an toàn và đã được chứng minh có hiệu quả cao hơn là sử dụng một thuốc duy nhất, nhưng mức tăng MĐX không cao và cũng chẳng có ý nghĩa lâm sàng [65-68]. Ngoài ra, hiệu quả của việc phối hợp hai hay nhiều thuốc đến phòng chống gãy xương vẫn chưa được đánh giá, và chúng ta vẫn chưa biết phối hợp thuốc có thật sự đem lại hiệu quả tích cực cho bệnh nhân hay không. Có lẽ ở những bệnh nhân với loãng xương nặng hay những bệnh nhân mất xương sau khi được điều trị bằng một thuốc, thì phối hợp thuốc có thể đem lại lợi ích cho họ. Ngoài ra, phối hợp điều trị bisphosphonate và PTH hiện không được khuyến khích vì những quan tâm về an toàn mà chúng tôi sẽ trình bày trong phần dưới đây.

4.5 Cách sử dụng bisphosphonates

Thuốc bisphosphonates, nếu uống, nên uống vào buổi sáng với nước và bao tử trống (chưa ăn uống gì khác). Vì sự hấp thu của bisphosphonates qua đường uống khá thấp, cho nên bệnh nhân cần phải chờ ít nhất là 30 phút trước khi ăn uống thức ăn other hay uống các thuốc khác. Để giảm nguy cơ viêm thực quản, bệnh nhân nên uống bisphosphonates với 170 g đến 220 g nước và ngồi thẳng ít nhất là 30 phút cho đến khi dùng thức ăn [69].

Nếu chích hay truyền thuốc trong tĩnh mạch, nên truyền chậm (3-4 giờ cho pamidronate, hoặc 15 phút cho zoledronic) để ngăn ngừa tình trạng thận bị nhiễm độc.

4.6 Ảnh hưởng phụ của bisphosphonates

Nói chung bisphosphonates là thuốc tương đối an toàn, nhưng trong vài trường hợp hiếm hoi, viêm thực quản (esophagitis) đã được báo cáo sau khi bệnh nhân uống

alendronate và pamidronate. Do nguy cơ viêm thực quản, alendronate được xem là chống chỉ định đối với những bệnh nhân với rối loạn thực quản như chứng co thắt tâm vị (achalasia). Cả hai thuốc alendronate và risedronate cũng chống chỉ định cho những bệnh nhân không có khả năng ngồi hay đứng thẳng người tối thiểu 30 phút sau khi uống thuốc.

Số liệu từ các công trình nghiên cứu lâm sàng cho thấy tỉ lệ phát sinh (incidence) GI không khác nhau giữa nhóm được điều trị bằng alendronate và nhóm placebo, nhưng trong thực hành lâm sàng, một số bệnh nhân phải ngưng sử dụng bisphosphonates vì ảnh hưởng phụ trên GI. Uống alendronate mỗi tuần một lần có vẻ an toàn hơn uống hàng ngày [70]. Ngoài ra, bệnh nhân ngưng sử dụng alendronate do ảnh hưởng GI cũng có thể sử dụng risedronate mỗi tuần một lần với độ an toàn có thể chấp nhận được [71]. Trong một nghiên cứu 2 tuần so sánh an toàn giữa alendronate và risedronate, các nhà nghiên cứu ghi nhận rằng bệnh nhân uống risedronate nói chung có ít ảnh hưởng phụ (loét dạ dày) hơn bệnh nhân alendronate. Tuy nhiên, không có khác biệt đáng kể giữa hai nhóm cho các ảnh hưởng phụ như esophageal viêm thực quản [72]. Một nghiên cứu khác theo dõi bệnh nhân trong 12 tháng so sánh alendronate và risedronate, tỉ lệ bệnh nhân với GI trong nhóm alendronate tương đương với nhóm risedronate [73].

Một số phản ứng phụ (như sốt, cảm thấy khó chịu, đau cơ bắp) cũng xảy ra và tỉ lệ có thể cao khoảng 10% đến 20% ở những bệnh nhân được tiêm pamidronate hoặc zoledronic [74]. Giảm lượng calcium trong máu (hypocalcemia) có thể xảy ra, nhưng thường nhẹ và không biểu hiện triệu chứng. Để ngăn ngừa tình trạng thiếu calcium trong máu, điều quan trọng là cần phải đảm bảo bệnh nhân có đầy đủ lượng vitamin D. Bisphosphonates được bài tiết qua đường thận và vì thế, thuốc không nên sử dụng cho những bệnh nhân suy thận nghiêm trọng (như creatinine clearance thấp hơn 35 ml/phút).

Gần đây có một số báo cáo khoa học liên quan đến phản ứng phụ (nhưng nghiêm trọng) của các thuốc bisphosphonates như hoại tử xương hàm (osteonecrosis of the jaw – ONJ) và rung nhĩ (atrial fibrillation). Những ảnh hưởng này cộng với một số thông tin không mấy chính xác trên các kênh thông tin phổ thông đã gây ra một số hiểu lầm và hoang mang trong công chúng về hiệu quả và tác động của thuốc bisphosphonates.

Khoảng 5 năm qua, có một số dữ liệu làm cho các chuyên gia nghi ngờ về mối liên quan giữa bisphosphonates và hoại tử xương hàm; tuy nhiên, đại đa số các trường hợp hoại tử xương hàm xảy ra ở bệnh nhân ung thư chứ không phải bệnh nhân loãng xương. Không ai biết tại sao có mối liên hệ giữa bisphosphonates và HTXH, nhưng một số giả thuyết đã được đặt ra. Theo các giả thuyết này, các thuốc bisphosphonates hàm chứa nitrogen ức chế mức độ chuyển hóa của xương trong một thời gian dài dẫn đến tình trạng trì trệ trong quá trình phục hồi của xương bị tổn hại do nhiễm trùng qua đường răng. Bởi vì xương hàm luôn luôn được sử dụng trong quá trình chuyển hóa xương và xương hàm cũng có mức độ chuyển hóa rất cao (so với các xương khác), cho nên bisphosphonates có thể “ưu tiên” tích tụ ở xương hàm nhiều hơn các xương khác, và hệ quả là gây tổn hại đến

xương hàm. Giả thuyết này hiện nay vẫn là giả thuyết cần được phản nghiệm bằng thí nghiệm thực tế.

Nhưng không phải thuốc bisphosphonates nào cũng liên quan đến HTXH. Các thuốc bisphosphonates thuộc thế hệ thứ nhất như etidronate, tiludronate, và clodronate không hàm chứa nitrogen và không có liên quan gì đến HTXH. Các thuốc bisphosphonates hàm chứa nitrogen, nhất là được sử dụng qua đường truyền dịch hay tiêm chích, như zoledronate và pamidronate được đánh giá là có liên quan đến HTXH.

Tần số HTXH ở bệnh nhân sử dụng bisphosphonates là bao nhiêu? Để trả lời câu hỏi này, một nhóm nhà sĩ từ Đại học bang Ohio (Mỹ) thu thập tất cả các báo cáo về ảnh hưởng phụ của bisphosphonates từ năm 1966 đến tháng 1/2006, và kết quả phân tích được công bố trên tập san Annals of Internal Medicine vào tháng 5 năm 2006 [SB Woo et al. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Annals of Internal Medicine 2006 144: 753-761]. Theo phân tích này, trong thời gian trên dưới 20 năm qua, có 368 trường hợp HTXH được báo cáo liên quan đến bisphosphonates (**Bảng 8**). Phân tích này cho thấy đại đa số (~95%) trường hợp HTXH là ở bệnh nhân ung thư, đặc biệt là ung thư đa tủy và ung thư vú di căn.

Bảng 8. Tần số bệnh nhân với hoại tử xương hàm liên quan đến bisphosphonates	
Chẩn đoán	Tần số (%)
Ung thư đa tủy (multiple myeloma)	171 (46.5)
Ung thư vú di căn	143 (38.8)
Ung thư tiền liệt tuyến di căn	23 (6.2)
Loãng xương	15 (4.1)
Các bệnh di căn khác (ung thư máu, ung thư thận, ung thư buồng trứng)	13 (3.5)
Bệnh Paget	3 (0.8)
Tổng số	368 (100)

Phần lớn (94%) các trường hợp HTXH xảy ra ở bệnh nhân được điều trị với zoledronate và pamidronate (hai loại thuốc tiêm). Chỉ có 15 trường hợp (hay 4.1% tổng số) xảy ra ở bệnh nhân loãng xương. Trong số 15 bệnh nhân mắc HTXH này, 13 người được điều trị với alendronate, 1 người với risedronate, và 1 người với alendronate + zoledronate. Cần nhấn mạnh rằng tần số này không nói lên sự khác biệt về nguy cơ

HTXH giữa các loại thuốc vừa kể, vì alendronate được sử dụng rộng rãi hơn risedronate trong điều trị loãng xương. Alendronate đã có mặt trên thị trường khoảng 10 năm, và trong thời gian này, có khoảng 20 triệu bệnh nhân – năm (patient-years) sử dụng thuốc. Theo báo cáo của Merck (công ti sản xuất alendronate), trong thời gian 10 năm qua, có 170 trường hợp HTXH. Như vậy nguy cơ HTXH với alendronate chỉ khoảng 7 người trên 1.000.000 bệnh nhân - năm. Nói cách khác, điều trị 100,000 bệnh nhân trong vòng 10 năm, chúng ta kì vọng có 7 bệnh nhân HTXH.

Một cách để thẩm định tần số và nguy cơ HTXH là phân tích số bệnh nhân ung thư đã được giải phẫu điều trị HTXH. Các nhà nghiên cứu kiểm tra số liệu từ hơn 260,000 bệnh nhân ung thư vú, phổi, tiền liệt tuyến, và phát hiện trong số này có 224 trường hợp qua phẫu thuật xương hàm (để điều trị HTXH). Phân tích này một lần nữa cho thấy tần số HTXH xảy ra ở bệnh nhân sử dụng bisphosphonates qua đường tiêm chích cao gấp 3.7 lần so với bệnh nhân uống bisphosphonates (**Bảng 9**). Tuy nhiên, phân tích này cho thấy ngay cả ở bệnh nhân ung thư, nguy cơ HTXH rất thấp: chỉ 0.3%.

Bảng 9. Số bệnh nhân ung thư vú, phổi và tuyến tiền liệt trải qua giải phẫu xương hàm phân tích theo tiền sử sử dụng thuốc bisphosphonates			
Bisphosphonates	Số bệnh nhân ung thư	Số trường hợp HTXH	Tỉ lệ (tính trên 1000 bệnh nhân)
Không sử dụng bisphosphonates	229,470	185	0.81
Sử dụng bisphosphonates (tiêm)	5,850	20	3.42
Sử dụng bisphosphonates (uống)	20,438	19	0.93

Hiện nay, bisphosphonates vẫn là thuốc hàng đầu cho điều trị loãng xương và phòng chống gãy xương. Nhưng cũng như bất dược liệu nào, bisphosphonates có lợi và có tiềm năng gây phản ứng phụ, kể cả phản ứng nghiêm trọng, và việc cân đối giữa lợi và hại vẫn là một quyết định sau cùng của bệnh nhân với sự lí giải dựa trên bằng chứng của bác sĩ.

4.7 Parathyroid hormone (PTH)

Tháng 11 năm 2002, FDA phê chuẩn teriparatide (Forteo), một thuốc chích, được sản xuất từ công nghệ sinh học phân tử recombinant human PTH (1-34), cho chỉ định điều trị cho đàn ông và phụ nữ sau mãn kinh với loãng xương, những đối tượng có nguy

cơ gãy xương cao. Các thuốc chống hủy xương (antiresorptive agents) như estrogen, raloxifene, và bisphosphonates, tăng MĐX tối đa là 8%. Nhưng bệnh nhân loãng xương thường mất MĐX khoảng 30% so với thời ở tuổi 20-30. Do đó, thuốc để kích thích tạo xương và khôi phục xương rất cần thiết [75] PTH là một trong những thuốc kích thích tạo xương và có thể tăng MĐX cao hơn các thuốc chống hủy xương.

Thoạt đầu nghe qua có vẻ như là một nghịch lí, vì PTH tăng MĐX trong khi đó chúng ta biết rằng tăng năng tuyến cận giáp (primary hyperparathyroidism) có liên hệ đến tình trạng loãng xương. Tình trạng tăng năng tuyến cận giáp trầm trọng có thể dẫn đến hủy xương, gãy xương, và ung thư xương. Nhưng, tăng năng tuyến cận giáp nhẹ thường không biểu hiện triệu chứng và có thể có ảnh hưởng đến xương. MĐX ở xương đặt có xu hướng giảm ở bệnh nhân với chứng tăng năng tuyến cận giáp nhẹ, nhưng MĐX xương xốp BMD (như xương cột sống) thường được bảo tồn ngay cả ở phụ nữ mãn kinh [76,77]. Do đó, tác dụng của PTH trong xương khá phức tạp.

Các nghiên cứu cơ bản trên chuột cho thấy PTH có khả năng tạo xương và cả hủy xương. PTH kích thích qui trình tạo xương và hủy xương; do đó, ảnh hưởng đến MĐX tùy thuộc vào sự cân đối giữa hai qui trình này [78]. Truyền PTH liên tục làm tăng cả hai hoạt động tạo xương và hủy xương và có thể dẫn đến mất xương (104,105). Nhưng truyền PTH không liên tục có thể tăng hoạt động tạo xương và do đó, có tác dụng tạo xương [78, 79,80]. Nói tóm lại, PTH có thể tăng hay giảm MĐX tùy theo phương pháp điều trị.

PTH trực tiếp kích hoạt các tế bào tạo xương. PTH kích thích sự phân chia các tế bào tiền tạo xương thành tế bào tạo xương [81] và ức chế các tế bào hủy xương, thereby và qua đó làm tăng các tế bào tạo xương tích cực [82]. Ngoài ra, PTH còn “châm ngòi” cho hàng loạt yếu tố tăng trưởng trong các tế bào xương, kể cả các yếu tố như insulin-like growth factor I (IGF-I) [82-83].

4.8 Calcium

Duy trì lượng calcium đầy đủ qua ăn uống là một biện pháp hữu hiệu, rất cần thiết cho việc ngăn ngừa tình trạng calcium bị di chuyển khỏi xương, nơi mà 99% lượng calcium của cơ thể tàng trữ. Ảnh hưởng của bổ sung calcium trong xương tùy thuộc vào độ tuổi, tình trạng mãn kinh, lượng calcium hấp thụ hàng ngày, và đầy đủ vitamin D. Tăng lượng calcium qua nguồn thực phẩm là cần thiết trong thời kì tăng trưởng để đạt được MĐX cao nhất.

Bổ sung calcium có hiệu quả phòng chống mất xương ở những phụ nữ sau mãn kinh trong vòng 5 năm, vì có lẽ trong thời gian này, ảnh hưởng của tình trạng thiếu hụt estrogen và các thay đổi kích thích tố khác có phần trội hơn là ảnh hưởng của calcium [84]. Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên

(randomized controlled clinical trials) gần đây cho thấy ở phụ nữ mãn kinh, calcium có khả năng giảm tỉ lệ mất xương khoảng 2% mỗi năm. Bổ sung calcium cũng có tác dụng làm giảm nguy cơ gãy xương khoảng 20% [85].

Viện y khoa của Mỹ đề nghị lượng calcium cần thiết hàng ngày như trình bày trong **Bảng 10** [86]. Ngoại trừ bệnh nhân mắc bệnh liên quan đến rối loạn calcium, lượng calcium này nói chung là an toàn. Nguy cơ mắc chứng tăng calcium niệu (hypercalciuria) và sỏi thận tăng dần theo với lượng calcium cao hơn 2500 mg/ngày, nhưng dưới lượng này thì calcium rất an toàn.

Bảng 10: Lượng calcium cần thiết để duy trì xương mạnh	
Độ tuổi	Lượng calcium cần thiết mỗi ngày (mg)
9-18 tuổi, phụ nữ còn sữa	1300
19-50 tuổi	1000
Trên 50 tuổi	1200
Lượng calcium tối đa an toàn: 2500 mg hàng ngày	

Các sản phẩm nông nghiệp (sữa tươi, phó mát, sữa chua hay yogurt) giàu chất calcium. Một li sữa 8-ounce chứa khoảng ~300 mg calcium. nhưng các thực phẩm khác như nước táo, nước cam, ngũ cốc, bông cải xanh, cải xoăn, mù tạc xanh, cải bẹ, rau muống, v.v... cũng là những nguồn giàu calcium. Cá hồi, cá mòi, sò, v.v... cũng chứa nhiều calcium. Thức uống chứa nhiều calcium gồm có nước cam, nước táo, và các nước trái cây hiện đang có tại Việt Nam như nước yến, nước thơm (khóm), và nước dừa tươi.

Calcium carbonate chứa khoảng 40% calcium nguy thủy và được sử dụng như là nguồn bổ sung calcium. Calcium carbonate nên sử dụng với thức ăn, vì bệnh nhân với chứng achlorhydria không thể hấp thụ muối calcium tốt với một bao tử trống không [87].

Ảnh hưởng phụ của calcium carbonate bao gồm phù và táo bón. Calcium phosphate có thể ít gây ra táo bón và ít ảnh hưởng đến đường ruột so với calcium carbonate. Calcium citrate chứa khoảng 24% calcium nguyên chất, có xúc tác sinh học cao hơn calcium carbonate và có thể cần một thời gian để có tác dụng.

4.9 Đối tượng: Ai cần được điều trị ?

Câu trả lời tưởng rất đơn giản: ai có nguy cơ gãy xương cao. Nhưng thế nào là “nguy cơ cao” và và gãy xương nào? Do đó, câu hỏi đặt ra hàng loạt câu hỏi khác. Theo

y học thực chứng, điều trị cần phải dựa vào bằng chứng nghiên cứu. Và bằng chứng nghiên cứu về hiệu quả của thuốc thường được đúc kết từ hai nhóm bệnh nhân sau đây: bệnh nhân nữ, sau thời kì mãn kinh với chẩn đoán loãng xương (tức là chỉ số T của BMD dưới -2,5) hay có tiền sử bị gãy xương cột sống một lần. Do đó, các bệnh nhân này là đối tượng cho điều trị chống gãy xương. Nói chung, “chiến lược” điều trị có thể tóm tắt như sau [88]:

- Nếu chỉ số T của mật độ xương trên -1, không cần điều trị. Nếu chỉ số T nằm trong khoảng -1 đến -2.4 và có gãy xương thì nên điều trị. Nhưng nếu chỉ số T dưới -2.5, bệnh nhân nên được điều trị, bất kể bệnh nhân đã hay chưa bị gãy xương.
- Nếu bệnh nhân than phiền các triệu chứng sau thời kì mãn kinh (như nóng bừng, âm hộ khô rát, tính tình trở nên cáu gắt, v.v...) có thể cân nhắc dùng HRT.
- Trong thời kì sau mãn kinh hơn 20 năm, có thể dùng raloxifene hay bisphosphonates.
- Đối với phụ nữ trên 75 tuổi, bisphosphonates có thể dùng để chống gãy xương đùi, một dạng gãy xương nguy hiểm nhất.
- PTH chỉ nên dùng trong các trường hợp loãng xương nặng (như chỉ số T dưới -4) và đã bị gãy xương.
- Dùng calcium cho các trường hợp bệnh nhân trên 65 tuổi, và thêm vitamin D nếu bệnh nhân thiếu vitamin D.

Có thể minh họa chiến lược trên bằng một vài tình huống như sau:

- *Phụ nữ với chẩn đoán loãng xương và có tiền sử gãy xương sau tuổi 50 nên được điều trị*, vì nhóm bệnh nhân này có nguy cơ gãy xương rất cao trong vòng 5 năm. Thuốc điều trị có thể là alendronate, risedronate, raloxifene, parathyroid hormone hay strontium ranelate.
- *Phụ nữ với mật độ xương tương đối thấp (osteopenia) nhưng có tiền sử gãy xương sau tuổi 50 cũng nên được điều trị* để ngăn ngừa gãy xương thêm một lần nữa. Các thuốc đã được chứng minh có hiệu quả cho nhóm bệnh nhân này gồm có alendronate, risedronate và raloxifene.
- *Phụ nữ với chẩn đoán loãng xương nhưng chưa gãy xương cũng nên được điều trị* để phòng chống gãy xương và chống mất xương. Bằng chứng về hiệu quả chống gãy xương trong nhóm này gồm có thuốc alendronate, raloxifene và risedronate.

- *Phụ nữ với mật độ xương tương đối thấp nhưng chưa gãy xương sau tuổi 50 không cần phải điều trị, vì nguy cơ gãy xương trong nhóm này rất thấp. Có thể theo dõi trong vòng 1 đến 3 năm xem mật độ xương có giảm hay không, và trong thời gian này có thể dùng calcium để phòng ngừa gãy xương.*

Vài trường hợp cụ thể sau đây có lẽ sẽ giúp cho các tình huống trở nên rõ ràng hơn:

	Trường hợp 1	Trường hợp 2	Trường hợp 3
Mô tả tình trạng	Phụ nữ 49 tuổi, quan tâm đến nguy cơ gãy xương, chẩn đoán loãng xương với chỉ số $T = -2.7$	Phụ nữ 65 tuổi hay bị đau lưng. Mãn kinh lúc 50 tuổi. Không muốn dùng HRT vì sợ bị ung thư vú.	Đàn ông 80 tuổi bị gãy xương đùi phải khi bị té.
Khám tổng quát	Mãn kinh từ năm 45 tuổi. Không có triệu chứng bất thường nào. Có mẹ từng bị gãy xương đùi lúc 79 tuổi.	Chiều cao hiện nay thấp hơn chiều cao lúc còn trẻ đến 8 cm. Bị gãy xương tay trong một lần té.	Bệnh nhân đi đứng rất khó và hay bị té.
Có nên điều tra thêm?	Nên. Cần phải thử nghiệm thêm để chắc chắn rằng bệnh nhân không bị hyperparathyroidism, bệnh thyroid, và thiếu vitamin D	Nên đo mật độ xương xem có bị loãng xương hay không. Chiều cao bị giảm là một yếu tố nguy cơ mất xương.	Không. Bệnh nhân cần được điều trị để phòng chống gãy xương lần nữa.
Có nên sử dụng X quang?	Nên. Có thể cột sống bệnh nhân bị suy đồi mà không hay biết, và X quang có thể phát hiện.	Nên. Có thể bệnh nhân than đau lưng là do gãy xương cột sống.	Không. Bệnh nhân đã bị gãy xương đùi và đó là dấu hiệu rõ nhất về loãng xương.
Nếu kết quả X quang không có gãy xương, có nên điều trị không?	Không. Mục tiêu chính của điều trị là chống gãy xương. Nguy cơ gãy xương trong vòng 10 năm tới của bệnh nhân rất thấp, không cần điều trị.	Còn tùy thuộc vào kết quả mật độ xương. Nếu có loãng xương, nên điều trị. Nếu không, chưa cần điều trị.	
Nếu kết quả X quang cho thấy có gãy xương, có nên điều trị không?	Nên. Vì một khi đã bị gãy xương, bệnh nhân có nguy cơ rất cao sẽ tiếp tục gãy xương.	Nên. Kết quả cho thấy bệnh nhân có 3 đốt sống bị suy thoái hay gãy. Nên điều trị.	
Sử dụng thuốc nào?	Alendronate, risedronate hay	Alendronate, risedronate hay	Không trễ khi trị bệnh nhân này. Có thể

	raloxifene.	raloxifene.	dùng bất cứ thuốc nào trong nhóm bisphosphonate, như alendronate hay risedronate.
--	-------------	-------------	---

4.10 Thời gian điều trị

Đây là một vấn đề mà câu trả lời vẫn chưa rõ ràng vì thiếu bằng chứng từ nghiên cứu. Phần lớn các nghiên cứu lâm sàng đối chứng (RCTs) trong ngành xương theo dõi bệnh nhân từ 1 đến 3 năm, cho nên theo y học thực chứng, câu trả lời là điều trị trong vòng 3 năm. Chưa có bằng chứng để biết mức độ hiệu nghiệm của các thuốc trên sau 3 năm là như thế nào.

Tuy nhiên có bằng chứng cho thấy khi ngưng điều trị bằng bisphosphonates và raloxifene thì chu trình chuyển hóa xương lại tăng làm cho mật độ xương bị giảm và tăng nguy cơ gãy xương.

Nhưng ngược lại, kéo dài thời gian điều trị bằng bisphosphonates có thể làm tổn hại đến các mô xương và làm cho xương trở nên mỏng, cấu trúc xương bị suy đồi. Kết quả nghiên cứu trên chuột cho thấy điều trị bisphosphonates với liều lượng cao và lâu dài làm cho vi cấu trúc xương bị thương tổn một cách đáng kể. Mặc dù giá trị nghiên cứu trên chuột chưa chắc có thể ứng dụng cho con người, nhưng những kết quả này không thể bỏ qua được và chúng ta có thể xem đó là một dấu hiệu cần chú ý khi cân nhắc có nên kéo dài thời gian điều trị cho bệnh nhân hay không.

Trong một nghiên cứu gần đây, các nhà nghiên cứu báo cáo kết quả điều trị 9 trường hợp loãng xương bằng alendronate từ 3 đến 8 năm làm cho giới nghiên cứu phải nhìn lại hệ quả của bisphosphonates nếu sử dụng trong một thời gian dài [89]. Trong khi alendronate làm giảm sự hủy xương trong 9 bệnh nhân một cách hữu hiệu, thì tất cả bệnh nhân cũng đều bị gãy xương trong thời gian điều trị! Tại sao lại có hiện tượng này? Không ai biết tại sao, nhưng chúng ta có thể suy luận rằng mục đích chính của chu trình chuyển hóa xương là đào thải những xương bị hư hại ở mức độ vi phân (microdamage) và thay thế bằng xương mới; nhưng nếu chu trình này bị ngăn chặn (bằng bisphosphonates) thì các xương bị hư hại nhỏ sẽ tích lũy, và dần dần làm cho xương trở nên suy yếu. Đó có thể là cơ chế mà bisphosphonate có thể gây tác hại cho xương nếu dùng trong một thời gian dài.

Trong một nghiên cứu trước đây, các nhà nghiên cứu theo dõi 235 phụ nữ được điều trị bằng alendronate (5 mg hoặc 10 mg hàng ngày) 7 năm liền, và kết quả cho thấy

trong sau 7 năm điều trị mật độ xương cột sống tăng khoảng 11% (rất đáng kể!) so với lúc trước khi điều trị, nhưng tỉ lệ gãy xương cũng tăng theo thời gian điều trị, mặc dù tác giả không nhìn nhận đó là hậu quả của alendronate! [90].

5. Kết luận

Loãng xương và gãy xương là một vấn đề y tế nghiêm trọng, có qui mô lớn, và ảnh hưởng đến kinh tế của cả nước. Hệ quả của chứng loãng xương là gãy xương. Mỗi liên hệ tương quan giữa loãng xương và gãy xương cũng giống như mối liên hệ giữa tăng huyết áp và bệnh tim. Do đó mục tiêu chính của điều trị loãng xương là nhằm phòng chống gãy xương.

Hiện nay, một số thuốc điều trị loãng xương và chống gãy xương đang có mặt trên thị trường. Các thuốc ức chế hủy xương như bisphosphonates, estrogen, và raloxifene, có thể gia tăng MĐX vài phần trăm và giảm nguy cơ gãy xương khoảng 40-6% sau 1 năm điều trị. Trong nhóm thuốc gia tăng tạo xương, teriparatide là thuốc duy nhất được phê chuẩn cho điều trị loãng xương và chống gãy xương. PTH có thể sử dụng sau khi bệnh nhân uống bisphosphonates. Loãng xương cũng chịu ảnh hưởng từ các yếu tố di truyền, cho nên các nghiên cứu về tương tác của các thuốc ức chế hủy xương hay gia tăng tạo xương và gien đang là một định hướng đầy hứa hẹn cho việc điều trị loãng xương trong tương lai.

Chúng ta không thể chờ đến khi bệnh nhân bị bệnh tim rồi mới chữa trị. Tương tự, không nên chờ đến khi bệnh nhân gãy xương đùi mới bắt đầu điều trị. Thế nhưng, qua nhiều nghiên cứu gần đây, chúng ta biết rằng rất ít bệnh nhân loãng xương được điều trị [91]. Chẳng hạn như trong các bệnh nhân bị gãy xương đùi nằm bệnh viện cả tháng, nhưng sau khi xuất viện chỉ có 5% bệnh nhân nam và 27% bệnh nhân nữ được điều trị [92]. Trong khi đó, gần 1/3 bệnh nhân nam và hơn 1/4 bệnh nhân nữ bị gãy xương đùi chết trong vòng 12 tháng sau khi bị gãy xương. Tại Úc, kết quả một cuộc điều tra trên 88.000 phụ nữ cho thấy trong những phụ nữ bị gãy xương, chỉ có 20% là được điều trị [93]. Nói cách khác, có đến 80% phụ nữ và 95% nam giới bị gãy xương nhưng chưa bao giờ được điều trị loãng xương!

Đó là một tình trạng rất đáng quan tâm, nhưng tiếc thay đó lại là một thực trạng đang xảy ra hầu như ở bất cứ nước nào trên thế giới, kể cả ở Việt Nam. Một trong những nguyên nhân của thực trạng trên là giới y sĩ chưa ý thức được qui mô của loãng xương và gãy xương, hoặc lẫn lộn giữa các biện pháp được liệu trong điều trị. Bởi vì có nhiều loại được phẩm trên thị trường được quảng cáo có hiệu nghiệm chống loãng xương, nhưng giới y sĩ không có thời giờ để kiểm chứng các thông tin quảng cáo một cách cẩn thận, cho nên còn lẩn cẩn trong việc lựa chọn thuốc. Hi vọng bài tổng quan ngắn này đã giải tỏa

phần nào những lần cần đó, và cung cấp cho giới y sĩ cũng như bệnh nhân một sự lựa chọn sáng suốt.

6. Tài liệu tham khảo

- [1] Anonymous. Consensus Development Conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646-650.
- [2] Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Gilbert C, Eisman JA. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporos Int.* 1994;4(5):277-82.
- [3] Nguyen HTT, von Schoultz B, Pham DMT, Nguyen DB, Le QH, Nguyen DV, Hirschberg AL, Nguyen TV. Peak bone mineral density in Vietnamese women. *Osteoporosis Int* 2008; in-press.
- [4] Nguyen ND, Ahlborg H, Center J, Eisman JA, Nguyen TV. Residual lifetime risk of fracture in elderly men and women. *J Bone Miner Res.* 2007 Jun;22(6):781-8.
- [5] Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1989;149(11):2445-8.
- [6] Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878-882.
- [7] Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res.* 1997;12(1):24-35.
- [8] The burden of brittle bones — costing osteoporosis in Australia. Presented for Osteoporosis Australia by Access Economics Pty Ltd. Canberra: Access Economics, September 2001.
- [9] Riggs BL, Melton LJ, 3d. Involutional osteoporosis. [Review]. *N Engl J Med* 314:1676-86, 1986.
- [10] Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 16:87-116, 1995.
- [11] Melton, L.J., III: Epidemiology of fractures. Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management. Riggs, B.L. and Melton, L.J., III, Eds., Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, 225-247, 1995.
- [12] Eddy, D.M., Johnston, C.C., Cummings, S.R., Dawson-Hughes, B., Lindsay, R., Melton, L. J. III and Slemenda, C.W.: Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int* 8:S1-S88, 1998.
- [13] Orwoll ES. Osteoporosis in men. In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Fourth Edition, M. F. Favus, editor. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. 289-292, 1999.

- [14] Lindsay, R., Silverman, S.L., Cooper, C., Hanley, D.A., Barton, I., Broy, S.B., Licata, A., Benhamou, L., Geusens, P., Flowers, K., Stracke, H. and Seeman, E.: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture JAMA 285:320-323, 2001.
- [15] Melton LJ III, Chao EYS, Lane J. Biomechanical aspects of fractures. In Osteoporosis:etiology, diagnosis, and management. Riggs BL, Melton LJ III eds. New York, NY: Raven Press. 111-131, 1988.
- [16] Porter RW, Miller CG Grainger D, Plamer SB. Prediction of hip fracture in elderly women: A prospective study. BMJ 301:638-641, 1990.
- [17] Looker, A.C., Beck, T.J. and Orwoll, E.S.: Does body size account for gender differences in femur bone density and geometry? J Bone Miner Res 16:1291-1299, 2001.
- [18] Seeman, E., Duan, Y., Fong, C. and Edmonds, J.: Fracture site-specific deficits in bone size and volumetric density in men with spine or hip fractures. J Bone Miner Res 16:120-127, 2001.
- [19] Reid IR, Evans, Ames R, Wattie DJ. The influence of osteophytes and aortic calcification on spinal mineral density in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 72:1372-4, 1991.
- [20] Kaufman JJ, Einhorn TA. Perspectives: Ultrasound assessment of bone: A review. J Bone Miner Res 8:517-525, 1993.
- [21] Porter RW, Miller CG Grainger D, Plamer SB. Prediction of hip fracture in elderly women: A prospective study. BMJ 301:638-641, 1990.
- [22] Silverberg, S.J., Shane, E., De La Cruz, L., Dempster, D.W., Feldman, F., Seldin, D., Jacobs, T.P., Siris, E.S., Cafferty, M., Parisien, M.V., Lindsay, R., Clemens, T.L. and Bilezikian, J.P.: Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res 4:283-291, 1989.
- [23] Kanis, J.A., Melton, L.J., Christiansen, C., Johnston, C.C. and Khaltsev, N.: The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 9:1137-1141, 1994.
- [24] Juby AG, Geus-Wenceslau CM. Evaluation of osteoporosis treatment in seniors after hip fracture. Osteoporos Int 2002; 13(3):205-210.
- [25] Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. Science 1988; 241(4861):84-86.
- [26] Manolagas SC, Jilka RL. Cytokines, hematopoiesis, osteoclastogenesis, and estrogens. Calcif Tissue Int 1992; 50(3):199-202.
- [27] Pacifici R, Rifas L, McCracken R et al. Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin 1 release. Proc Natl Acad Sci U S A 1989; 86(7):2398-2402.
- [28] Pacifici R. Is there a causal role for IL-1 in postmenopausal bone loss? Calcif Tissue Int 1992; 50(4):295-299.

- [29] Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20(1):47-63.
- [30] Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117(12):1016-1037.
- [31] Bush TL, Barrett-Connor E. Noncontraceptive estrogen use and cardiovascular disease. *Epidemiol Rev* 1985; 7:89-104.
- [32] Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 2002; 288(7):872-881.
- [33] 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(3):321-333.
- [34] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14):1701-1712.
- [35] Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280(7):605-613.
- [36] Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288(1):49-57.
- [37] Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Safety Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2002; 162(6):665-672.
- [38] Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130(11):897-904.
- [39] Genant HK, Lucas J, Weiss S et al. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. Estratab/Osteoporosis Study Group. *Arch Intern Med* 1997; 157(22):2609-2615.
- [40] Loprinzi CL, Pisansky TM, Fonseca R et al. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16(7):2377-2381.

- [41] Liberman UA, Weiss SR, Broll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(22):1437-1443.
- [42] Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280(24):2077-2082.
- [43] Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338(8):485-492.
- [44] Orwoll ES, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604-610.
- [45] Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(5):292-299.
- [46] Adachi JD, Saag KG, Delmas PD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44(1):202-211.
- [47] Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 2000; 12(1):1-12.
- [48] Lanza F, Sahba B, Schwartz H et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(1):58-64.
- [49] Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9):3109-3115.
- [50] Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350(12):1189-1199.
- [51] Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282(14):1344-1352.
- [52] Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11(1):83-91.
- [53] McClung MR, Geusens P, Miller P et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344:333-340.

- [54] Cohen S, Levy RM, Keller M et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve- month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42(11):2309-2318.
- [55] Wallach S, Cohen S, Reid DM et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67(4):277-285.
- [56] Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al. The Efficacy and Tolerability of Risedronate Once a week for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002.
- [57] Gordon MS, Gordon MB. Response of bone mineral density to once-weekly administration of risedronate. *Endocr Pract* 2002; 8(3):202-207.
- [58] Delaney MF, Hurwitz S, Shaw J, Leboff MS. Bone Density Changes with Once-Weekly Risedronate in Postmenopausal Women. *J Clin Densitom* 2003.
- [59] Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75(6):462-468.
- [60] Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, Kagan R, Chen E, Petruschke RA, Thompson DE, de Papp AE. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1):141-151.
- [61] Cranney A, Guyatt G, Krolicki N et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12(2):140-151.
- [62] Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19(8):1241-1249.
- [63] Cheer SM, Noble S. Zoledronic acid. *Drugs* 2001; 61(6):799-805.
- [64] Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346(9):653-661.
- [65] Lindsay R, Cosman F, Lobo RA et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9):3076-3081.
- [66] Bone HG, Greenspan SL, McKeever C et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2):720-726.
- [67] Harris ST, Eriksen EF, Davidson M et al. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5):1890-1897.

- [68] Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3):985-992.
- [69] de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335(14):1016-1021.
- [70] Lanza F, Sahba B, Schwartz H et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(1):58-64.
- [71] Delaney MF, Hurwitz S, Shaw J, Leboff MS. Bone Density Changes with Once-Weekly Risedronate in Postmenopausal Women. *J Clin Densitom* 2003.
- [72] Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, Provenza JM, Blank MA. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119(3):631-638.
- [73] Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, McClung M, Miller P, Broy S, Kagan R, Chen E, Petruschke RA, Thompson DE, de Papp AE. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1):141-151.
- [74] Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346(9):653-661.
- [75] Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6):2129-2134.
- [76] Dempster DW, Parisien M, Silverberg SJ et al. On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(5):1562-1566.
- [77] Rubin MR, Cosman F, Lindsay R, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 2002; 13(4):267-277.
- [78] Tam CS, Heersche JN, Murray TM, Parsons JA. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology* 1982; 110(2):506-512.
- [79] Podbesek R, Edouard C, Meunier PJ et al. Effects of two treatment regimes with synthetic human parathyroid hormone fragment on bone formation and the tissue balance of trabecular bone in greyhounds. *Endocrinology* 1983; 112(3):1000-1006.
- [80] Dobnig H, Turner RT. The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinology* 1997; 138(11):4607-4612.
- [81] Dempster DW, Cosman F, Parisien M, Shen V, Lindsay R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993; 14(6):690-709.

- [82] Rosen CJ, Bilezikian JP. Clinical review 123: Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3):957-964.
- [83] Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999; 104(4):439-446.
- [84] Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323(13):878-883.
- [85] Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23(4):552-559.
- [86] Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academy Press, Washington, D.C., 1997.
- [87] Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985; 313(2):70-73.
- [88] Seeman E, Eisman JA. Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat. The single most important consideration is the individual's absolute risk of fracture. *Med J Aust*. 2004;180(6):298-303.
- [89] Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1294-301.
- [90] Richard P. Tonino, Pierre J. Meunier, Ronald Emkey, Jose A. Rodriguez-Portales, Charles-Joel Menkes, Richard D. Wasnich, Henry G. Bone, Arthur C. Santora, Mei Wu, Rena Desai, Philip D. Ross and for the Phase iii Osteoporosis Treatment Study Group. Skeletal Benefits of Alendronate: 7-Year Treatment of Postmenopausal Osteoporotic Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3109-3115.
- [91] Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust*. 2004; 180 (5 Suppl): S18-S22.
- [92] Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2217-22.
- [93] Eisman J, Clapham S, Kehoe L. Australian BoneCare Study. Osteoporosis prevalence and levels of treatment in primary care: the Australian BoneCare Study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(12):1969-75.