

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

CAO THANH NGỌC

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ HORMON SINH DỤC
VÀ MỘT SỐ DẤU ẤN SINH HỌC CHU CHUYỂN XƯƠNG
Ở BỆNH NHÂN NAM LOÃNG XƯƠNG**

Chuyên ngành: Nội Tiết

Mã số: 62720145

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. VÕ TAM

TS.BS. LÊ VĂN CHI

HUẾ - 2018

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn đến:

Ban Giám Đốc Đại học Huế, Ban giám hiệu Trường Đại học Y Dược Huế, Ban Đào tạo Sau đại học – Đại học Huế, Phòng Đào Tạo Sau đại học – Trường Đại học Y Dược Huế, Ban chủ nhiệm Bộ môn Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học nghiên cứu sinh.

Ban giám hiệu Đại học Y Dược TPHCM và Bộ môn Lão khoa – Đại học Y Dược TPHCM đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi tham gia học nghiên cứu sinh.

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến GS. Võ Tam – Phó hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế, TS. Lê Văn Chi – Phó trưởng Bộ môn Nội Trường Đại học Y Dược Huế đã tận tình hướng dẫn cho tôi thực hiện và hoàn thiện luận án từ khi bắt đầu cho đến khi hoàn thành.

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến GS. TS. Nguyễn Hải Thủy, PGS. TS. Hoàng Bùi Bảo, PGS. TS. Nguyễn Văn Trí đã luôn luôn động viên và chỉ dạy tận tình cho tôi trong quá trình học tập.

Cảm ơn Thầy Cô, các cán bộ Bộ môn Nội và Phòng Đào tạo Sau đại học Trường Đại học Y Dược Huế đã nhiệt tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập.

Tôi xin trân trọng cảm ơn BS. Nguyễn Bảo Toàn – Trung tâm Chẩn đoán Y khoa Medic, các bác sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật viên của Bệnh viện Chợ Rẫy và Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM, bệnh nhân và thân nhân bệnh nhân đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thu thập số liệu nghiên cứu.

Cảm ơn những người bạn và những người thân trong gia đình đã luôn ở bên cạnh tôi, chia sẻ những thuận lợi và khó khăn để tôi hoàn thành việc học.

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tác giả luận án

Cao Thanh Ngọc

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Tiếng Việt

CSTL Cột sống thắt lưng

CXĐ Cổ xương đùi

LX Loãng xương

KTC Khoảng tin cậy

MĐX Mật độ xương

NC Nghiên cứu

TP Toàn phần

Tiếng Anh

AP Alkaline Phosphatase Phosphatase kiềm

AUC Area Under the Curve Diện tích dưới đường cong

BAP Bone Alkaline Phosphatase Phosphatase kiềm xương

BMD Bone mineral density Mật độ xương

BMI Body Mass Index Chỉ số khối cơ thể

DEXA Dual energy Xray absorptiometry Phép đo hấp phụ tia X năng lượng kép

COPD Chronic obstructive pulmonary disease Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính

FAI Free Androgen Index Chỉ số androgen tự do

FEI	Free Estrogen Index	Chỉ số estrogen tự do
IOF	International Osteoporosis Foundation	Hiệp hội loãng xương quốc tế
ISCD	International Society for Clinical Densitometry	Hiệp hội Quốc tế về đo mật độ xương lâm sàng
NOF	National osteoporosis foundation	Hội Loãng xương Hoa Kỳ
OC	Osteocalcin	Osteocalcin
PICP	Procollagen type I C propeptide	Propeptide C của procollagen typ 1
PINP	Procollagen type I N propeptide	Propeptide N của procollagen typ 1
PTH	Parathyroid hormone	Hormon tuyến cận giáp
ROC	Receiver Operating Characteristic	Đường cong ROC
SD	Standard Deviation	Độ lệch chuẩn
SHBG	Sex hormone binding globulin	Globulin gắn hormon sinh dục

MỤC LỤC

Trang phụ bìa	
Lời cảm ơn	
Lời cam đoan	
Danh mục các chữ viết tắt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các biểu đồ	
Danh mục các sơ đồ, hình	
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU.....	4
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	5
1.1. Chu chuyển xương.....	5
1.2. Loãng xương nam giới	6
1.3. Ảnh hưởng của hormon sinh dục trên chu chuyển xương ở nam giới	18
1.4. Những thông số sinh hóa phản ánh chu chuyển xương ở nam giới	22
1.5. Tình hình nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam về hormon sinh dục và dấu ấn chu chuyển xương ở nam giới.....	32
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	40
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	41
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ.....	60
3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu	60
3.2. Đánh giá nồng độ hormon sinh dục, Osteocalcin, β -CTX ở nam giới loãng xương, không loãng xương và tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục, Osteocalcin, β -CTX với mật độ xương.....	66
3.3. Đánh giá các yếu tố liên quan loãng xương nam giới và xây dựng mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới.....	81

3.4. Độ nhạy, độ đặc hiệu, điểm cắt của các chỉ số trong chẩn đoán loãng xương	91
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	96
4.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu	96
4.2. Đánh giá nồng độ hormon sinh dục, Osteocalcin, β -CTX ở nam giới loãng xương, không loãng xương và tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục, Osteocalcin, β -CTX với mật độ xương.....	96
4.3. Đánh giá các yếu tố liên quan loãng xương nam giới và xây dựng mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới.....	113
4.4. Điểm cắt của Testosterone, Estradiol, Shbg, Osteocalcin, β -CTX trong chẩn đoán loãng xương nam giới	124
KẾT LUẬN	126
KIẾN NGHỊ	128
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
Phụ lục 1: Trang thông tin giới thiệu nghiên cứu cung cấp thông tin về nghiên cứu cho người tham gia nghiên cứu	
Phụ lục 2: Phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu	
Phụ lục 3: Mẫu bệnh án nghiên cứu	
Phụ lục 4: Danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1 Phân loại loãng xương nam giới.....	10
Bảng 1.2 Chẩn đoán loãng xương theo tiêu chuẩn WHO 1994.....	14
Bảng 1.3 Các xét nghiệm thực hiện ở nam giới loãng xương	18
Bảng 1.4 Các dấu ấn tạo xương	24
Bảng 1.5 Các dấu ấn hủy xương liên quan collagen.....	29
Bảng 1.6 Các dấu ấn hủy xương khác.....	30
Bảng 1.7 Một số nghiên cứu trên thế giới về hormon sinh dục và mất xương ở nam giới.....	33
Bảng 1.8 Nghiên cứu trên thế giới về dấu ấn chu chuyển xương và mất xương ở nam giới.....	35
Bảng 2.1 Tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương theo WHO	40
Bảng 2.2 Bảng tính cỡ mẫu dựa theo nghiên cứu của tác giả Lormeau	42
Bảng 2.3 Nồng độ bình thường của testosterone trong máu ở nam giới	48
Bảng 2.4 Nồng độ của estradiol toàn phần trong máu nam giới trưởng thành.....	48
Bảng 2.5 Nồng độ β -CTX trong máu theo tuổi ở nam	51
Bảng 2.6 Biến số mật độ xương và các xét nghiệm cận lâm sàng.....	55
Bảng 2.7 Biến số về dấu ấn chu chuyển xương và hormon sinh dục	56
Bảng 3.1 Đặc điểm nhân khẩu học của các đối tượng nghiên cứu	60
Bảng 3.2 Đặc điểm các yếu tố nguy cơ loãng xương	62
Bảng 3.3 Mật độ xương tại cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi, cột sống thắt lưng ở nam giới loãng xương và không loãng xương	63

Bảng 3.4 Đặc điểm các xét nghiệm sinh hóa	65
Bảng 3.5 Đặc điểm nồng độ hormon sinh dục ở nam giới loãng xương và không loãng xương.....	66
Bảng 3.6 Đặc điểm nồng độ osteocalcin, β -CTX ở nam giới loãng xương và không loãng xương.....	67
Bảng 3.7 Hệ số tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương tại cột sống thắt lưng	69
Bảng 3.8 Hệ số tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương tại cổ xương đùi.....	71
Bảng 3.9 Hệ số tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương toàn bộ xương đùi.....	73
Bảng 3.10 Hệ số tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương tại cột sống thắt lưng	74
Bảng 3.11 Hệ số tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương tại cổ xương đùi.....	75
Bảng 3.12 Hệ số tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương toàn bộ xương đùi.....	76
Bảng 3.13 Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với kết cuộc là mật độ xương tại cột sống thắt lưng	77
Bảng 3.14 Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với kết cuộc là mật độ xương tại cột sống thắt lưng với các biến qui về đơn vị độ lệch chuẩn	78
Bảng 3.15 Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với kết cuộc là mật độ xương tại cổ xương đùi.....	78

Bảng 3.16 Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với kết cuộc là mật độ xương tại cổ xương đùi với các biến qui về đơn vị độ lệch chuẩn.....	79
Bảng 3.17 Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với kết cuộc là mật độ xương toàn bộ xương đùi.....	80
Bảng 3.18 Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với kết cuộc là mật độ xương toàn bộ xương đùi với các biến qui về đơn vị độ lệch chuẩn	80
Bảng 3.19 Hệ số tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX, mật độ xương và tuổi.....	82
Bảng 3.20 Hệ số tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX, mật độ xương và BMI	84
Bảng 3.21 Hệ số tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và nồng độ osteocalcin.....	86
Bảng 3.22 Hệ số tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và nồng độ β -CTX.....	87
Bảng 3.23 Phân tích hồi quy logistic đơn biến xác định liên quan giữa nồng độ hormon sinh dục và tình trạng loãng xương	88
Bảng 3.24 Phân tích hồi quy logistic đơn biến xác định liên quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và tình trạng loãng xương.....	89
Bảng 3.25 Phân tích hồi quy logistic đa biến mối liên quan giữa loãng xương với các yếu tố	89
Bảng 3.26 Hệ số hồi qui trong phân tích đa biến tương quan giữa loãng xương với các yếu tố	89
Bảng 3.27 Ví dụ tính xác suất mắc loãng xương từ nồng độ testosterone và nồng độ β -CTX.....	90

Bảng 3.28 Độ nhạy, độ đặc hiệu, điểm cắt của β -CTX trong chẩn đoán loãng xương.....	92
Bảng 3.29 Độ nhạy, độ đặc hiệu, điểm cắt của testosterone trong chẩn đoán LX	93
Bảng 4.1 So sánh nồng độ hormon sinh dục giữa các nghiên cứu	99
Bảng 4.2 Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương trong các nghiên cứu.....	105
Bảng 4.3 Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX với mật độ xương trong các nghiên cứu.....	107
Bảng 4.4 Yếu tố tiên đoán mật độ xương tại CSTL trong các nghiên cứu... ..	112
Bảng 4.5 Yếu tố tiên đoán mật độ xương tại CXĐ trong các nghiên cứu	113
Bảng 4.6 Các yếu tố tiên đoán loãng xương trong phân tích hồi qui logistic đa biến ở các nghiên cứu.....	123

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1 Phân nhóm tuổi của 2 nhóm	61
Biểu đồ 3.2 Phân nhóm BMI của 2 nhóm.....	61
Biểu đồ 3.3 So sánh các giá trị mật độ xương tại cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi, cột sống thắt lưng.....	63
Biểu đồ 3.4 Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương tại cột sống thắt lưng	68
Biểu đồ 3.5 Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương tại cổ xương đùi.....	70
Biểu đồ 3.6 Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương toàn bộ xương đùi	72
Biểu đồ 3.7 Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương tại cột sống thắt lưng	74
Biểu đồ 3.8 Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương tại cổ xương đùi.....	75
Biểu đồ 3.9 Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương toàn bộ xương đùi.....	76
Biểu đồ 3.10 Tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX, mật độ xương và tuổi.....	81
Biểu đồ 3.11 Tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX, mật độ xương và BMI	83
Biểu đồ 3.12 Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và nồng độ osteocalcin.....	85
Biểu đồ 3.13 Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và nồng độ β -CTX.....	86

Biểu đồ 3.14 Đường cong ROC của mô hình tiên đoán loãng xương	90
Biểu đồ 3.15 Đường cong ROC của β -CTX trong chẩn đoán loãng xương...	91
Biểu đồ 3.16 Đường cong ROC của testosterone trong chẩn đoán loãng xương.....	93
Biểu đồ 3.17 Đường cong ROC của estradiol trong chẩn đoán loãng xương	94
Biểu đồ 3.18 Đường cong ROC của SHBG trong chẩn đoán loãng xương ...	94
Biểu đồ 3.19 Đường cong ROC của osteocalcin trong chẩn đoán loãng xương.....	95

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1 Cơ chế chuyển đổi hormon sinh dục	19
Sơ đồ 2.1 Sơ đồ nghiên cứu	52

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1 Các giai đoạn của chu chuyển xương	5
Hình 1.2 Hình ảnh xương bình thường và loãng xương	6
Hình 1.3 Phân tử collagen typ 1	26
Hình 1.4 Cơ sở phân tử các dấu ấn của các thoái hóa liên quan collagen typ 1	27
Hình 1.5 Đồng phân hóa β của telopeptide đầu tận carboxyl chứa chuỗi Asp-Gly	27
Hình 1.6 Sự thay đổi nồng độ OC và β -CTX theo tuổi ở nam giới	32
Hình 2.1 Máy đo mật độ xương DEXA Hologic QDR4500	44
Hình 2.2 Kết quả đo mật độ xương tại cổ xương đùi	45
Hình 2.3 Kết quả đo mật độ xương tại cột sống thắt lưng	46
Hình 2.4 Cân và thước đo chiều cao	53

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những thập niên gần đây cùng với sự tiến bộ vượt bậc của y học hiện đại, tuổi thọ con người ngày càng tăng cao nhưng điều này cũng mang lại cho nhân loại những thách thức rất lớn về sự gia tăng các bệnh lí thường gặp do tuổi cao. Bên cạnh các bệnh tim mạch, hô hấp, nội tiết chuyên hóa, loãng xương được xếp vào nhóm 10 bệnh có nhiều tác động nhất lên người cao tuổi.

Loãng xương là bệnh cơ xương khớp đặc trưng bởi giảm mật độ xương và tăng nguy cơ gãy xương. Loãng xương diễn tiến âm thầm không có triệu chứng đến khi gãy xương xảy ra. Gãy xương là hậu quả nghiêm trọng nhất của loãng xương. Gãy xương là một trong những nguyên nhân làm giảm tuổi thọ. Đối với những bệnh nhân may mắn sống sót sau gãy xương, họ cũng mắc nhiều biến chứng và chất lượng cuộc sống giảm đáng kể. Vì một số bệnh nhân gãy xương mất khả năng lao động hoặc giảm khả năng đi đứng cũng như năng suất lao động nên ảnh hưởng đến kinh tế của một quốc gia. Có thể nói, gãy xương do loãng xương làm tăng tỉ lệ tử vong, giảm tuổi thọ, giảm chất lượng cuộc sống và trở thành gánh nặng cho ngành y tế, tài chính quốc gia [108].

Loãng xương thường gặp ở nữ giới và được xem là bệnh của nữ giới. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng loãng xương nam giới cũng chiếm tỉ lệ đáng kể. Tại Việt Nam, tỉ lệ loãng xương ở nam giới sau 50 tuổi là 10,4% [3]. Dữ liệu tại Mỹ cho thấy nam giới trên 50 tuổi bị gãy xương khoảng 16.000/100.000 dân [11] và 1/3 các trường hợp gãy cổ xương đùi xảy ra ở nam giới [24]. Bên cạnh đó, những khảo sát từ 1989-1991 đến 2009 - 2011 tại Mỹ cho thấy tỉ lệ gãy xương ở phụ nữ đang giảm nhưng tỉ lệ gãy xương ở nam giới lại không giảm; điều này kết hợp với tuổi thọ ngày càng gia tăng thì vấn đề gãy xương do loãng xương ở nam giới sẽ chiếm tỉ lệ cao trong nhóm dân số gãy xương [11]. Mặc dù tỉ lệ loãng xương và gãy xương ở nam giới thấp hơn ở nữ nhưng khi có biến chứng gãy xương, tỉ lệ mắc các bệnh thứ phát và tỉ lệ tử vong

của nam giới cao hơn rõ rệt so với nữ [24], [77]. Bên cạnh đó, các nghiên cứu cho thấy 1/3 nam giới tử vong trong năm đầu tiên sau gãy cổ xương đùi [7]. Điều đó cho thấy loãng xương ở nam giới là một vấn đề sức khỏe cần được quan tâm.

Ngược lại với nữ giới, loãng xương nam giới thường là loãng xương thứ phát. Khoảng 50% các trường hợp loãng xương ở nam giới có liên quan đến việc sử dụng glucocorticoid, lạm dụng rượu... [77], [84]. Những bệnh nhân sau khi đánh giá toàn diện mà không tìm được nguyên nhân thứ phát gây loãng xương được chẩn đoán loãng xương nguyên phát. Cho đến nay, cơ chế của sự mất xương trong loãng xương nguyên phát ở nam giới vẫn chưa được xác định rõ.

Hormon sinh dục estrogen đóng vai trò quan trọng trong điều chỉnh chu chuyển xương ở nữ giới. Tuy nhiên, vai trò của testosterone và estrogen trong mất xương ở nam giới vẫn chưa rõ ràng. Một số nghiên cứu cho thấy sự suy giảm nồng độ testosterone có tương quan với mật độ xương nhưng một số nghiên cứu khác không tìm thấy mối tương quan này. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu gần đây cho thấy globulin gắn hormon sinh dục (SHBG: sex hormone binding globulin) có thể là yếu tố dự báo độc lập mật độ xương ở nam giới [106].

Bên cạnh hormon sinh dục thì chu chuyển xương cũng là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng mất xương [21]. Trong những năm qua, đã có nhiều tiến bộ trong việc đánh giá không xâm lấn quá trình chuyển hóa của xương vì một số dấu ấn chu chuyển xương đã được phát hiện và áp dụng thành công trong đánh giá các bệnh lý xương do chuyển hóa, đặc biệt là loãng xương [74]. Ở nữ giới, vai trò của dấu ấn chu chuyển xương trong tiên đoán mất xương đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Các nghiên cứu về dấu ấn chu chuyển xương và mật độ xương ở nam giới thì không nhiều và cho kết quả còn

trái ngược nhau. Một số nghiên cứu cho thấy có mối tương quan giữa dấu ấn chu chuyển xương và mật độ xương ở nam giới [10], [46], [72], [93], một số nghiên cứu không thấy mối tương quan này [71].

Ngoài ra, một số nghiên cứu thuần tập cho thấy rằng nồng độ hormon sinh dục có liên quan với dấu ấn chu chuyển xương ở nam giới [34].

Tại Việt Nam đã có một số nghiên cứu về hormon sinh dục trong loãng xương ở nam giới tuy nhiên những nghiên cứu này có mẫu không lớn, hơn nữa các nghiên cứu này chỉ khảo sát nhiều về testosterone, một số về estrogen mà không có nghiên cứu nào đánh giá giá trị của globulin gắn hormon sinh dục. Bên cạnh đó, cũng có một số nghiên cứu về dấu ấn chu chuyển xương trong loãng xương ở nam giới nhưng với cỡ mẫu không lớn. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá tương quan giữa hormon sinh dục và dấu ấn chu chuyển xương với mật độ xương ở nam giới, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Nghiên cứu nồng độ hormon sinh dục và một số dấu ấn sinh học chu chuyển xương ở bệnh nhân nam loãng xương”**

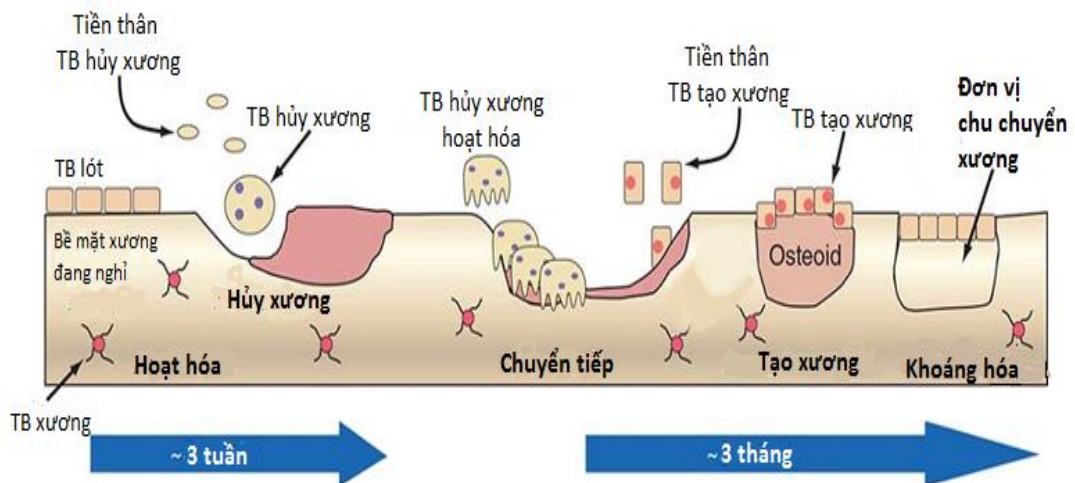
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Đánh giá nồng độ hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX ở nam giới loãng xương, không loãng xương và tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX với mật độ xương.
2. Đánh giá các yếu tố liên quan loãng xương nam giới và xây dựng mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới.
3. Đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu, điểm cắt của testosterone, estradiol, SHBG, osteocalcin, β -CTX trong chẩn đoán loãng xương ở nam giới.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. CHU CHUYỂN XƯƠNG

Mô xương liên tục chuyển hóa thông qua quá trình phân hủy xương cũ và thay thế xương mới gọi là chu chuyển xương. Chu chuyển xương xảy ra theo trình tự bốn bước hoạt hóa, hủy xương, chuyển tiếp, tạo xương và chia thành hai quá trình tác động qua lại lẫn nhau gọi là quá trình tạo xương và quá trình hủy xương. Các quá trình này dựa trên hoạt động của các tế bào như tế bào hủy xương, tế bào tạo xương và tế bào xương [89]. Trong điều kiện tối ưu, sự hủy xương diễn ra trong khoảng 10 ngày trong khi sự tạo xương mất khoảng 3 tháng. Khoảng 20% bộ xương được thay thế thông qua quá trình sửa chữa mỗi năm [91].



Hình 1.1 Các giai đoạn của chu chuyển xương [15]

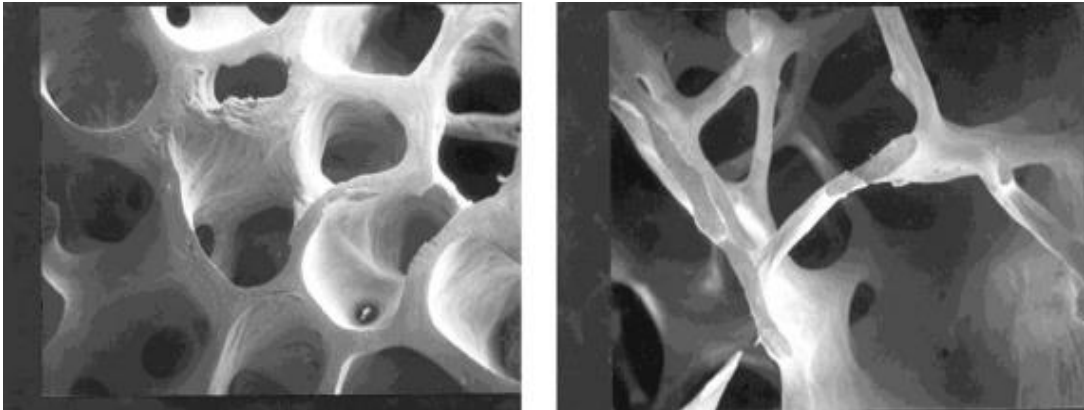
Trong điều kiện bình thường, quá trình hủy xương và tạo xương hoạt động tương đương nhau nên lượng xương bị đào thải bằng lượng xương mới tạo thành. Sự cân bằng này đạt được và được điều hòa bởi hệ thống nội tiết (như hormon tuyến cận giáp, vitamin D, các hormon steroid khác) và các yếu tố trung gian (như cytokine, yếu tố tăng trưởng). Sự cân bằng này bị phá vỡ trong một số giai đoạn, ví dụ giai đoạn tăng trưởng hoặc can thiệp điều trị thì tạo xương

nhiều hơn hủy xương còn lão hóa, bệnh xương chuyển hóa hoặc các tình trạng bất động... thì hủy xương nhiều hơn tạo xương dẫn đến gia tăng mất xương [89].

1.2. LOÃNG XƯƠNG NAM GIỚI

1.2.1. Định nghĩa

Năm 1994, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO: World Health Organization) đưa ra định nghĩa về loãng xương: 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 [58].



Hình 1.2 Hình ảnh xương bình thường và loãng xương [27]

1.2.2. Dịch tễ học

Tại Mỹ, theo Hội Loãng xương Hoa Kỳ (NOF: National Osteoporosis Foundation) nam giới ≥ 50 tuổi bị loãng xương khoảng 2,3 triệu người năm 2002 và lên đến 2,8 triệu người năm 2010. Ngoài ra, nam giới có mật độ xương thấp là 11,8 triệu năm 2002 và 14,4 triệu năm 2010 [97]. Tại Mỹ, tỉ lệ loãng xương ở nam giới trên 50 tuổi lên tới 17% [9]. Theo một nghiên cứu tại Ấn Độ, tỉ lệ loãng xương của nam giới từ 50 tuổi là 20% [92]. Tại Trung Quốc, tỉ lệ loãng xương của nam giới từ 50 tuổi là 9,7% [63]. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của tác giả Hồ Phạm Thục Lan, tỉ lệ loãng xương nam giới trên 50 tuổi vào

khoảng 10,4% dựa trên chỉ số mật độ xương (MĐX) tham chiếu được tác giả xây dựng từ dân số người Việt Nam [3].

Mặc dù có sự khác biệt về tỉ lệ loãng xương - gãy xương giữa 2 giới nhưng hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy xu hướng gia tăng tỉ lệ loãng xương - gãy xương ở nam giới so với nữ giới. Theo ước tính đến năm 2050, dân số Châu Âu trên 50 tuổi ở nam giới sẽ tăng 36% (trong khi nữ giới tăng 26%) và nam giới trên 80 tuổi sẽ tăng 239% (nữ giới tăng 160%) [97]. Do đó, loãng xương và gãy xương ở nam giới sẽ góp phần gia tăng gánh nặng cho y tế.

1.2.3. Yếu tố nguy cơ loãng xương và phân loại loãng xương

1.2.3.1. Yếu tố nguy cơ loãng xương

Loãng xương thường không có triệu chứng lâm sàng cho đến khi gãy xương xảy ra cho nên vấn đề đặt ra là cần chỉ định đo mật độ xương cho đối tượng nào để tầm soát loãng xương để từ đó có biện pháp dự phòng và quản lý hiệu quả? Ý kiến chung của các chuyên gia hiện nay là đo mật độ xương dựa trên các yếu tố nguy cơ. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh những yếu tố sau có liên quan đến mất xương và gãy xương ở nam giới như: tuổi tác, trọng lượng thấp, hút thuốc lá, nghiện rượu, giảm hormon sinh dục... [94]. Ở nam giới, mất xương có thể do một nguyên nhân duy nhất nhưng cũng có thể do kết hợp của nhiều yếu tố nguy cơ [32].

Tuổi: tuổi càng cao tần suất loãng xương càng lớn. Các nghiên cứu cho thấy MĐX vùng hông giảm 0,04 - 0,9% mỗi năm [31], [52]. Riêng MĐX tại cột sống thắt lưng (CSTL) thì thay đổi theo nghiên cứu, một số nghiên cứu không thấy MĐX giảm theo tuổi [31] và một số nghiên cứu thấy giảm theo tuổi [52]. Điều này được giải thích là do tình trạng thoái hóa cột sống, gai xương vùng cột sống hoặc canxi hóa động mạch chủ làm tăng MĐX tại CSTL một cách giả tạo.

Chỉ số khối cơ thể (BMI: Body mass index): nhiều nghiên cứu khảo sát về MĐX và BMI/cân nặng thì thấy rằng BMI tương quan thuận với MĐX ở các vị trí [23], [81] và những kết quả này không thay đổi theo các chủng tộc khác nhau, MĐX tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi (CXĐ) tăng 3 - 7% với mỗi 10 kg cân nặng tăng lên [82].

Hút thuốc lá: đa số các nghiên cứu cho thấy hút thuốc lá làm tăng nguy cơ loãng xương [36], [65], [81] chỉ một số ít nghiên cứu cho thấy hút thuốc lá không liên quan MĐX thấp [18]. Cơ chế của hút thuốc lá ảnh hưởng đến xương được cho là do ảnh hưởng đến hấp thu canxi ở ruột, rối loạn sự tạo thành và chuyển hóa của hormon sinh dục, thay đổi chuyển hóa hormon vỏ thượng thận [63].

Uống bia rượu: uống bia rượu từ lâu đã được xem như là một yếu tố nguy cơ của loãng xương và uống rượu quá nhiều được báo cáo làm giảm mật độ xương. Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại cho thấy không có mối liên quan giữa uống bia rượu và mật độ xương [56], thậm chí có nghiên cứu còn cho thấy uống rượu từ 0,5 đến 1 đơn vị/ngày liên quan đến tăng mật độ xương tại cổ xương đùi và cột sống thắt lưng [8].

Giảm nồng độ hormon sinh dục: ở nam giới androgen là hormon cần thiết cho việc tăng trưởng xương và duy trì xương trong độ tuổi về già. Thanh niên với chứng giảm năng tuyến sinh dục hay có nồng độ testosterone xuống thấp thường có mật độ xương thấp. Trong những trường hợp này điều trị bằng liệu pháp thay thế testosterone có hiệu quả làm tăng mật độ xương.

1.2.3.2. Phân loại loãng xương

Loãng xương nam giới được phân loại thành loãng xương nguyên phát và loãng xương thứ phát.

Loãng xương nguyên phát lại được chia thành 2 nhóm là loãng xương vô căn (loãng xương nguyên phát typ 1, xuất hiện ở nam giới < 60 tuổi) và loãng xương do tuổi (loãng xương nguyên phát typ 2) [97]. Trước đây, loãng xương nguyên phát vô căn còn được gọi là loãng xương sau mãn kinh do nữ giới bị ảnh hưởng nhiều. Trong loại loãng xương này, xương bè (trabecular bone) bị ảnh hưởng nhiều hơn xương vỏ (cortical bone). Ngày nay, nhiều nghiên cứu cho thấy nam giới cũng bị loãng xương nguyên phát vô căn. Nguyên nhân của loại loãng xương này ở nam giới có thể liên quan đến gen IGF-118 hoặc rối loạn chuyển hóa estrogen [5]. Loại loãng xương nguyên phát thứ hai là loãng xương nguyên phát do tuổi gặp ở cả nam và nữ cao tuổi. Hiện vẫn còn chưa thống nhất trong y văn về ngưỡng tuổi để chẩn đoán loãng xương vô căn. Một số tác giả lấy độ tuổi 60 [61] trong khi tác giả khác đề nghị độ tuổi 70 [5], [13].

Bảng 1.1 Phân loại loãng xương nam giới [97]

<p><i>Loãng xương nguyên phát:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Loãng xương do tuổi • Loãng xương vô căn 	
<p><i>Loãng xương thứ phát do:</i></p> <p>A. Rối loạn nội tiết</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tăng cortisol máu • Suy sinh dục • Cường cận giáp/Cường giáp • Đái tháo đường <p>B. Rối loạn tiêu hóa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hội chứng kém hấp thu • Bệnh viêm ruột (bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, bệnh celiac) • Xơ gan ứ mật nguyên phát/ Suy gan • Cắt dạ dày <p>C. Thuốc</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoid • Hormon giáp • Thuốc điều trị động kinh • Hóa trị • Thuốc kháng đông • Thuốc điều trị đái tháo đường 	<p>D. Bệnh hệ thống</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viêm khớp dạng thấp • Viêm cột sống dính khớp • U tân sinh (neoplasms) <p>E. Bệnh di truyền</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tạo xương bất toàn • Bệnh xơ nang • Thalassemia • Thiếu máu hồng cầu hình liềm <p>F. Bệnh phối hợp</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suy thận • Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính • Suy dinh dưỡng • Bệnh thần kinh cơ • Bất động • Nghiện rượu • Hút thuốc lá

1.2.4. Chẩn đoán

1.2.4.1. Đo mật độ xương

Nhiều nghiên cứu dịch tễ học từ nhiều quần thể trên thế giới sử dụng những kỹ thuật đo lường khác nhau cho thấy mật độ xương có thể tiên lượng nguy cơ gãy xương: giảm 1 độ lệch chuẩn mật độ xương tại cổ xương đùi làm tăng nguy cơ gãy cổ xương đùi lên 3,2 lần [20]. Đo mật độ xương là phương pháp thăm dò không xâm lấn được thực hiện dễ dàng để đánh giá khối lượng xương và nguy cơ gãy xương.

Trong số các phương pháp đo mật độ xương, phép đo hấp phụ tia X năng lượng kép (DEXA: Dual energy Xray absorptiometry) được xem là phương pháp chuẩn để đo lường mật độ xương. Phương pháp này sử dụng nguồn xquang kết hợp bức xạ và một máy dò để đo mật độ khoáng trong xương, cung cấp hình ảnh xương được đo và do đó diện tích được ước tính chính xác hơn các phương pháp khác, cả xương tứ chi và xương trục, thậm chí toàn thân có thể đo được bằng phương pháp này. Hai vị trí thường đo nhất là cột sống thắt lưng và cổ xương đùi vì đây là những vị trí thường bị gãy xương do loãng xương nhất.

DEXA ước tính khối lượng chất khoáng trong xương (bone mineral content), tính diện tích mà khối chất khoáng được đo và lấy khối lượng này chia cho diện tích. Do đó, đơn vị đo mật độ xương bằng máy DEXA là g/cm^2 . Xương là một cấu trúc không gian ba chiều, kết quả này lại không đánh giá được mật độ khoáng xương theo thể tích nên đây là hạn chế của DEXA. Hơn nữa, các gai xương ở vùng cột sống có thể làm tăng giá trị MDX ở xương cột sống. Người ta khắc phục nhược điểm này bằng chế độ chụp cho bệnh nhân nằm nghiêng (gọi là lateral scan).

Các phương pháp khác không dùng để chẩn đoán loãng xương ở nam giới. Tuy nhiên, siêu âm định lượng vùng gót chân có thể dự đoán nguy cơ gãy

xương do loãng xương ở nam giới ≥ 65 tuổi mà không cần giá trị MĐX và trong một số trường hợp không thể đo MĐX bằng DEXA trung tâm thì siêu âm định lượng phối hợp với DEXA ngoại vi có thể tiên đoán nguy cơ gãy xương cao hay thấp để có quyết định điều trị [97].

Loãng xương thường không có triệu chứng lâm sàng nên vấn đề đặt ra là cần chỉ định đo mật độ xương cho đối tượng nào để tầm soát loãng xương? Nếu chi phí đo mật độ xương không đáng kể thì việc chỉ định đo mật độ xương đại trà có thể mang lại lợi ích cho bệnh nhân. Tuy nhiên, tùy vào kỹ thuật và trung tâm, chi phí đo mật độ xương có thể khác nhau và là chi phí không nhỏ. Do đó, ý kiến chung của các chuyên gia hiện nay là đo mật độ xương đại trà trong cộng đồng chưa thể thực hiện được vì lợi ích kinh tế chưa được chứng minh rõ ràng. Khuyến cáo đo mật độ xương dựa trên các yếu tố nguy cơ.

Theo khuyến cáo của NOF, chỉ định đo mật độ xương cho các đối tượng nam giới sau đây [27], [107]:

- Nam giới ≥ 70 tuổi
- Nam giới có gãy xương sau tuổi 50
- Nam giới từ 50 - 69 tuổi kèm yếu tố nguy cơ

Theo khuyến cáo của Hiệp hội Quốc tế về đo mật độ xương lâm sàng (ISCD: International Society for Clinical Densitometry) và Hội Nội Tiết Hoa Kỳ, chỉ định đo mật độ xương cho các đối tượng nam giới sau đây [107]:

- Nam giới ≥ 70 tuổi
- Nam giới có gãy xương sau tuổi 50
- Nam giới từ 50 - 69 tuổi kèm yếu tố nguy cơ
- Nam giới từ 50 - 69 tuổi có tình trạng/bệnh lý liên quan MĐX thấp (như cường cận giáp, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, dùng thuốc chứa glucocorticoid...) hoặc lối sống có liên quan đến tình trạng

loãng xương như nghiện bia rượu, hút thuốc lá...

Ngoài ra, cần chỉ định đo MĐX nam giới bắt đầu điều trị dự phòng loãng xương hoặc điều trị loãng xương để đánh giá hiệu quả điều trị [97].

Tiêu chuẩn chẩn đoán dựa vào trị số T

Hai thuật ngữ: chỉ số T (T-score) và chỉ số Z (Z-score) được dùng để trả lời kết quả DEXA, cả hai đều dựa vào độ lệch chuẩn của phép đo (SD: standard deviation). Độ lệch chuẩn tượng trưng cho độ biến thiên bình thường của một phép đo trên một dân số.

Chỉ số T là số độ lệch chuẩn dưới (trừ) hay trên (cộng) so với giá trị MĐX trung bình của người trẻ trưởng thành có mật độ xương cao nhất hay còn gọi là mật độ xương đỉnh. Chỉ số T được tính theo công thức:

$$\text{T-score} = \frac{\text{iBMD} - \text{pBMD}}{\text{SD}}$$

Với:

- iBMD là mật độ xương của đối tượng i.
- pBMD là mật độ xương đỉnh của quần thể 20 - 30 tuổi khỏe mạnh.
- SD là độ lệch chuẩn của MĐX trung bình trong quần thể 20 - 30 tuổi.

Chỉ số Z là số độ lệch chuẩn dưới (trừ) hay trên (cộng) so với giá trị MĐX trung bình của người cùng tuổi.

$$\text{Z-score} = \frac{\text{iBMD} - \text{sBMD}}{\text{SD}}$$

Với:

- iBMD là mật độ xương của đối tượng i.
- sBMD là mật độ xương đỉnh của quần thể có cùng độ tuổi với đối tượng.
- SD là độ lệch chuẩn của MĐX của quần thể có cùng độ tuổi với đối tượng [62].

Dựa trên việc đo MĐX trung tâm tại xương đùi (bao gồm vùng cổ xương đùi hay toàn bộ xương đùi) hay cột sống thắt lưng [112] WHO đã đưa ra tiêu chuẩn phân loại loãng xương (LX) như sau:

Bảng 1.2 Chẩn đoán loãng xương theo tiêu chuẩn WHO 1994 [27]

Phân loại	Tiêu chuẩn (chỉ số T)
Bình thường - Normal	$T \geq -1$
Thiếu xương - Osteopenia	$-1 > T > -2,5$
Loãng xương - Osteoporosis	$T \leq -2,5$
Loãng xương nặng - Severe osteoporosis	$T \leq -2,5$ + tiền sử gãy xương gần đây

Tiêu chuẩn này lúc đầu chỉ áp dụng cho phụ nữ sau mãn kinh tuy nhiên gần đây qua nhiều nghiên cứu tiêu chuẩn này được áp dụng cho nam giới. Tuy nhiên, tiêu chuẩn này chỉ áp dụng cho nam giới ≥ 50 tuổi.

Đối với nam giới trẻ tuổi, chỉ số Z được sử dụng. Nếu trị số $Z \leq -2$, đó là dấu hiệu cho thấy đối tượng có MĐX thấp hơn so với người cùng độ tuổi và cần phải được khảo sát thêm [27].

Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả đo MĐX:

- Tại cột sống thắt lưng:
 - + Ảnh hưởng của gai xương: gai xương là hậu quả của tình trạng thoái hóa cột sống, gai xương thường gặp ở người lớn tuổi. Ở nam giới gai xương thường xuất hiện hơn nữ giới do nam giới thường lao động nặng hơn nữ. Vì vậy sẽ ảnh hưởng đến kết quả đo mật độ xương, làm mật độ xương tăng giả tạo.
 - + Ảnh hưởng của gãy lún đốt sống: gãy lún đốt sống thường gặp ở đoạn đốt sống ngực từ 7 đến 9 và đốt sống ngực từ 12 đến thắt lưng 2. Tình

trạng này cũng làm tăng mật độ xương, ảnh hưởng đến kết quả đo loãng xương.

- + Ảnh hưởng của các tổ chức xơ: xơ hóa các tổ chức xung quanh đốt sống cũng sẽ làm tăng mật độ xương tại cột sống thắt lưng.
- + Một số yếu tố khác cũng ảnh hưởng làm sai lệch kết quả đo mật độ xương (tăng mật độ xương): canxi hóa trong tụy, sỏi thận, sỏi mật.
- Tại cổ xương đùi:
 - + Ảnh hưởng của tư thế cổ xương đùi khi đo: để đo mật độ xương tại cổ xương đùi chính xác người ta thường đặt xương đùi của bệnh nhân ở tư thế xoay trong 15 - 20 độ. Ở vị trí này thì cổ xương đùi song song với mặt bàn và kết quả mật độ xương thấp nhất. Nếu đặt xương đùi ở những vị trí khác sẽ làm sai lệch kết quả đo.
 - + Những yếu tố khác: gai xương thoái hóa, xơ hóa mô mềm không ảnh hưởng nhiều đến kết quả đo mật độ xương như tại cột sống thắt lưng.

Một vấn đề khác khi đánh giá mật độ xương ở nam giới thì có rất nhiều phòng xét nghiệm đo T-score dựa trên giá trị tham khảo ở nữ giới. Điều này có thể làm thay đổi tỉ lệ loãng xương ở nam giới cụ thể là tăng tỷ lệ nam giới được chẩn đoán loãng xương [64]. Trong nghiên cứu NHANES (NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey) khi lấy giá trị MĐX ngưỡng tham khảo theo nữ giới thì tỉ lệ loãng xương ở nam giới là 1 - 4% nhưng nếu lấy giá trị MĐX ngưỡng tham khảo theo nam giới thì tỉ lệ loãng xương là 3 - 6% [69]. Phụ nữ trẻ có khối lượng xương và mật độ xương đỉnh thấp hơn nam giới cùng tuổi, do đó việc sử dụng mật độ xương của nam giới trẻ tuổi làm giá trị tham khảo có thể sẽ hữu ích hơn. Tuy nhiên, MĐX đo được ở nam giới cao hơn nữ giới là vì nam giới có kích thước xương lớn hơn nhưng mật độ xương trên một đơn vị thể tích không lớn hơn. Điều này được ủng hộ bởi một số nghiên cứu

cho thấy rằng nam giới và nữ giới bị gãy xương ở cùng MĐX tuyệt đối giống nhau. Do đó, vẫn còn nhiều tranh luận về việc đâu là ngưỡng MĐX chính xác cho chẩn đoán loãng xương ở nam giới và cần có nhiều nghiên cứu hơn để xác định chính xác ngưỡng MĐX này [11]. Vì vậy, khuyến cáo hiện nay là sử dụng kết hợp MĐX với các yếu tố nguy cơ để chẩn đoán và quyết định điều trị dựa trên các yếu tố này kèm theo hiệu quả, nguy cơ và chi phí của điều trị [13].

1.2.4.2. Xquang qui ước

Loãng xương được đặc trưng bởi tình trạng giảm các bè xương và sự thay đổi cấu trúc của xương. Để đánh giá loãng xương trên phim xquang người ta thường tập trung vào những vùng xương có nhiều xương xốp như cổ xương đùi, cột sống thắt lưng, xương bàn tay... Biểu hiện của loãng xương trên phim xquang là sự tăng thấu quang của xương. Loãng xương mức độ nhẹ còn thấy được cấu trúc các bè xương là những hình vân dọc hoặc chéo còn loãng xương mức độ nặng thì cấu trúc bè mất, xương trong như thủy tinh, phần vỏ ngoài của đốt sống có thể đậm hơn tạo nên hình ảnh đốt sống bị đóng khung. Có thể thấy được những hình ảnh biến dạng của thân đốt sống như hình lõm mặt trên, lõm hai mặt, hình chêm... Tuy nhiên trên phim chụp rất khó đánh giá mức độ loãng xương vì nó tùy thuộc vào nhiều yếu tố như điện thế, khoảng cách, chất lượng phim...

Ngày nay, xquang cột sống thắt lưng được thực hiện để chẩn đoán có hay không có gãy xương đốt sống do loãng xương. Xquang cột sống thắt lưng giúp chẩn đoán gãy xương đốt sống trong trường hợp bệnh nhân có hoặc không có triệu chứng lâm sàng hoặc chẩn đoán phân biệt với những tình trạng bệnh lý khác [44], [97].

Theo khuyến cáo của NOF, chỉ định chụp xquang cột sống thắt lưng cho các đối tượng nam giới sau đây [27]:

- Nam giới ≥ 80 tuổi nếu T-score tại cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi hoặc cột sống thắt lưng $\leq -1,0$
- Nam giới từ 70 - 79 tuổi nếu T-score tại cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi hoặc cột sống thắt lưng $\leq -1,5$
- Nam giới ≥ 50 tuổi với yếu tố nguy cơ:
 - + Gãy xương do chấn thương nhẹ sau tuổi 50
 - + Giảm chiều cao ≥ 4 cm so với tuổi 20 hoặc giảm 2 cm so với lần đo gần đây nhất.
 - + Đang điều trị glucocorticoid hoặc mới vừa ngưng điều trị.

1.2.4.3. Xét nghiệm máu

Các xét nghiệm máu và nước tiểu được thực hiện ở nam giới có MĐX thấp hoặc gãy xương do loãng xương chủ yếu để xác định nguyên nhân của rối loạn chuyển hóa xương. Các xét nghiệm giúp phân biệt loãng xương và những tình trạng thiếu xương khác như nhuyễn xương và giúp xác định nguyên nhân thứ phát của loãng xương [97]. Trong trường hợp bệnh sử và khám lâm sàng không cung cấp đủ thông tin để xét nghiệm thì một số xét nghiệm sau được cần thực hiện để loại trừ bệnh lý gan, thận, tình trạng dinh dưỡng...

Bảng 1.3 Các xét nghiệm thực hiện ở nam giới loãng xương

Các xét nghiệm thực hiện	Mục đích
<p><i>Xét nghiệm khởi đầu</i></p> <p>Công thức máu</p> <p>Tốc độ lắng máu</p> <p>Calcium, Phospho, albumin</p> <p>Creatinin</p> <p>Phosphatase kiềm</p> <p>AST, ALT</p> <p>25(OH) vitamin D3</p> <p>Hormon tuyến giáp</p> <p>Calcium và creatinin/nước tiểu 24 giờ</p> <p><i>Các xét nghiệm làm thêm, nếu cần:</i></p> <p>Điện di đạm máu và nước tiểu</p> <p>Hormon tuyến cận giáp</p> <p>Testosterone, SHBG</p> <p>Cortisol máu hoặc nước tiểu</p> <p><i>Dấu ấn chu chuyển xương</i></p>	<p>Để loại trừ bệnh gan mãn tính</p> <p>Để loại trừ bệnh lý tuyến giáp</p> <p>Để loại trừ đa u tủy</p>

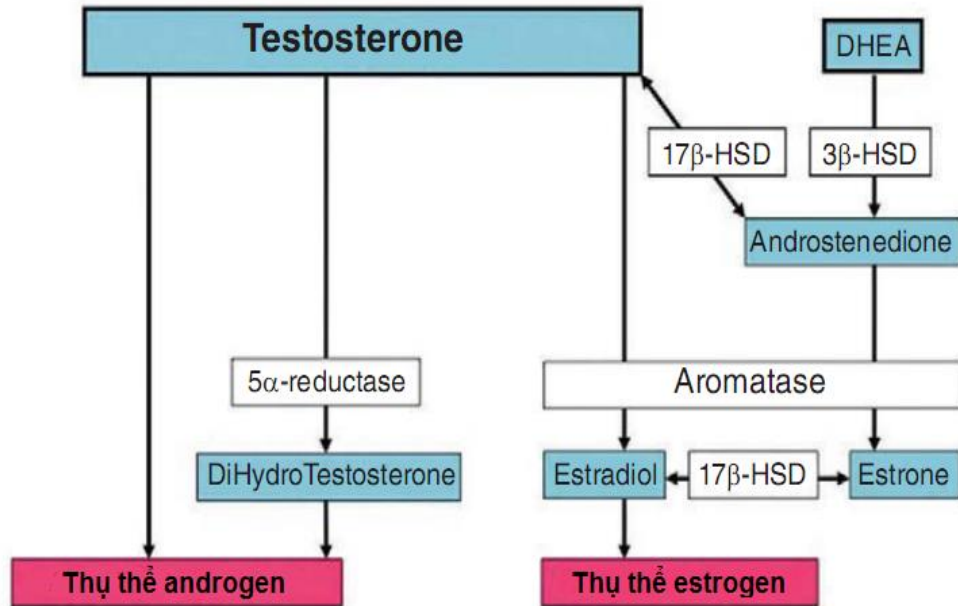
1.3. ẢNH HƯỞNG CỦA HORMON SINH DỤC TRÊN CHU CHUYỂN XƯƠNG Ở NAM GIỚI

1.3.1. Sinh lý hormon sinh dục

1.3.1.1. Đại cương

Tất cả các steroid sinh dục đều có nguồn gốc từ cholesterol, được tạo ra trong tinh hoàn (testosterone và estrogen) và tuyến thượng thận. Ngoài ra,

steroid sinh dục còn được sản xuất thông qua cơ chế chuyển đổi hormon (ví dụ, chuyển đổi testosterone thành estradiol) trong các mô ngoại vi [55].



17β-HSD: 17β-hydroxysteroid dehydrogenase

3β-HSD: 3β-hydroxysteroid dehydrogenase

Sơ đồ 1.1 Cơ chế chuyển đổi hormon sinh dục [55]

1.3.1.2. Androgen

Testosterone là hormon sinh dục chính được tổng hợp trong tinh hoàn vào khoảng 4-9 mg/ngày ở người lớn. Ngoài ra, testosterone còn được chuyển hóa từ DHEA của tuyến thượng thận. Việc sản xuất testosterone thay đổi theo chu kỳ 24 giờ và các xét nghiệm huyết thanh phải được đo từ máu rút ra trong khoảng 8 đến 11 giờ sáng [55].

1.3.1.3. Estrogen

Ở nam giới trưởng thành, 30 đến 50 μg estradiol được sản xuất mỗi ngày, và 80 - 90% là do chuyển đổi từ các androgen lưu hành, một lượng nhỏ estrogen cũng được sản xuất trong dịch hoàn. Nồng độ estradiol trong máu nam giới

trường thành từ 0,08 to 0,18 nmol/l (22-50 pg/ml), bằng khoảng 1/5 số lượng được tạo ra ở nữ giới trẻ (0,15-1,45 nmol/l hoặc 40-400 pg/ml) [55], [105].

1.3.1.4. Vận chuyển hormon sinh dục

Ở nam giới, 50% đến 60% testosterone và estradiol lưu hành được vận chuyển bằng SHBG, 40% đến 50% bằng albumin và một số protein khác. Chỉ 1 - 3% hormon sinh dục ở dạng không kết hợp lưu hành trong máu và được gọi là hormon tự do. Phần hormon tự do và phần hormon không kết hợp với SHBG được gọi là hormon sinh khả dụng. Các thành phần hormon trong máu có thể đo trực tiếp hoặc có thể tính toán từ nồng độ hormon toàn phần kết hợp với nồng độ SHBG, albumin và các hằng số [30], [105].

1.3.1.5. Thay đổi hormon sinh dục theo tuổi ở nam giới

Đa số các nghiên cứu cắt ngang và theo dõi cho thấy có sự giảm hormon sinh dục theo tuổi ở nam giới [37], [49], [53] nhưng một số nghiên cứu khác thì lại không thấy tương quan này [34], [101]; Tuy nhiên, nhìn chung ở nam giới:

- *Nồng độ testosterone toàn phần*: Mức testosterone toàn phần chỉ giảm nhẹ theo tuổi chủ yếu ở nam giới cao tuổi và mức giảm này vẫn còn trên ngưỡng suy sinh dục có triệu chứng [6].
- *Nồng độ SHBG*: tăng dần theo tuổi [53]. Do SHBG gắn kết testosterone với ái lực cao và ở người cao tuổi thì nồng độ testosterone tự do thấp.
- *Nồng độ testosterone tự do*: giảm theo tuổi nhiều hơn so với giảm của testosterone toàn phần. Trong một nghiên cứu cắt ngang khá lớn ở nam giới cao tuổi ở Châu Âu tiến hành trên 3200 nam giới tuổi từ 40 đến 79, nồng độ testosterone toàn phần giảm 0,4% mỗi năm và nồng độ testosterone tự do giảm 1,3% mỗi năm; tuy nhiên sau khi hiệu chỉnh theo nhiều yếu tố thì chỉ còn testosterone tự do giảm theo tuổi [110].

1.3.2. Cơ chế tác động của hormon sinh dục lên chu chuyển xương

Testosterone có thể tác động trực tiếp lên các tế bào thông qua thụ thể androgen hoặc chuyển hóa thành dẫn xuất có hoạt tính mạnh hơn là 5 α -dihydrotestosterone thông qua men 5 α -reductase ở các mô ngoại vi. Androgen có thể ảnh hưởng lên chuyển hóa xương thông qua một số cơ chế. Đầu tiên androgen thúc đẩy hấp thu canxi ở ruột do tăng tổng hợp vitamin D và tăng tái hấp thu canxi ở thận. Tiếp theo androgen kích thích sự tiết GH-IGF1. Bên cạnh đó, androgen còn giúp chống lại stress oxy hóa trong xương. Cuối cùng, androgen còn ảnh hưởng lên sức mạnh và khối lượng cơ giúp tăng cường sức mạnh xương [16].

Androgen kích thích sự gia tăng các tế bào tiền thân của tế bào tạo xương và tăng biệt hóa thành tế bào tạo xương, giảm sự chết theo chương trình của tế bào tạo xương và tế bào xương. Ngoài ra, androgen còn ức chế biệt hóa tế bào hủy xương, kích thích tiết hormon tăng trưởng, tăng nhạy cảm của các tế bào xương với IGF-1, kích thích tạo chất nền xương. Trong khi đó, ảnh hưởng của estrogen lên tế bào hủy xương chủ yếu qua trung gian tế bào tạo xương [16], [33], [77].

1.3.3. Vai trò của hormon sinh dục trên xương ở nam giới cao tuổi

Vai trò của estrogen trên xương ở nam giới cao tuổi được chứng minh qua các nghiên cứu. Phần lớn các nghiên cứu cắt ngang cho thấy estradiol toàn phần và estradiol sinh khả dụng tương quan với mật độ xương ở nhiều vị trí. Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ estradiol thấp là yếu tố dự báo mất xương ở nam giới cao tuổi. Tác giả Khosla xác định estradiol sinh khả dụng thấp hơn 40 pmol/l (11 pg/ml) tương ứng với estradiol toàn phần khoảng 114 pmol/l (31 pg/ml) thì nồng độ estradiol tương quan với tốc độ mất xương ở xương quay và xương trụ [60].

Mặc dù có nhiều nghiên cứu quan sát về mối liên quan giữa các chỉ số của hormon sinh dục và các chỉ số về sức khỏe xương nhưng kết quả các nghiên

cứu còn nhiều mâu thuẫn. Sự khác biệt có lẽ là do phương pháp nghiên cứu khác nhau và do việc cố gắng xác định sự liên quan của một nồng độ hormon đơn độc với các chỉ số sức khỏe xương.

Nghiên cứu Osteoporotic Fracture in Men (MrOS) trên 2447 nam giới trên 65 tuổi được thực hiện tại Mỹ. Trong nghiên cứu này, mối liên quan của các chỉ số hormon sinh dục và tốc độ mất xương, tần suất loãng xương được đánh giá cả theo hướng cắt ngang và cắt dọc. Kết quả cho thấy tần suất loãng xương vùng hông cao hơn ở nhóm thiếu testosterone (12,3%) so với nhóm bình thường (6%). Tần suất thiếu testosterone ở nhóm loãng xương cũng cao hơn so với nhóm có mật độ xương bình thường (6,9% so với 3,2%). Tốc độ mất xương nhanh, được định nghĩa là giảm mật độ xương $\geq 3\%$ mỗi năm có liên quan tới nồng độ testosterone thấp. Ngoài ra, nghiên cứu cũng xác định được ngưỡng testosterone xuất hiện mất xương nhanh là < 200 ng/dl [38].

Nghiên cứu MrOS sau đó được thực hiện trên dân số 3000 nam giới có độ tuổi 69-80 tại Thụy Điển. Trong nghiên cứu này, sau khi đưa vào mô hình hồi qui đa biến để hiệu chỉnh các biến gây nhiễu, nồng độ testosterone tự do vẫn là một yếu tố dự đoán cho mật độ xương ở các vị trí ngoại trừ cột sống thắt lưng. Đặc biệt là khi nồng độ testosterone tự do thấp hơn mức trung vị có thể dự đoán hầu hết các chỉ số gãy xương (gãy xương sau 50 tuổi, gãy do loãng xương). Ngoài ra, nồng độ testosterone tự do còn dự đoán gãy xương ở nam giới ngay cả khi hiệu chỉnh theo mật độ xương [76].

1.4. NHỮNG THÔNG SỐ SINH HÓA PHẢN ÁNH CHU CHUYỂN XƯƠNG Ở NAM GIỚI

1.4.1. Các dấu ấn chu chuyển xương

Hai quy trình tạo và hủy xương phóng thích ra một số enzyme, protein hoặc các sản phẩm của sự tạo thành hay phân hủy chất nền xương. Các “sản phẩm” này gọi là dấu ấn chu chuyển xương và có thể ước lượng được qua phân tích nước tiểu hay máu. Việc đo lường các dấu ấn chu chuyển xương có thể

cung cấp cho chúng ta một số thông tin có ích cho việc đánh giá thông tin “động” của xương bổ sung cho việc đo mật độ xương [51].

Phần lớn các dấu ấn hủy xương có liên quan đến các sản phẩm của sự tiêu hủy collagen trong xương. Các sản phẩm này bao gồm hydroxyprolin và một số peptid cũng như các liên kết chéo của collagen (collagen cross-links). Các dấu ấn hủy xương khác bao gồm các protein của chất nền xương không phải collagen như sialoprotein hay các sản phẩm đặc biệt của tế bào hủy xương như phosphate hay cathepsin K. Ngược lại, các dấu ấn tạo xương thường là thành phẩm của quá trình kết tạo collagen (như propeptid collagen loại 1) hoặc của các protein liên quan đến các tế bào tạo xương (như osteocalcin) và alkaline phosphatase [89].

Các dấu ấn sinh học chu chuyển xương không chỉ cung cấp thông tin về chu chuyển xương (tạo xương và hủy xương) mà còn cho biết thông tin về được động học trong đáp ứng điều trị loãng xương, từ đó sẽ giúp tối ưu hóa việc điều trị. Bên cạnh đó, các dấu ấn này còn được sử dụng để đánh giá tuân thủ điều trị của bệnh nhân đối với bệnh mãn tính không có triệu chứng như bệnh loãng xương [91]. Ngoài ra, các dấu ấn sinh học này cũng giúp xác định những bệnh nhân có nguy cơ gãy xương cao [22].

Các dấu ấn chu chuyển xương được chia thành 2 loại: dấu ấn tạo xương và dấu ấn hủy xương [19], [98].

1.4.2. Dấu ấn tạo xương

Các dấu ấn tạo xương là những protein được tạo thành bởi tế bào tạo xương, nồng độ trong huyết thanh của chúng phản ánh hoạt động tạo xương. Osteocalcin (OC: osteocalcin) là một thành phần của chất nền xương được phóng thích một phần vào máu. Phosphatase kiềm đặc hiệu cho xương (BAP: Bone Alkaline Phosphatase) lại liên quan đến sự khoáng hóa xương. Propeptide N và C của procollagen typ 1 (PINP: Procollagen type I N propeptide và PICP:

Procollagen type I C propeptide) được phóng thích trong quá trình biến đổi procollagen thành collagen [100]. Hiện nay tất cả các dấu ấn tạo xương đều được phân tích từ mẫu máu (huyết thanh hoặc huyết tương) [89].

Bảng 1.4 Các dấu ấn tạo xương [89]

Dấu ấn	Mô	Mẫu thử	Ghi chú
BAP	Xương	Huyết thanh	Sản phẩm đặc hiệu của tế bào tạo xương. Có phản ứng chéo với men gan.
OC	Xương Tiểu cầu	Huyết thanh	Sản phẩm đặc hiệu của tế bào tạo xương.
PICP	Xương Mô mềm, da	Huyết thanh	Sản phẩm đặc hiệu của sự tăng sinh tế bào tạo xương và nguyên bào sợi
PINP	Xương Mô mềm, da	Huyết thanh	Sản phẩm đặc hiệu của sự tăng sinh tế bào tạo xương và nguyên bào sợi.

1.4.2.1. Osteocalcin

Osteocalcin (OC) là một phân tử protein có 49 axit amin (5,8 kDa) [66], đây là thành phần protein không collagen nhiều nhất được tìm thấy ở xương. Ngoài ra OC còn được tổng hợp bởi các nguyên bào răng và tế bào sụn phì đại [89]. Ở chuột, người ta thấy rằng OC có vai trò như hormon từ xương ảnh hưởng đến thụ tinh, điều hòa đường huyết, chức năng của cơ, cách cư xử do ảnh hưởng trực tiếp đến hệ thần kinh trung ương [50]. Sự tổng hợp OC được điều hòa bởi 1,25 - dihydroxyvitamin D [54]. OC trong máu có thời gian bán hủy ngắn khoảng 5 phút, bị phân hủy nhanh chóng thành các đoạn gãy. Trong máu, OC bao gồm phân tử OC nguyên vẹn và các đoạn gãy. Khi OC được đưa

vào chất nền xương thì một số đoạn gãy của nó vẫn được phóng thích trong quá trình hủy xương. OC được chuyển hóa ở gan và thận. Suy thận sẽ làm tăng nồng độ OC.

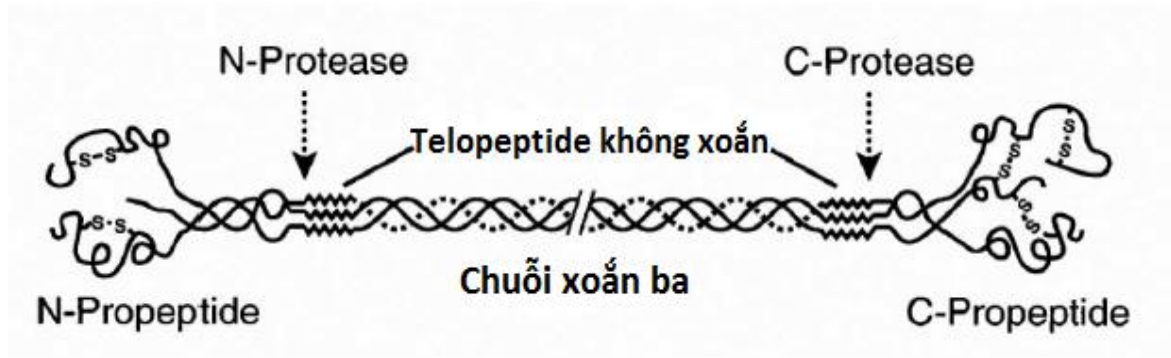
Mặc dù osteocalcin đã được biết đến hơn 20 năm qua nhưng chức năng chính xác của nó vẫn chưa được xác định. Gần đây, OC được xem như là dấu ấn sinh học đặc hiệu của chức năng tạo xương. Mặc dù là một dấu ấn sinh học nhạy, nhưng việc đo lường OC trên lâm sàng có nhiều hạn chế do sự dao động của xét nghiệm, mẫu thử không ổn định, và tính thay đổi sinh học cao [54].

1.4.2.2. *Phosphatase kiềm*

Phosphatase kiềm (AP: alkaline phosphatase) hiện diện trong huyết thanh xuất phát từ nhiều mô như gan, xương, ruột, lách, thận và nhau thai; thậm chí một số loại u cũng có thể phóng thích AP. Hai loại isoenzyme AP trong máu chính là xương và gan. Ở người lớn tuổi với gan bình thường, khoảng 50% tổng số AP được chuyển hóa từ gan và 50% từ xương. Ở trẻ em, các AP chuyển hóa từ xương có thể lên đến 90% [89]. Việc phát hiện ra BAP làm tăng độ đặc hiệu cho chẩn đoán.

1.4.2.3. *Propeptide của procollagen typ 1*

Các propeptide procollagen typ 1 bắt nguồn từ các collagen typ 1, đây là loại collagen nhiều nhất được tìm thấy trong xương. Tuy nhiên, collagen typ 1 cũng được tìm thấy ở các mô khác như da, răng, giác mạc, mạch máu, sụn và gân. Trong xương, collagen được tổng hợp bởi các tế bào tạo xương ở dạng tiền procollagen.



Hình 1.3 Phân tử collagen typ 1 [89]

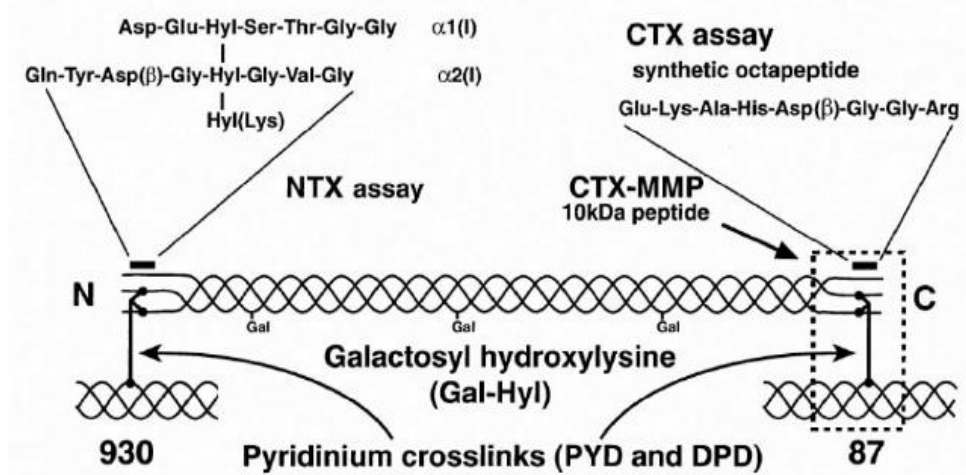
Sau khi được tiết vào khoảng gian bào, các propeptide được enzyme hóa và phóng thích vào dòng máu. Cả hai PICP và PINP được tạo ra từ sự tổng hợp collagen mới, vì thế các propeptide được xem là phương pháp đo lường các collagen typ 1 mới được tạo thành. Mặc dù các propeptide collagen typ 1 cũng có thể được tạo ra từ các nguồn gốc khác nhưng với số lượng không nhiều và chiếm tỉ lệ rất ít trong máu [89].

1.4.3. Dấu ấn hủy xương

Các dấu ấn hủy xương phản ánh sự thoái hóa của chất nền xương, có thể được đo trong huyết thanh và nước tiểu. Hầu hết trong đó là sản phẩm của quá trình dị hóa collagen typ 1, chủ yếu là các peptides và các phân tử nhỏ không tái sử dụng trong quá trình tổng hợp collagen mới.

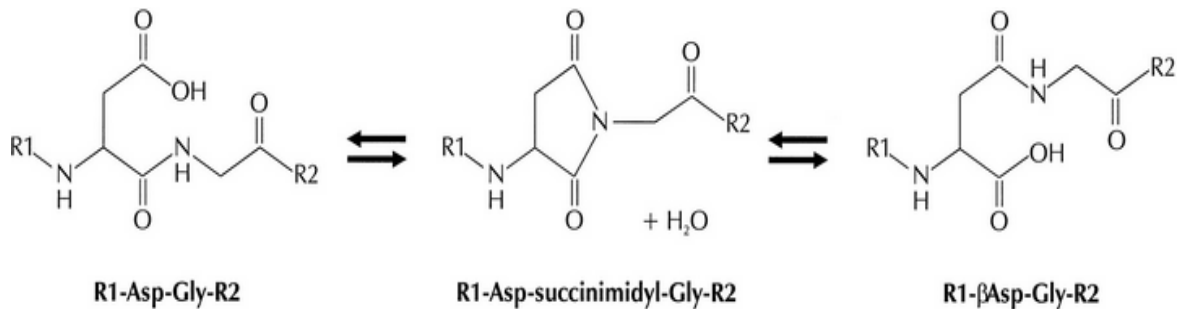
1.4.3.1. *Telopectides liên kết chéo của collagen typ 1*

Collagen typ 1 là thành phần cơ bản của xương, nó quyết định khung xương và độ vững chắc của xương, nơi mà các chất khoáng lắng đọng để tạo nên độ cứng của xương. Collagen typ 1 có các liên kết chéo telopeptid tận cùng khác nhau như đoạn có đầu tận N (NTX: Aminoterminal cross-linked telopeptide of type I collagen), đoạn có đầu tận C (CTX: Carboxyterminal cross-linked telopeptide of type I collagen)



Hình 1.4 Cơ sở phân tử các dấu ấn của các thoái hóa liên quan collagen typ 1 [89]

CTX là sản phẩm thoái hóa của collagen xương typ 1 được tạo thành bởi enzyme cathepsin K. CTX tồn tại dưới 2 dạng đồng phân là α và β . α -CTX là chuỗi gốc của CTX có chứa chuỗi Asp - Gly, đây là vị trí dễ bị đồng phân hóa thành dạng đồng phân β . Nói cách khác, β -CTX được hình thành do sự chuyển vị của liên kết peptide từ vị trí alpha của nhóm carboxyl sang vị trí beta của nhóm carboxyl tại axit aspartic trong phân tử collagen typ 1 [39], [91].



Hình 1.5 Đồng phân hóa β của telopeptide đầu tận carboxyl chứa chuỗi Asp-Gly [39]

Sự thay đổi của tỉ lệ đồng phân α -CTX/ β -CTX cho thấy có tình trạng xương mới được tạo thành có thể là tình trạng sinh lý như ở trẻ em đang phát triển hoặc tình trạng bệnh lý như ung thư xương, bệnh Paget và ở bệnh nhân đang điều trị hormon cận giáp [91]. Người ta thấy rằng tỉ lệ α -CTX/ β -CTX

trong nước tiểu ở trẻ em cao hơn ở người lớn và tỉ lệ này giảm với sự gia tăng tuổi xương. Điều này cho thấy rằng nồng độ β -CTX có mối liên quan chặt với tuổi xương [39]. Hiệp hội loãng xương quốc tế (IOF: International Osteoporosis Foundation) khuyến cáo CTX là một dấu ấn hủy xương [78], [91].

1.4.3.2. *Hydroxyproline (Hyp)*

Hyp được hình thành trong tế bào từ quá trình hydroxy hóa của prolin và chiếm khoảng 12-14% tổng số amino acid của collagen trong xương. 90% Hyp được thải ra trong quá trình thoái biến collagen trong xương, và sau đó chuyển hóa trong gan. Sau khi chuyển hóa trong gan, Hyp được bài tiết qua đường nước tiểu. Vì thế, Hyp trong nước tiểu được xem như là dấu ấn phản ánh quá trình hủy xương. Tuy nhiên, một phần lớn Hyp trong nước tiểu cũng có thể xuất phát từ các collagen mới hình thành. Ngoài ra, hydroxyprolin còn có thể tìm thấy trong các mô khác. Chính vì thế mà Hyp trong nước tiểu được xem là một chỉ số không đặc hiệu về sự chu chuyển của collagen trong xương [89].

1.4.3.3. *Hydroxylysine-glycosides*

Hydroxylysine-glycosides hình thành trong giai đoạn sản xuất collagen và được bài tiết vào nước tiểu. Ưu điểm của hydroxylysin so với hydroxyproline là dạng glycosyl hóa không bị chuyển hóa và không thay đổi bởi chế độ ăn. Nhược điểm là hydroxylysin là có thể có nguồn gốc từ mô khác và cũng chưa có xét nghiệm chuyên biệt [89].

1.4.3.4. *Hydroxypyridinum Crosslinks of Collagen Pyridinoline và Deoxypyridinoline*

Hydroxypyridinum Crosslinks of Collagen Pyridinoline (PYD) và Deoxypyridinoline (DPD) được tạo thành trong quá trình trưởng thành của collagen. Trong khi PYD được tìm thấy trong sụn, xương, dây chằng, và mạch máu thì DPD chỉ tìm thấy chủ yếu ở xương và răng. Do xương có mức chuyển hóa cao hơn sụn, dây chằng, mạch máu hoặc gân nên phần lớn PYD và DPD

đo được trong huyết thanh hoặc nước tiểu có nguồn gốc từ bộ xương và được xem là chỉ số tốt để đánh giá chu chuyển xương [89].

Bảng 1.5 Các dấu ấn hủy xương liên quan collagen [89]

Dấu ấn	Mô	Mẫu	Ghi chú
CTX-I	Xương, da	Nước tiểu (α/β) Huyết thanh (β)	Collagen typ 1 có tỉ lệ cao trong xương
NTX-I	Tất cả mô có chứa collagen typ 1	Nước tiểu, huyết thanh	Collagen typ 1 có tỉ lệ cao trong xương.
Hydroxyproline (Hyp)	Xương, sụn, mô mềm, da	Nước tiểu	Collagen có nồng độ cao trong sụn và xương
Hydroxylysine-glycoside	Xương, mô mềm, da, thành phần huyết thanh	Nước tiểu (huyết thanh)	Galactosyl-OHLys có tỉ lệ cao trong collagen xương
Pyridinoline (PYD)	Xương, sụn, răng, mạch máu	Nước tiểu, huyết thanh	Collagen có nồng độ cao trong sụn và xương
Deoxypyridinoline (DYP)	Xương, răng	Nước tiểu, huyết thanh	Collagen có nồng độ cao trong xương

1.4.3.5. Các dấu ấn hủy xương khác

Bảng 1.6 Các dấu ấn hủy xương khác [89]

Dấu ấn	Mô	Mẫu	Ghi chú
<i>Protein không phải collagen</i>			
Bone sialoprotein (BSP)	Xương, răng, sụn phì đại	Huyết thanh	Xuất hiện có liên quan với chức năng của tế bào hủy xương
Mảnh vỡ của osteocalcin	Xương	Nước tiểu	Được phóng thích ra trong quá trình hủy xương
<i>Enzyme của tế bào hủy xương</i>			
Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAcP)	Xương, máu	Huyết thanh	Có 6 đồng phân được tìm thấy. Loại 5b chiếm ưu thế trong xương.
Cathepsins (K, L)	K: tế bào hủy xương L: đại thực bào, tế bào hủy xương	Huyết thanh	Cathepsin K đóng vai trò chủ yếu trong thoái hóa chất nền xương liên quan tế bào hủy xương. Cathepsin L có vai trò tương tự như trong đại thực bào

1.4.4. Vai trò của dấu ấn chu chuyển xương trong loãng xương ở nam giới

Sự mất cân bằng trong chu chuyển xương lâu ngày dẫn đến sự thay đổi khối lượng xương, sức mạnh của xương, cấu trúc xương và hậu quả cuối cùng là dễ loãng xương và gãy xương. Các dấu ấn chu chuyển xương có thể đánh giá quá trình tạo xương và hủy xương. Không những thế, các dấu ấn này còn là công cụ không xâm lấn, không đắt tiền và có thể là công cụ hữu ích để đánh giá

chuyển hóa của bộ xương trong chẩn đoán và điều trị. Trong thực hành lâm sàng, dấu ấn chu chuyển xương dùng để tiên lượng nguy cơ gãy xương độc lập với mật độ xương. Hơn thế nữa, các dấu ấn này có thể được dùng để theo dõi điều trị chống loãng xương để đánh giá hiệu quả điều trị [75].

Vai trò của dấu ấn chu chuyển xương trong tiên đoán mất xương ở nữ giới đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu. Các nghiên cứu đã cho thấy dấu ấn chu chuyển xương có tương quan thuận với tốc độ mất xương hay nói cách khác là tương quan nghịch với MĐX. Những người phụ nữ có nồng độ dấu ấn chu chuyển xương cao có tốc độ mất xương cao gấp 2 – 6 lần so với người có nồng độ dấu ấn chu chuyển xương ở mức thấp hơn [42].

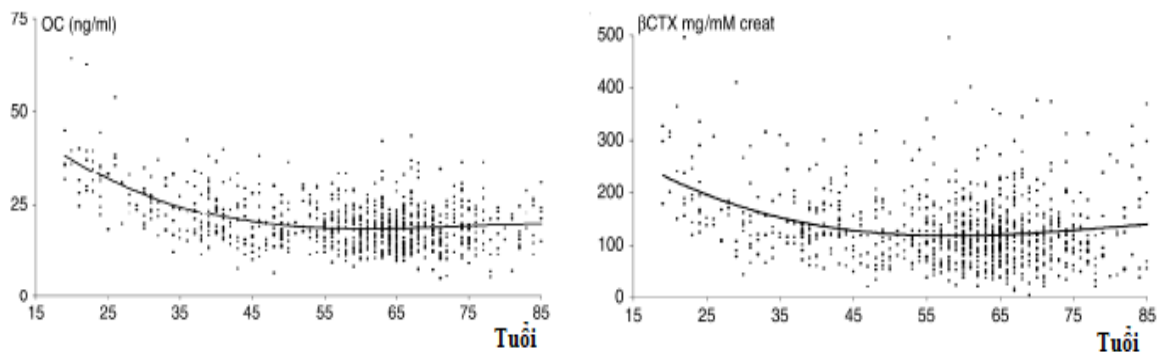
Ở nam giới dưới 60 tuổi, nghiên cứu không thấy tương quan giữa mật độ xương và dấu ấn chu chuyển xương. Ở nam giới sau 60 tuổi, mất xương nhẹ không đi song hành cùng với tăng tạo xương gây ra mất xương liên quan tuổi tác dẫn đến mật độ xương giảm, dấu ấn hủy xương tăng trong khi dấu ấn tạo xương ổn định. Sự khác nhau giữa MĐX của nam giới có mức chu chuyển xương thấp với người có mức chu chuyển xương cao thay đổi từ 1,8 – 12,5% [98], [102]. Ở nam giới cao tuổi, một số nghiên cứu cho thấy nam giới với mức dấu ấn chu chuyển xương cao thì có liên quan đến việc mất xương nhanh hơn [99] nhưng một số nghiên cứu thì không ghi nhận [71], [111].

Ở nữ giới sau mãn kinh, nhiều nghiên cứu đã chứng minh có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa dấu ấn chu chuyển xương và nguy cơ gãy xương [41] nhưng vai trò của dấu ấn chu chuyển xương trong tiên đoán nguy cơ gãy xương ở nam giới vẫn chưa rõ ràng. Bên cạnh đó, ở nữ giới dấu ấn chu chuyển xương có vai trò trong theo dõi MĐX sau điều trị và đánh giá sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân [79] nhưng rất ít nghiên cứu về vai trò của dấu ấn chu chuyển xương trong theo dõi điều trị loãng xương ở nam giới.

1.4.5. Sự thay đổi dấu ấn chu chuyển xương theo tuổi ở nam giới

Nồng độ dấu ấn chu chuyển xương cao nhất trong 3 năm đầu đời. Trong quá trình tăng trưởng trước tuổi dậy thì, nồng độ dấu ấn chu chuyển xương ổn định và tương tự nhau ở nam và nữ; nồng độ này khá ổn định, thấp hơn lúc mới sinh nhưng lại cao hơn so với người lớn. Giá trị của các dấu ấn chu chuyển xương cao nhất gặp ở những thiếu niên có tốc độ phát triển cao nhất. Khi giai đoạn tăng trưởng giảm thì giá trị các dấu ấn này cũng giảm xuống [28], [100].

Ở độ tuổi 20 - 30, nam giới có nồng độ dấu ấn chu chuyển xương cao hơn so với nữ giới tương ứng với giai đoạn phát triển xương. Sau đó, dấu ấn chu chuyển xương giảm nhanh cho đến 40 tuổi và giảm dần đạt đến mức thấp nhất vào giai đoạn 50 - 60 tuổi [99],[100],[102].



Hình 1.6 Sự thay đổi nồng độ OC và β -CTX theo tuổi ở nam giới [102]

1.5. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM VỀ HORMON SINH DỤC VÀ DẤU ẤN CHU CHUYỂN XƯƠNG Ở NAM GIỚI

1.5.1. Nghiên cứu trên thế giới

1.5.1.1. *Nghiên cứu về tương quan giữa hormon sinh dục và MDX ở nam giới*

Mặc dù có nhiều nghiên cứu quan sát về mối liên quan giữa các chỉ số của hormon (nồng độ hormon toàn phần, nồng độ hormon tự do, nồng độ hormon sinh khả dụng) và các chỉ số về sức khỏe xương (tốc độ mất xương, mật độ xương, tỉ lệ gãy xương, các dấu ấn chu chuyển xương) nhưng kết quả các

nghiên cứu còn nhiều khác biệt.

Bảng 1.7 Một số nghiên cứu trên thế giới về hormon sinh dục và mật xương ở nam giới

Tác giả, năm	Nghiên cứu, đối tượng	Chỉ số hormon sinh dục	Kết quả
Slemenda, 1997 [95]	Đoàn hệ, theo dõi 1 – 4 năm 93 nam giới khỏe mạnh từ 55 tuổi	Estradiol Testosterone SHBG	Estradiol tương quan thuận với MĐX CXĐ và CSTL Testosterone tương quan nghịch với MĐX CSTL SHBG không tương quan MĐX
Fink và cộng sự, 2006 [38]	Cắt ngang và theo dõi dọc 2447 nam giới từ 65 tuổi	Testosterone, testosterone sinh khả dụng, estradiol, estradiol sinh khả dụng	Tần suất LX vùng CXĐ cao hơn ở nhóm thiếu testosterone (12,2% so với 6%) và nhóm thiếu estradiol (15,4% so với 2,8%)
Mellstrom và cộng sự, 2006 [76]	Đoàn hệ 2908 nam giới tuổi từ 69 – 80	Testosterone, testosterone tự do Estradiol, estradiol tự do	Testosterone tự do tương quan MĐX ở các vị trí trừ CSTL Estradiol tự do là yếu tố tiên đoán MĐX ở tất cả các vị trí
Clapauch và cộng sự, 2009 [26]	Bệnh – chứng 216 nam giới từ 50 tuổi (110	Testosterone, free testosterone,	Testosterone toàn phần không tiên đoán LX

Tác giả, năm	Nghiên cứu, đối tượng	Chỉ số hormon sinh dục	Kết quả
	loãng xương và 106 không loãng xương)	bioavailable testosterone Estradiol SHBG	Estradiol < 37 ng/ml, SHBG > 55 nmol/l, testosterone tự do < 7 ng/dl, testosterone sinh khả dụng < 180 ng/dl có thể sử dụng để tầm soát LX ở nam giới ≥ 50 tuổi
Woo và cộng sự, 2012 [109]	Đoàn hệ, theo dõi 4 năm 1489 nam giới tuổi từ 65	Testosterone, testosterone tự do Estradiol, estradiol sinh khả dụng SHBG	Estradiol và estradiol sinh khả dụng tương quan với MĐX CXĐ và CSTL
Popa và cộng sự, 2016 [85]	Bệnh – chứng 146 nam nhóm loãng xương và 121 nam nhóm không loãng xương từ 65 – 85 tuổi	Testosterone, free testosterone Estradiol	Testosterone tự do và estradiol có tương quan với MĐX

1.5.2. Nghiên cứu về tương quan giữa dấu ấn chu chuyển xương và MĐX ở nam giới

Bảng 1.8 Nghiên cứu trên thế giới về dấu ấn chu chuyển xương và mật xương ở nam giới

Tác giả, năm	Nghiên cứu, Đối tượng	Dấu ấn chu chuyển xương	Kết quả
Yoshimura, 2011 [111]	Đoàn hệ, theo dõi 10 năm 399 trong đó có 199 nam giới	OC, BAP, PINP β -CTX, NTX, DPD	Không tương quan giữa dấu ấn chu chuyển xương và MĐX ở nam. Tương quan giữa PINP, β -CTX, NTX với MĐX ở nữ
Lumachi, 2012 [71]	Cắt ngang 18 nam giới tuổi > 65	OC, BAP, PINP	Không có mối tương quan giữa OC, BAP, PINP và MĐX CSTL
Gielen, 2015 [43]	Cắt ngang 487 nam tuổi từ 40-79	PINP β -CTX	PINP và β -CTX có tương quan với MĐX
Shou, 2016 [93]	Đoàn hệ 1316 nam tuổi từ 82-87, nghiên cứu tương quan ở 208 nam giới khỏe mạnh	OC, PINP β -CTX	OC, PINP, β -CTX có tương quan nghịch với MĐX các vị trí
Marques, 2016 [72]	Đoàn hệ 773 nam tuổi từ 66-92	OC, PINP β -CTX	OC, PINP, β -CTX có tương quan yếu với MĐX

Ở nữ giới, vai trò của dấu ấn chu chuyển xương trong tiên đoán mất xương đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu [42]. Tuy nhiên, mối tương quan giữa dấu ấn chu chuyển xương và cấu trúc xương ở nam giới vẫn chưa được nghiên cứu rõ. Một số nghiên cứu đã cho thấy rằng nam giới với dấu ấn chu chuyển xương cao bị mất xương nhanh hơn nam giới có mức dấu ấn chu chuyển xương thấp [43], [72], [93].

1.5.2.1. Nghiên cứu về tương quan giữa hormon sinh dục và dấu ấn chu chuyển xương với mật độ xương ở nam giới

Kenny và cộng sự (1998) tiến hành nghiên cứu trên 35 nam giới khỏe mạnh từ 75 - 88 tuổi về mối tương quan giữa MĐX, dấu ấn chu chuyển xương và nồng độ hormon sinh dục. Kết quả cho thấy dấu ấn hủy xương tương quan nghịch với MĐX. Bên cạnh đó cũng có tương quan nghịch giữa nồng độ testosterone và MĐX tại cột sống thắt lưng và tương quan này không đáng kể sau khi hiệu chỉnh theo BMI [59].

Pietschmann (2001) công bố nghiên cứu về dấu ấn chu chuyển xương và hormon sinh dục trên 31 nam giới loãng xương và 35 nam giới khỏe mạnh. Kết quả cho thấy nồng độ deoxypyridinolin, β -CTX cao hơn ở nhóm loãng xương. Bên cạnh đó, nhóm loãng xương cũng có nồng độ estradiol thấp hơn, nồng độ SHBG cao hơn và giảm chỉ số androgen tự do (FAI: Free Androgen Index). Nghiên cứu cũng cho thấy estradiol có tương quan nghịch với dấu ấn hủy xương [84].

Goemaere (2001) nghiên cứu tương quan giữa dấu ấn chu chuyển xương và MĐX đồng thời đánh giá ảnh hưởng của hormon sinh dục lên dấu ấn chu chuyển xương. Đây là nghiên cứu cắt ngang trên 283 nam giới tuổi từ 71 - 86. Kết quả cho thấy dấu ấn chu chuyển xương có tương quan nghịch với MĐX, có tương quan nghịch giữa estradiol và β -CTX [46].

Legrand (2001) nghiên cứu tương quan giữa hormon sinh dục, dấu ấn chu chuyển xương và MĐX trên 80 nam giới. Kết quả cho thấy MĐX chỉ tương quan SHBG mà không tương quan với estradiol hay testosterone. Bên cạnh đó, SHBG cũng tương quan với deoxypyridinolin và β -CTX [67].

Lormeau (2004) nghiên cứu mối tương quan giữa hormon sinh dục, dấu ấn chu chuyển xương và MĐX ở nam giới. Tác giả nghiên cứu trên 65 nam giới loãng xương và 40 nam giới khỏe mạnh. Kết quả cho thấy SHBG tương quan nghịch với MĐX tại cổ xương đùi và MĐX tại cột sống thắt lưng, nồng độ estradiol toàn phần tương quan yếu với MĐX tại cổ xương đùi nhưng không tương quan với MĐX tại cột sống thắt lưng. Nồng độ testosterone toàn phần tương quan yếu với MĐX ở cả hai vị trí, BAP tương quan yếu với MĐX tại cổ xương đùi. Nghiên cứu cũng cho thấy có tương quan giữa β -CTX với estradiol, chỉ số estrogen tự do (FEI: Free Estrogen Index), SHBG và tương quan giữa BAP với estradiol [70].

Scholtissen và cộng sự (2009) nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến MĐX ở nam giới cao tuổi qua nghiên cứu cắt ngang trên 1004 nam giới từ 60 tuổi ở Bỉ và Pháp. Kết quả cho thấy tuổi, BMI, β -CTX, tiền sử gia đình loãng xương và tiền sử gãy xương có tương quan với MĐX trong khi testosterone không tương quan với MĐX [87].

Pingda Bian và cộng sự (2015) nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến MĐX thấp ở nam giới rất cao tuổi tại Trung Quốc. Nghiên cứu được thực hiện trên 1177 nam giới tuổi từ 80 - 96. Kết quả cho thấy tuổi cao, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD: Chronic obstructive pulmonary disease), hormon tuyến cận giáp (PTH: Parathyroid hormon), β -CTX tương quan nghịch với MĐX tại cổ xương đùi và BMI, estradiol tương quan thuận với MĐX tại cổ xương đùi [10].

Maataoui và cộng sự (2015) nghiên cứu trên 142 nam giới khỏe mạnh về mối tương quan giữa hormon sinh dục, MĐX và dấu ấn chu chuyển xương. Kết

quả nghiên cứu cho thấy không có mối tương quan giữa estradiol, testosterone và MĐX. MĐX tại cột sống thắt lưng tương quan nghịch với SHBG, tương quan thuận với chỉ số androgen và estrogen tự do. MĐX tại cổ xương đùi tương quan nghịch với SHBG, phosphatase kiềm, OC, β -CTX, tuổi và tương quan thuận với chỉ số androgen tự do [34].

1.5.3. Nghiên cứu tại Việt Nam

Năm 2010, tác giả Trần Thị Tô Châu khảo sát nồng độ testosterone toàn phần và MĐX tại cột sống thắt lưng ở 222 nam giới trong cộng đồng có độ tuổi 15-83 (105 đối tượng ≥ 50 tuổi). Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt nồng độ testosterone giữa các nhóm tuổi. Ở các nhóm tuổi dưới 50, nồng độ testosterone toàn phần tương quan thuận với MĐX tại cột sống thắt lưng nhưng không ghi nhận mối tương quan này ở nhóm tuổi trên 50. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này tác giả không khảo sát MĐX tại cổ xương đùi mà chỉ đo MĐX tại cột sống thắt lưng [1].

Năm 2013, tác giả Huỳnh Văn Khoa khảo sát nồng độ testosterone và estradiol toàn phần ở 83 nam giới ≥ 50 tuổi tại khoa Nội cơ xương khớp Bệnh viện Chợ Rẫy. Kết quả cho thấy 27,4% đối tượng bị loãng xương, nồng độ estrogen toàn phần và testosterone toàn phần tương quan thuận với MĐX tại cột sống thắt lưng nhưng không tương quan với MĐX tại cổ xương đùi. Tuy nhiên trong nghiên cứu có 22,6% đối tượng sử dụng corticoid kéo dài, tác giả không tiến hành hiệu chỉnh mối tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương. Vì vậy, sự tương quan này có thể bị nhiễu vì tình trạng Cushing do dùng corticoid kéo dài vừa gây loãng xương vừa gây suy sinh dục [2].

Tại Việt Nam, nghiên cứu về dấu ấn chu chuyển xương ở bệnh nhân loãng xương không nhiều, đặc biệt chưa có nghiên cứu nào thực hiện riêng trên đối tượng nam giới. Tác giả Hồ Phạm Thục Lan nghiên cứu trên 205 nam và 432 nữ trong độ tuổi 18 - 87. Kết quả cho thấy người có nồng độ β -CTX càng cao

thì MĐX càng thấp và mối liên quan này độc lập với yếu tố tuổi, trọng lượng. Ngược lại, tác giả không tìm thấy tương quan giữa PINP và MĐX [4].

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nam ≥ 50 tuổi tại khoa Nội cơ xương khớp, khoa Chấn thương Chỉnh hình, phòng khám Nội tổng quát Bệnh viện Chợ Rẫy và phòng khám Lão khoa Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM trong khoảng thời gian từ tháng 1/2013 đến tháng 1/2017.

2.1.2. Tiêu chuẩn nhận vào

- Các đối tượng đồng ý tham gia nghiên cứu sau khi nghe giải thích rõ mục đích nghiên cứu.
- Tất cả các đối tượng trong dân số nghiên cứu được đo mật độ xương tại Bệnh viện Chợ Rẫy trong thời gian nghiên cứu. Dựa vào trị số T-score đo được, chúng tôi phân nhóm :
 - + Nhóm loãng xương khi trị số T-score tại vị trí cổ xương đùi hoặc toàn bộ xương đùi hoặc cột sống thắt lưng $\leq -2,5$
 - + Nhóm không loãng xương với trị số T-score ở cả 3 vị trí này (cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi, cột sống thắt lưng) $> -2,5$ có gần cùng nhóm tuổi (chênh lệch ≤ 2 tuổi) để so sánh.

Bảng 2.1 Tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương theo WHO [27]

T - score	Phân loại
T-score $\leq -2,5$	Loãng xương
$-2,5 < \text{T-score} \leq -1$	Thiếu xương
T-score > -1	Bình thường

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Đối tượng không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Các đối tượng đang sử dụng các thuốc chứa hormon sinh dục, các thuốc chứa glucocorticoid, thuốc chống loãng xương, canxi, vitamin D, tiền chất của vitamin D hoặc chất chuyển hoá của vitamin D và các đối tượng nghi ngờ loãng xương thứ phát qua thăm khám lâm sàng, hỏi bệnh sử, tiền căn.
- Đối tượng nghiên cứu bất động lâu ngày.
- Đối tượng có chống chỉ định đo mật độ xương: mới vừa chụp xquang đường tiêu hóa có sử dụng thuốc cản quang hoặc mới vừa thực hiện các phương pháp chẩn đoán – điều trị bằng y học hạt nhân [40].
- Đối tượng không đo được mật độ xương vùng cổ xương đùi do thay chỏm xương đùi hoặc gãy cổ xương đùi hai bên hoặc một bên đã thay chỏm bên còn lại bị gãy...
- Đối tượng không đo được mật độ xương tại 4 đốt sống L1 – L4

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang phân tích có so sánh nhóm chứng

2.2.2. Cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu:

$$N = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Cỡ mẫu được tính theo nghiên cứu của tác giả Lormeau. Trong nghiên cứu này, tác giả thực hiện trên 65 bệnh nhân nam loãng xương và so sánh với 40 bệnh nhân không loãng xương cùng nhóm tuổi [70]

Bảng 2.2 Bảng tính cỡ mẫu dựa theo nghiên cứu của tác giả Lormeau

Biến số	Nhóm không loãng xương (n = 40)		Nhóm loãng xương (n = 65)		Cỡ mẫu mỗi nhóm
	TB	ĐLC	TB	ĐLC	
Testosterone (ng/ml)	3,72	1,38	4,83	2,73	60
Estradiol (pg/ml)	14,28	6,87	17,98	10,6	92
SHBG (nmol/l)	31,21	14,7	43,16	20,57	36
Osteocalcin (ng/ml)	17,39	6,16	14,91	6,48	102
β -CTX (pmol/l)	4453,3	2466,4	3482,5	2314,1	96

TB: trung bình; ĐLC: độ lệch chuẩn

Với $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,8$ thì $(Z_{(1-\alpha/2)} + Z_{\beta})^2 = 7,85$; μ_1 và μ_2 là giá trị trung bình của nhóm loãng xương và nhóm không loãng xương; σ_1^2 và σ_2^2 là phương sai của mỗi nhóm. Như vậy cỡ mẫu tối thiểu cần là 102 đối tượng cho mỗi nhóm.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.3.1. Chọn đối tượng và thăm khám lâm sàng

Các đối tượng trong dân số nghiên cứu thỏa tiêu chí chọn mẫu sẽ được tiến hành thu thập các biến số nghiên cứu qua các bước :

- Giải thích mục đích nghiên cứu
- Ký biên bản đồng ý tham gia nghiên cứu
- Khai thác tiền sử của bản thân bao gồm:
 - + Tuổi thật
 - + Trình độ học vấn

- + Nơi sinh sống lâu nhất
- + Nghề nghiệp làm lâu nhất
- + Vấn đề hút thuốc lá, uống bia rượu, hoạt động thể lực
- + Tê ngã trong vòng 12 tháng trước khi khám
- + Tiền sử gãy xương của bản thân trong vòng 5 năm
- + Các loại thuốc đang sử dụng bao gồm: thuốc có chứa glucocorticoid, thuốc chứa hormon sinh dục, thuốc điều trị loãng xương, vitamin D hoặc tiền chất vitamin D, canxi, thuốc chống động kinh, kháng đông, lợi tiểu
- Khai thác tiền sử gãy xương trước tuổi 45 của người thân trực hệ

Nếu đối tượng không có tiêu chuẩn loại trừ sẽ được thăm khám, đo chiều cao, cân nặng, đo mật độ xương, thu thập kết quả các xét nghiệm và lấy mẫu xét nghiệm hormon sinh dục, dấu ấn chu chuyển xương, vitamin D...

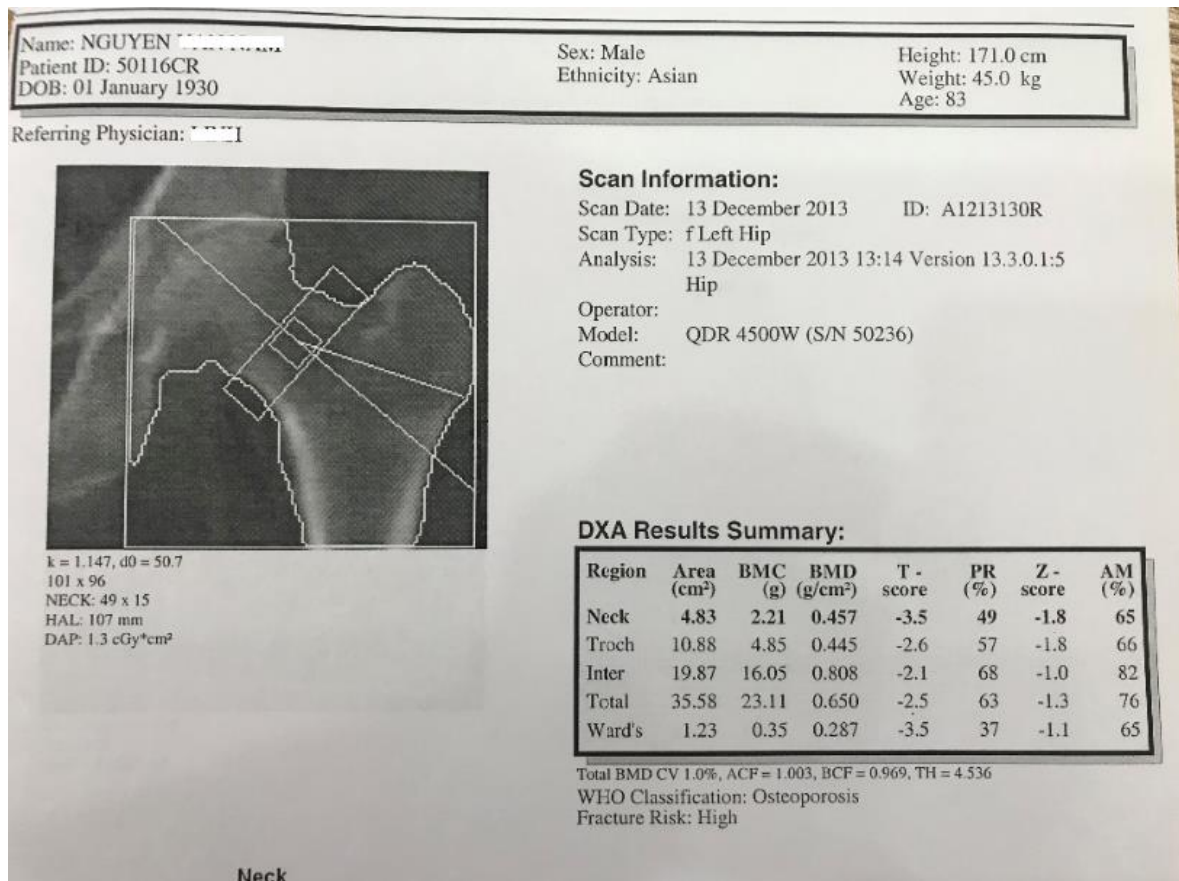
2.2.3.2. Đo mật độ xương

- Các đối tượng trong dân số nghiên cứu không có tiêu chuẩn loại trừ được đo mật độ xương tại xương đùi và cột sống thắt lưng.
- Máy đo mật độ xương là máy DEXA Hologic QDR4500 (Hologic Corp, Madison, WI, USA) đặt tại phòng đo loãng xương Bệnh viện Chợ Rẫy.
- Hệ số biến thiên của máy DEXA là 1,8% ở cột sống thắt lưng và 1,5% ở xương đùi. Máy được chuẩn hóa bằng cách đo mật độ xương của một mô hình chuẩn có MĐX là $1\text{g}/\text{cm}^2$ vào đầu buổi sáng và chiều.
- Máy DEXA tại Bệnh viện Chợ Rẫy sử dụng các thông số tham chiếu của người Nhật Bản. Do các giá trị tham chiếu của người Việt Nam cho tới nay vẫn đang trong quá trình xây dựng và chưa được các hiệp hội công nhận, nên chúng tôi sử dụng các giá trị do máy cung cấp.
- Việc đo mật độ xương được thực hiện bởi kỹ thuật viên có kinh nghiệm.



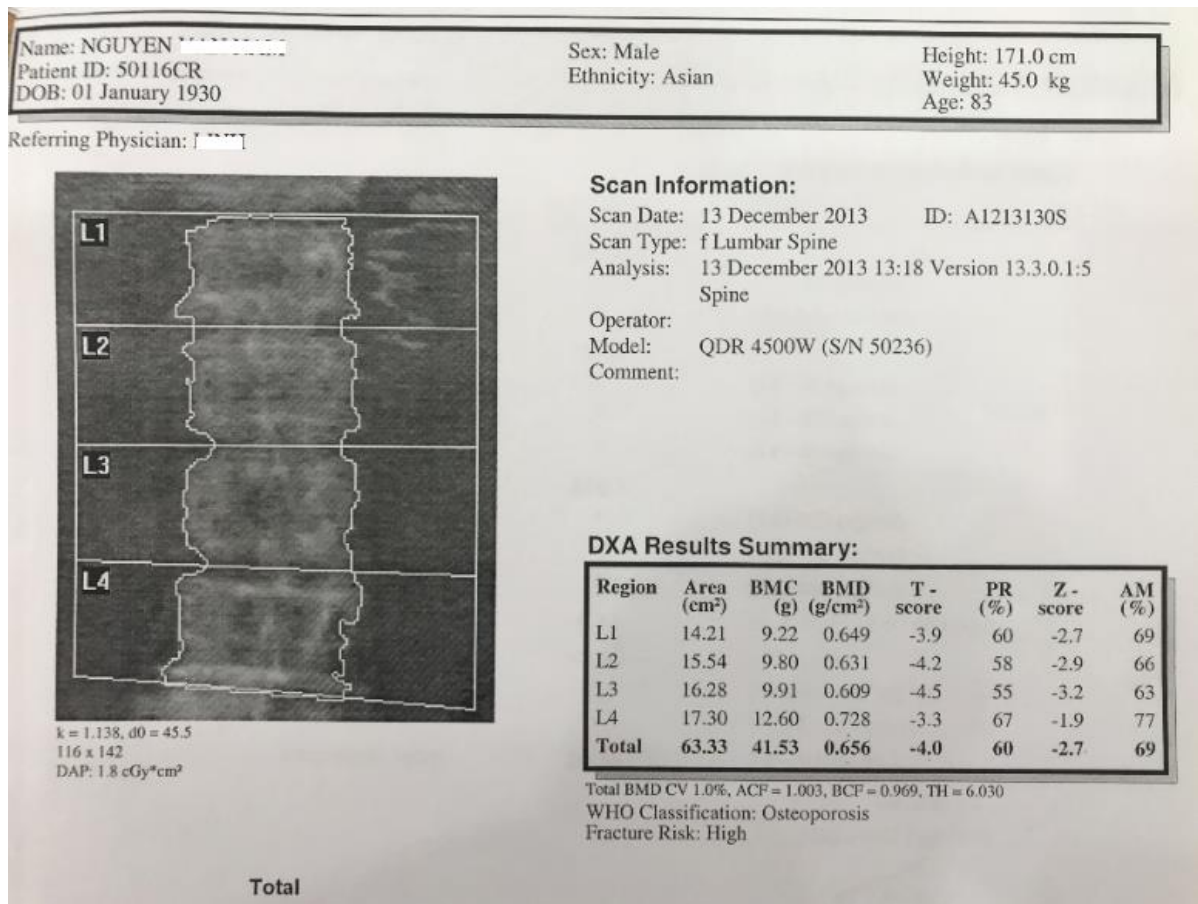
Hình 2.1 Máy đo mật độ xương DEXA Hologic QDR4500

- Vị trí đo: xương đùi và cột sống thắt lưng. Đây là hai vị trí được khuyến cáo sử dụng để chẩn đoán loãng xương. Một số ý kiến chuyên gia cho rằng MĐX tại cổ xương đùi tiên lượng gãy xương vùng chậu tốt hơn các vị trí khác vì vị trí đo tại cột sống thắt lưng có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng thoái hóa cột sống. Cho nên, ở nam giới đặc biệt là người lớn tuổi thì khuyến cáo đo cả hai vị trí là cổ xương đùi và cột sống thắt lưng hơn là chỉ đo ở cột sống thắt lưng [13].
- Tại vị trí xương đùi:
 - + Đo chân không thuận của bệnh nhân: yêu cầu bệnh nhân đứng trụ một chân và chân không thuận là chân bệnh nhân không chọn làm trụ.
 - + Đo chân thuận khi bệnh nhân thay chỏm xương đùi chân không thuận hoặc bệnh nhân có vật liệu ghép kim loại tại chân không thuận.
 - + Ghi nhận mật độ xương ở 2 vị trí là cổ xương đùi (femoral neck) và toàn bộ xương đùi (total hip).
 - + Những vùng khác như vùng tam giác Ward hoặc vùng liên mấu chuyển thì không được sử dụng để chẩn đoán [90].



Hình 2.2 Kết quả đo mật độ xương tại cổ xương đùi

- Tại vị trí cột sống thắt lưng:
 - + Đo từ đốt sống L1 đến L4 tư thế trước sau
 - + Phần mềm của máy tự tính giá trị trung bình của 4 đốt sống.
 - + Y văn khuyến cáo có thể loại bỏ các đốt sống bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi cấu trúc tại chỗ hoặc do yếu tố khác, trong trường hợp này có thể sử dụng trung bình của 3 đốt sống nếu 1 đốt sống bị loại bỏ hoặc sử dụng trung bình của 2 đốt sống nếu 2 đốt sống bị loại, không sử dụng mật độ xương ở cột sống thắt lưng để chẩn đoán nếu chỉ đo được duy nhất 1 đốt sống. Nghiên cứu chỉ lựa chọn những bệnh nhân đo được cả 4 đốt sống từ L1 đến L4 vào nghiên cứu để đảm bảo kết quả được thống nhất [90].



Hình 2.3 Kết quả đo mật độ xương tại cột sống thắt lưng

2.2.3.3. Các xét nghiệm sinh hóa

- Nồng độ canxi toàn phần, nồng độ albumin máu, nồng độ creatinin máu, nồng độ phospho máu:
 - + Được phân tích tại Khoa Sinh Hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy và Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM.
 - + Lấy máu tĩnh mạch, buổi sáng, lúc đói.
 - + Lượng máu tĩnh mạch tối thiểu 2ml, ống huyết thanh
 - + Nồng độ canxi toàn phần bình thường từ 2,2 – 2,5 mmol/l [12].
- Vitamin D:
 - + Xét nghiệm được tiến hành trên máy phân tích tự động bằng phương

pháp miễn dịch điện hóa phát quang qua sử dụng hệ thống Roche Elecsys 1010/2010 (Roche Diagnostics Elecsys) trên máy Cobas 8000 của Đức.

- + Phương pháp này có thể đo được ngưỡng vitamin D từ 3,00-170,0 ng/ml (7,50-175 nmol/l).
- + Lấy máu tĩnh mạch, buổi sáng, lúc đói
- + Lượng máu tĩnh mạch tối thiểu 2ml, ống huyết thanh
- + Là biến định lượng, tính bằng ng/ml, lấy 2 số lẻ. Thiếu vitamin D khi nồng độ 25(OH)D \leq 20 ng/ml, giảm vitamin D khi nồng độ vitamin D từ 20 - < 30 ng/ml, vitamin D bình thường khi nồng độ vitamin D \geq 30 ng/ml [73].

2.2.3.4. Hormon sinh dục

- Nồng độ testosterone toàn phần trong máu:
 - + Được phân tích tại Khoa Sinh Hóa, Trung tâm Chẩn Đoán Y Khoa Medic
 - + Xét nghiệm được tiến hành trên máy phân tích tự động bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang qua sử dụng hệ thống Roche Elecsys 1010/2010 (Roche Diagnostics Elecsys) trên máy Cobas 8000 của Đức.
 - + Phương pháp này có thể đo được ngưỡng testosterone toàn phần từ 2,5 – 1500 ng/dl (87 – 52000 pmol/l)
 - + Lấy máu tĩnh mạch, buổi sáng, lúc đói
 - + Lượng máu tĩnh mạch tối thiểu 2ml
 - + Là biến số định lượng, tính bằng đơn vị ng/ml

Bảng 2.3 Nồng độ bình thường của testosterone trong máu ở nam giới [55]

Testosterone ở nam giới	Nồng độ (ng/ml)	Nồng độ (nmol/l)
Testosterone toàn phần	300 - 1000	10,4 - 34,7
Testosterone tự do	70 - 340	2,4 - 10,8
Testosterone sinh khả dụng	7 - 42	0,24 - 1,46

- Nồng độ estradiol toàn phần trong máu:
 - + Được phân tích tại Khoa Sinh Hóa, Trung tâm Chẩn Đoán Y Khoa Medic
 - + Xét nghiệm được tiến hành trên máy phân tích tự động bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang qua sử dụng hệ thống Roche Elecsys 1010/2010 (Roche Diagnostics Elecsys) trên máy Cobas 8000 của Đức.
 - + Phương pháp này có thể đo được ngưỡng estradiol toàn phần từ 5 - 4,300 pg/ml (18,4-15,781 pmol/l)
 - + Lấy máu tĩnh mạch, buổi sáng, lúc đói
 - + Lượng máu tĩnh mạch tối thiểu 2ml, ống huyết thanh
 - + Là biến định lượng, đơn vị tính pg/ml

Bảng 2.4 Nồng độ của estradiol toàn phần trong máu nam giới trưởng thành [55]

Estradiol toàn phần	Nồng độ (pg/ml)	Nồng độ (pmol/l)
Nam giới	22 - 50	80 - 180

- Nồng độ estradiol tự do (free estradiol), nồng độ estradiol sinh khả dụng (bioavailable estradiol), nồng độ testosterone tự do (free testosterone), nồng độ testosterone sinh khả dụng (bioavailable testosterone):

- + Có thể đo trực tiếp: đòi hỏi phòng xét nghiệm được trang bị hiện đại và nhiều kinh nghiệm nên thường chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu [30], [105].
- + Trong nghiên cứu này, các yếu tố trên được tính toán từ hormon toàn phần, nồng độ SHBG, nồng độ albumin và các hằng số cố định theo công thức của Sodergard được tính toán từ công thức của Sodergard [29],[96], [104]:

$$FT \text{ (nmol/liter)} = \{-b + \sqrt{b^2 + 4a[TT]}\}/2a$$

$$a = kat + kt + (kat \times kt)([SHBG] + [albumin] - [T])$$

$$b = 1 + kt[SHBG] + kat[albumin] - (kat + kt)[T]$$

$$\text{Bio-T (nmol/L)} = \{(kat \times [albumin] \times [FT])/(1 + kat \times [FT])\} + [FT]$$

$$FE \text{ (pmol/L)} = \{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}\}/2a$$

$$a = (kat \times [albumin] + 1)ke$$

$$b = ([E] \times ke) - (kae \times [albumin] + 1)(1 + kt \times [FT]) - (ke \times [SHBG])$$

$$c = [E] \times (1 + kt \times [FT])$$

$$\text{Bio-E (pmol/L)} = [E] - \{ke \times [SHBG] \times FE/(1 + ke \times [FE] + kt \times [FT])\}$$

Trong đó:

- + $kat = 4,06 \times 10^4$ l/mol: hằng số ái lực của testosterone với albumin
- + $kt = 5,97 \times 10^8$ l/mol: hằng số ái lực của testosterone với SHBG
- + $kae = 4,21 \times 10^4$ l/mol: hằng số ái lực của estradiol với albumin
- + $ke = 3,14 \times 10^8$ l/mol: hằng số ái lực của estradiol với SHBG
- + [FT]: nồng độ testosterone tự do (mol/l)
- + [FE2]: nồng độ estradiol tự do (mol/l)
- + [T]: nồng độ testosterone toàn phần (mol/l)
- + [E2]: nồng độ estradiol toàn phần (mol/l)

- Nồng độ SHBG:
 - + Được phân tích tại Khoa Sinh Hóa, Trung tâm Chẩn Đoán Y Khoa Medic
 - + Xét nghiệm được tiến hành trên máy phân tích tự động bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang qua sử dụng hệ thống Roche Elecsys 1010/2010 (Roche Diagnostics Elecsys) trên máy Cobas 8000 của Đức.
 - + Phương pháp này có thể đo được ngưỡng SHBG từ 0,350 – 200 nmol/l
 - + Lấy máu tĩnh mạch, buổi sáng, lúc đói
 - + Lượng máu tĩnh mạch tối thiểu 2ml, ống huyết thanh

2.2.3.5. Dấu ấn chu chuyển xương

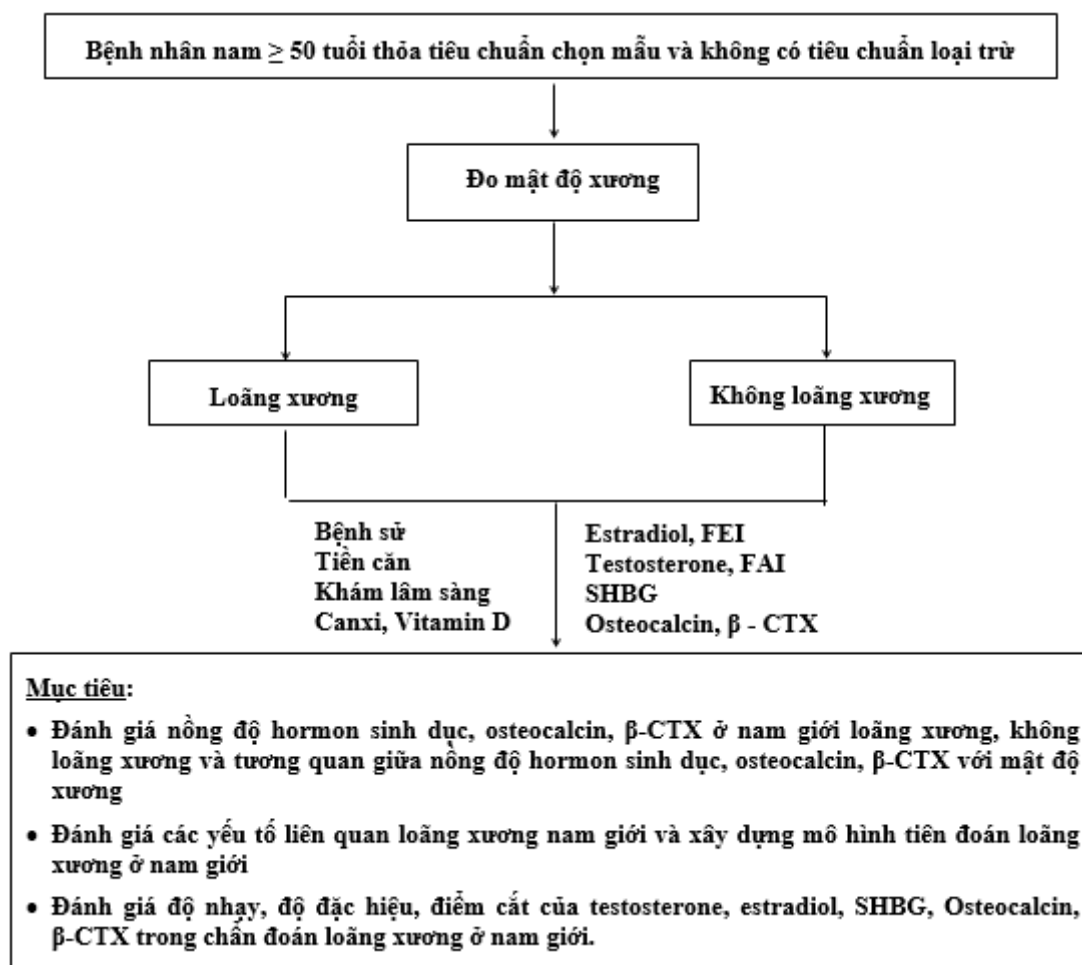
- Có nhiều dấu ấn chu chuyển xương nhưng chúng tôi chỉ chọn nghiên cứu trên hai dấu ấn là osteocalcin và β -CTX.
- Đây là hai dấu ấn chu chuyển xương được nghiên cứu nhiều trong các nghiên cứu liên quan loãng xương, hơn nữa tại Việt Nam hiện cũng chỉ cung cấp xét nghiệm hai dấu ấn này và cũng chưa thực hiện đại trà mà chỉ xét nghiệm phục vụ cho các nghiên cứu.
- Osteocalcin:
 - + Được phân tích tại Khoa Sinh Hóa, Trung tâm Chẩn Đoán Y Khoa Medic
 - + Xét nghiệm được tiến hành trên máy phân tích tự động bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang qua sử dụng hệ thống Roche Elecsys 1010/2010 (Roche Diagnostics Elecsys) trên máy Cobas 8000 của Đức.

- + Phương pháp này có thể đo được ngưỡng osteocalcin từ 0,005 – 300 ng/ml
 - + Lấy máu tĩnh mạch, buổi sáng, lúc đói
 - + Lượng máu tĩnh mạch tối thiểu 2ml, ống huyết thanh
 - + Giá trị bình thường ở nam giới từ 10,2 – 41 ng/ml [24].
- β -CTX:
- + Được phân tích tại Khoa Sinh Hóa, Trung tâm Chẩn Đoán Y Khoa Medic
 - + Xét nghiệm được tiến hành trên máy phân tích tự động bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang qua sử dụng hệ thống Roche Elecsys 1010/2010 (Roche Diagnostics Elecsys) trên máy Cobas 8000 của Đức.
 - + Phương pháp này có thể đo được ngưỡng β -CTX từ 10 - 6000 pg/ml
 - + Lấy máu tĩnh mạch, buổi sáng, lúc đói
 - + Lượng máu tĩnh mạch tối thiểu 2ml, ống huyết thanh

Bảng 2.5 Nồng độ β -CTX trong máu theo tuổi ở nam [25]

Tuổi	Nồng độ β -CTX (pg/ml)
51 - 70	< 704
>70	< 854

Sơ đồ nghiên cứu:



Sơ đồ 2.1 Sơ đồ nghiên cứu

2.2.4. Định nghĩa biến số

2.2.4.1. Biến số về đặc điểm bệnh nhân

- Tuổi: là biến định lượng liên tục, được tính từ năm sinh thực sự cho đến năm thu thập. Trong nghiên cứu này chúng tôi chia thành 3 nhóm tuổi 50 - 59 tuổi, 60 - 74 tuổi, ≥ 75 tuổi.
- Nghề nghiệp: biến định tính là hình thức công việc bệnh nhân làm lâu nhất. Có 6 giá trị: nông dân, công nhân, buôn bán, viên chức, lao động tay chân, khác.
- Chiều cao: biến định lượng liên tục được định nghĩa là chiều cao hiện tại, được tính bằng đơn vị mét và sai số không quá 0,5cm. Đo chiều cao cho đối

tượng nghiên cứu bằng thước thước đo mẫu được gắn cùng với cân bàn, đặt ở vị trí cân bằng và ổn định. Bệnh nhân không mang giày dép và đứng thẳng, tư thế thoải mái, nhìn về phía trước, hai chân chụm lại hình chữ V, hai ngón cái cách nhau 10cm, hai gót chân sát mặt sau của cân.

- Cân nặng: biến định lượng liên tục là cân nặng hiện tại, được tính bằng đơn vị kg và sai số không quá 100g. Cân cho đối tượng bằng cân có gắn thước đo chiều cao. Đối tượng được yêu cầu không mặc áo khoác hay mang vật nặng như dây nịt bản to, chìa khóa...
- BMI: biến định lượng liên tục, đơn vị là kg/m^2 và được tính bằng công thức:

$$\text{BMI} = \frac{\text{cân nặng (kg)}}{\text{chiều cao}^2(\text{m})}$$

BMI được phân thành 4 nhóm theo Hiệp hội Châu Á Thái Bình Dương [68]:

Thiếu cân: $\text{BMI} < 18,5$

Bình thường: $18,5 \leq \text{BMI} \leq 22,9$

Thừa cân: $23 \leq \text{BMI} < 24,9$

Béo phì: $\text{BMI} \geq 25$



Hình 2.4 Cân và thước đo chiều cao

2.2.4.2. Biến số về yếu tố liên quan loãng xương

- Hút thuốc lá: biến định tính, gồm 2 giá trị là có và không hút thuốc lá. Định nghĩa là có hút thuốc lá khi đang hút thuốc lá, đã từng hút thuốc lá (ngưng hút thuốc ít nhất một năm trước thời điểm nghiên cứu); Định nghĩa là không hút khi chưa từng hút hoặc đã từng hút nhưng ngưng thuốc lá trên 1 năm trước thời điểm nghiên cứu [83].
- Uống bia rượu: biến định tính, gồm 2 giá trị là có và không. Định nghĩa là có uống bia rượu khi uống ≥ 5 đơn vị rượu/ngày hoặc ≥ 15 đơn vị/tuần. Đối tượng nghiên cứu được hỏi về số lượng rượu, bia hoặc rượu vang trung bình thường uống trong một tuần và qui lại về số lượng đơn vị rượu. Một đơn vị rượu tương đương: 14g rượu hoặc 355 ml bia, 44 ml rượu mạnh, 147 ml rượu vang (1 đơn vị rượu = 12 fl oz bia 5% alcohol hoặc 5 fl oz 12% alcohol hoặc 1,5 fl oz 40% alcohol). Không uống rượu khi lượng rượu bia sử dụng ít hơn 5 đơn vị rượu/ngày hoặc ≤ 15 đơn vị/tuần [103].
- Hoạt động thể lực: biến định tính, gồm 2 giá trị là có và không. Định nghĩa là có hoạt động thể lực khi có hoạt động thể lực đều đặn trong tuần. Không hoạt động thể lực khi hoàn toàn không tập thể dục hoặc ít hơn 3 lần trong 1 tháng [83].
- Té ngã trong vòng 12 tháng: biến định tính, gồm 2 giá trị là có và không. Gọi là có khi bản thân bị té ngã trong vòng 12 tháng trước khi khám/nhập viện.
- Người thân bị gãy xương: biến định tính, gồm 2 giá trị là có và không. Gọi là có khi người thân bậc 1 (cha/mẹ/anh/chị/em) bị gãy xương do chấn thương nhẹ (té ngã ở độ cao thấp hơn hoặc bằng chiều cao cơ thể) ở tuổi ≥ 45 [20]. Không: chưa từng gãy xương hoặc có gãy xương trước tuổi 45.

- Gãy xương bản thân trong vòng 5 năm: biến định tính, gồm 2 giá trị là có và không. Gọi là có khi gãy xương của bản thân do chấn thương nhẹ (té ngã ở vị trí thấp hơn chiều cao cơ thể) ở tuổi ≥ 45 . Không: chưa từng gãy xương hoặc có gãy xương trước tuổi 45.

2.2.4.3. *Biến số về mật độ xương và các xét nghiệm cận lâm sàng*

Bảng 2.6 Biến số mật độ xương và các xét nghiệm cận lâm sàng

Tên biến	Ghi chú	Loại biến
Mật độ xương	Đơn vị: g/cm ² . Khảo sát 3 vị trí: cổ xương đùi (femoralneck), toàn bộ xương đùi (totalhip), cột sống thắt lưng (spine)	Định lượng
T-score	Do máy cung cấp	Định lượng
Loãng xương	Loãng xương khi T-score cổ xương đùi hoặc toàn bộ xương đùi hoặc cột sống thắt lưng $\leq -2,5$	Định tính
Không loãng xương	Không loãng xương khi T-score $> -2,5$	Định tính
Nồng độ creatinin máu	Đơn vị tính là mg/dl (1 mg/dl = 0,0113 μ mol/l)	Định lượng
Nồng độ canxi toàn phần	Đơn vị tính là mmol/l (1mg/dl = 4 mmol/l)	Định lượng
Nồng độ phospho máu	Đơn vị tính là mg/l (1 mg/dl = 3,096 mmol/l)	Định lượng
Nồng độ albumin máu	Đơn vị tính là g/dl (1 mmol/l = 6,646 d/dl)	Định lượng
Vitamin D	Đơn vị tính là ng/ml (1 mmol/l = 2,496 ng/ml)	Định lượng

2.2.4.4. Biến số về dấu ấn chu chuyển xương và hormon sinh dục

Bảng 2.7 Biến số về dấu ấn chu chuyển xương và hormon sinh dục

Tên biến	Đơn vị tính	Loại biến
Osteocalcin	Đơn vị tính là ng/ml	Định lượng
β -CTX	Đơn vị tính là pg/ml	Định lượng
Testosterone toàn phần	Đơn vị tính là ng/dl ng/dl *0,0347 = nmol/l	Định lượng
Testosterone tự do	Đơn vị tính là nmol/l	Định lượng
Testosterone sinh khả dụng	Đơn vị tính là nmol/l	Định lượng
FAI	Đơn vị tính là % $FAI = \frac{\text{Testosterone (nmol}^{-1})}{\text{SHBG (nmol}^{-1})} * 100$	Định lượng
Estradiol toàn phần	Đơn vị tính là pg/ml pg/ml * 3,67 = pmol/l	Định lượng
Estradiol tự do	Đơn vị tính là pmol/l	Định lượng
Estradiol sinh khả dụng	Đơn vị tính là pmol/l	Định lượng
FEI	Đơn vị tính là % $FEI = \frac{\text{Estradiol (nmol}^{-1})}{\text{SHBG (nmol}^{-1})} * 100$	Định lượng
SHBG	Đơn vị tính là nmol/l	Định lượng

2.2.5. Xử lý và phân tích số liệu

Mỗi bệnh nhân được mã hoá với mã nhất định. Các số liệu được nhập và lưu trữ vào phần mềm Excel, được xử lý bằng phần mềm STATA 13.0

Mục tiêu 1:

- Các biến định tính: được trình bày bằng tần số và tỉ lệ % với khoảng tin cậy

95%. So sánh các tỷ lệ bằng phép kiểm Chi bình phương hoặc phép kiểm chính xác Fisher (đối với mẫu nhỏ)

- Các biến định lượng: được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn hoặc trung vị và tứ phân vị.
 - + Nếu biến số tuân theo phân phối chuẩn: được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn, so sánh trung bình giữa 2 nhóm bằng phép kiểm T-test
 - + Nếu biến số không tuân theo phân phối chuẩn: được trình bày dưới dạng trung vị (bách phân vị thứ 25; bách phân vị thứ 75), so sánh trung vị của hai nhóm bằng phép kiểm Man-Whitney U.
- Khảo sát tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục với mật độ xương, giữa dấu ấn chu chuyển xương với mật độ xương dùng hệ số tương quan Spearman bằng phương pháp hồi qui tuyến tính đơn biến:
 - + $r < 0$: tương quan nghịch
 - + $r > 0$: tương quan thuận

Các mức ý nghĩa của hệ số tương quan:

 - + $|r| = 0,01 - 0,1$: tương quan quá thấp, không đáng kể
 - + $|r| = 0,2 - 0,3$: tương quan yếu
 - + $|r| = 0,4 - 0,5$: tương quan vừa
 - + $|r| = 0,6 - 0,7$: tương quan mạnh
 - + $|r| > 0,7$: tương quan rất mạnh
- Phân tích hồi qui tuyến tính đa biến để xác định yếu tố liên quan giảm mật độ xương tại cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi và xây dựng phương trình tuyến tính tính mật độ xương tại các vị trí này.

Mục tiêu 2:

- Vì nồng độ hormon sinh dục, dấu ấn chu chuyển xương (osteocalcin, β -CTX), BMI và tuổi có thể tương tác qua lại với nhau nên chúng tôi phân tích mối tương quan giữa các yếu tố này nhằm đánh giá khả năng gây nhiễu lên mật độ xương và tình trạng loãng xương:
 - + Phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến để xác định tương quan giữa tuổi với các chỉ số hormon sinh dục và dấu ấn chu chuyển xương.
 - + Phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến để xác định tương quan giữa BMI với các chỉ số hormon sinh dục và dấu ấn chu chuyển xương.
 - + Phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến để xác định tương quan giữa các chỉ số hormon sinh dục với dấu ấn chu chuyển xương
- Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ hormon sinh dục, dấu ấn chu chuyển xương với loãng xương bằng phương pháp hồi qui logistis đơn biến:
 - + $OR > 1$: Tương quan thuận
 - + $OR < 1$: Tương quan nghịch
- Phân tích hồi qui logistic đa biến xác định mối liên quan giữa loãng xương với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng để tìm các yếu tố liên quan loãng xương. Sau đó xây dựng phương trình hồi qui logistic, từ đó tính xác suất mắc loãng xương của đối tượng.

Mục tiêu 3:

Sử dụng hồi qui logistic tính toán diện tích dưới đường cong (AUC: Area Under the Curve) và KTC 95%, vẽ đường cong ROC (ROC: Receiver Operating Characteristic) tính ra độ nhạy và độ đặc hiệu. Độ nhạy được xác định là khả năng một xét nghiệm hoặc một phương pháp chẩn đoán dương tính khi người được kiểm tra có bệnh và độ đặc hiệu là khả năng một xét nghiệm hoặc phương pháp chẩn đoán âm tính khi người được kiểm tra không có bệnh. Diện tích dưới

đường cong đánh giá khả năng chẩn đoán của một xét nghiệm hoặc phương pháp chẩn đoán, $AUC \geq 0,75$ thì xét nghiệm có giá trị [87].

Chọn giá trị điểm cắt độ dựa vào chỉ số Youden. Là biến được tạo ra có giá trị: $Youden = \text{Độ nhạy} + \text{Độ đặc hiệu} - 1$. Tùy theo mục đích của xét nghiệm là để sàng lọc hay để chẩn đoán xác định mà chọn điểm cắt có độ nhạy và độ đặc hiệu phù hợp.

2.2.6. Tính y đức của nghiên cứu

- Đề tài được tiến hành sau khi được sự đồng ý của Trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện Chợ Rẫy, Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM.
- Tất cả các đối tượng nghiên cứu và người thân sẽ được giải thích cụ thể về mục đích, nội dung nghiên cứu để tự nguyện tham gia và hợp tác tốt trong quá trình nghiên cứu. Cấu trúc và nội dung bộ câu hỏi hạn chế thấp nhất về vi phạm y đức. Các đối tượng này đều có quyền từ chối tham gia hoặc rút lui tại bất kỳ thời điểm nào của quá trình nghiên cứu.
- Nghiên cứu này chỉ tiến hành quan sát, thu thập thông tin mà không can thiệp vào quá trình điều trị của người bệnh.
- Người bệnh không phải chi trả chi phí cho các xét nghiệm nghiên cứu nếu không có chỉ định
- Mọi thông tin của đối tượng đều được giữ bí mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.
- Số liệu được xử lý và báo cáo dưới dạng tổng hợp.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

Trong thời gian từ 1/2013 đến 1/2017, chúng tôi chọn được 214 trường hợp thỏa các tiêu chí đưa vào nghiên cứu gồm 104 trường hợp nam giới ≥ 50 tuổi không loãng xương và 110 trường hợp nam giới ≥ 50 tuổi loãng xương.

3.1. ĐẶC ĐIỂM DÂN SỐ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1 Đặc điểm nhân khẩu học của các đối tượng nghiên cứu

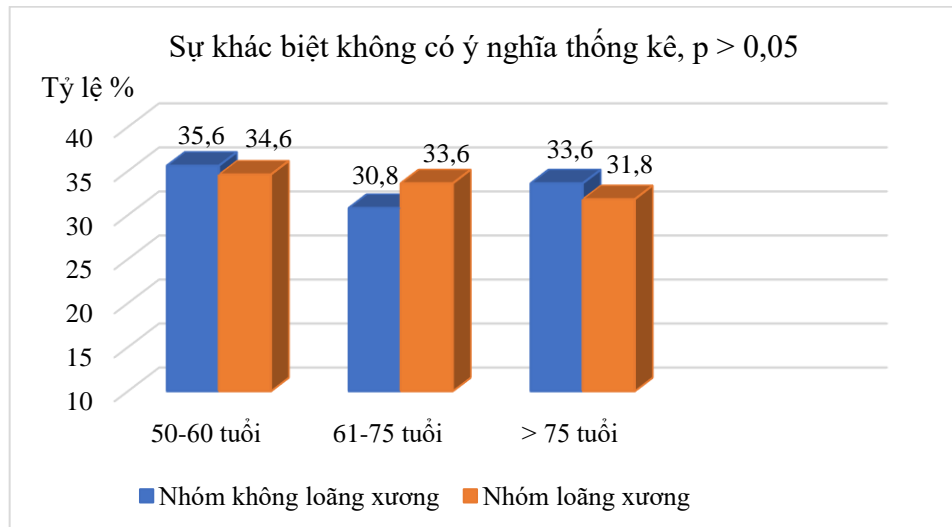
Đặc điểm		Nhóm không loãng xương (n = 104)	Nhóm loãng xương (n = 110)	p
Tuổi (năm)	TB \pm ĐLC	67,84 \pm 11,51	68,24 \pm 12,16	p > 0,05*
	Nơi cư ngụ			
	Thành phố	49 (47,1)	48 (43,6)	p > 0,05 ^{β}
	Thị trấn	10 (9,6)	21 (19,1)	
	Xã ấp	45 (43,3)	41 (37,3)	
Nghề nghiệp	Nông dân	57 (54,8)	61 (55,5)	p > 0,05 ^{β}
	Công nhân	2 (1,9)	3 (2,7)	
	Buôn bán	13 (12,5)	13 (11,8)	
	Viên chức	7 (6,7)	14 (12,7)	
	Lao động chân tay	6 (5,8)	4 (3,6)	
	Khác	19 (18,3)	15 (13,6)	
Thể trạng	Chiều cao (m)	1,63 \pm 0,57	1,63 \pm 0,65	p > 0,05*
	Cân nặng (kg)	58,77 \pm 9,82	57,63 \pm 10,68	p > 0,05*
	BMI (kg/m ²)	22,07 \pm 3,51	21,64 \pm 3,38	p > 0,05*

*Phân phối chuẩn, phép kiểm t hai nhóm

^{α} Phép kiểm Chi bình phương

^{β} Phép kiểm chính xác Fisher

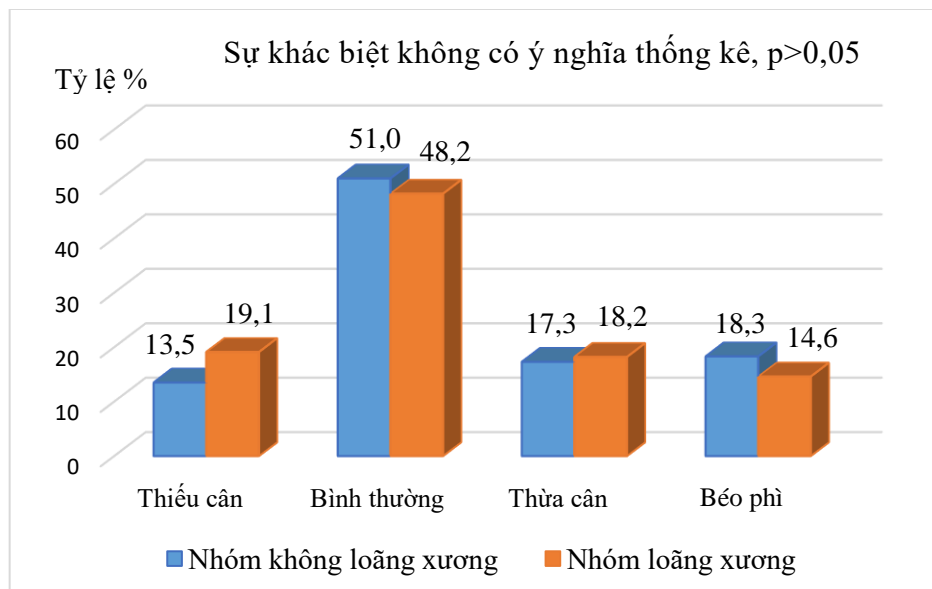
Nhận xét: Độ tuổi trung bình, BMI và phân bố nghề nghiệp của 2 nhóm không khác nhau.



Biểu đồ 3.1 Phân nhóm tuổi của 2 nhóm

Nhận xét:

Phân nhóm tuổi của 2 nhóm loãng xương và không loãng xương khác nhau không có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.2 Phân nhóm BMI của 2 nhóm

Nhận xét:

Bệnh nhân có BMI bình thường chiếm tỷ lệ đa số, BMI ở 2 nhóm loãng xương và không loãng xương khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.2 Đặc điểm các yếu tố nguy cơ loãng xương

Đặc điểm	Nhóm không loãng xương (n = 104)	Nhóm loãng xương (n = 110)	Giá trị p
Hút thuốc lá	73 (70,2)	73 (66,4)	$p > 0,05^{\alpha}$
Uống bia rượu	29 (27,9)	33 (30,0)	$p > 0,05^{\alpha}$
Hoạt động thể lực	56 (53,9)	37 (33,6)	$p < 0,05^{\alpha}$
Té ngã trong vòng 12 tháng	4 (3,9)	6 (5,5)	$p > 0,05^{\beta}$
Người thân gãy xương	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Gãy xương bản thân trong vòng 5 năm	1 (1,0)	7 (6,4)	$p > 0,05^{\beta}$

^{α} Phép kiểm Chi bình phương

^{β} Phép kiểm chính xác Fisher

Nhận xét:

Hút thuốc lá, uống rượu bia, té ngã trong vòng 12 tháng, tiền sử người thân gãy xương và gãy xương bản thân trong vòng 5 năm giữa nhóm không loãng xương và nhóm loãng xương khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

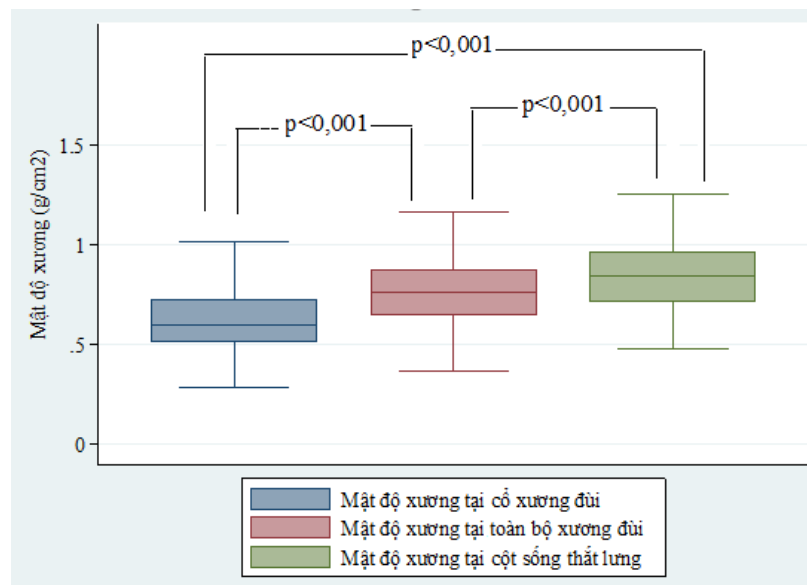
Nhóm không loãng xương có hoạt động thể lực nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm loãng xương.

Bảng 3.3 Mật độ xương tại cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi, cột sống thắt lưng ở nam giới loãng xương và không loãng xương

Đặc điểm	Nhóm không loãng xương (n = 104)	Nhóm loãng xương (n = 110)	Giá trị p
MĐX tại cổ xương đùi (g/cm ²)	0,74 ± 0,12	0,51 ± 0,07	p < 0,001*
MĐX toàn bộ xương đùi (g/cm ²)	0,87 ± 0,13	0,66 ± 0,12	p < 0,001*
MĐX tại cột sống thắt lưng (g/cm ²)	0,98 ± 0,13	0,73 ± 0,13	p < 0,001*

*Phân phối chuẩn, phép kiểm t hai nhóm

Nhận xét: Mật độ xương tại các vị trí cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi, cột sống thắt lưng ở nhóm loãng xương đều thấp hơn ở nhóm không loãng xương.



Biểu đồ 3.3 So sánh các giá trị mật độ xương tại cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi, cột sống thắt lưng

Nhận xét: Mật độ xương tại cổ xương đùi thấp hơn mật độ xương toàn bộ xương đùi và thấp hơn mật độ xương tại cột sống thắt lưng và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

Bảng 3.4 Đặc điểm các xét nghiệm sinh hóa

Đặc điểm	Nhóm không loãng xương (n = 104)	Nhóm loãng xương (n = 110)	Giá trị p
Creatinin ^a (mg/dl)	1,04 ± 0,20	1,02 ± 0,20	p > 0,05*
Canxi toàn phần ^b (mmol/l)	2,35 ± 0,17	2,29 ± 0,21	p < 0,05*
Phospho ^c (mg/l)	33,15 ± 4,66	34,86 ± 7,57	p > 0,05*
Albumin (g/dl)	4,26 ± 0,40	4,02 ± 0,50	P < 0,001*
Vitamin D (ng/ml)	36,65 ± 13,69	35,83 ± 17,28	p > 0,05*

^a Nhóm không loãng xương: N=101; nhóm loãng xương: N=108

^b Nhóm không loãng xương: N=103; nhóm loãng xương: N=106

^c Nhóm không loãng xương: N=101; nhóm loãng xương: N=109

*Phân phối chuẩn, phép kiểm t hai nhóm

Nhận xét:

Nồng độ canxi toàn phần, albumin máu giữa nhóm loãng xương thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không loãng xương.

Nồng độ creatinin, phospho, vitamin D giữa nhóm không loãng xương và nhóm loãng xương khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

3.2. ĐÁNH GIÁ NỒNG ĐỘ HORMON SINH DỤC, OSTEOCALCIN, β -CTX Ở NAM GIỚI LOÃNG XƯƠNG, KHÔNG LOÃNG XƯƠNG VÀ TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ HORMON SINH DỤC, OSTEOCALCIN, β -CTX VỚI MẬT ĐỘ XƯƠNG

3.2.1. Đánh giá nồng độ hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX ở nam giới loãng xương và không loãng xương

Bảng 3.5 Đặc điểm nồng độ hormon sinh dục ở nam giới loãng xương và không loãng xương

Đặc điểm	Nhóm không loãng xương (n = 104)	Nhóm loãng xương (n = 110)	Giá trị p
Testosterone toàn phần (ng/dl)	469,52 ± 150,69	256,29 ± 124,64	p < 0,001*
Testosterone tự do (nmol/l)	0,32 ± 0,09	0,20 ± 0,09	p < 0,001*
Testosterone sinh khả dụng (nmol/l)	8,48 ± 2,47	4,89 ± 2,31	p < 0,001*
Chỉ số androgen tự do (%)	38,41 ± 15,33	26,65 ± 13,90	p < 0,001*
Estradiol toàn phần (pg/ml)	29,75 ± 12,05	22,17 ± 10,20	p < 0,001*
Estradiol tự do (pmol/l)	2,62 ± 1,03	2,24 ± 1,08	p < 0,05*
Estradiol sinh khả dụng (pmol/l)	70,17 ± 27,03	55,91 ± 25,97	p < 0,001*
Chỉ số estrogen tự do (%)	0,27 ± 0,15	0,27 ± 0,20	p > 0,05*
SHBG (nmol/l)	43,47 [30,00-62,78]	36,12 [23,70-47,69]	p < 0,001**

*Phân phối chuẩn, phép kiểm t hai nhóm

**Phân phối lệch, phép kiểm phi tham số Wilcoxon (Mann Whitney)

Nhận xét:

Nồng độ testosterone toàn phần, testosterone tự do, testosterone sinh khả dụng, chỉ số androgen tự do và nồng độ estradiol toàn phần, estradiol tự do,

estradiol sinh khả dụng, nồng độ SHBG ở nhóm loãng xương thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ các hormon này ở nhóm không loãng xương.

Chỉ số estrogen tự do ở 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.6 Đặc điểm nồng độ osteocalcin, β -CTX ở nam giới loãng xương và không loãng xương

Đặc điểm	Nhóm không loãng xương (n = 104)	Nhóm loãng xương (n = 110)	Giá trị p
Osteocalcin (ng/ml)	13,21 \pm 5,69	16,28 \pm 8,96	p < 0,01*
β -CTX (pg/ml)	253,05 [206,45-301,90]	509,20 [382,90-688,10]	p < 0,001**

*Phân phối chuẩn, phép kiểm t hai nhóm

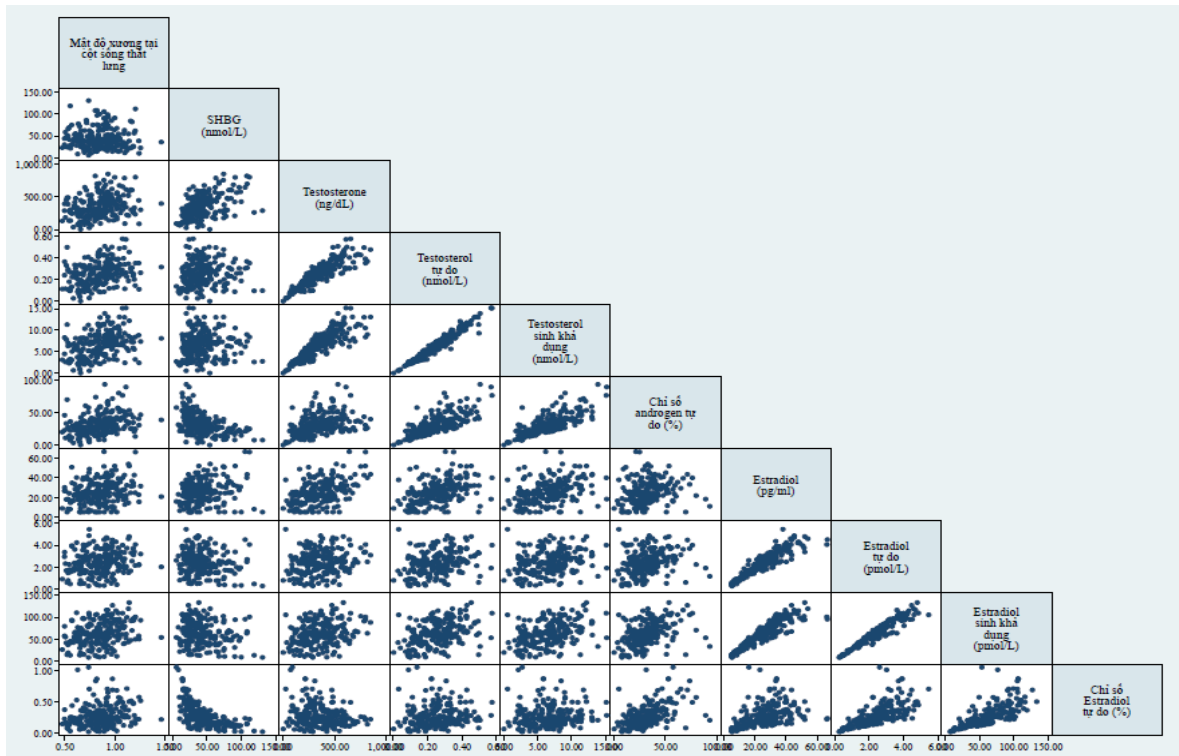
**Phân phối không chuẩn, phép kiểm phi tham số Wilcoxon (Mann Whitney)

Nhận xét:

Nồng độ osteocalcin và β -CTX ở nhóm loãng xương cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ osteocalcin và β -CTX ở nhóm không loãng xương.

3.2.2. Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương

3.2.2.1. Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương tại cột sống thắt lưng



Biểu đồ 3.4 Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương tại cột sống thắt lưng

Nhận xét:

Có tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương tại cột sống thắt lưng

Bảng 3.7 Hệ số tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương tại cột sống thắt lưng

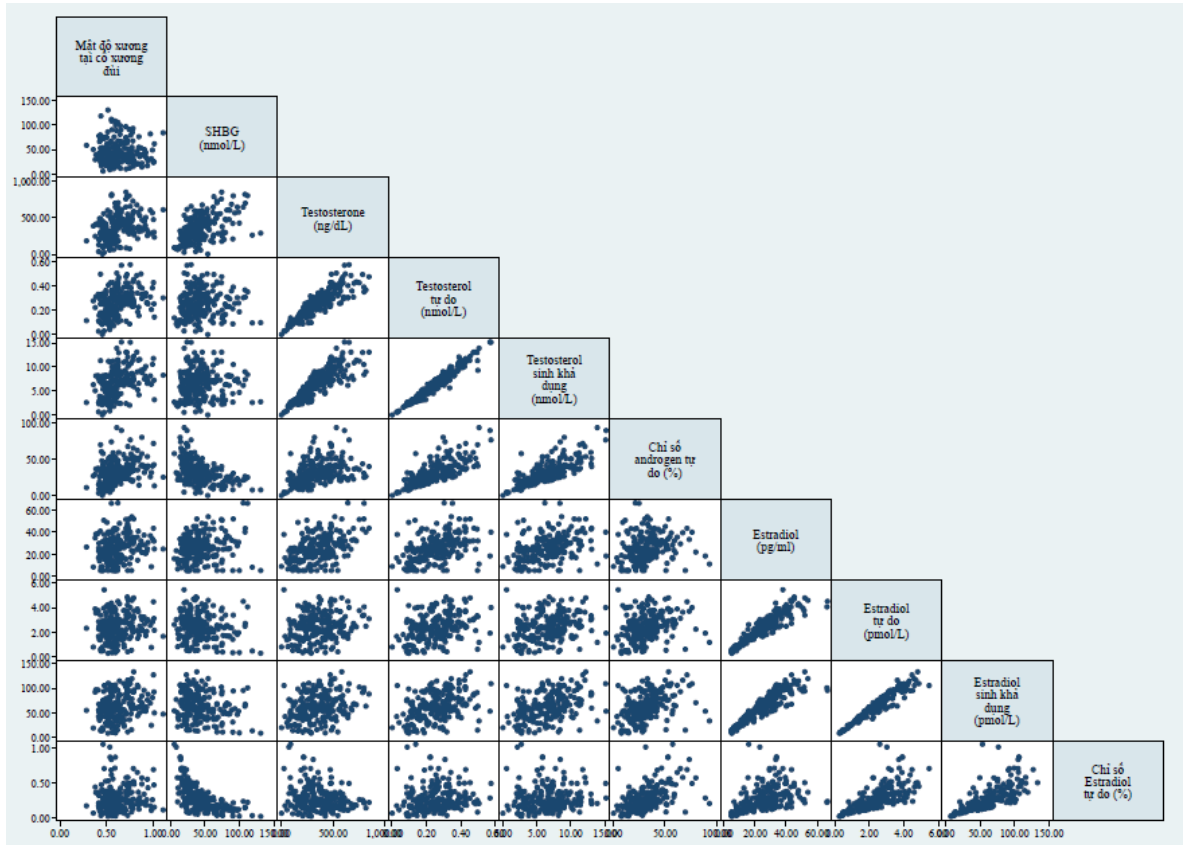
Hormon sinh dục	Mật độ xương tại CSTL (n = 214)	
	Hệ số tương quan	Giá trị p
SHBG (nmol/l)	-0,04	p > 0,05
Testosterone toàn phần (ng/dl)	0,31	p < 0,001
Testosterone tự do (nmol/l)	0,33	p < 0,001
Testosterone sinh khả dụng (nmol/l)	0,39	p < 0,001
Chỉ số androgen tự do (%)	0,35	p < 0,001
Estradiol toàn phần (pg/ml)	0,24	p < 0,001
Estradiol tự do (pmol/l)	0,19	p < 0,05
Estradiol sinh khả dụng (pmol/l)	0,29	p < 0,001
Chỉ số estrogen tự do (%)	0,19	p < 0,01

Nhận xét:

Tương quan thuận giữa các chỉ số liên quan testosterone với mật độ xương CSTL mạnh hơn so với tương quan giữa các chỉ số liên quan estrogen với mật độ xương CSTL.

Không có tương quan giữa SHBG và mật độ xương CSTL

3.2.2.2. *Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương tại cổ xương đùi*



Biểu đồ 3.5 Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương tại cổ xương đùi

Nhận xét:

Có tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương tại cổ xương đùi.

Bảng 3.8 Hệ số tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương tại cổ xương đùi

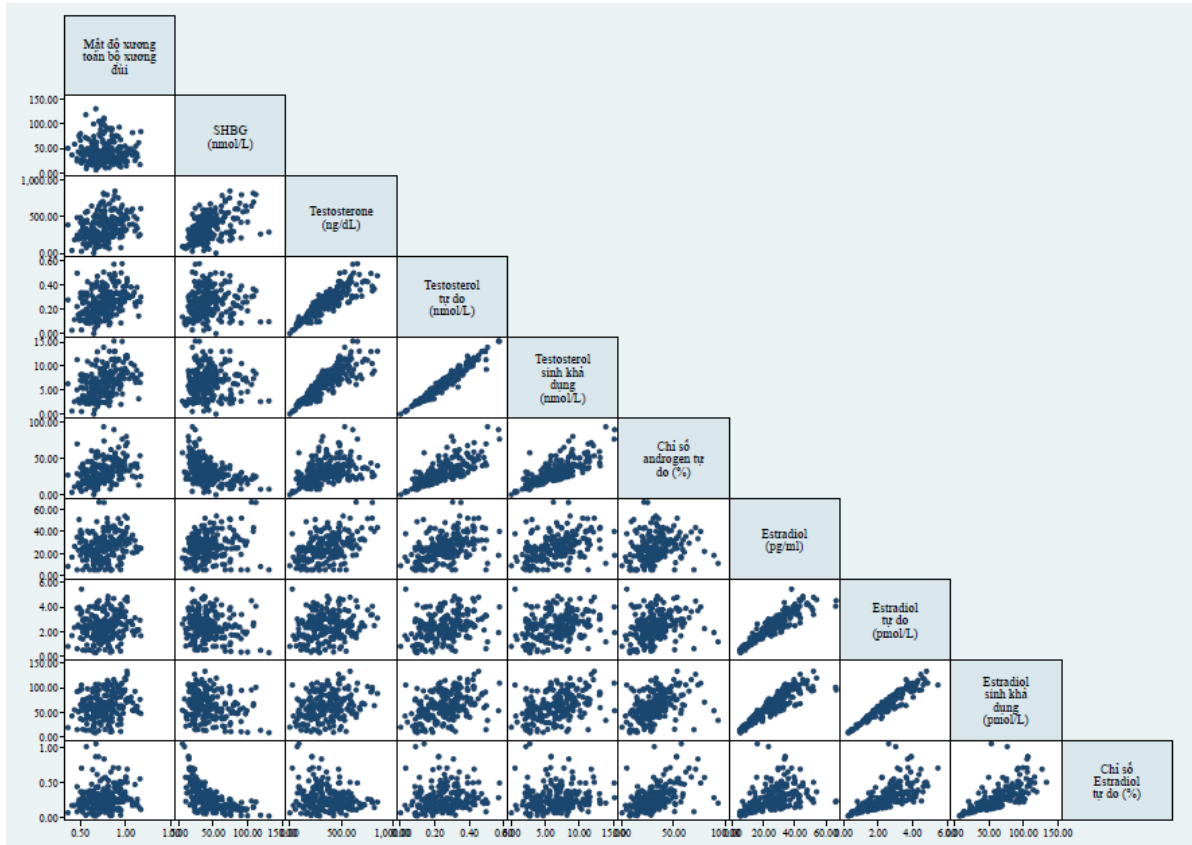
Hormon sinh dục	Mật độ xương tại CXĐ (n = 214)	
	Hệ số tương quan	Giá trị p
SHBG (nmol/l)	-0,00	p > 0,05
Testosterone toàn phần (ng/dl)	0,35	p < 0,001
Testosterone tự do (nmol/l)	0,38	p < 0,001
Testosterone sinh khả dụng (nmol/l)	0,43	p < 0,001
Chỉ số androgen tự do (%)	0,35	p < 0,001
Estradiol toàn phần (pg/ml)	0,20	p < 0,01
Estradiol tự do (pmol/l)	0,14	p < 0,05
Estradiol sinh khả dụng (pmol/l)	0,24	p < 0,001
Chỉ số estrogen tự do (%)	0,11	p > 0,05

Nhận xét:

Tương quan thuận giữa các chỉ số liên quan testosterone với mật độ xương tại cổ xương đùi mạnh hơn so với tương quan giữa các chỉ số liên quan estrogen (trừ chỉ số estrogen tự do) với mật độ xương tại cổ xương đùi.

Không có tương quan giữa chỉ số estrogen tự do, SHBG và mật độ xương tại cổ xương đùi

3.2.2.3. Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương toàn bộ xương đùi



Biểu đồ 3.6 Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương toàn bộ xương đùi

Nhận xét:

Có tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương toàn bộ xương đùi.

Bảng 3.9 Hệ số tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương toàn bộ xương đùi

Hormon sinh dục	Mật độ xương TBXD (n = 214)	
	Hệ số tương quan	Giá trị p
SHBG (nmol/l)	-0,03	p > 0,05
Testosterone toàn phần (ng/dl)	0,31	p < 0,001
Testosterone tự do (nmol/l)	0,34	p < 0,001
Testosterone sinh khả dụng (nmol/l)	0,41	p < 0,001
Chỉ số androgen tự do (%)	0,34	p < 0,001
Estradiol toàn phần (pg/ml)	0,18	p < 0,01
Estradiol tự do (pmol/l)	0,13	p > 0,05
Estradiol sinh khả dụng (pmol/l)	0,24	p < 0,001
Chỉ số estrogen tự do (%)	0,13	p > 0,05

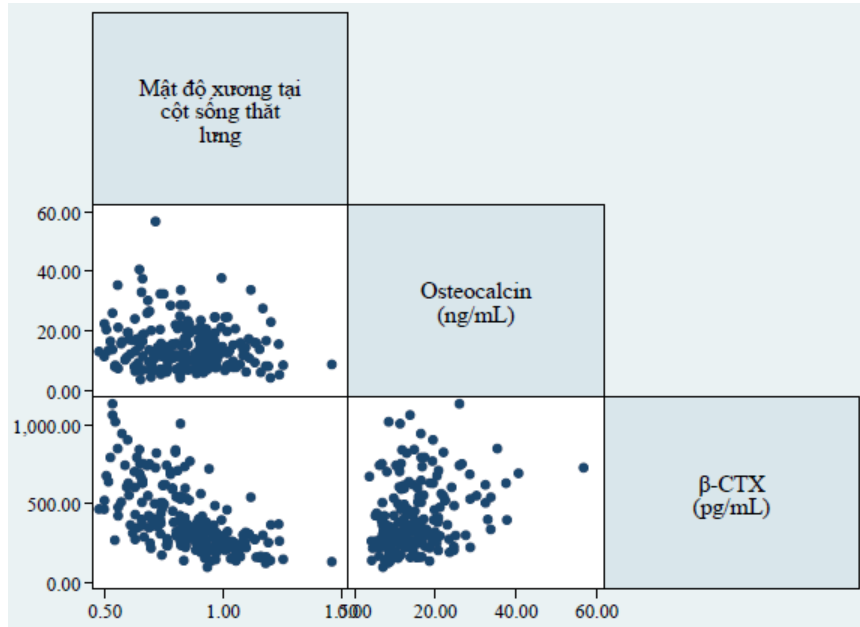
Nhận xét:

Tương quan thuận giữa các chỉ số liên quan testosterone với mật độ xương toàn bộ xương đùi mạnh hơn so với tương quan giữa các estradiol toàn phần, estradiol sinh khả dụng với mật độ xương toàn bộ xương đùi.

Không có tương quan giữa estradiol tự do, chỉ số estrogen tự do, SHBG và mật độ xương toàn bộ xương đùi

3.2.3. Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX với mật độ xương

3.2.3.1. Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương tại cột sống thắt lưng



Biểu đồ 3.7 Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương tại cột sống thắt lưng

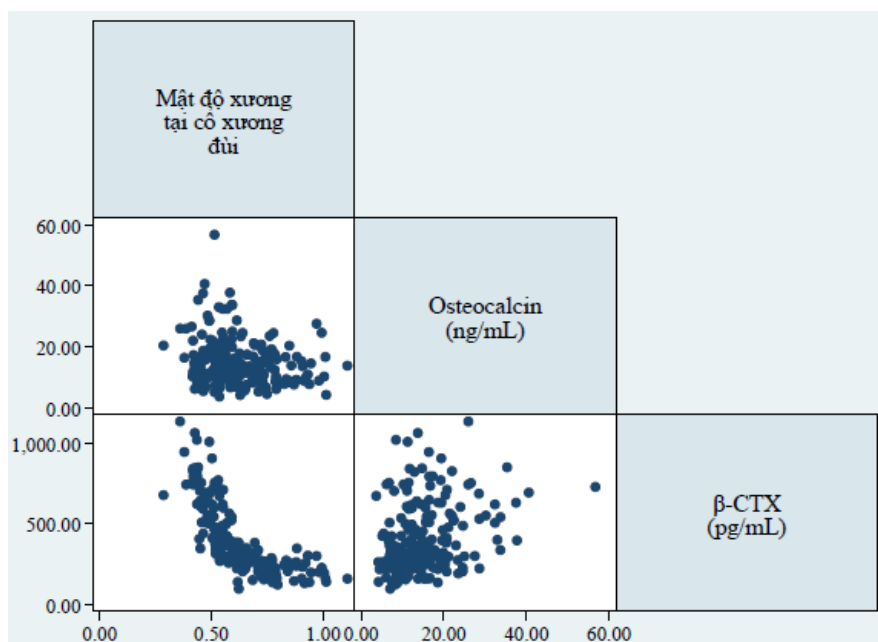
Nhận xét: Có sự tương quan giữa nồng độ β -CTX và mật độ xương tại cột sống thắt lưng.

Bảng 3.10 Hệ số tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương tại cột sống thắt lưng

Dấu ấn chu chuyển xương	Mật độ xương tại CSTL	
	Hệ số tương quan	Giá trị p
Osteocalcin (ng/ml)	-0,14	p < 0,05
β -CTX (pg/ml)	-0,62	p < 0,001

Nhận xét: Có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ β -CTX, osteocalcin và mật độ xương tại cột sống thắt lưng. Tương quan giữa nồng độ β -CTX và mật độ xương tại cột sống thắt lưng mạnh hơn so với tương quan giữa osteocalcin với mật độ xương tại cột sống thắt lưng.

3.2.3.2. Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương tại cổ xương đùi



Biểu đồ 3.8 Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương tại cổ xương đùi

Nhận xét: Có sự tương quan giữa nồng độ β -CTX và mật độ xương tại cổ xương đùi.

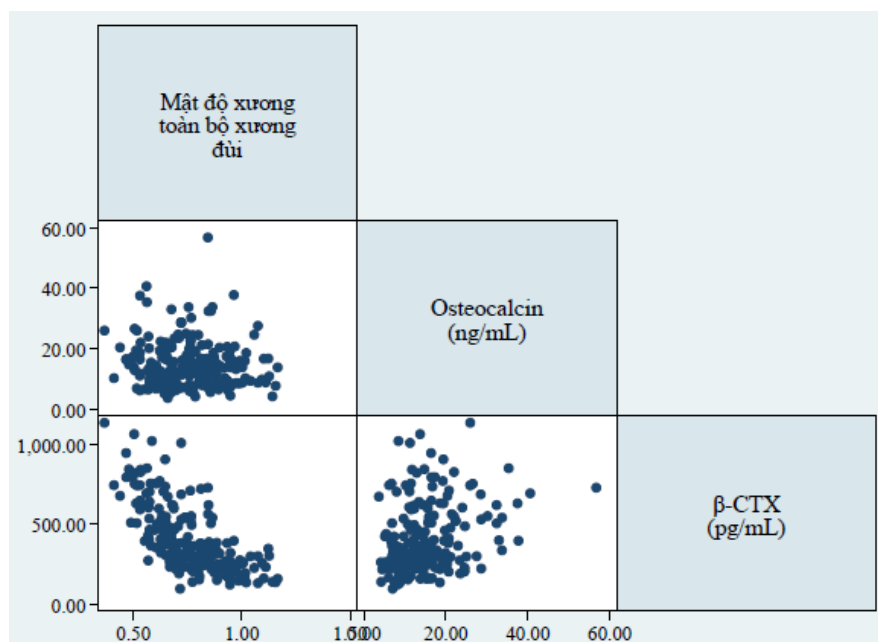
Bảng 3.11 Hệ số tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương tại cổ xương đùi

Dấu ấn chu chuyển xương	Mật độ xương tại cổ xương đùi	
	Hệ số tương quan	Giá trị p
Osteocalcin (ng/ml)	-0,20	p < 0,01
β -CTX (pg/ml)	-0,74	p < 0,001

Nhận xét: Có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ β -CTX, osteocalcin với mật độ xương tại cổ xương đùi.

Tương quan giữa nồng độ β -CTX với mật độ xương tại cổ xương đùi mạnh hơn so với tương quan giữa osteocalcin với mật độ xương tại cổ xương đùi.

3.2.3.3. Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương toàn bộ xương đùi



Biểu đồ 3.9 Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương toàn bộ xương đùi

Nhận xét: Có tương quan giữa nồng độ β -CTX và mật độ xương toàn bộ xương đùi.

Bảng 3.12 Hệ số tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương toàn bộ xương đùi

Dấu ấn chu chuyển xương	Mật độ xương toàn bộ xương đùi	
	Hệ số tương quan	Giá trị p
Osteocalcin (ng/ml)	-0,10	p > 0,05
β -CTX (pg/ml)	-0,70	p < 0,001

Nhận xét:

Có sự tương quan nghịch mức độ mạnh có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ β -CTX và mật độ xương toàn bộ xương đùi.

Osteocalcin không tương quan với mật độ xương toàn bộ xương đùi

3.2.4. Tương quan giữa các yếu tố với mật độ xương trong phân tích đa biến

3.2.4.1. Tương quan giữa các yếu tố với mật độ xương tại cột sống thắt lưng trong phân tích đa biến

Bảng 3.13 Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với kết cuộc là mật độ xương tại cột sống thắt lưng

Các yếu tố	Mật độ xương tại CSTL (n = 214)				
	Hệ số hồi quy (B)	R ²	KTC 95%		Giá trị p
Testosterone toàn phần (ng/dl)	0,00013	0,02	0,00000	0,00025	p < 0,05
BMI (kg/m ²)	0,00772	0,04	0,00221	0,01322	p < 0,01
β-CTX (pg/ml)	-0,00046	0,30	-0,00055	-0,00036	p < 0,001
FAI (chỉ số androgen tự do (%))	0,00146	0,02	0,00015	0,00278	p < 0,05
Hằng số	0,77		0,62	0,92	p < 0,001
R ²	0,44				

Nhận xét:

Yếu tố liên quan giảm mật độ xương tại cột sống thắt lưng bao gồm giảm nồng độ testosterone toàn phần, giảm BMI, tăng nồng độ β-CTX và giảm FAI.

Phương trình tuyến tính:

$$\text{MDX tại CSTL} = 0,77 + 0,00013 \cdot \text{Testosterone} + 0,00772 \cdot \text{BMI} - 0,00046 \cdot \beta\text{-CTX} + 0,00146 \cdot \text{FAI}$$

Bảng 3.14 Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với kết cuộc là mật độ xương tại cột sống thắt lưng với các biến qui về đơn vị độ lệch chuẩn

Các yếu tố	Mật độ xương tại CSTL (n = 214)			
	Hệ số hồi quy (B)	KTC 95%		Giá trị p
Testosterone toàn phần (ĐLC)	0,022	0,001	0,043	p < 0,05
BMI (ĐLC)	0,027	0,008	0,045	p < 0,01
β -CTX (ĐLC)	-0,095	-0,115	-0,075	p < 0,001
FAI Chỉ số androgen tự do (ĐLC)	0,023	0,002	0,043	p < 0,001

Nhận xét: Trong các yếu tố liên quan giảm mật độ xương tại cột sống thắt lưng thì yếu tố ảnh hưởng mạnh nhất là β -CTX và tăng 1 độ lệch chuẩn nồng độ β -CTX sẽ giảm 0,095 g/cm² mật độ xương tại cột sống thắt lưng.

3.2.4.2. *Twang quan giữa các yếu tố với mật độ xương tại cổ xương đùi trong phân tích đa biến*

Bảng 3.15 Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với kết cuộc là mật độ xương tại cổ xương đùi

Các yếu tố	Mật độ xương tại cổ xương đùi (n = 214)				
	Hệ số hồi quy (B)	R ²	KTC 95%		Giá trị p
Testosterone toàn phần (ng/dl)	0,00014	0,06	0,00006	0,00022	p < 0,01
BMI (kg/m ²)	0,00452	0,02	0,00056	0,00849	p < 0,05
β -CTX (pg/ml)	-0,00049	0,5	-0,00056	- 0,00042	p < 0,001
Hằng số	0,67		0,56	0,77	p < 0,001

R ²	0,58
----------------	------

Nhận xét:

Yếu tố liên quan giảm mật độ xương tại cổ xương đùi bao gồm giảm nồng độ testosterone toàn phần, giảm BMI và tăng β -CTX.

Phương trình tuyến tính: MĐX tại CXĐ = 0,67 + 0,00014*Testosterone + 0,00452*BMI - 0,00049* β -CTX

Bảng 3.16 Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với kết cuộc là mật độ xương tại cổ xương đùi với các biến qui về đơn vị độ lệch chuẩn

Các yếu tố	Mật độ xương tại cổ xương đùi (n = 214)			Giá trị p
	Hệ số hồi quy (B)	KTC 95%		
Testosterone toàn phần (ĐLC)	0,025	0,011	0,039	p < 0,01
BMI (ĐLC)	0,016	0,002	0,029	p < 0,05
β -CTX (ĐLC)	-0,102	-0,117	-0,088	p < 0,001

Nhận xét:

Trong các yếu tố liên quan giảm mật độ xương tại cổ xương đùi thì yếu tố ảnh hưởng mạnh nhất là β -CTX và tăng 1 độ lệch chuẩn nồng độ β -CTX sẽ giảm 0,102 g/cm² mật độ xương tại cổ xương đùi.

3.2.4.3. Tương quan giữa các yếu tố với mật độ xương toàn bộ xương đùi trong phân tích đa biến

Bảng 3.17 Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với kết cuộc là mật độ xương toàn bộ xương đùi

Các yếu tố	Mật độ xương toàn bộ xương đùi (n = 214)				
	Hệ số hồi quy (B)	R ²	KTC 95%		Giá trị p
Testosterone toàn phần (ng/dl)	0,00014	0,03	0,00005	0,00024	p < 0,01
BMI (kg/m ²)	0,00711	0,05	0,00257	0,01166	p < 0,01
β-CTX (pg/ml)	-0,00051	0,43	-0,00058	-0,00043	p < 0,001
Hằng số	0,76		0,64	0,88	p < 0,001
R ²	0,54				

Nhận xét: Yếu tố liên quan giảm mật độ xương toàn bộ xương đùi gồm giảm nồng độ testosterone toàn phần, giảm BMI, tăng nồng độ β-CTX.

Phương trình tuyến tính: MDX TBXD = 0,76 + 0,00014 *Testosterone + 0,00711*BMI - 0,00051*β-CTX

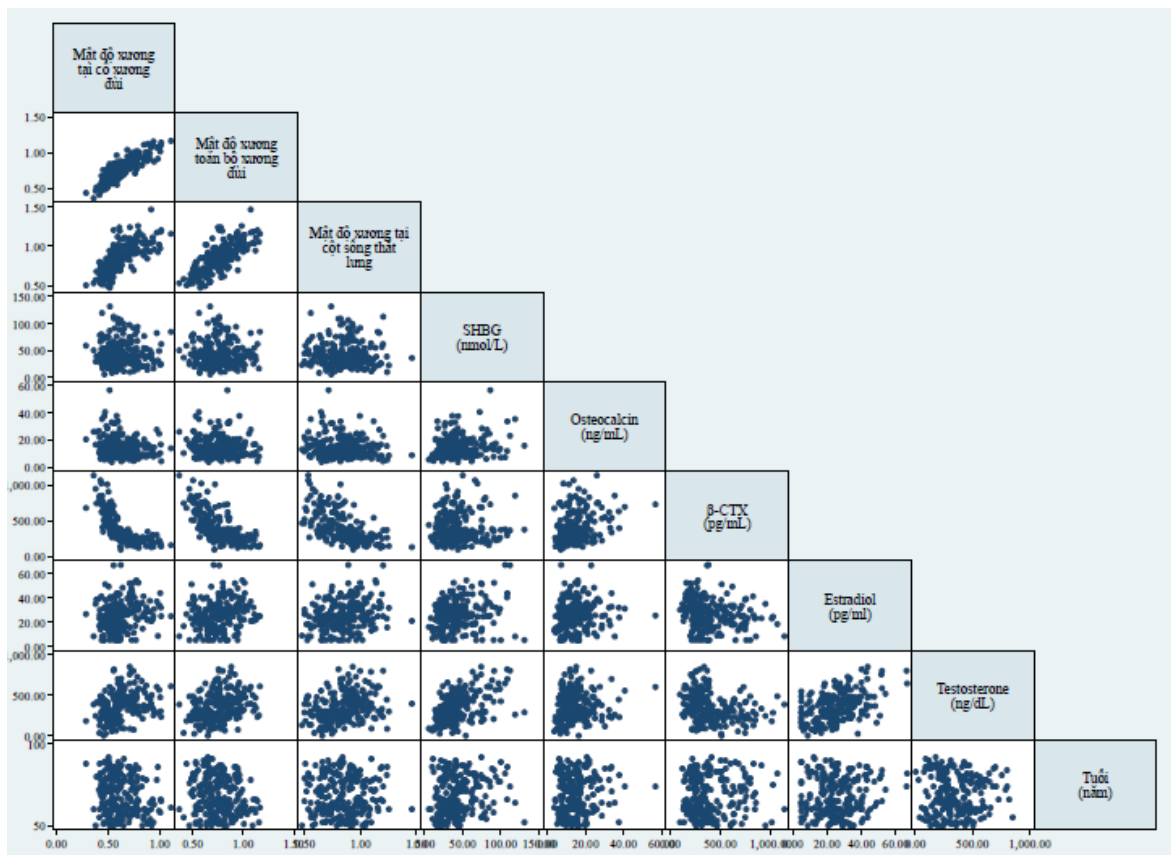
Bảng 3.18 Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với kết cuộc là mật độ xương toàn bộ xương đùi với các biến qui về đơn vị độ lệch chuẩn

Các yếu tố	Mật độ xương toàn bộ xương đùi (n = 214)			
	Hệ số hồi quy (B)	KTC 95%		Giá trị p
Testosterone toàn phần (ĐLC)	0,025	0,008	0,041	p < 0,01
BMI (ĐLC)	0,024	0,009	0,040	p < 0,01
β-CTX (ĐLC)	-0,106	-0,122	-0,089	p < 0,001

Nhận xét: Trong các yếu tố liên quan giảm mật độ xương toàn bộ xương đùi thì yếu tố ảnh hưởng mạnh nhất là β-CTX và tăng 1 độ lệch chuẩn nồng độ β-CTX sẽ giảm 0,106 g/cm² mật độ xương toàn bộ xương đùi.

3.3. ĐÁNH GIÁ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN LOÃNG XƯƠNG NAM GIỚI VÀ XÂY DỰNG MÔ HÌNH TIÊN ĐOÁN LOÃNG XƯƠNG Ở NAM GIỚI

3.3.1. Tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX, mật độ xương và tuổi



Biểu đồ 3.10 Tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX, mật độ xương và tuổi

Nhận xét:

Không thấy tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX, mật độ xương và tuổi.

Bảng 3.19 Hệ số tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX, mật độ xương và tuổi

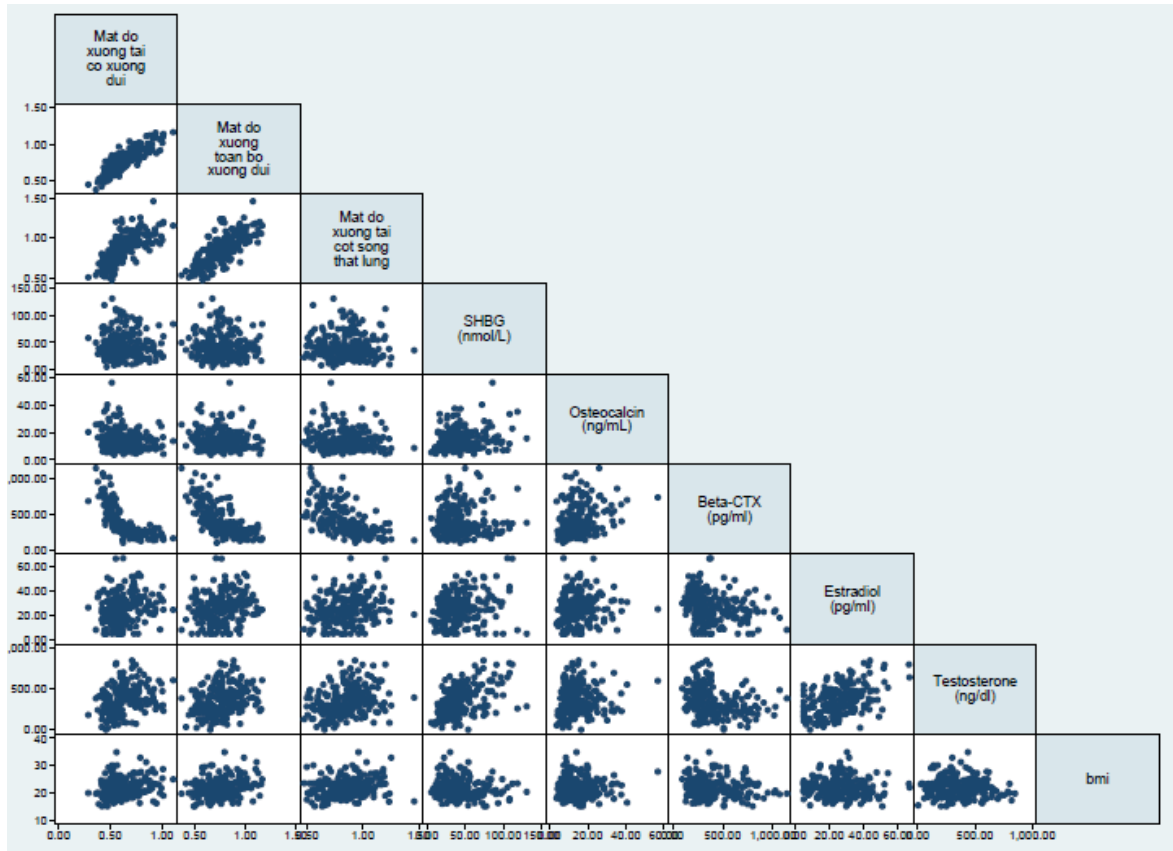
Các yếu tố	Tuổi	
	Hệ số tương quan	Giá trị p
MĐX tại cổ xương đùi (g/cm^2)	-0,13	$p > 0,05$
MĐX toàn bộ xương đùi (g/cm^2)	-0,14	$p < 0,05$
MĐX tại cột sống thắt lưng (g/cm^2)	-0,01	$p > 0,05$
SHBG (nmol/l)	0,20	$p < 0,01$
Osteocalcin (ng/ml)	0,15	$p < 0,05$
β -CTX (pg/ml)	0,08	$p > 0,05$
Estradiol toàn phần (pg/ml)	0,03	$p > 0,05$
Testosterone toàn phần (ng/dl)	-0,00	$p > 0,05$

Nhận xét:

Có tương quan không đáng kể giữa MĐX toàn bộ xương đùi, osteocalcin với tuổi.

Không có tương quan giữa tuổi và MĐX tại cổ xương đùi, MĐX tại cột sống thắt lưng, nồng độ β -CTX, estradiol toàn phần, testosterone toàn phần.

3.3.2. Tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX, mật độ xương và BMI



Biểu đồ 3.11 Tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX, mật độ xương và BMI

Nhận xét:

Không thấy tương quan rõ rệt giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX, mật độ xương và BMI.

Bảng 3.20 Hệ số tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX, mật độ xương và BMI

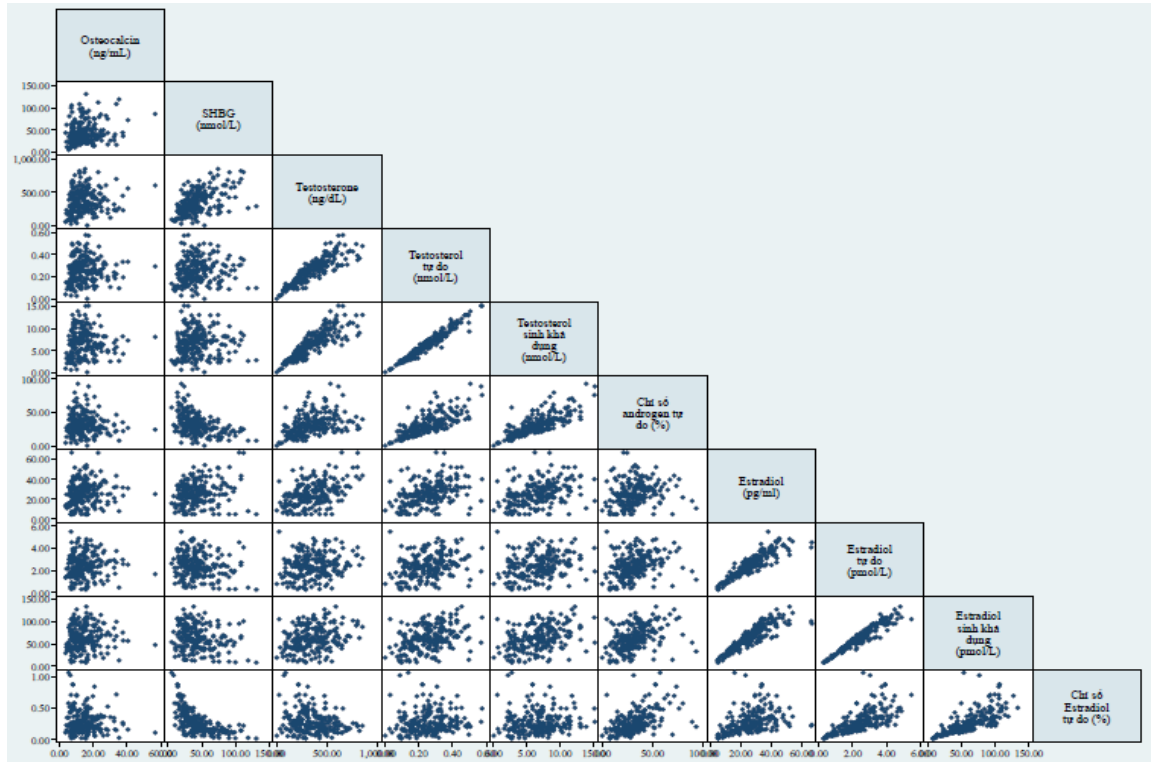
Các yếu tố	BMI	
	Hệ số tương quan	Giá trị p
MĐX tại cổ xương đùi (g/cm^2)	0,18	$p < 0,01$
MĐX toàn bộ xương đùi (g/cm^2)	0,23	$p < 0,001$
MĐX tại cột sống thắt lưng (g/cm^2)	0,22	$p < 0,001$
SHBG (nmol/l)	-0,17	$p < 0,05$
Osteocalcin (ng/ml)	0,03	$p > 0,05$
β -CTX (pg/ml)	-0,13	$p > 0,05$
Estradiol toàn phần (pg/ml)	-0,05	$p > 0,05$
Testosterone toàn phần (ng/dl)	-0,07	$p > 0,05$

Nhận xét:

Có tương quan không đáng kể giữa BMI và SHBG, mật độ xương tại cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi, cột sống thắt lưng.

Không có tương quan giữa BMI và nồng độ osteocalcin, β -CTX, estradiol toàn phần, testosterone toàn phần.

3.3.3. Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục (testosterone, estradiol, SHBG) và nồng độ osteocalcin, β -CTX



Biểu đồ 3.12 Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và nồng độ osteocalcin

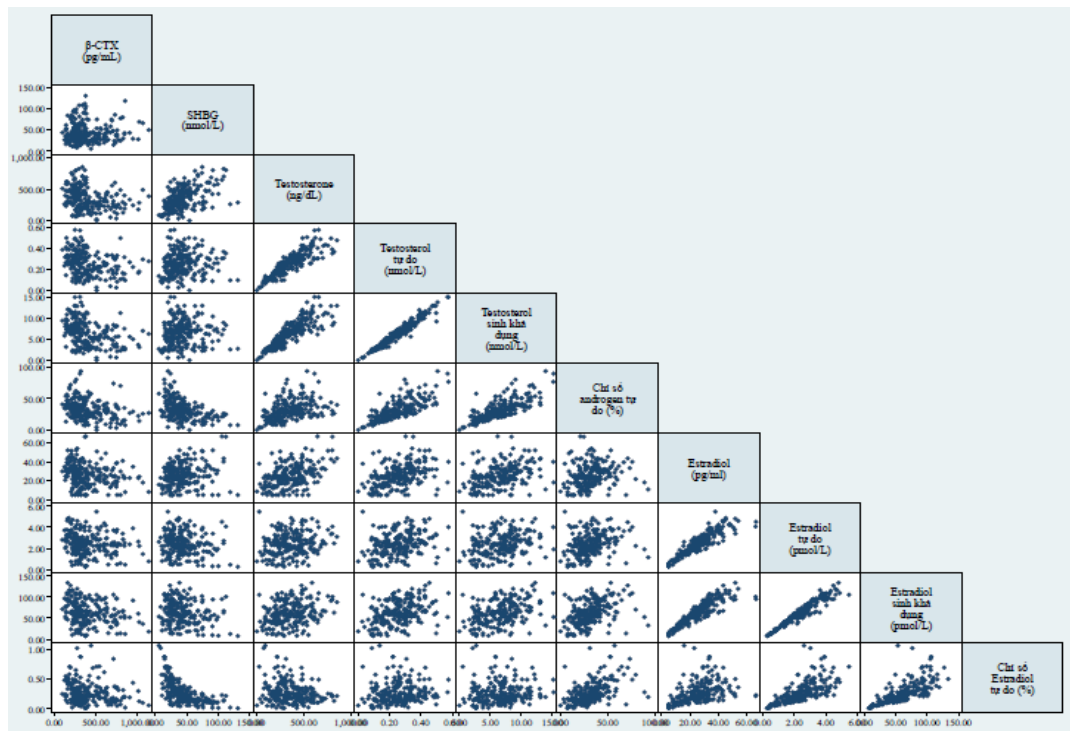
Nhận xét:

Không thấy tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và nồng độ osteocalcin

Bảng 3.21 Hệ số tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và nồng độ osteocalcin

Hormon sinh dục	Osteocalcin	
	Hệ số tương quan	Giá trị p
SHBG (nmol/l)	0,19	P < 0,01
Testosterone toàn phần (ng/dl)	0,13	p > 0,05
Testosterone tự do (nmol/l)	0,06	p > 0,05
Testosterone sinh khả dụng (nmol/l)	0,05	p > 0,05
Chỉ số androgen tự do (%)	-0,05	p > 0,05
Estradiol toàn phần (pg/ml)	0,10	p > 0,05
Estradiol tự do (pmol/l)	0,03	p > 0,05
Estradiol sinh khả dụng (pmol/l)	0,03	p > 0,05
Chỉ số estrogen tự do (%)	-0,10	p > 0,05

Nhận xét: Không có tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và nồng độ osteocalcin trừ SHBG tương quan thuận không đáng kể.

**Biểu đồ 3.13** Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và nồng độ β -CTX

Nhận xét: Có tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và nồng độ β -CTX.

Bảng 3.22 Hệ số tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và nồng độ β -CTX

Hormon sinh dục	β -CTX	
	Hệ số tương quan	Giá trị p
SHBG (nmol/l)	0,03	p > 0,05
Testosterone toàn phần (ng/dl)	-0,29	p < 0,001
Testosterone tự do (nmol/l)	-0,30	p < 0,001
Testosterone sinh khả dụng (nmol/l)	-0,36	p < 0,001
Chỉ số androgen tự do (%)	-0,30	p < 0,001
Estradiol toàn phần (pg/ml)	-0,18	p < 0,01
Estradiol tự do (pmol/l)	-0,13	p > 0,05
Estradiol sinh khả dụng (pmol/l)	-0,23	p < 0,001
Chỉ số estrogen tự do (%)	-0,15	p < 0,05

Nhận xét:

Có tương quan nghịch, mức độ yếu giữa nồng độ testosterone toàn phần, testosterone tự do, testosterone sinh khả dụng, chỉ số androgen tự do, estradiol toàn phần, estradiol sinh khả dụng, chỉ số estrogen tự do với nồng độ β -CTX.

Không có tương quan giữa nồng độ SHBG, estradiol tự do với nồng độ β -CTX.

3.3.4. Các yếu tố liên quan loãng xương nam giới và xây dựng mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới

3.3.4.1. Các yếu tố liên quan loãng xương nam giới trong phân tích đơn biến

Bảng 3.23 Phân tích hồi quy logistic đơn biến xác định liên quan giữa nồng độ hormon sinh dục và tình trạng loãng xương

Hormon sinh dục	Loãng xương		
	OR	KTC 95%	Giá trị p
SHBG (độ lệch chuẩn)	0,64	0,48 - 0,86	p < 0,05
Testosterone toàn phần (độ lệch chuẩn)	0,14	0,08 - 0,24	p < 0,001
Testosterone tự do (độ lệch chuẩn)	0,18	0,11 - 0,29	p < 0,001
Testosterone sinh khả dụng (độ lệch chuẩn)	0,15	0,09 - 0,25	p < 0,001
Chỉ số androgen tự do (độ lệch chuẩn)	0,40	0,28 - 0,57	p < 0,001
Estradiol toàn phần (độ lệch chuẩn)	0,48	0,35 - 0,66	p < 0,001
Estradiol tự do (độ lệch chuẩn)	0,69	0,52 - 0,91	p < 0,05
Estradiol sinh khả dụng (độ lệch chuẩn)	0,57	0,43 - 0,77	p < 0,001
Chỉ số estrogen tự do (độ lệch chuẩn)	1,06	0,81 - 1,38	p > 0,05

Nhận xét:

Tăng các chỉ số hormon sinh dục (trừ chỉ số estrogen tự do) làm giảm nguy cơ loãng xương và mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05

Bảng 3.24 Phân tích hồi quy logistic đơn biến xác định liên quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và tình trạng loãng xương

Dấu ấn chu chuyển xương	Loãng xương		
	OR	KTC 95%	Giá trị p
Osteocalcin (ng/ml)	1,06	1,02 - 1,10	p < 0,01
β -CTX (pg/ml)	1,03	1,02 - 1,03	p < 0,001

Nhận xét: Tăng các dấu ấn chu chuyển xương làm tăng nguy cơ loãng xương và mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

3.3.4.2. Mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới

Bảng 3.25 Phân tích hồi quy logistic đa biến mối liên quan giữa loãng xương với các yếu tố

Các yếu tố	Loãng xương			Giá trị p
	OR	KTC 95%		
Testosterone toàn phần (ng/dl)	0,98	0,97	0,99	p < 0,001
β -CTX (pg/ml)	1,05	1,03	1,07	p < 0,001

Nhận xét: Loãng xương có mối liên quan với giảm nồng độ testosterone (OR: 0,98; KTC 95% 0,97 - 0,99) và tăng nồng độ β -CTX (OR: 1,05; KTC 95% 1,03 - 1,07)

Bảng 3.26 Hệ số hồi qui trong phân tích đa biến tương quan giữa loãng xương với các yếu tố

Các yếu tố	Loãng xương			Giá trị p
	Hệ số hồi quy (B)	KTC 95%		
β -CTX (pg/ml)	0,05	0,03	0,07	p < 0,001
Testosterone toàn phần (ng/dl)	-0,02	-0,03	-0,01	p < 0,001
Hằng số	-8,79			

Nhận xét: Loãng xương tương quan có tương quan với nồng độ β -CTX, testosterone toàn phần.

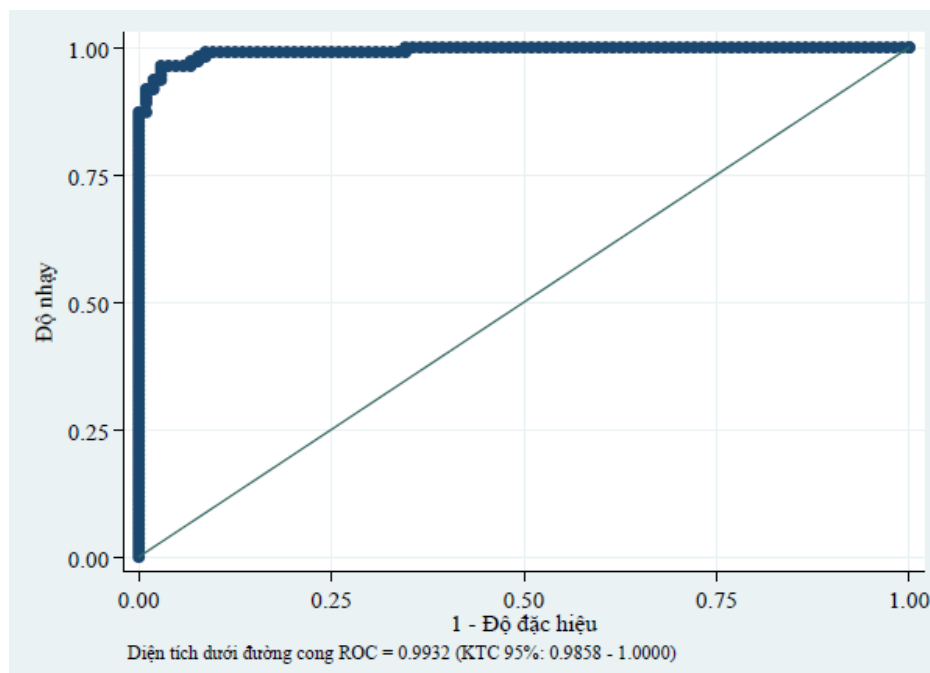
Phương trình hồi qui logistic: $\text{Log}(\text{odds}(P)) = -8,79 + 0,05*\beta\text{-CTX} - 0,02*\text{Testosterone}$

$$\text{Với } \text{odds}(P) = \frac{p}{1-p}$$

$$\text{Xác suất mắc loãng xương } p = \frac{\exp(x)}{1 + \exp(x)}$$

Bảng 3.27 Ví dụ tính xác suất mắc loãng xương từ nồng độ testosterone và nồng độ β -CTX

Testosterone (ng/dl)	β -CTX (pg/ml)	Xác suất mắc loãng xương
200	270	67.04%
300	250	9.20%



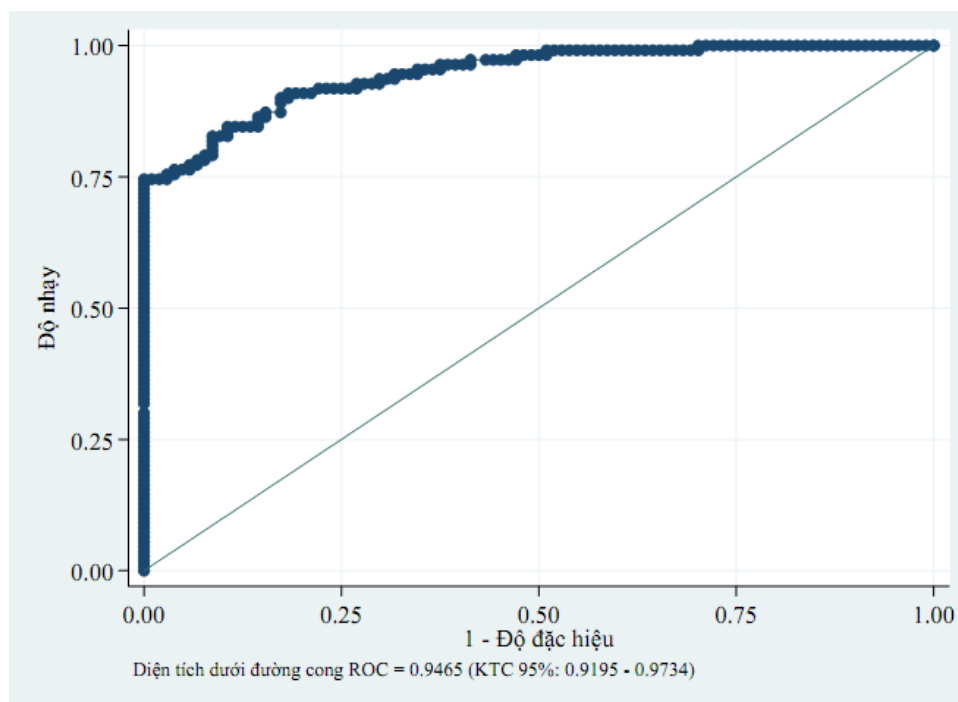
Biểu đồ 3.14 Đường cong ROC của mô hình tiên đoán loãng xương

Nhận xét:

Diện tích dưới đường cong ROC của mô hình là 0,99 (KTC 95%: 0,99-1,00) cho thấy mô hình có giá trị rất tốt trong chẩn đoán loãng xương.

3.4. ĐỘ NHẢY, ĐỘ ĐẶC HIỆU, ĐIỂM CẮT CỦA CÁC CHỈ SỐ TRONG CHẨN ĐOÁN LOÃNG XƯƠNG

3.4.1. β -CTX



Biểu đồ 3.15 Đường cong ROC của β -CTX trong chẩn đoán loãng xương

Nhận xét:

Diện tích dưới đường cong ROC của β -CTX là 0,95 (KTC 95%: 0,92-0,97) cho thấy β -CTX có giá trị rất tốt trong chẩn đoán loãng xương.

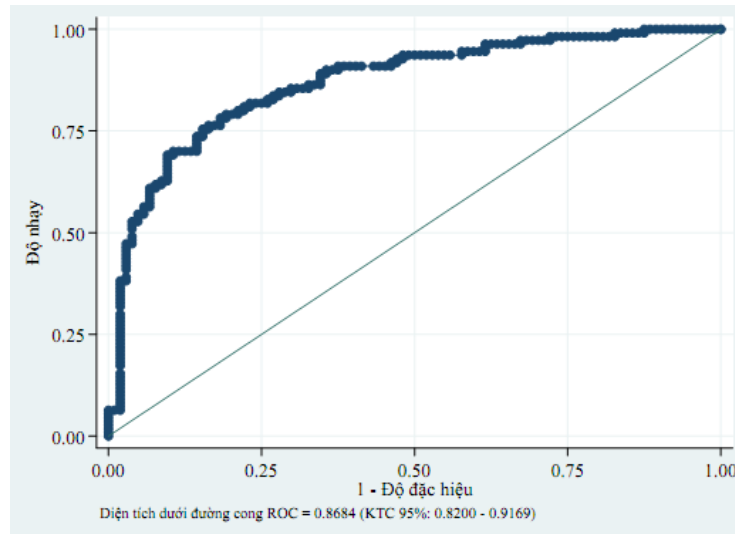
Bảng 3.28 Độ nhạy, độ đặc hiệu, điểm cắt của β -CTX trong chẩn đoán loãng xương

Số thứ tự	β -CTX	Chỉ số Youden	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
1	386,00	0,7455	74,5	100,0
2	350,60	0,7407	82,7	91,3
3	338,70	0,7397	84,5	89,4
4	390,30	0,7364	73,6	100,0
5	385,70	0,7358	74,5	99,0
6	350,90	0,7316	81,8	91,3
7	348,80	0,7311	82,7	90,4
8	340,00	0,7306	83,6	89,4
9	338,40	0,7301	84,5	88,5
10	396,60	0,7273	72,7	100,0

Nhận xét:

Điểm cắt tốt nhất để chẩn đoán loãng xương của nồng độ β -CTX là 350,60 (pg/ml) có độ nhạy là 82,7% và độ đặc hiệu là 91,3%.

3.4.2. Testosterone



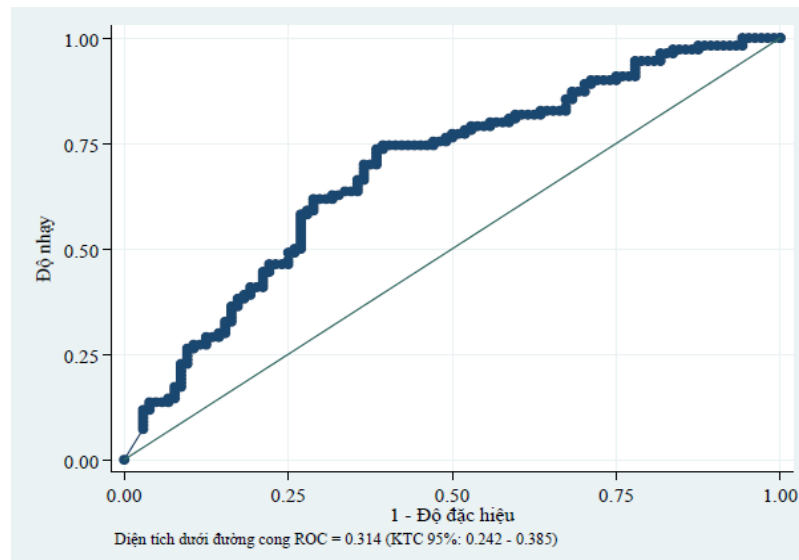
Biểu đồ 3.16 Đường cong ROC của testosterone trong chẩn đoán loãng xương
Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của testosterone là 0,87 (KTC 95%: 0,82-0,92), cho thấy testosterone có giá trị tốt trong chẩn đoán loãng xương.

Bảng 3.29 Độ nhạy, độ đặc hiệu, điểm cắt của testosterone trong chẩn đoán LX

Số thứ tự	Testeststeron	Chỉ số Youden	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
1	315,10	0,6007	75,4	84,6
2	320,10	0,6002	76,4	83,7
3	333,80	0,5991	78,2	81,7
4	341,40	0,5986	79,1	80,8
5	300,30	0,5948	69,1	90,4
6	300,70	0,5942	70,0	89,4
7	309,00	0,5921	73,6	85,6
8	313,20	0,5916	74,5	84,6
9	317,30	0,5911	75,5	83,7
10	321,40	0,5906	76,4	82,0

Nhận xét: Điểm cắt tốt nhất để chẩn đoán loãng xương của nồng độ testeststeron là 315,10 (ng/dl) có độ nhạy là 75,4% và độ đặc hiệu là 84,6%.

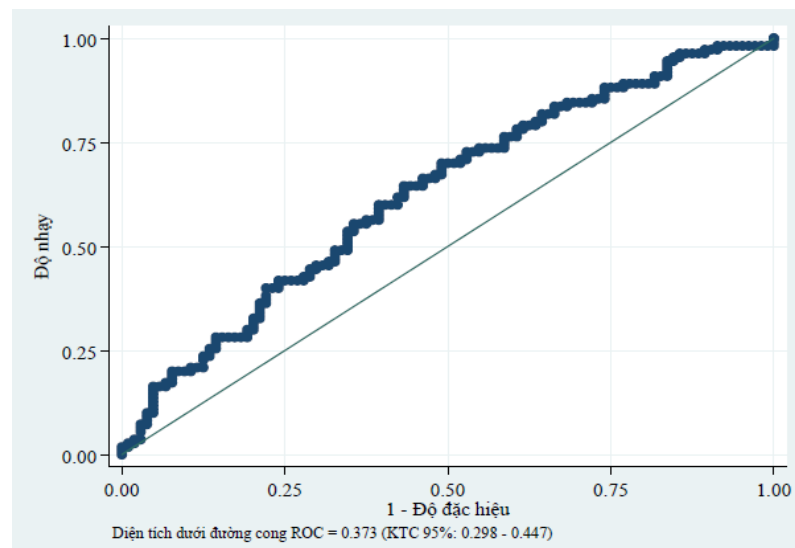
3.4.3. Estradiol



Biểu đồ 3.17 Đường cong ROC của estradiol trong chẩn đoán loãng xương

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của estradiol là 0,31 (KTC 95%: 0,24-0,39), cho thấy estradiol không có giá trị trong chẩn đoán LX.

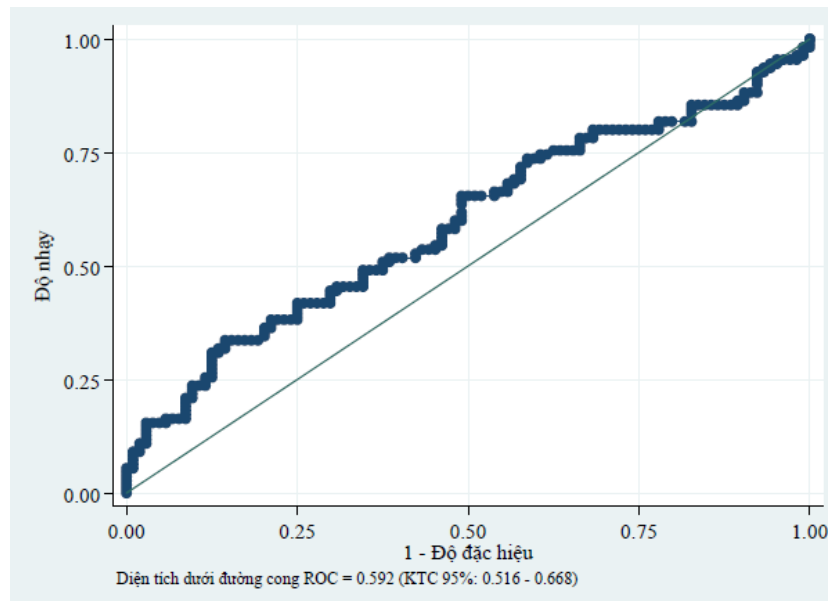
3.4.4. SHBG



Biểu đồ 3.18 Đường cong ROC của SHBG trong chẩn đoán loãng xương

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của SHBG là 0,37 (KTC 95%: 0,30-0,45), cho thấy SHBG không có giá trị trong chẩn đoán loãng xương.

3.4.5. Osteocalcin



Biểu đồ 3.19 Đường cong ROC của osteocalcin trong chẩn đoán loãng xương

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong ROC của osteocalcin là 0,59 (KTC 95% 0,52-0,67), cho thấy osteocalcin có giá trị không tốt trong chẩn đoán loãng xương.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

Trong thời gian từ năm 2013 đến năm 2017, chúng tôi chọn được 214 trường hợp thỏa các tiêu chí đưa vào nghiên cứu gồm 104 trường hợp cho nhóm nam giới ≥ 50 tuổi không loãng xương và 110 trường hợp cho nhóm nam giới ≥ 50 tuổi loãng xương.

4.1. ĐẶC ĐIỂM DÂN SỐ NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy có sự tương đồng giữa nhóm không loãng xương và nhóm loãng xương về các đặc điểm nhân khẩu học bao gồm tuổi ($67,84 \pm 11,51$ so với $68,24 \pm 12,16$ với $p > 0,05$), chiều cao ($1,63 \pm 0,57$ so với $1,63 \pm 0,65$ với $p > 0,05$), cân nặng ($58,77 \pm 9,82$ so với $57,63 \pm 10,68$ với $p > 0,05$), BMI ($22,07 \pm 3,51$ so với $21,64 \pm 3,38$ với $p > 0,05$). Hơn nữa, những yếu tố như nơi cư ngụ, nghề nghiệp cũng khác nhau không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm. Ngoài ra, sự phân bố bệnh nhân nhóm loãng xương và không loãng xương ở các nhóm tuổi từ 50 - 60 tuổi, 61 - 74 tuổi và ≥ 75 tuổi của các đối tượng trong nghiên cứu này khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Bên cạnh đó, những đặc điểm về yếu tố nguy cơ loãng xương như hút thuốc lá, uống bia rượu, té ngã và tiền sử gãy xương khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm không loãng xương và nhóm loãng xương. Sự tương đồng này giúp loại bỏ các yếu tố gây nhiễu do các yếu tố trên gây ra nếu có.

Trong nghiên cứu này, đa số các đối tượng có BMI bình thường chiếm tỉ lệ cao và khác với một số nghiên cứu khác ở phương tây thì nhóm có BMI thừa cân chiếm tỉ lệ cao hơn. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp vì người Việt Nam có tỉ lệ thừa cân, béo phì thấp hơn so với các nước phương tây. Do đó, trong quá trình phân tích chúng tôi cũng xem xét liên quan giữa BMI với hormon sinh dục và dấu ấn chu chuyển xương.

4.2. ĐÁNH GIÁ NỒNG ĐỘ HORMON SINH DỤC, OSTEOCALCIN,

β -CTX Ở NAM GIỚI LOÃNG XƯƠNG, KHÔNG LOÃNG XƯƠNG VÀ TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ HORMON SINH DỤC, OSTEOCALCIN, β -CTX VỚI MẬT ĐỘ XƯƠNG

4.2.1. Đánh giá nồng độ hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX ở nam giới loãng xương, không loãng xương

4.2.1.1. *Đánh giá nồng độ hormon sinh dục ở nam giới loãng xương, không loãng xương*

Qua khảo sát 214 trường hợp chúng tôi ghi nhận nồng độ testosterone toàn phần, testosterone tự do, testosterone sinh khả dụng và chỉ số androgen tự do ở nhóm loãng xương lần lượt là $256,29 \pm 124,64$ (ng/dl), $0,20 \pm 0,09$ (nmol/l), $4,89 \pm 2,31$ (nmol/l), $26,65 \pm 13,90$ (%) thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ so với nồng độ các chỉ số này ở nhóm không loãng xương với các giá trị lần lượt là $469,52 \pm 150,69$ (ng/dl), $0,32 \pm 0,09$ (nmol/l), $8,48 \pm 2,47$ (nmol/l), $38,41 \pm 15,33$ (%).

Tương tự như vậy, nồng độ estradiol toàn phần, estradiol tự do, estradiol sinh khả dụng ở nhóm loãng xương lần lượt là $22,17 \pm 10,20$ (pg/ml), $2,24 \pm 1,08$ (pmol/l), $55,91 \pm 25,97$ (pmol/l) thấp hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ so với nồng độ các chỉ số này ở nhóm không loãng xương với các giá trị lần lượt là $29,75 \pm 12,05$ (pg/ml), $2,62 \pm 1,03$ (pmol/l), $70,17 \pm 27,03$ (pmol/l) trừ chỉ số estrogen tự do khác biệt ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Ngoài ra, nồng độ SHBG ở nhóm loãng xương cũng thấp hơn nồng độ SHBG ở nhóm không loãng xương có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ ($36,12$ [23,70-47,69] nmol/l so với $43,47$ [30,00-62,78] nmol/l).

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự nghiên cứu của Pietschmann công bố năm 2001 thực hiện trên 31 bệnh nhân loãng xương và 35 bệnh nhân không loãng xương cho thấy nồng độ của estradiol toàn phần ở nhóm loãng xương thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ estradiol toàn

phần ở nhóm không loãng xương ($24,9 \pm 1,6$ pg/ml so với $31,2 \pm 2,1$ pg/ml). Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Pietschmann, nồng độ testosterone toàn phần ở nhóm loãng xương thấp hơn ở nhóm không loãng xương không có ý nghĩa thống kê ($305,5 \pm 17,3$ ng/dl so với $334,3 \pm 20,2$ ng/dl với $p = 0,191$) [84].

Tác giả Clapauch (2009) thực hiện nghiên cứu trên 110 nam loãng xương và 106 nam không loãng xương tuổi ≥ 50 . Trong nghiên cứu của Clapauch, nồng độ của testosterone tự do ($7,07 \pm 0,21$ ng/dl), testosterone sinh khả dụng ($173,7 \pm 5,5$ ng/dl), estradiol toàn phần ($36,69 \pm 1,59$ pg/ml) ở nhóm loãng xương thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ các hormon này ở nhóm không loãng xương ($8,26 \pm 0,23$ ng/dl; $206,8 \pm 6,0$ ng/dl; $42,26 \pm 2,26$ pg/ml). Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự nghiên cứu của Clapauch về sự khác biệt nồng độ của testosterone tự do, testosterone sinh khả dụng, estradiol toàn phần ở 2 nhóm đối tượng nghiên cứu. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Clapauch thì nồng độ testosterone toàn phần ở nhóm loãng xương thấp hơn không có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm không loãng xương (499 ± 15 ng/dl so với 538 ± 17 ng/dl, $p = 0,0881$) và nồng độ SHBG ở nhóm loãng xương cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ SHBG ở nhóm không loãng xương ($64,52 \pm 3,5$ so với $52,72 \pm 1,9$ nmol/l) [26].

Tác giả Popa (2016) nghiên cứu 146 nam loãng xương và 121 nam không loãng xương, kết quả cho thấy nồng độ của testosterone tự do ($6,56 \pm 2,76$ ng/l) và nồng độ estradiol ($10,2 \pm 1,8$ pg/ml) của nhóm loãng xương thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ các hormon này ở nhóm không loãng xương ($7,65 \pm 2,44$ ng/l; $12,5 \pm 2,9$ pg/ml). Tuy nhiên, nồng độ testosterone toàn phần ở 2 nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê (398 ± 141 ng/dl so với 434 ± 135 ng/dl, $p = 0,061$). Nghiên cứu này không khảo sát testosterone sinh khả dụng, estradiol tự do, estradiol sinh khả dụng, chỉ số androgen tự do, chỉ số estrogen tự do và SHBG [85].

Ngược lại, trong nghiên cứu của Maataoui công bố năm 2015 thực hiện

trên nam giới Morocco thì các chỉ số nồng độ hormon sinh dục ở nhóm loãng xương và không loãng xương khác nhau không có ý nghĩa thống kê [34].

Nghiên cứu của tác giả Trần Thị Tô Châu (2010) thực hiện tại Hà Nội trên 222 nam giới khỏe mạnh tuổi từ 15 - 83 cho kết quả nồng độ testosterone toàn phần trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là $624,5 \pm 225,5$ ng/dl, nồng độ testosterone toàn phần ở nhóm ≥ 50 tuổi ($n = 105$) là $647,6 \pm 224,6$ ng/dl [1]. Nghiên cứu này chỉ khảo sát nồng độ testosterone toàn phần mà không khảo sát các chỉ số khác của hormon sinh dục như testosterone tự do, testosterone sinh khả dụng, FAI, estradiol, estradiol tự do, estradiol sinh khả dụng, FEI, SHBG.

Nghiên cứu của tác giả Huỳnh Văn Khoa (2013) tại Bệnh viện Chợ Rẫy trên 84 bệnh nhân nam ≥ 50 tuổi cho thấy nồng độ testosterone trung bình là 304 ± 121 ng/dl và nồng độ estradiol trung bình là $38,14 \pm 13,00$ pg/ml. Nghiên cứu này không khảo sát các chỉ số khác của hormon sinh dục mà chỉ khảo sát testosterone toàn phần và estradiol toàn phần [2].

Bảng 4.1 So sánh nồng độ hormon sinh dục giữa các nghiên cứu

	Pietschmann (2001) [84]	Clapauch (2009) [26]	Maataoui (2015) [34]	Popa (2016) [85]	Chúng tôi
Testosterone TP nhóm LX	$305,5 \pm 17,3$ ng/dl	499 ± 15 ng/dl	$130,8 \pm 64,6$ ng/dl	398 ± 141 ng/dl	$256,29 \pm$ $124,64$ ng/dl*
Testosterone TP nhóm không LX	$334,3 \pm 20,2$ ng/dl	538 ± 17 ng/dl	$119,9 \pm 47,3$ ng/dl	434 ± 135 ng/dl	$469,52 \pm$ $150,69$ ng/dl*
Testosterone tự do nhóm LX		$7,07 \pm 0,21$ ng/dl*		$6,56 \pm 2,76$ ng/dl*	$5,76 \pm 2,59$ ng/dl*
Testosterone tự do nhóm không LX		$8,26 \pm 0,23$ ng/dl*		$7,65 \pm 2,44$ ng/dl*	$9,22 \pm 2,59$ ng/dl*
Estradiol TP nhóm LX	$24,9 \pm 1,6$ pg/ml*	$36,69 \pm 1,59$ pg/ml*	$22,83 \pm 9,17$ pg/ml	$38,35 \pm 16,6$ pmol/l*	$22,17 \pm 10,20$ pg/ml*
Estradiol TP nhóm không LX	$31,2 \pm 2,1$ pg/ml*	$42,26 \pm 2,26$ pg/ml*	$27,18 \pm 11,9$ pg/ml	$45,7 \pm 10,76$ pmol/l*	$29,75 \pm 12,05$ pg/ml*

*P < 0,05

Vai trò của hormon sinh dục trong sinh bệnh học của loãng xương nam

giới vẫn đang còn bàn cãi và các nghiên cứu cho kết quả còn nhiều khác biệt. Sự khác biệt này có thể do các nghiên cứu khác nhau về số lượng mẫu trong các nghiên cứu, tuổi của đối tượng nghiên cứu, BMI, mật độ xương... Đặc biệt, BMI trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác ($21,64 \pm 3,38 \text{ kg/m}^2$ ở nhóm loãng xương và $22,07 \pm 3,51 \text{ kg/m}^2$ ở nhóm không loãng xương so với $24,41 \pm 3,87 \text{ kg/m}^2$ và $28,20 \pm 3,93 \text{ kg/m}^2$ trong nghiên cứu của Maataoui; $25,69 \pm 3,64 \text{ kg/m}^2$ và $25,79 \pm 2,78 \text{ kg/m}^2$ trong nghiên cứu của Popa) [34], [85]; Điều này có thể giải thích do tầm vóc của người Việt thường thấp hơn và gầy hơn nên có thể ảnh hưởng đến nồng độ hormon sinh dục trong nghiên cứu.

4.2.1.2. Đánh giá nồng độ osteocalcin, β -CTX ở nam giới loãng xương, không loãng xương

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ osteocalcin và β -CTX ở nhóm loãng xương cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ của các dấu ấn này ở nhóm không loãng xương (osteocalcin: $16,28 \pm 8,96 \text{ ng/ml}$ so với $13,21 \pm 5,69 \text{ ng/ml}$; β -CTX: $509,20 [382,90-688,10] \text{ pg/ml}$ so với $253,05 [206,45-301,90] \text{ pg/ml}$ với $p < 0,01$).

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả β -CTX ở nhóm loãng xương cao hơn nhóm không loãng xương có ý nghĩa thống kê so với nghiên cứu của tác giả Pietschmann ($267,7 \pm 230 \text{ pg/ml}$ so với $205,8 \pm 153 \text{ pg/ml}$). Tuy nhiên, trong nghiên cứu của tác giả Pietschmann thì nồng độ osteocalcin ở nhóm loãng xương cao hơn ở nhóm không loãng xương nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($20,0 \pm 1,5 \text{ ng/ml}$ so với $18,9 \pm 1,1 \text{ ng/ml}$ với $p = 0,757$) [84].

Nồng độ osteocalcin và β -CTX trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm loãng xương cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ các dấu ấn này ở nhóm không loãng xương tương tự Maataoui ở nam giới Morocco (osteocalcin: $41 \pm 55,67 \text{ ng/ml}$ so với $20,01 \pm 10,23 \text{ ng/ml}$; β -CTX: $670 \pm 57 \text{ pg/ml}$ so với

379 ± 22 pg/ml) [34]. Nghiên cứu của Scholtissen ở nam giới Pháp và Bỉ cũng cho thấy nồng độ β -CTX ở nhóm loãng xương cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ β -CTX ở nhóm không loãng xương (500 [52 – 712] pg/ml so với 400 (52 - 712) với $p < 0,05$), nghiên cứu này không khảo sát osteocalcin [87].

Tác giả Hồ Phạm Thục Lan (2012) nghiên cứu trên 205 nam giới khỏe mạnh tuổi từ 18 - 87, kết quả cho thấy nồng độ trung bình của β -CTX là 265 [78 – 702] pg/ml [4]. Nếu so sánh với nồng độ β -CTX ở nhóm không loãng xương trong nghiên cứu của chúng tôi là 253,1 [206,5-301,9] thì kết quả cũng gần tương tự.

Nhìn chung, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới về sự khác biệt nồng độ β -CTX ở nhóm loãng xương và không loãng xương. Điều này một lần nữa khẳng định cho giả thuyết gia tăng chu chuyển xương sẽ tăng mất xương và để xác định chính xác cần tìm mối tương quan giữa các dấu ấn chu chuyển xương với mật độ xương cũng như tình trạng loãng xương thông qua các phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến và đa biến.

4.2.2. Tương quan giữa hormon sinh dục và mật độ xương

Hormon sinh dục đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì, phát triển bộ xương. Testosterone giúp phát triển xương quanh màng, trong khi đó estrogen duy trì khối lượng và cấu trúc xương bè. Tình trạng mất xương gia tăng khi suy sinh dục và mãn kinh ở nữ giới là ví dụ điển hình của ảnh hưởng hormon sinh dục trên chuyển hóa xương. Trong khi mãn kinh và sự suy giảm estrogen ở nữ đã được chứng minh là yếu tố nguy cơ của loãng xương ở nữ giới thì ảnh hưởng của sự suy giảm testosterone trên xương ở nam giới vẫn chưa được chứng minh rõ ràng.

Về mặt sinh lý, vai trò của testosterone lên mật độ của xương khá rõ ràng ở nam giới trẻ tuổi. Testosterone vừa có tác dụng trực tiếp lên quá trình tạo xương cũng như gián tiếp ức chế hủy xương thông qua việc chuyển hoá thành

estradiol. Khi cao tuổi, không giống như ở nữ giới có sự suy giảm nồng độ estradiol rõ ràng khi mãn kinh dẫn đến tăng quá trình huỷ xương, sự thay đổi nồng độ giữa 3 yếu tố estradiol, testosterone và SHBG ở nam giới thì lại không rõ ràng nhưng cũng có nghiên cứu cho thấy hormon sinh dục ở nam giới có vai trò trong loãng xương. Tuy nhiên, yếu tố nào tương quan với loãng xương ở nam giới vẫn chưa được xác định rõ ràng do sự khác biệt về kết quả giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương cũng như tình trạng loãng xương ở nam giới.

Vai trò chính xác của testosterone trong duy trì sức khỏe xương và ảnh hưởng của giảm testosterone trong loãng xương nam giới vẫn chưa rõ ràng. Một số các nghiên cứu quan sát đã được thực hiện để tìm yếu tố nguy cơ loãng xương nam giới. Một trong những nghiên cứu lớn là nghiên cứu MrOS (MrOS: Osteoporotic fracture in men study) theo dõi 2908 nam giới tuổi từ 69 - 80 ở Thụy Điển, Mỹ và Hồng Kông trong 4,5 năm. Kết quả ban đầu của nghiên cứu cho thấy nồng độ testosterone tự do tương quan thuận với mật độ xương toàn bộ xương đùi ($\beta = 0,061$; $p = 0,006$), vùng liên máu chuyển ($\beta = 0,068$; $p = 0,002$), cẳng tay ($\beta = 0,093$; $p = 0,001$) nhưng không tương quan với mật độ xương tại cột sống thắt lưng ($\beta = 0,004$; $p = 0,869$) và nồng độ estradiol tương quan với mật độ xương ở tất cả các vị trí (MĐX vùng liên máu chuyển: $\beta = 0,075$; $p = 0,001$; MĐX toàn bộ xương đùi $\beta = 0,104$; $p < 0,001$; MĐX tại cột sống thắt lưng $\beta = 0,125$; $p < 0,001$) [76]. Nhánh nghiên cứu của MrOS ở Hồng Kông tiến hành trên 1489 nam giới từ 65 tuổi trở lên lại cho thấy rằng testosterone toàn phần và tự do có tương quan nghịch với mật độ xương nhưng mối tương quan này không mạnh và sau khi hiệu chỉnh theo tuổi, BMI thì chỉ có testosterone tự do còn tương quan với mật độ xương nhưng rất yếu. Nghiên cứu kết luận chỉ có estradiol sinh khả dụng có tương quan với mật độ xương và nam giới có nồng độ estradiol thấp thì tăng mất xương và tăng

nguy cơ gãy xương [109]. Nhánh nghiên cứu của MrOS ở Bắc Mỹ nghiên cứu trên 1238 nam giới cho thấy không có tương quan có ý nghĩa thống kê giữa testosterone và mật độ xương nhưng nồng độ estradiol sinh khả dụng thấp thì tương quan với mật độ xương thấp và mất xương nhanh. Theo kết quả nghiên cứu này thì nam giới có nồng độ estradiol sinh khả dụng thấp, nồng độ testosterone sinh khả dụng thấp và nồng độ SHBG cao có tốc độ mất xương tăng gấp 3 lần [17], [48].

Một số các nghiên cứu khác cho kết quả trái ngược nhau về vai trò của testosterone đối với sức khỏe xương ở nam giới. Nghiên cứu của tác giả Van Den Beld (2000) cho kết quả các thông số của testosterone có tương quan thuận với mật độ xương toàn thân (testosterone toàn phần: $\beta = 0,004$; testosterone tự do: $\beta = 0,69$; testosterone sinh khả dụng: $\beta = 0,011$) và mật độ xương vùng tam giác Ward (testosterone toàn phần: $\beta = 0,005$; testosterone tự do: $\beta = 0,88$; testosterone sinh khả dụng: $\beta = 0,012$) kể cả sau khi hiệu chỉnh theo tuổi. Bên cạnh đó, các chỉ số của estrogen cũng tương quan với mật độ xương các vị trí. Sau khi phân tích đa biến thì nồng độ estradiol toàn phần và testosterone toàn phần vẫn tương quan độc lập với mật độ xương toàn thân [104]. Nghiên cứu của tác giả Clapauch (2009) cho thấy nguy cơ loãng xương tăng 2,03 lần khi estradiol toàn phần < 36 pg/ml, nguy cơ loãng xương tăng 1,91 lần khi SHBG > 55 nmol/l, nguy cơ loãng xương tăng 2,7 lần khi testosterone sinh khả dụng < 180 ng/dl và nguy cơ loãng xương tăng 2,5 lần khi testosterone tự do < 7 ng/dl [26]. Nghiên cứu của tác giả Bian cho kết quả testosterone không tương quan với mật độ xương tại cổ xương đùi trong khi estradiol tương quan thuận với mật độ xương tại cổ xương đùi ($\beta = 0,001$; $p = 0,038$) [10]. Nghiên cứu của tác giả Goh trên nam giới Singapore cho thấy estradiol và testosterone tương quan với mật độ xương tại cột sống thắt lưng nhưng không tương quan với mật độ xương tại cổ xương đùi còn SHBG không tương quan với mật độ xương cả hai vị trí [47].

Nghiên cứu của tác giả Trần Thị Tô Châu (2010) cho thấy ở nhóm ≥ 50 tuổi thì không có mối tương quan giữa testosterone và mật độ xương tại cột sống thắt lưng ($r = 0,031$; $p > 0,05$). Nghiên cứu này không khảo sát mật độ xương tại cổ xương đùi [1]. Nghiên cứu của tác giả Huỳnh Văn Khoa cho thấy có tương quan yếu giữa testosterone toàn phần và estradiol toàn phần với mật độ xương tại cột sống thắt lưng ($r = 0,23$; $p = 0,04$ và $r = 0,24$; $p = 0,04$). Tuy nhiên, không có tương quan giữa testosterone toàn phần và estradiol toàn phần với mật độ xương tại cổ xương đùi [2]. Các nghiên cứu trong nước chỉ sử dụng phân tích đơn biến để khảo sát mối tương quan này có thể gây nhiều sai lệch bởi vì biến số mật độ xương và hormon sinh dục đều có thể thay đổi theo tuổi và BMI. Ngoài ra, hai nghiên cứu trong nước cũng không khảo sát tương quan giữa SHBG với mật độ xương như các nghiên cứu trên thế giới. Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy SHBG có thể có liên quan trực tiếp lên mật độ xương hoặc gián tiếp thông qua việc gắn kết trực tiếp với các hormon sinh dục. Vì vậy, việc đưa vào phân tích tương quan của nồng độ SHBG và mật độ xương cùng lúc với các chỉ số hormon khác là cần thiết.

Ảnh hưởng của testosterone trên sức khỏe xương qua các nghiên cứu vẫn chưa thống nhất và còn nhiều khác biệt. Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát tương quan giữa các thông số hormon sinh dục với mật độ xương tại các vị trí cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi và liên quan giữa các thông số này với tình trạng loãng xương.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối với mật độ xương tại cột sống thắt lưng thì các thông số hormon sinh dục đều tương quan thuận nhưng mức độ yếu với mật độ xương tại cột sống thắt lưng trừ SHBG không tương quan ($r = -0,04$; $p > 0,05$). Trong các thông số này thì mức độ tương quan của testosterone tự do cao hơn testosterone toàn phần ($r = 0,33$; $p < 0,001$ so với $r = 0,31$; $p < 0,001$). Đối với mật độ xương tại cổ xương đùi thì các thông số hormon sinh dục (trừ SHBG và chỉ số estrogen tự do) đều có tương quan thuận

mức độ yếu với mật độ xương tại cổ xương đùi trừ testosterone sinh khả dụng tương quan vừa ($r = 0,43$; $p < 0,001$) và tương quan của testosterone tự do cũng mạnh hơn testosterone toàn phần ($r = 0,38$; $p < 0,001$ so với $r = 0,35$; $p < 0,001$). Đối với mật độ xương toàn bộ xương đùi thì các thông số hormon sinh dục cũng tương quan thuận mức độ yếu với mật độ xương toàn bộ xương đùi trừ SHBG, estradiol tự do, chỉ số estrogen tự do tương quan không có ý nghĩa thống kê và tương quan của testosterone tự do và sinh khả dụng với mật độ xương toàn bộ xương đùi cao hơn so với testosterone toàn phần.

Bảng 4.2 Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và mật độ xương trong các nghiên cứu

	Testosterone toàn phần	Testosterone tự do	Testosterone sinh khả dụng	FAI	Estradiol toàn phần	Estradiol tự do	Estradiol sinh khả dụng	FEI
Mellstrom [76]	+	+	Không NC	Không NC	+	+	Không NC	Không NC
Woo [109]	0	-	Không NC	Không NC	+	Không NC	+	Không NC
Cauley [17]	0	Không NC	0	Không NC	+	Không NC	+	Không NC
Van Del Beld [104]	+	+	+	Không NC	+	+	+	Không NC
Tô Châu [1]	0	Không NC	Không NC	Không NC	Không NC	Không NC	Không NC	Không NC
Văn Khoa [2]	+	Không NC	Không NC	Không NC	+	Không NC	Không NC	Không NC
Chúng tôi	+	+	+	+	+	+	+	0

+: tương quan thuận *-*: tương quan nghịch *0*: không tương quan

4.2.3. Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và mật độ xương

Hiện nay, đo mật độ xương vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán loãng xương nhưng đo mật độ xương chỉ đánh giá được khối lượng xương mà không đánh giá được chất lượng xương trong khi mô xương là mô liên tục thay

đôi. Người ta nhận thấy việc đo lường các dấu ấn chu chuyển xương giúp đánh giá được phần nào chất khoáng, chất nền xương và chuyển hóa bên trong xương. Một phần trong nghiên cứu của chúng tôi nhằm tìm hiểu tương quan giữa dấu ấn chu chuyển xương osteocalcin, β -CTX với mật độ xương và đánh giá xem có thể sử dụng các dấu ấn này trong lâm sàng để chẩn đoán loãng xương ở nam giới ≥ 50 tuổi hay không?

Các nghiên cứu trên thế giới về tương quan giữa dấu ấn chu chuyển xương và mật độ xương cho nhiều kết quả khác nhau, tuy nhiên, đa số các nghiên cứu đều cho thấy có mối tương quan giữa β -CTX với mật độ xương và tình trạng mất xương.

Nghiên cứu của tác giả Goemaere (2001) là nghiên cứu cắt ngang trên 283 nam giới khỏe mạnh từ 71 - 86 tuổi về tương quan giữa dấu ấn chu chuyển xương với hormon sinh dục và mật độ xương. Kết quả nghiên cứu cho thấy có tương quan nghịch yếu giữa mật độ xương ở các vị trí với osteocalcin ($r = -0,22$ đến $-0,25$ với $p < 0,05$), β -CTX ($r = -0,23$ đến $-0,34$ với $p < 0,05$) [46].

Tác giả Lumachi (2012) tiến hành nghiên cứu cắt ngang trên 18 nam giới > 65 tuổi để đánh giá tương quan giữa mật độ xương tại cột sống thắt lưng và dấu ấn chu chuyển xương. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có tương quan giữa osteocalcin và mật độ xương tại cột sống thắt lưng ($r = -0,18$; $p = 0,48$). Nghiên cứu không khảo sát mật độ xương tại các vị trí khác và cũng không khảo sát β -CTX [71].

Nghiên cứu của tác giả Bian (2015) là nghiên cứu đoàn hệ thực hiện trên 1177 nam giới tuổi từ 80 - 96 để tìm các yếu tố liên quan với mật độ xương tại cổ xương đùi ở nam giới cao tuổi Trung Quốc. Kết quả nghiên cứu cho thấy có nhiều các yếu tố liên quan mật độ xương tại cổ xương đùi trong đó β -CTX tương quan nghịch yếu với mật độ xương ($r = -0,202$; $p = 0,001$) kể cả sau khi hiệu chỉnh theo tuổi, BMI và các yếu tố khác. Trong khi đó, osteocalcin tương quan với mật độ xương tại cổ xương đùi trong phân tích đơn biến nhưng tương

quan này không có ý nghĩa thống kê sau khi hiệu chỉnh theo tuổi, BMI và các yếu tố khác [10]. Ngoài ra, một số nghiên cứu khác như nghiên cứu của tác giả Marques cũng cho kết quả osteocalcin và β -CTX có tương quan nghịch với mật độ xương ở các vị trí nhưng tương quan này yếu [72] và nghiên cứu của tác giả Shou (2016) cho thấy mật độ xương ở các vị trí cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi có tương quan nghịch mức độ yếu với osteocalcin ($r = -0,299$; $r = -0,262$; $r = -0,312$ với $p < 0,005$) và β -CTX ($r = -0,315$; $r = -0,289$; $r = -0,322$ với $p < 0,005$) [93].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới khi cho kết quả mật độ xương tại các vị trí cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi có tương quan nghịch yếu không đáng kể với osteocalcin ($r = -0,14$ với $p = 0,042$ và $r = -0,199$ với $p = 0,003$ và $r = -0,1$ với $p = 0,13$) và tương quan mạnh với β -CTX ($r = -0,62$ với $p < 0,001$ và $r = -0,74$ với $p < 0,001$ và $r = -0,695$ với $p < 0,001$). Mặc dù cả 2 dấu ấn đều có tương quan với mật độ xương ở các vị trí, tuy nhiên β -CTX tương quan với mật độ xương mạnh hơn osteocalcin. Thật vậy, trong các nghiên cứu vừa nêu trên thì kết quả β -CTX cũng tương quan với mật độ xương mạnh hơn osteocalcin. Điều này cũng phù hợp với y văn vì y văn ghi nhận sự mất xương ở nam giới do gia tăng hủy xương nhiều hơn mà không đi song hành cùng với tạo xương nên các dấu ấn liên quan tạo xương không tương quan hoặc tương quan yếu với mật độ xương. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương quan giữa β -CTX với mật độ xương các vị trí tương đối chặt hơn các nghiên cứu khác do nghiên cứu của chúng tôi chọn tỉ lệ nhóm loãng xương và nhóm không loãng xương gần bằng nhau, nghiên cứu của chúng tôi lại bắt cặp theo độ tuổi và lứa tuổi của các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi ≥ 50 tuổi, đây là độ tuổi mà nồng độ các dấu ấn chu chuyển xương tương đối ổn định hơn so với các lứa tuổi khác.

Bảng 4.3 Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX với mật độ xương

trong các nghiên cứu

	Osteocalcin			β -CTX		
	MĐX CSTL	MĐX CXĐ	MĐX TBXĐ	MĐX CSTL	MĐX CXĐ	MĐX TBXĐ
Goemaere [46]	-	-	-	-	-	-
Lumachi [71]	0	Không NC	Không NC	Không NC	Không NC	Không NC
Bian [10]	Không NC	-	Không NC	Không NC	-	Không NC
Marques [72]	-	-	Không NC	-	-	Không NC
Shou [93]	-	-	-	-	-	-
Chúng tôi	-	-	-	-	-	-

+: tương quan thuận -: tương quan nghịch 0: không tương quan

TBXĐ: toàn bộ xương đùi

Dù các thiết kế nghiên cứu khác nhau, số lượng các đối tượng trong mỗi nghiên cứu khác nhau, các yếu tố như tuổi, BMI, bệnh kèm theo... của các nghiên cứu khác nhau nhưng đa số các nghiên cứu cho kết quả khá nhất quán về tương quan giữa dấu ấn chu chuyển xương osteocalcin, β -CTX với mật độ xương ở nam giới ≥ 50 tuổi. Kết quả này cho thấy tính ổn định trong tương quan giữa osteocalcin, β -CTX với mật độ xương. Điều này ủng hộ cho giả thuyết mật độ xương ở nam giới cao tuổi thấp là do tăng mất xương do gia tăng chu chuyển xương. Do đó, trong thực hành lâm sàng có thể sử dụng các dấu ấn này để hỗ trợ việc đo mật độ xương trong chẩn đoán loãng xương. Tuy nhiên, mật độ xương còn bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác ngoài chu chuyển xương như các yếu tố nội tiết, tuổi, trọng lượng cơ thể, lối sống... nên cần khảo sát

trong phân tích đa biến để xem liệu gia tăng chu chuyển xương có phải là yếu tố liên quan loãng xương hay không?

4.2.4. Tương quan giữa các yếu tố với mật độ xương trong phân tích đa biến

Dựa theo cơ chế sinh lý bệnh cũng như y văn và kết quả những nghiên cứu trước về các yếu tố liên quan giảm mật độ xương ở các vị trí, chúng tôi đưa vào mô hình phân tích hồi qui tuyến tính đa biến để khảo sát tương quan giữa mật độ xương ở các vị trí với các yếu tố tuổi, BMI, hút thuốc lá, tập thể dục, vitamin D, các chỉ số nồng độ hormon, osteocalcin, β -CTX.

Đối với mật độ xương tại cột sống thắt lưng thì mô hình hồi qui tuyến tính đa biến cho thấy các yếu tố liên quan giảm mật độ xương tại cột sống thắt lưng bao gồm giảm nồng độ testosterone toàn phần, giảm BMI, tăng nồng độ β -CTX và giảm FAI. Mô hình này giải thích 44% mật độ xương tại cột sống thắt lưng và có thể tính được giá trị mật độ xương tại cột sống thắt lưng bằng phương trình tuyến tính: mật độ xương tại cột sống thắt lưng = $0,77 + 0,00013 * \text{Testosterone} + 0,00772 * \text{BMI} - 0,00046 * \beta\text{-CTX} + 0,00146 * \text{FAI}$ trong đó β -CTX giải thích 30% mật độ xương, BMI giải thích 4% mật độ xương, FAI giải thích 2% mật độ xương và testosterone toàn phần giải thích 2% mật độ xương tại cột sống thắt lưng. Vì trong mô hình hồi qui tuyến tính đa biến các yếu tố có đơn vị khác nhau nên không thể so sánh trực tiếp mức độ ảnh hưởng đến mật độ xương. Muốn so sánh trực tiếp phải đưa các biến về cùng đơn vị là độ lệch chuẩn. Khi qui về độ lệch chuẩn thì hệ số hồi qui của các yếu tố trong mô hình hồi qui tuyến tính đa biến của β -CTX > BMI > FAI > testosterone toàn phần (hệ số hồi qui tương ứng là 0,095; 0,027; 0,023; 0,022). Như vậy, có thể kết luận tăng 1 độ lệch chuẩn nồng độ β -CTX sẽ giảm 0,095 g/cm² mật độ xương tại cột sống thắt lưng, tăng 1 độ lệch chuẩn nồng độ testosterone toàn phần sẽ tăng mật độ xương tại cột sống thắt lưng lên 0,022 g/cm².

Đối với mật độ xương tại cổ xương đùi, mô hình hồi qui tuyến tính đa biến cho kết quả các yếu tố liên quan giảm mật độ xương tại cổ xương đùi bao gồm giảm nồng độ testosterone toàn phần, giảm BMI và tăng β -CTX. Phương trình tuyến tính tính mật độ xương tại cổ xương đùi: mật độ xương tại cổ xương đùi = $0,67 + 0,00014 * \text{Testosterone} + 0,00452 * \text{BMI} - 0,00049 * \beta\text{-CTX}$. Mô hình này giải thích được 58% mật độ xương tại cổ xương đùi trong đó β -CTX là yếu tố ảnh hưởng mạnh nhất giải thích 50% mật độ xương tại cổ xương đùi, testosterone giải thích 6% mật độ xương tại cổ xương đùi, BMI giải thích 2% mật độ xương tại cổ xương đùi. Thật vậy, khi phân tích hồi qui tuyến tính đa biến với kết cục là mật độ xương tại cổ xương đùi với các biến phụ thuộc qui về độ lệch chuẩn thì hệ số hồi qui của β -CTX > testosterone > BMI. Như vậy, tăng 1 độ lệch chuẩn nồng độ β -CTX sẽ giảm $0,102 \text{ g/cm}^2$ mật độ xương tại cổ xương đùi, tăng 1 độ lệch chuẩn nồng độ testosterone toàn phần sẽ tăng mật độ xương tại cổ xương đùi lên $0,025 \text{ g/cm}^2$.

Đối với mật độ xương toàn bộ xương đùi, mô hình hồi qui tuyến tính đa biến cho kết quả các yếu tố liên quan giảm mật độ xương toàn bộ xương đùi bao gồm giảm nồng độ testosterone toàn phần, giảm BMI và tăng β -CTX. Phương trình tuyến tính tính mật độ xương toàn bộ xương đùi: mật độ xương toàn bộ xương đùi = $0,76 + 0,00014 * \text{Testosterone} + 0,00711 * \text{BMI} - 0,00051 * \beta\text{-CTX}$. Mô hình này giải thích được 54% mật độ xương toàn bộ xương đùi trong đó β -CTX là yếu tố ảnh hưởng mạnh nhất giải thích 43% mật độ xương toàn bộ xương đùi, BMI giải thích 5% mật độ xương toàn bộ xương đùi và testosterone toàn phần giải thích 3% mật độ xương toàn bộ xương đùi. Khi qui về đơn vị độ lệch chuẩn thì hệ số hồi qui của các yếu tố trong mô hình hồi qui tuyến tính đa biến của β -CTX > BMI > testosterone. Như vậy, tăng 1 độ lệch chuẩn nồng độ β -CTX sẽ giảm $0,106 \text{ g/cm}^2$ mật độ xương tại cổ xương đùi, tăng 1 độ lệch chuẩn nồng độ testosterone toàn phần sẽ tăng mật độ xương toàn bộ xương đùi lên $0,025 \text{ g/cm}^2$.

Như vậy, có thể thấy khi phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến, các chỉ số hormon sinh dục và osteocalcin, β -CTX đều có tương quan với mật độ xương tại các vị trí nhưng khi đưa vào mô hình hồi qui tuyến tính đa biến thì gần như chỉ có β -CTX, nồng độ testosterone toàn phần, BMI là yếu tố nguy cơ độc lập của giảm mật độ xương ở các vị trí.

Nghiên cứu của tác giả Slemenda (1997) trong phân tích hồi qui tuyến tính đa biến các yếu tố tiên đoán mật độ xương ở các vị trí cho thấy các yếu tố nguy cơ độc lập của giảm mật độ xương tại cột sống thắt lưng là tuổi ($\beta = 0,013$ với $p < 0,05$), nồng độ estradiol toàn phần ($\beta = 0,222$ với $p < 0,05$), nồng độ testosterone toàn phần $\beta = -0,19$ với $p < 0,05$) và yếu tố nguy cơ giảm mật độ xương tại cổ xương đùi là trọng lượng cơ thể ($\beta = 0,0027$ với $p < 0,05$), nồng độ estradiol toàn phần ($\beta = 0,190$ với $p < 0,01$) [95].

Nghiên cứu của tác giả Cheung trên 407 nam giới tuổi từ 50 cho thấy các yếu tố nguy cơ độc lập của giảm MDX tại cột sống thắt lưng là cân nặng ($\beta = 0,005$ với $p < 0,0001$), estradiol sinh khả dụng ($\beta = 0,0006$ với $p = 0,002$), PTH ($\beta = -0,001$ với $p = 0,006$), và tập luyện thể dục ($\beta = 0,02$ với $p = 0,04$). Trong khi đó, yếu tố nguy cơ của giảm MDX toàn bộ xương đùi là tuổi ($\beta = -0,25$ với $p = 0,008$), cân nặng ($\beta = 0,26$ với $p = 0,04$), BMI ($\beta = 0,013$ với $p = 0,004$), PTH ($\beta = -0,169$ với $p = 0,003$), estradiol tự do ($\beta = 0,057$ với $p = 0,02$), hút thuốc lá ($\beta = -0,032$ với $p = 0,03$), và tập luyện ($\beta = 0,305$ với $p = 0,0008$) [23].

Nghiên cứu của tác giả Scholtissen (2009) trên 1004 nam giới ≥ 60 tuổi, kết quả cho thấy các yếu tố nguy cơ độc lập của giảm trị số T-score tại cột sống thắt lưng là tuổi ($\beta = -0,1$ với $p < 0,0001$), BMI ($\beta = 0,4$ với $p < 0,0001$), β -CTX ($\beta = -0,2$ với $p < 0,0001$), tiền sử gãy xương bản thân ($\beta = -0,1$ với $p < 0,0001$), tiền sử loãng xương hoặc gãy xương của người thân ($\beta = -0,1$ với $p < 0,0001$); Các yếu tố nguy cơ độc lập của giảm trị số T-score ở cổ xương đùi là tuổi ($\beta = -0,1$ với $p < 0,0001$), BMI ($\beta = 0,3$ với $p < 0,0001$), β -CTX (β

= -0,2 với $p < 0,0001$), tiền sử loãng xương hoặc gãy xương của người thân ($\beta = -0,1$ với $p < 0,0001$); Các yếu tố nguy cơ độc lập của giảm giảm trị số T-score toàn bộ xương đùi là tuổi ($\beta = 0,1$ với $p < 0,0001$), BMI ($\beta = 0,2$ với $p < 0,0001$), β -CTX ($\beta = -0,2$ với $p < 0,0001$) [87].

Nghiên cứu của tác giả El Maataoui cho kết quả các yếu tố nguy cơ độc lập của giảm mật độ xương tại cột sống thắt lưng khi phân tích hồi qui tuyến tính đa biến là BMI ($\beta = 0,360$ với $p < 0,001$) và FAI ($\beta = 0,171$ với $p = 0,02$). Yếu tố nguy cơ độc lập của giảm mật độ xương toàn bộ xương đùi là tuổi, BMI, nồng độ PTH và nồng độ phosphatase kiềm. Trong nghiên cứu này, tác giả không khảo sát mật độ xương tại cổ xương đùi [34].

Nghiên cứu của tác giả Bian trên 1177 nam giới ≥ 80 tuổi tại Trung Quốc cho kết quả các yếu tố ảnh hưởng đến mật độ xương tại cổ xương đùi là tuổi ($\beta = -0,003$ với $p = 0,035$), BMI ($\beta = 0,009$ với $p = 0,001$), nồng độ estradiol toàn phần ($\beta = 0,001$ với $p = 0,038$), nồng độ β -CTX ($\beta = -0,097$ với $p = 0,001$), nồng độ PTH ($\beta = -0,001$ với $p = 0,004$), bệnh COPD ($\beta = -0,027$ với $p = 0,009$). Trong nghiên cứu này, tác giả không khảo sát mật độ xương tại vị trí cột sống thắt lưng và toàn bộ xương đùi vì tác giả cho rằng mật độ xương tại cổ xương đùi chính xác hơn do không bị ảnh hưởng bởi các thay đổi do thoái hóa và cũng ít bị ảnh hưởng của tư thế chân khi so với các vị trí khác [10].

Bảng 4.4 Yếu tố tiên đoán mật độ xương tại CSTL trong các nghiên cứu

Slemenda [95]	Cheung [23]	Scholtissen [87]	Maataoui [34]	Nguyen [80]	Chúng tôi
Tuổi	Tập luyện	Tuổi		Tuổi	
Testosterone TP				Testosterone TP	Testosterone TP
Estradiol TP	BioEstradiol		FAI		FAI

	Cân nặng	BMI	BMI	BMI	BMI
	PTH	β -CTX			β -CTX
$R^2 = 22\%$	$R^2 = 25\%$	$R^2 = 9\%$		$R^2 = 14\%$	$R^2 = 44\%$

Các yếu tố ảnh hưởng đến mật độ xương tại cột sống thắt lưng khi phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến trong nghiên cứu của chúng tôi có vài điểm tương đồng với các nghiên cứu khác, tuy nhiên mô hình của chúng tôi (bao gồm nồng độ testosterone toàn phần, FAI, BMI, β -CTX) giải thích được 43,7% mật độ xương tại cột sống thắt lưng và khả năng tiên đoán mật độ xương tại cột sống thắt lưng của mô hình này cao hơn của các tác giả khác.

Bảng 4.5 Yếu tố tiên đoán mật độ xương tại CXĐ trong các nghiên cứu

Slemenda [95]	Scholtissen [87]	Bian [10]	Chúng tôi
	Tuổi	Tuổi	
Cân nặng	BMI	BMI	BMI
Estradiol TP		Estradiol TP	Testosterone TP
	β -CTX	β -CTX	β -CTX
	Tiền sử gãy xương gia đình	COPD	
		PTH	
$R^2 = 23\%$	$R^2 = 19\%$		$R^2 = 58\%$

Mô hình tiên đoán mật độ xương tại cổ xương đùi bao gồm các yếu tố BMI, testosterone toàn phần, β -CTX cũng có giá trị tiên đoán mật độ xương cao hơn mô hình của các tác giả khác.

4.3. ĐÁNH GIÁ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN LOÃNG XƯƠNG NAM GIỚI VÀ XÂY DỰNG MÔ HÌNH TIÊN ĐOÁN LOÃNG XƯƠNG Ở NAM GIỚI

Các yếu tố liên quan loãng xương ở nữ giới đã được xác định qua nhiều nghiên cứu, tuy nhiên, yếu tố liên quan của loãng xương ở nam giới vẫn chưa được xác định rõ ràng. Một số yếu tố đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu như tình trạng lạm dụng thuốc có chứa glucocorticoid, bất động lâu ngày... [45]. Chúng tôi đã loại trừ các yếu tố này ra trong quá trình chọn mẫu để loại bỏ yếu tố ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu.

Khi so sánh các chỉ số nghiên cứu ở 2 nhóm loãng xương và không loãng xương thì các kết quả về đặc điểm nhân trắc, nghề nghiệp, nơi cư trú, bệnh kèm theo... khác nhau không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm loãng xương và không loãng xương. Khi phân tích đơn biến, nghiên cứu của chúng tôi tìm thấy có tương quan giữa các chỉ số hormon sinh dục, dấu ấn chu chuyển xương osteocalcin, β -CTX với mật độ xương ở các vị trí (cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi) cũng như liên quan với tình trạng loãng xương. Tuy nhiên, một số nghiên cứu trước đây cho thấy các yếu tố này có thể thay đổi theo tuổi, chỉ số khối cơ thể hoặc thậm chí có thể có tương quan với nhau [34], [35], [46]. Do đó, chúng tôi tiến hành phân tích tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX với tuổi, BMI và tương quan giữa hormon sinh dục với dấu ấn chu chuyển xương trước khi phân tích đa biến để trả lời câu hỏi liệu giảm hormon sinh dục hoặc tăng dấu ấn chu chuyển xương có phải là yếu tố liên quan độc lập với tình trạng loãng xương hay không? Từ đó chúng tôi có thể xây dựng mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới.

4.3.1. Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX, mật độ xương và tuổi

Về tương quan giữa mật độ xương với tuổi, nhiều nghiên cứu đã chứng minh tuổi càng cao thì mật độ xương càng giảm do ở người cao tuổi có sự mất cân bằng giữa tạo xương và hủy xương dẫn đến gia tăng mất xương. Mất xương ở người cao tuổi là do giảm chức năng của tạo cốt bào, giảm hấp thu canxi ở

ruột và giảm tái hấp thu canxi ở ống thận. Tác giả El Maghraoui (2009) nghiên cứu trên 592 nam giới Moroccan tuổi từ 20 - 79 thì thấy mật độ xương đỉnh đạt được ở giai đoạn 20 -29 tuổi và sau đó mật độ xương sẽ giảm dần theo tuổi [35]. Nghiên cứu của tác giả Scholtissen (2009) trên 1004 nam giới ≥ 60 tuổi cho thấy tăng 1 tuổi sẽ giảm trị số T-score ở cổ xương đùi xuống 0,03 độ lệch chuẩn, giảm T-score toàn bộ xương đùi xuống 0,02 độ lệch chuẩn nhưng lại tăng trị số T-score tại cột sống thắt lưng lên 0,03 độ lệch chuẩn so với giá trị bình thường ở nam giới trẻ tuổi [87]. Nghiên cứu của tác giả El Maataoui cho thấy tuổi tương quan nghịch yếu với mật độ xương toàn bộ xương đùi ($r = -0,261$ với $p < 0,001$) nhưng tuổi không tương quan với mật độ xương tại cột sống thắt lưng ($r = -0,14$ với $p > 0,05$) [34]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có tương quan giữa tuổi và mật độ xương ở các vị trí. Điều này có thể do nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu cắt ngang phân tích với cỡ mẫu nhỏ hơn và nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu của chúng tôi khác với nhóm tuổi của các đối tượng trong nghiên cứu của tác giả El Maghraoui và Scholtissen.

Về tương quan giữa dấu ấn chu chuyển xương với tuổi, ở nam giới số liệu về sự thay đổi dấu ấn chu chuyển xương theo tuổi không nhiều như ở nữ giới và các nghiên cứu ở nam cũng thực hiện trên nhiều nhóm tuổi khác nhau nên kết quả chưa thống nhất. Nghiên cứu của Szulc (2001) cho thấy ở nam giới dấu ấn chu chuyển xương cao ở tuổi < 25 sau đó giảm nhanh đến 40 tuổi và giảm chậm đến 55 - 60 tuổi. Sau 60 tuổi, dấu ấn hủy xương tăng và dấu ấn tạo xương tương đối ổn định [102]. Nghiên cứu của tác giả Goemaere (2001) trên 283 nam giới tuổi từ 71 - 86 cho thấy không có tương quan giữa các dấu ấn chu chuyển xương với tuổi trong phân tích đơn biến và đa biến [46]. Nghiên cứu của tác giả Scholtissen cho thấy tăng 1 ng/ml β -CTX sẽ giảm trị số T-score ở cổ xương đùi xuống 1,2 độ lệch chuẩn, giảm trị số T-score toàn bộ xương đùi xuống 1,3

độ lệch chuẩn và giảm trị số T-score tại cột sống thắt lưng xuống 1,6 độ lệch chuẩn so với giá trị bình thường ở nam giới trẻ tuổi [87]. Nghiên cứu của tác giả El Maataoui cho thấy không có tương quan giữa osteocalcin, β -CTX và tuổi ($r = -0,04$ và $r = 0,06$ với $p > 0,05$) [34]. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy không có tương quan giữa β -CTX và tuổi ($r = 0,08$ với $p > 0,05$), có tương quan yếu không đáng kể giữa osteocalcin và tuổi ($r = 0,150$ với $p = 0,029$). Sự khác nhau giữa các nghiên cứu có thể do cỡ mẫu của các nghiên cứu khác nhau, độ tuổi trong các nghiên cứu khác nhau và khi chia nhóm tuổi giữa các nghiên cứu cũng không thống nhất. Bên cạnh đó, sự thay đổi của dấu ấn chu chuyển xương theo tuổi còn có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như hút thuốc lá, uống bia rượu, hoạt động thể lực...

Về tương quan giữa hormon sinh dục và tuổi, mặc dù đây không phải là mục tiêu chính nhưng nhiều nghiên cứu cho thấy hormon sinh dục giảm theo tuổi như nghiên cứu Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA), nghiên cứu The Massachusetts Male Aging Study (MMAS) [37], [49], [53]. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu như nghiên cứu của tác giả Szulc (2001) cho thấy testosterone toàn phần và estradiol toàn phần không giảm theo tuổi và vẫn ổn định thậm chí ở nam giới rất cao tuổi (testosterone toàn phần: $r = -0,06$ với $p > 0,05$; estradiol toàn phần: $r = -0,03$ với $p > 0,05$) [101]. Nghiên cứu của tác giả El Maataoui cho kết quả không có tương quan giữa testosterone toàn phần và estradiol toàn phần với tuổi ($r = -0,03$ và $r = 0,1$ với $p > 0,05$) [34]. Nghiên cứu của tác giả Trần Thị Tô Châu về ảnh hưởng của testosterone lên mật độ xương trên 222 nam giới khỏe mạnh tuổi từ 15 - 83 kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ testosterone ở các nhóm tuổi < 20 , $20 - 49$, ≥ 50 tuổi ($5,129 \pm 3,036$; $6,193 \pm 2,069$; $6,476 \pm 2,246$ với $p > 0,05$) [1]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng không ghi nhận tương quan giữa tuổi và testosterone toàn phần ($r = -0,003$ với $p > 0,05$), estradiol toàn phần ($r = 0,03$ với $p > 0,05$).

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả không giống với một vài nghiên cứu có thể do các nghiên cứu của các tác giả khác theo dõi trong thời gian dài nên đánh giá sự thay đổi của hormon theo tuổi khác với nghiên cứu tại một thời điểm. Tuy nhiên, nhìn chung nghiên cứu của chúng tôi và nhiều nghiên cứu khác cho thấy không có tương quan giữa tuổi và nồng độ hormon sinh dục hay nói cách khác là nồng độ hormon sinh dục không thay đổi theo tuổi.

4.3.2. Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX, mật độ xương và BMI

Nhiều nghiên cứu cho thấy BMI là yếu tố bảo vệ khỏi loãng xương và BMI cũng được chứng minh không chỉ giảm tỉ lệ loãng xương mà còn cung cấp thông tin cho dự phòng – chẩn đoán sớm loãng xương. Một số nghiên cứu cho rằng BMI giảm hủy xương và giúp tăng tạo xương [112].

Nghiên cứu của tác giả Maataoui (2015) cho thấy có tương quan nghịch yếu giữa BMI với osteocalcin, β -CTX, testosterone (r lần lượt là -0,173; -0,211 và -0,339) và BMI càng cao thì nồng độ testosterone, nồng độ dấu ấn chuyển xương càng thấp. Bên cạnh đó, BMI cũng tương quan thuận yếu với mật độ xương tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi (r = 0,369 cho cả 2 vị trí với $p < 0,05$). Theo kết quả nghiên cứu này, thừa cân là yếu tố bảo vệ nam giới khỏi mất xương do một số giả thuyết nguyên nhân. Nguyên nhân có thể là do tăng lượng estradiol sinh khả dụng (vì estradiol ức chế quá trình hủy xương của hủy cốt bào) và khi trọng lượng cơ thể lớn sẽ gây áp lực lớn lên xương nên khối xương phải tăng để chịu tải lực lớn này [34]. Nghiên cứu của tác giả Salamat thực hiện trên 230 nam giới tuổi từ 50 - 79 tại Iran. Kết quả nghiên cứu cho thấy nguy cơ loãng xương của nam giới có BMI < 25 kg/m² cao gấp 4,4 lần so với nam giới có BMI \geq 25 kg/m² và có tương quan thuận giữa BMI với mật độ xương tại cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi, cột sống thắt lưng với hệ số tương quan lần lượt là 0,189; 0,286; 0,331 với $p < 0,001$ [86]. Nghiên cứu của tác giả

Scholtissen cho thấy tăng BMI mỗi 1 kg/m² sẽ làm tăng trị số T-score ở cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi và ở cột sống thắt lưng lên 0,1 độ lệch chuẩn; 0,11 độ lệch chuẩn và 0,09 độ lệch chuẩn so với giá trị bình thường ở nam giới trẻ tuổi [87].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích đơn biến chúng tôi thấy BMI có tương quan thuận mức độ yếu không đáng kể với mật độ xương ở các vị trí cổ cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi, cột sống thắt lưng ($r = 0,181; 0,231;$ với $p < 0,005$) và điều này cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu trước về tương quan giữa BMI với mật độ xương. Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận tương quan giữa BMI với nồng độ osteocalcin, β -CTX, testosterone, estradiol tương tự như nghiên cứu của tác giả Goemaere [46].

4.3.3. Tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục (testosterone, estradiol, SHBG) và nồng độ osteocalcin, β -CTX

Nghiên cứu của tác giả Scopacasa (2000) trên 37 nam giới tuổi từ 60 - 70 để xác định ảnh hưởng của của hormon sinh dục lên mật độ xương và dấu ấn chu chuyển xương. Trong nghiên cứu này, tác giả đã lựa chọn nhóm bệnh nhân trong nhóm tuổi dao động ít (từ 60 - 70 tuổi) để loại trừ ảnh hưởng của tuổi lên kết quả nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có tương quan có ý nghĩa thống kê giữa các chỉ số hormon sinh dục với nồng độ osteocalcin [88].

Nghiên cứu của tác giả Goemaere (2001) trên 283 nam giới tuổi từ 71 - 86 trong phân tích đơn biến thì có tương quan nghịch không đáng kể giữa các dấu ấn chu chuyển xương osteocalcin, β -CTX với nồng độ testosterone tự do ($r = -0,16$ và $r = -0,14$ với $p < 0,01$), tương quan nghịch không đáng kể giữa estradiol tự do với nồng độ β -CTX ($r = -0,19$ với $p < 0,01$). Tuy nhiên, sau khi phân tích đa biến thì chỉ có tương quan giữa estradiol toàn phần, estradiol tự do với nồng độ β -CTX [46].

Nghiên cứu của tác giả Szulc (2001) cho thấy nồng độ osteocalcin và β -CTX có tương quan nghịch không đáng kể với nồng độ estradiol sinh khả dụng (osteocalcin: $r = -0,14$ với $p = 0,0001$; β -CTX: $r = -0,14$ với $p < 0,001$) và không tương quan với các chỉ số hormon sinh dục khác. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy tuổi và trọng lượng cơ thể giải thích 1,5% nồng độ osteocalcin và 2,1% nồng độ β -CTX nhưng khi kết hợp estradiol sinh khả dụng thì 3 yếu tố tuổi, trọng lượng cơ thể và estradiol sinh khả dụng giải thích 3,1% nồng độ osteocalcin và 3,8% nồng độ β -CTX [101].

Nghiên cứu của tác giả Pietschmann trên 31 bệnh nhân loãng xương và 35 bệnh nhân nhóm không loãng xương về hormon sinh dục, dấu ấn chu chuyển xương và mật độ xương ở nam giới loãng xương cho thấy nồng độ estradiol toàn phần tương quan nghịch yếu với nồng độ β -CTX ($r = -0,231$ với $p = 0,007$) [84].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các chỉ số nồng độ hormon sinh dục bao gồm testosterone toàn phần, testosterone tự do, testosterone sinh khả dụng, chỉ số androgen tự do, estradiol toàn phần, estradiol tự do, estradiol sinh khả dụng, chỉ số estrogen tự do không tương quan với nồng độ osteocalcin (trừ SHBG tương quan thuận không đáng kể với $r = 0,19$; $p = 0,004$). Trong khi đó, các chỉ số hormon sinh dục lại tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với nồng độ β -CTX (trừ SHBG và estradiol tự do không tương quan với $r = 0,03$; $p > 0,05$ cho SHBG và $r = -0,13$; $p > 0,05$ cho estradiol tự do).

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả khá tương đồng với các nghiên cứu khác về tương quan giữa hormon sinh dục với dấu ấn chu chuyển xương, đặc biệt là β -CTX và tương quan này là tương quan nghịch nghĩa là nếu hormon sinh dục càng thấp thì tình trạng hủy xương càng cao. Các kết quả bên trên cho thấy hormon sinh dục thấp cũng như gia tăng chu chuyển xương sẽ dẫn tới mật độ xương thấp. Vì vậy, để xác định thực sự từng yếu tố có phải là yếu tố nguy

cơ độc lập của loãng xương không phải đưa vào phân tích đa biến để loại trừ ảnh hưởng qua lại giữa các yếu tố trên mật độ xương và tình trạng loãng xương.

4.3.4. Các yếu tố liên quan loãng xương nam giới và xây dựng mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới

Đối với tình trạng loãng xương thì nghiên cứu của tác giả Fink (2006) trên 2447 nam giới tuổi từ 65 cho thấy nam giới giảm testosterone toàn phần thì nguy cơ mất xương tăng 3,2 lần so với nhóm không giảm testosterone (OR = 3,2; p = 0,007) và nam giới giảm estradiol toàn phần có nguy cơ mất xương cao gấp 2,1 lần (OR = 2,1; p = 0,08) [38]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tăng các chỉ số hormon sinh dục (trừ chỉ số estrogen tự do: OR 1,06; KTC 95% 0,809 - 1,383; p = 0,682) sẽ làm giảm nguy cơ loãng xương trong đó testosterone toàn phần ảnh hưởng mạnh nhất với tăng 1 độ lệch chuẩn nồng độ testosterone toàn phần sẽ giảm 0,14 lần nguy cơ loãng xương hay nói cách khác giảm 1 độ lệch chuẩn testosterone toàn phần sẽ tăng nguy cơ loãng xương lên 7,14 lần ($1/0,14 = 7,14$) và giảm 1 độ lệch chuẩn estradiol toàn phần sẽ tăng nguy cơ loãng xương lên 2,08 lần ($1/0,48 = 2,08$).

Trong phân tích hồi qui logistic đơn biến về tương quan giữa các chỉ số hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX với loãng xương chung chúng tôi nhận thấy gia tăng dấu ấn chu chuyển xương osteocalcin, β -CTX sẽ làm tăng nguy cơ loãng xương (osteocalcin: OR = 1,06 KTC 95% 1,02 - 1,10 với p < 0,01; β -CTX: OR = 1,03 KTC 95% 1,02 - 1,03 với p < 0,001) và tăng các chỉ số hormon sinh dục (trừ FEI: OR = 1,06 KTC 95% 0,81 - 1,38 với p > 0,05) làm giảm nguy cơ loãng xương.

Khi đưa vào phân tích hồi qui logistic đa biến tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX với loãng xương chung kết quả cho thấy các yếu tố dự báo độc lập loãng xương ở nam giới trong nghiên cứu chỉ có β -CTX (OR: 1,05; KTC 95% 1,03 - 1,07 với p < 0,001), testosterone toàn phần

(OR: 0,98; KTC 95% 0,97 - 0,99 với $p < 0,001$).

Chúng tôi xác định được phương trình hồi qui logistic để tính xác suất mắc loãng xương:

$$\text{Log}(\text{odds}(P)) = -8,79 + 0,05*\beta\text{-CTX} - 0,02*\text{Testosterone}$$

Từ phương trình này chúng tôi có thể tính ra xác suất mắc loãng xương bằng phép tính chuyển đổi như sau:

$$\text{Log}(p/(1-p)) = x$$

$$\text{Với } x = -8,79 + 0,05*\beta\text{-CTX} - 0,02*\text{Testosterone}$$

$$p/(1-p) = \exp(x)$$

$$p = \exp(x)*(1-p)$$

$$p = \exp(x) - p*\exp(x)$$

$$p[1+\exp(x)] = \exp(x)$$

$$\text{Vậy xác suất mắc loãng xương } p = \exp(x)/[1 + \exp(x)]$$

Từ công thức này, chúng tôi có thể xây dựng mô hình tiên đoán loãng xương trên bảng excel (bảng 3.27) và tiên đoán được khả năng mắc loãng xương chỉ với xét nghiệm và chỉ định cho bệnh nhân đo mật độ xương nếu kết quả cho thấy xác suất mắc loãng xương của bệnh nhân cao. Điều này phù hợp với những nơi không có khả năng trang bị được máy đo mật độ xương, khi cần đo mật độ xương bệnh nhân phải di chuyển xa và tốn nhiều chi phí kèm theo (chi phí di chuyển cho bản thân bệnh nhân, cho người nhà đi cùng, chi phí lưu trú...). Do đó, chúng tôi không chỉ định cho bệnh nhân có xác suất mắc loãng xương thấp tầm soát loãng xương để giảm chi phí không cần thiết cho bệnh nhân và xã hội.

Mô hình của chúng tôi cho biết xác suất mắc loãng xương của một người và xác suất này là một con số bất kỳ nằm giữa 0 và 1. Do đó, chúng tôi vẽ

đường cong ROC và tính AUC của đường cong ROC của mô hình này. Nhìn chung AUC rất tốt, gần như bằng 1 ($AUC = 0,99$), nghĩa là mô hình này phân định rất tốt một người có hoặc không có loãng xương thông qua đánh giá trên số liệu nghiên cứu dựa vào 2 thông số là testosterone và β -CTX mà không cần đo mật độ xương.

Nghiên cứu này cho kết quả vài yếu tố gần tương đồng với một số nghiên cứu khác trên thế giới. Nghiên cứu của tác giả Scholtissen trên 1004 nam giới ≥ 60 tuổi về các yếu tố liên quan mật độ xương thấp ở nam giới. Kết quả sau khi phân tích hồi qui logistic đa biến lựa chọn được 2 mô hình tiên đoán loãng xương và mô hình thứ hai có AUC từ 0,73 - 0,74 (tại Pháp và Bỉ) bao gồm tuổi (OR = 1,05 KTC 95% 1,03 - 1,07 với $p < 0,001$), BMI (OR = 0,82 KTC 95% 0,78 - 0,87 với $p < 0,001$), β -CTX (OR = 4,89 KTC 95% 1,89 - 12,64 với $p = 0,001$), tiền sử gãy xương của gia đình (OR = 2,28 KTC 95% 1,31 - 3,97 với $p = 0,003$) [87].

Nghiên cứu của tác giả El Maataoui cho kết quả mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới tốt nhất bao gồm các yếu tố tuổi (OR = 1,08 KTC 95% 1,02 - 1,15 với $p = 0,01$), BMI (OR = 0,84 KTC 95% 0,73 - 0,97 với $p = 0,02$), phosphatase kiềm (OR = 1,03 KTC 95% 1,01 - 1,05 với $p = 0,01$), hút thuốc lá (OR = 1,86 KTC 95% 1,05 - 3,28 với $p = 0,03$) [34].

Bảng 4.6 Các yếu tố tiên đoán loãng xương trong phân tích hồi qui logistic đa biến ở các nghiên cứu

Scholtissen [87]	El Maataoui [34]	Chúng tôi
Tuổi	Tuổi	
BMI	BMI	Testosterone TP
β -CTX	Phosphatase kiềm	β -CTX
Tiền sử gia đình LX hoặc gãy xương	Hút thuốc lá	

Kết quả các nghiên cứu cho thấy BMI giảm là yếu tố nguy cơ độc lập của mất xương ở nam giới cũng như ở nữ giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến, chúng tôi nhận thấy có tương quan thuận mức độ yếu giữa BMI với mật độ xương ở các vị trí cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi, cột sống thắt lưng ($r = 0,18; 0,23; 0,22$ với $p < 0,005$). Tuy nhiên, khi đưa vào mô hình hồi qui logistic đa biến thì BMI không còn ảnh hưởng. Điều này có thể do nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu cắt ngang phân tích với cỡ mẫu chưa lớn như các nghiên cứu cắt ngang khác, bên cạnh đó, đa số các đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi có BMI bình thường và BMI trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn trong các nghiên cứu khác (Trong nghiên cứu của chúng tôi: BMI của nhóm không loãng xương trung bình là $21,64 \pm 3,38 \text{ kg/m}^2$, BMI trung bình của nhóm loãng xương là $22,07 \pm 3,51 \text{ kg/m}^2$ trong khi trong nghiên cứu của Scholtissen thì BMI trung bình là $27,2 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$ [87]). Đối với dấu ấn chu chuyển xương, nhiều nghiên cứu đã cho thấy dấu ấn chu chuyển xương có tương quan với mật độ xương đặc biệt là dấu ấn chu chuyển xương β -CTX [10], [46], [72], [93]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến chúng tôi nhận thấy β -CTX tương quan nghịch với mật độ xương. Khi đưa vào mô hình hồi qui logistic đa biến β -CTX vẫn còn ảnh hưởng đến mật độ xương và là một trong những yếu tố liên

quan loãng xương ở nam giới. Đối với nồng độ testosterone toàn phần, testosterone toàn phần có tương quan thuận với mật độ xương trong phân tích đơn biến và đa biến. Bên cạnh đó, testosterone toàn phần còn tương quan nghịch với nồng độ β -CTX, điều này cho thấy giảm testosterone toàn phần có thể làm tăng hủy xương dẫn đến mất xương ở nam giới.

4.4. ĐIỂM CẮT CỦA TESTOSTERONE, ESTRADIOL, SHBG, OSTEOCALCIN, β -CTX TRONG CHẨN ĐOÁN LOÃNG XƯƠNG NAM GIỚI

Các nghiên cứu khảo sát về điểm cắt của hormon sinh dục và dấu ấn chu chuyển xương trong chẩn đoán loãng xương ở nam giới không nhiều.

Nghiên cứu của tác giả Clapauch cho thấy testosterone toàn phần không tiên đoán được nguy cơ loãng xương nhưng estradiol toàn phần < 37 ng/ml có thể giúp tầm soát loãng xương ở nam giới ≥ 50 tuổi [26]. Nghiên cứu của tác giả Gielen cho thấy nồng độ β -CTX $\geq 452,1$ pg/ml có giá trị tiên đoán mật độ xương tại cột sống thắt lưng với độ nhạy 26,7% và độ đặc hiệu 85,4%; tiên đoán mật độ xương tại cổ xương đùi với độ nhạy 35,8% và độ đặc hiệu 88,4%; tiên đoán mật độ xương toàn bộ xương đùi với độ nhạy 33,3% và độ đặc hiệu 88,2% [43].

Một số nghiên cứu trên nữ giới về điểm cắt của osteocalcin và β -CTX trong chẩn đoán loãng xương cho kết quả có thể sử dụng osteocalcin và β -CTX trong sàng lọc loãng xương ở nữ giới. Tác giả Iki và cộng sự thực hiện nghiên cứu trên 3250 đối tượng phụ nữ Nhật Bản với độ tuổi 15 - 79. Tác giả sử dụng đường cong ROC để tính AUC và đánh giá giá trị của dấu ấn chu chuyển xương trong chẩn đoán loãng xương. Kết quả ghi nhận AUC của osteocalcin là 0,6 và của β -CTX là 0,56. Điểm cắt của osteocalcin trong chẩn đoán loãng xương là 8,50 ng/ml và độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 55% và 55,20%. Điểm cắt của β -CTX trong chẩn đoán loãng xương là 374 μ g/mmol và

độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 55% và 54,3% [57]. Tác giả Bottela thực hiện nghiên cứu trên đối tượng phụ nữ trước và sau mãn kinh (n=224). Những phụ nữ sau mãn kinh được đo mật độ xương để chẩn đoán loãng xương và được làm xét nghiệm β -CTX, osteocalcin. Kết quả ghi nhận AUC của β -CTX là 0,70 và KTC 95% = 0,58 - 0,82 với $p = 0,005$; AUC của osteocalcin 0,64 và KTC 95% = 0,52 - 0,77 với $p = 0,048$. Với điểm cắt là 0,25 ng/ml thì β -CTX có độ nhạy là 83,30% và độ đặc hiệu là 74,50%. Với điểm cắt là 4,65 ng/ml thì osteocalcin có độ nhạy là 77,80% và độ đặc hiệu là 80,60% [14].

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả AUC của β -CTX, testosterone, estradiol, SHBG, osteocalcin lần lượt là 0,95 (KTC 95%: 0,92-0,97); 0,87 (KTC 95%: 0,82-0,92); 0,31 (KTC 95%: 0,24-0,39); 0,37 (KTC 95%: 0,30-0,45); 0,59 (KTC 95% 0,52-0,67). Kết quả này cho thấy estradiol, SHBG không có giá trị trong chẩn đoán loãng xương và osteocalcin có giá trị không cao trong chẩn đoán loãng xương. Tuy nhiên, AUC của β -CTX, testosterone là 0,95 và 0,87 cho thấy β -CTX, testosterone có giá trị rất tốt trong chẩn đoán loãng xương ở nam giới và có thể sử dụng như là một xét nghiệm để tầm soát loãng xương. Chúng tôi tiến hành chọn giá trị điểm cắt của các chỉ số dựa vào chỉ số youden. Chỉ số youden là biến được tạo ra có giá trị: $\text{Youden} = \text{Độ nhạy} + \text{Độ đặc hiệu} - 1$. Chỉ số youden càng cao thì độ nhạy và độ đặc hiệu càng tốt. Đối với β -CTX, chúng tôi chọn điểm cắt là 350,60 pg/ml; với điểm cắt này thì độ nhạy và độ đặc hiệu của β -CTX trong chẩn đoán loãng xương ở nam giới ≥ 50 tuổi là 82,7% và 91,3%. Đối với testosterone, chúng tôi chọn điểm cắt là 315,10 ng/dl; với điểm cắt này thì độ nhạy và độ đặc hiệu của testosterone trong chẩn đoán loãng xương ở nam giới ≥ 50 tuổi là 75,5% và 84,6%.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 214 nam giới ≥ 50 tuổi (gồm 104 nam giới không loãng xương và 110 nam giới loãng xương) chúng tôi có một số kết luận sau:

1. Đánh giá nồng độ hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX ở nam giới loãng xương, không loãng xương và tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX với mật độ xương

- Nồng độ testosterone toàn phần ở nhóm loãng xương ($256,29 \pm 124,64$ ng/dl) thấp hơn nhóm không loãng xương ($469,52 \pm 150,69$ ng/dl).
- Các hormon sinh dục khác (trừ chỉ số estrogen tự do) ở nhóm loãng xương thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với các chỉ số hormon sinh dục ở nhóm không loãng xương.
- Nồng độ osteocalcin, β -CTX ở nhóm loãng xương ($16,28 \pm 8,96$ ng/ml và $509,20 [382,90-688,10]$ pg/ml) cao hơn nhóm không loãng xương ($13,21 \pm 5,69$ ng/ml và $253,05 [206,45-301,90]$ pg/ml).
- Có tương quan thuận mức độ yếu giữa các chỉ số của nồng độ hormon sinh dục với mật độ xương ở vị trí cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi (r từ $0,19 - 0,43$ với $p < 0,05$).
- Tương quan giữa dấu ấn chu chuyển xương β -CTX với mật độ xương ở các vị trí cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi là tương quan nghịch mức độ mạnh ($r = -0,62, -0,74, -0,70$ với $p < 0,001$).
- Phương trình tuyến tính: mật độ xương tại cột sống thắt lưng = $0,77 + 0,00013 * \text{Testosterone} + 0,00772 * \text{BMI} - 0,00046 * \beta\text{-CTX} + 0,00146 * \text{FAI}$.
- Phương trình tuyến tính: mật độ xương tại cổ xương đùi = $0,67 + 0,00014 * \text{Testosterone} + 0,00452 * \text{BMI} - 0,00049 * \beta\text{-CTX}$.
- Phương trình tuyến tính: mật độ xương toàn bộ xương đùi = $0,76 + 0,00014 * \text{Testosterone} + 0,00711 * \text{BMI} - 0,00051 * \beta\text{-CTX}$.

2. Các yếu tố liên quan loãng xương nam giới và xây dựng mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới

- Yếu tố liên quan loãng xương nam giới bao gồm tăng nồng độ β -CTX, giảm nồng độ testosterone toàn phần.
- Phương trình hồi qui logistic tính xác suất mắc loãng xương: $\text{Log}(\text{odds}(P)) = -8,79 + 0,05*\beta\text{-CTX} - 0,02*\text{Testosterone}$

3. Độ nhạy, độ đặc hiệu, điểm cắt của testosterone, estradiol, SHBG, osteocalcin, β -CTX trong chẩn đoán loãng xương

- β -CTX có giá trị rất tốt trong chẩn đoán loãng xương ở nam giới ≥ 50 tuổi với AUC là 0,95 (KTC 95%: 0,92-0,97) và ở điểm cắt 350,60 pg/ml β -CTX có độ nhạy 82,7% và độ đặc hiệu 91,3% trong chẩn đoán.
- Testosterone có giá trị trong chẩn đoán loãng xương ở nam giới ≥ 50 tuổi với AUC là 0,87 (KTC 95%: 0,82-0,92) và ở điểm cắt 315,10 ng/dl testosterone có độ nhạy 75,5% và độ đặc hiệu 84,6% trong chẩn đoán.
- Estradiol, SHBG, osteocalcin không có giá trị trong chẩn đoán loãng xương ở nam giới ≥ 50 tuổi.

KIẾN NGHỊ

Qua những kết quả thu được từ nghiên cứu chúng tôi kiến nghị như sau:

- Yếu tố liên quan loãng xương ở nam giới ≥ 50 tuổi là giảm testosterone toàn phần và tăng β -CTX. Do đó, cần tầm soát loãng xương ở nam giới theo khuyến cáo của tổ chức loãng xương quốc gia và tầm soát loãng xương cho những đối tượng nam giới suy sinh dục hoặc tăng nồng độ β -CTX.
- Cần mở rộng nghiên cứu để xem có thể sàng lọc để tầm soát loãng xương ở nam giới bằng xét nghiệm β -CTX, testosterone đối với những cơ sở chưa trang bị được máy đo mật độ xương bằng phương pháp DEXA hay không.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN LUẬN ÁN CỦA TÁC GIẢ

1. Cao Thanh Ngọc, Võ Tam, Lê Văn Chi (2017), “Vai trò của SHBG và hormon sinh dục trong loãng xương nam giới”, *Tạp Chí Y Dược Học*, Hội nghị khoa học sau đại học lần thứ VIII, tập 6 (số 6), tr. 39 – 43.
2. Cao Thanh Ngọc, Võ Tam, Lê Văn Chi (2018), “Vai trò của một số dấu ấn chu chuyển xương trong chẩn đoán loãng xương nam giới”, *Tạp Chí Nội Tiết & Đái Tháo Đường*, Hội Nội Tiết – Đái Tháo Đường Việt Nam, (số 28), tr. 54 – 63.
3. Cao Thanh Ngọc, Võ Tam, Lê Văn Chi (2018), “Yếu tố liên quan loãng xương nam giới”, *Tạp Chí Y Dược Học* – Trường Đại học Y Dược Huế, tập 8 (Số 2), tr. 44 – 49.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Trần Thị Tô Châu, Trần Đức Thọ, Vũ Thị Thanh Thủy (2010), "Ảnh hưởng của testosterone lên mật độ xương", *Y Học Thực Hành*, (8), tr.14-17.
2. Huỳnh Văn Khoa, Lê Anh Thư (2013), "Đánh giá tình trạng loãng xương, mối tương quan giữa mật độ xương và hormon giới tính ở bệnh nhân nam > 50 tuổi tại khoa Nội Cơ Xương Khớp Bệnh Viện Chợ Rẫy", *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 17 (1), tr. 170 - 174.
3. Hồ Phạm Thục Lan (2011), "Chẩn đoán loãng xương: ảnh hưởng của giá trị tham chiếu", *Thời sự Y học TP Hồ Chí Minh*, tr. 57.
4. Hồ Phạm Thục Lan, Nguyễn Thanh Tòng, Nguyễn Đình Nguyên và cộng sự (2012), "Mối liên quan giữa marker chu chuyển xương và mật độ xương", *Thời sự Y học TP Hồ Chí Minh*, 3 (68), tr. 3-8.

Tiếng Anh

5. Adler R. A. (2014), "Osteoporosis in men: a review", *Bone Res*, 2, pp. 14001.
6. Almeida M.,Laurent M. R.,Dubois V., et al. (2017), "Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology", 97 (1), pp. 135-187.
7. Banu Jameela (2013), "Causes, consequences, and treatment of osteoporosis in men", *Drug design, development and therapy*, 7, pp. 849.
8. Berg K. M.,Kunins H. V.,Jackson J. L., et al. (2008), "Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density", *Am J Med*, 121 (5), pp. 406-418.

9. Berry S. D.,Kiel D. P.,Donaldson M. G., et al. (2010), "Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to postmenopausal women and men: the Framingham Osteoporosis Study", *Osteoporos Int*, 21 (1), pp. 53-60.
10. Bian P.,Li X.,Ying Q., et al. (2015), "Factors associated with low femoral neck bone mineral density in very elderly Chinese males", *Arch Gerontol Geriatr*, 61 (3), pp. 484-488.
11. Binkley N., Adler R., Bilezikian J. P. (2014), "Osteoporosis diagnosis in men: the T-score controversy revisited", *Curr Osteoporos Rep*, 12 (4), pp. 403-409.
12. Blaine J., Chonchol M., Levi M. (2015), "Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis", *Clin J Am Soc Nephrol*, 10 (7), pp. 1257-1272.
13. Boonen S.,Kaufman J. M.,Goemaere S., et al. (2007), "The diagnosis and treatment of male osteoporosis: Defining, assessing, and preventing skeletal fragility in men", *Eur J Intern Med*, 18 (1), pp. 6-17.
14. Botella S.,Restituto P.,Monreal I., et al. (2013), "Traditional and novel bone remodeling markers in premenopausal and postmenopausal women", *J Clin Endocrinol Metab*, 98 (11), pp. E1740-1748.
15. Bringhurst F. (2015), "*Bone and Mineral Metabolism in Health and Disease*", In: *Harrison's Principle of internal medicine*, 19. pp. 2454-2466.
16. Carnevale V.,Romagnoli E.,Cipriani C., et al. (2010), "Sex hormones and bone health in males", *Arch Biochem Biophys*, 503 (1), pp. 110-117.
17. Cauley J. A.,Ewing S. K.,Taylor B. C., et al. (2010), "Sex steroid hormones in older men: longitudinal associations with 4.5-year change in hip bone mineral density--the osteoporotic fractures in men study", *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (9), pp. 4314-4323.

18. Cauley J. A., Fullman R. L., Stone K. L., et al. (2005), "Factors associated with the lumbar spine and proximal femur bone mineral density in older men", *Osteoporos Int*, 16 (12), pp. 1525-1537.
19. Cavalier E., Bergmann P., Bruyere O., et al. (2016), "The role of biochemical of bone turnover markers in osteoporosis and metabolic bone disease: a consensus paper of the Belgian Bone Club", *Osteoporos Int*, 27 (7), pp. 2181-2195.
20. Cawthon P. M., Shahnazari M., Orwoll E. S., et al. (2016), "Osteoporosis in men: findings from the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS)", *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 8 (1), pp. 15-27.
21. Center J. R., Nguyen T. V., Sambrook P. N., et al. (2000), "Hormonal and biochemical parameters and osteoporotic fractures in elderly men", *J Bone Miner Res*, 15 (7), pp. 1405-1411.
22. Chavassieux P., Portero-Muzy N., Roux J. P., et al. (2015), "Are Biochemical Markers of Bone Turnover Representative of Bone Histomorphometry in 370 Postmenopausal Women?", *J Clin Endocrinol Metab*, 100 (12), pp. 4662-4668.
23. Cheung E. Y., Ho A. Y., Lam K. F., et al. (2005), "Determinants of bone mineral density in Chinese men", *Osteoporos Int*, 16 (12), pp. 1481-1486.
24. Chubb S. A., Byrnes E., Manning L., et al. (2015), "Reference intervals for bone turnover markers and their association with incident hip fractures in older men: the Health in Men study", *J Clin Endocrinol Metab*, 100 (1), pp. 90-99.
25. Chubb S. A. (2012), "Measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in serum", *Clin Biochem*, 45 (12), pp. 928-935.
26. Clapauch Ruth, Mattos Tatiana Martins, Silva Patrícia, et al. (2009), "Total estradiol, rather than testosterone levels, predicts osteoporosis in aging

- men", *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53 (8), pp. 1020-1025.
27. Cosman F.,de Beur S. J.,LeBoff M. S., et al. (2014), "Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis", *Osteoporos Int*, 25 (10), pp. 2359-2381.
 28. Cremers Serge, Meier Christian, Seibel Markus (2010), "*Markers of Bone Remodeling and the Aging Skeleton*", In: *Osteoporosis in men*, pp. 179-182.
 29. de Ronde W.,van der Schouw Y. T.,Pols H. A., et al. (2006), "Calculation of bioavailable and free testosterone in men: a comparison of 5 published algorithms", *Clin Chem*, 52 (9), pp. 1777-1784.
 30. Decaroli M. C., Rochira V. (2017), "Aging and sex hormones in males", *Virulence*, 8 (5), pp. 545-570.
 31. Dennison E.,Eastell R.,Fall C. H., et al. (1999), "Determinants of bone loss in elderly men and women: a prospective population-based study", *Osteoporos Int*, 10 (5), pp. 384-391.
 32. Drake M. T., Khosla S. (2012), "Male osteoporosis", *Endocrinol Metab Clin North Am*, 41 (3), pp. 629-641.
 33. Ebeling P. R. (2010), "Androgens and osteoporosis", *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 17 (3), pp. 284-292.
 34. El Maataoui Aissam,Benghabrite Asmae,El Maghraoui Abdellah, et al. (2015), "Relationship between sex hormone levels, bone mineral density and bone turnover markers in healthy moroccan men: a cross-sectional study", *Pan African Medical Journal*, 22 (1), pp. 1-8.
 35. El Maghraoui A.,Ghazi M.,Gassim S., et al. (2009), "Bone mineral density of the spine and femur in a group of healthy Moroccan men", *Bone*, 44 (5), pp. 965-969.

36. Eleftheriou K. I.,Rawal J. S.,James L. E., et al. (2013), "Bone structure and geometry in young men: the influence of smoking, alcohol intake and physical activity", *Bone*, 52 (1), pp. 17-26.
37. Fabbri E.,An Y.,Gonzalez-Freire M., et al. (2016), "Bioavailable Testosterone Linearly Declines Over A Wide Age Spectrum in Men and Women From The Baltimore Longitudinal Study of Aging", *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 71 (9), pp. 1202-1209.
38. Fink H. A.,Ewing S. K.,Ensrud K. E., et al. (2006), "Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men", *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (10), pp. 3908-3915.
39. Fledelius C.,Johnsen A. H.,Cloos P. A., et al. (1997), "Characterization of urinary degradation products derived from type I collagen. Identification of a beta-isomerized Asp-Gly sequence within the C-terminal telopeptide (alpha1) region", *J Biol Chem*, 272 (15), pp. 9755-9763.
40. Garg M. K., Kharb S. (2013), "Dual energy X-ray absorptiometry: Pitfalls in measurement and interpretation of bone mineral density", *Indian J Endocrinol Metab*, 17 (2), pp. 203-210.
41. Garnero P.,Sornay-Rendu E.,Claustrat B., et al. (2000), "Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study", *J Bone Miner Res*, 15 (8), pp. 1526-1536.
42. Garnero P.,Sornay-Rendu E.,Duboeuf F., et al. (1999), "Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study", *J Bone Miner Res*, 14 (9), pp. 1614-1621.
43. Gielen E.,O'Neill T.,Pye S., et al. (2015), "Bone turnover markers predict hip bone loss in elderly European men: results of the European Male Ageing Study (EMAS)", *Osteoporos Int*, 26 (2), pp. 617-627.

44. Giusti A., Bianchi G. (2014), "Male osteoporosis", *Reumatismo*, 66 (2), pp. 136-143.
45. Giusti Andrea, Bianchi Gerolamo (2015), "Treatment of primary osteoporosis in men", *Clinical interventions in aging*, 10, pp. 105.
46. Goemaere S., Van Pottelbergh I., Zmierzak H., et al. (2001), "Inverse association between bone turnover rate and bone mineral density in community-dwelling men >70 years of age: no major role of sex steroid status", *Bone*, 29 (3), pp. 286-291.
47. Goh Victor Hng Hang, Hart William George (2016), "Aging, lifestyle factors, hormones and bone health in Singaporean men", *Bone reports*, 5, pp. 110-116.
48. Golds G., Houdek D., Arnason T. (2017), "Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health", pp. 1-15.
49. Gray A., Feldman H. A., McKinlay J. B., et al. (1991), "Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study", *J Clin Endocrinol Metab*, 73 (5), pp. 1016-1025.
50. Greenblatt M. B., Tsai J. N., Wein M. N. (2017), "Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease", *Clin Chem*, 63 (2), pp. 464-474.
51. Guanaben N., Peris P., Monegal A. (2015), "Bone Turnover Markers: A Clinical Review", *Clinic Rev Bone Miner Metab*, 13, pp. 83 - 97.
52. Hannan M. T., Felson D. T., Dawson-Hughes B., et al. (2000), "Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study", *J Bone Miner Res*, 15 (4), pp. 710-720.

53. Harman S. M.,Metter E. J.,Tobin J. D., et al. (2001), "Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging", *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (2), pp. 724-731.
54. Hlaing T. T., Compston J. E. (2014), "Biochemical markers of bone turnover - uses and limitations", *Ann Clin Biochem*, 51 (Pt 2), pp. 189-202.
55. Hoppe E.,Morel G.,Biver E., et al. (2011), "Male osteoporosis: do sex steroids really benefit bone health in men?", *Joint Bone Spine*, 78 Suppl 2, pp. S191-196.
56. Hyeon Hyeon Jung,Seop Gwak Jong,Woo Hong Sung, et al. (2016), "Relationship between bone mineral density and alcohol consumption in Korean men: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), 2008-2009", pp. 308-315.
57. Iki M.,Akiba T.,Matsumoto T., et al. (2004), "Reference database of biochemical markers of bone turnover for the Japanese female population. Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study", *Osteoporos Int*, 15 (12), pp. 981-991.
58. Kanis J. A. (1994), "Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group", *Osteoporos Int*, 4 (6), pp. 368-381.
59. Kenny A. M.,Gallagher J. C.,Prestwood K. M., et al. (1998), "Bone density, bone turnover, and hormone levels in men over age 75", *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 53 (6), pp. M419-425.
60. Khosla S.,Melton L. J.,Atkinson E. J., et al. (2001), "Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men", *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (8), pp. 3555-3561.

61. Khosla Sundeep, Amin Shreyasee, Orwoll Eric (2008), "Osteoporosis in men", *Endocrine reviews*, 29 (4), pp. 441-464.
62. Korpi-Steiner Nichole, Milhorn Denise, Hammett-Stabler Catherine (2014), "Osteoporosis in men", *Clinical Biochemistry*, 47 (10–11), pp. 950-959.
63. Kuang Sijie, Huang Wei, Han Na, et al. (2017), "Analysis of factors associated with the lumbar spine and proximal femur bone mineral density of coal miners", *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 10 (7), pp. 10936-10943.
64. Lambert J. K., Zaidi M., Mechanick J. I. (2011), "Male osteoporosis: epidemiology and the pathogenesis of aging bones", *Curr Osteoporos Rep*, 9 (4), pp. 229-236.
65. Lau E. M., Leung P. C., Kwok T., et al. (2006), "The determinants of bone mineral density in Chinese men--results from Mr. Os (Hong Kong), the first cohort study on osteoporosis in Asian men", *Osteoporos Int*, 17 (2), pp. 297-303.
66. Lee A. J., Hodges S., Eastell R. (2000), "Measurement of osteocalcin", *Ann Clin Biochem*, 37 (Pt 4), pp. 432-446.
67. Legrand E., Hedde C., Gallois Y., et al. (2001), "Osteoporosis in men: a potential role for the sex hormone binding globulin", *Bone*, 29 (1), pp. 90-95.
68. Lim J. U., Lee J. H., Kim J. S., et al. (2017), "Comparison of World Health Organization and Asia-Pacific body mass index classifications in COPD patients", *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 12, pp. 2465-2475.
69. Looker A. C., Orwoll E. S., Johnston C. C., Jr., et al. (1997), "Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III", *J Bone Miner Res*, 12 (11), pp. 1761-1768.

70. Lormeau C.,Soudan B.,d'Herbomez M., et al. (2004), "Sex hormone-binding globulin, estradiol, and bone turnover markers in male osteoporosis", *Bone*, 34 (6), pp. 933-939.
71. Lumachi F.,Orlando R.,Fallo F., et al. (2012), "Relationship between bone formation markers bone alkaline phosphatase, osteocalcin and amino-terminal propeptide of type I collagen and bone mineral density in elderly men. Preliminary results", *In Vivo*, 26 (6), pp. 1041-1044.
72. Marques E. A.,Gudnason V.,Sigurdsson G., et al. (2016), "Are bone turnover markers associated with volumetric bone density, size, and strength in older men and women? The AGES-Reykjavik study", *Osteoporos Int*, 27 (5), pp. 1765-1776.
73. Martin E. N.,Haney E. M.,Shannon J., et al. (2015), "Femoral volumetric bone density, geometry, and strength in relation to 25-hydroxy vitamin D in older men", *J Bone Miner Res*, 30 (3), pp. 562-569.
74. Meier C., Seibel M. J., Kraenzlin M. E. (2009), "Use of bone turnover markers in the real world: are we there yet?", *J Bone Miner Res*, 24 (3), pp. 386-388.
75. Meier Christian, Seibel Markus J., Kraenzlin Marius E. (2010), "*Biochemical Markers of Bone Turnover – Clinical Aspects*", In: Robert A. Adler, Editor *Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management*, Humana Press, Totowa, NJ, pp. 131-155.
76. Mellstrom D.,Johnell O.,Ljunggren O., et al. (2006), "Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: MrOS Sweden", *J Bone Miner Res*, 21 (4), pp. 529-535.
77. Misiorowski W. (2017), "Osteoporosis in men", *Prz Menopauzalny*, 16 (2), pp. 70-73.
78. Naylor K., Eastell R. (2012), "Bone turnover markers: use in osteoporosis", *Nat Rev Rheumatol*, 8 (7), pp. 379-389.

79. Naylor K. E., Jacques R. M., Paggiosi M., et al. (2016), "Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study", *Osteoporos Int*, 27 (1), pp. 21-31.
80. Nguyen H. T., von Schoultz B., Nguyen T. V., et al. (2015), "Sex hormone levels as determinants of bone mineral density and osteoporosis in Vietnamese women and men", *J Bone Miner Metab*, 33 (6), pp. 658-665.
81. Orwoll E. S., Bevan L., Phipps K. R. (2000), "Determinants of bone mineral density in older men", *Osteoporos Int*, 11 (10), pp. 815-821.
82. Papaioannou A., Kennedy C. C., Cranney A., et al. (2009), "Risk factors for low BMD in healthy men age 50 years or older: a systematic review", *Osteoporos Int*, 20 (4), pp. 507-518.
83. Park K. Y., Hwang H. S., Park H. K. (2017), "Modifiable lifestyle factors associated with osteoporosis in Korean men: a case-control study", *Arch Osteoporos*, 12 (1), pp. 56.
84. Pietschmann P., Kudlacek S., Grisar J., et al. (2001), "Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis", *Eur J Clin Invest*, 31 (5), pp. 444-451.
85. Popa Florina Ligia, Stanciu Mihaela, Bighea Adrian, et al. (2016), "Decreased serum levels of sex steroids associated with osteoporosis in a group of Romanian male patients", *Revista Romana de Medicina de Laborator*, 24 (1), pp. 75-82.
86. Salamat M. R., Salamat A. H., Abedi I., et al. (2013), "Relationship between Weight, Body Mass Index, and Bone Mineral Density in Men Referred for Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan in Isfahan, Iran", *J Osteoporos*, 2013, pp. 205963.

87. Scholtissen S.,Guillemin F.,Bruyere O., et al. (2009), "Assessment of determinants for osteoporosis in elderly men", *Osteoporos Int*, 20 (7), pp. 1157-1166.
88. Scopacasa F.,Horowitz M.,Wishart J. M., et al. (2000), "The relation between bone density, free androgen index, and estradiol in men 60 to 70 years old", *Bone*, 27 (1), pp. 145-149.
89. Seibel M. J. (2005), "Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability", *Clin Biochem Rev*, 26 (4), pp. 97-122.
90. Shepherd J. A.,Schousboe J. T.,Broy S. B., et al. (2015), "Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD", *J Clin Densitom*, 18 (3), pp. 274-286.
91. Shetty S.,Kapoor N.,Bondu J. D., et al. (2016), "Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis", *Indian J Endocrinol Metab*, 20 (6), pp. 846-852.
92. Shetty Sahana,Kapoor Nitin,Naik Dukhabandhu, et al. (2014), "Osteoporosis in healthy South Indian males and the influence of life style factors and vitamin D status on bone mineral density", *Journal of osteoporosis*, 2014.
93. Shou Z.,Jin X.,Bian P., et al. (2016), "Reference intervals of beta-C-terminal telopeptide of type I collagen, procollagen type I N-terminal propeptide and osteocalcin for very elderly Chinese men", *Geriatr Gerontol Int*.
94. Sidlauskas Kristel M, Sutton Emily E, Biddle Michael A (2014), "Osteoporosis in men: epidemiology and treatment with denosumab", *Clinical interventions in aging*, 9, pp. 593.
95. Slemenda C. W.,Longcope C.,Zhou L., et al. (1997), "Sex steroids and bone mass in older men. Positive associations with serum estrogens and

- negative associations with androgens", *J Clin Invest*, 100 (7), pp. 1755-1759.
96. Sodergard R., Backstrom T., Shanbhag V., et al. (1982), "Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 beta to human plasma proteins at body temperature", *J Steroid Biochem*, 16 (6), pp. 801-810.
 97. Stathopoulos Ioannis P, Ballas Efstathios G, Lampropoulou-Adamidou Kalliopi (2014), "A review on osteoporosis in men", *HORMONES*, 13 (4), pp. 441-457.
 98. Szulc P. (2011), "Biochemical bone turnover markers and osteoporosis in older men: where are we?", *J Osteoporos*, pp. 704015.
 99. Szulc P., Montella A., Delmas P. D. (2008), "High bone turnover is associated with accelerated bone loss but not with increased fracture risk in men aged 50 and over: the prospective MINOS study", *Ann Rheum Dis*, 67 (9), pp. 1249-1255.
 100. Szulc P., Kaufman J. M., Delmas P. D. (2007), "Biochemical assessment of bone turnover and bone fragility in men", *Osteoporos Int*, 18 (11), pp. 1451-1461.
 101. Szulc P., Munoz F., Claustrat B., et al. (2001), "Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study", *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (1), pp. 192-199.
 102. Szulc P., Garnero P., Munoz F., et al. (2001), "Cross-sectional evaluation of bone metabolism in men", *J Bone Miner Res*, 16 (9), pp. 1642-1650.
 103. U S. Department of Health and Human Services and US Department of Agriculture. (2015), "2015–2020 Dietary Guidelines for Americans", Edition 8 (Available at <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>), pp. 101.

104. van den Beld A. W., de Jong F. H., Grobbee D. E., et al. (2000), "Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men", *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (9), pp. 3276-3282.
105. Vanderschueren D., Laurent M. R., Claessens F., et al. (2014), "Sex steroid actions in male bone", *Endocr Rev*, 35 (6), pp. 906-960.
106. Venkat K., Desai M., Arora M. M., et al. (2009), "Age-related changes in sex steroid levels influence bone mineral density in healthy Indian men", *Osteoporos Int*, 20 (6), pp. 955-962.
107. Watts N. B., Adler R. A., Bilezikian J. P., et al. (2012), "Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline", *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (6), pp. 1802-1822.
108. Willson T., Nelson S. D., Newbold J., et al. (2015), "The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature", *Clin Epidemiol*, 7, pp. 65-76.
109. Woo J., Kwok T., Leung J. C., et al. (2012), "Sex steroids and bone health in older Chinese men", *Osteoporos Int*, 23 (5), pp. 1553-1562.
110. Wu F. C., Tajar A., Pye S. R., et al. (2008), "Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study", *J Clin Endocrinol Metab*, 93 (7), pp. 2737-2745.
111. Yoshimura N., Muraki S., Oka H., et al. (2011), "Biochemical markers of bone turnover as predictors of osteoporosis and osteoporotic fractures in men and women: 10-year follow-up of the Taiji cohort", *Mod Rheumatol*, 21 (6), pp. 608-620.
112. Zhang X., Lin J., Yang Y., et al. (2018), "Comparison of three tools for predicting primary osteoporosis in an elderly male population in Beijing: a cross-sectional study", *Clin Interv Aging*, 13, pp. 201-209.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1: TRANG THÔNG TIN GIỚI THIỆU NGHIÊN CỨU CUNG CẤP THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU CHO NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU

1. Giới thiệu về đề tài nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện tại khoa Chấn thương Chỉnh hình, khoa Nội cơ xương khớp và phòng khám Nội tổng quát Bệnh viện Chợ Rẫy, phòng khám Lão khoa Bệnh viện Đại học Y Dược từ 2013 - 2017 trên những bệnh nhân nam ≥ 50 tuổi, nhằm xác định mối liên quan giữa nồng độ hormon sinh dục, dấu ấn chu chuyển xương với mật độ xương, tình trạng loãng xương để từ đó xây dựng mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới.

2. Mục đích của nghiên cứu

- So sánh nồng độ hormon sinh dục (testosterone, estrogen, SHBG), nồng độ osteocalcin, β -CTX ở bệnh nhân nam loãng xương và không loãng xương.
- Xác định tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục, dấu ấn chu chuyển xương với mật độ xương ở nam giới.
- Xác định các yếu tố liên quan loãng xương nam giới và xây dựng mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới.
- Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, điểm cắt của testosterone, estradiol, SHBG, osteocalcin, β -CTX trong chẩn đoán loãng xương ở nam giới

3. Giới thiệu về nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện bởi NCS Cao Thanh Ngọc - là học viên lớp NCS Nội tiết khóa 2013 - 2017, dưới sự hướng dẫn của GS.TS. Võ Tam, TS.BS. Lê Văn Chi cùng với sự giúp đỡ của các BS khoa Chấn thương Chỉnh hình, khoa Nội cơ xương khớp và phòng khám Nội tổng quát BV Chợ Rẫy,

phòng khám Lão khoa Bệnh viện Đại học Y Dược.

4. Quy trình thực hiện nghiên cứu

- Chọn lựa bệnh nhân
- Hỏi và khám bệnh
- Thu thập kết quả xét nghiệm từ hồ sơ bệnh án
- Lấy máu làm xét nghiệm
- Phân tích số liệu

5. Những rủi ro khi tham gia nghiên cứu

Nghiên cứu thu thập số liệu dựa trên hồ sơ bệnh án và không thực hiện bất cứ thủ thuật hay phương pháp điều trị nào ngoài chỉ định thông thường nên người tham gia nghiên cứu an toàn và không gặp rủi ro. Người tham gia nghiên cứu không phải chi trả bất kỳ chi phí nào ngoài chỉ định của bác sĩ thăm khám bệnh. Các chi phí xét nghiệm liên quan nghiên cứu mà bác sĩ lâm sàng không chỉ định do nghiên cứu viên chi trả.

6. Những lợi ích của đối tượng khi tham gia nghiên cứu

Thông qua thăm khám và thực hiện các cận lâm sàng cần thiết giúp phòng ngừa hoặc xác định nguyên nhân loãng xương.

7. Trả công cho người tham gia nghiên cứu: Không

8. Đảm bảo sự bí mật riêng tư của đối tượng nghiên cứu

Đảm bảo bí mật về thông tin của bệnh nhân theo quy định.

9. Nghĩa vụ của người tham gia nghiên cứu: trả lời các câu hỏi của nghiên cứu viên.

10. Sự tình nguyện tham gia và rút lui khỏi nghiên cứu: Hoàn toàn tự nguyện

11. Phương thức liên hệ với những người tổ chức nghiên cứu

Liên hệ trực tiếp hoặc qua điện thoại, email:

- BS Cao Thanh Ngọc
- Số ĐT: 0908484246
- Email: ngoc.ct@umc.edu.vn _caothanhngoc@gmail.com

12. Những cam kết của nhà nghiên cứu đối với đối tượng tham gia nghiên cứu

Người tham gia nghiên cứu sẽ được hưởng tất cả các chế độ theo quy định của bệnh viện, được thông tin, tư vấn rõ ràng về tình trạng bệnh, được tự do lựa chọn tham gia nghiên cứu, rút khỏi nghiên cứu và được hưởng ưu đãi tốt nhất (nếu có) theo quy định.

PHỤ LỤC 2: PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ tên:

Năm sinh:

Địa chỉ:

Sau khi được cán bộ nghiên cứu giải thích tôi đã hiểu về mục đích của đề tài nghiên cứu, quyền lợi, nghĩa vụ khi tham gia nghiên cứu.

Tôi biết rằng sự tham gia của tôi là hoàn toàn tự nguyện và tôi có thể rút lui khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào mà không cần nêu lý do. Việc tham gia hay rút lui khỏi nghiên cứu không ảnh hưởng đến chất lượng chăm sóc và điều trị của tôi được những người có trách nhiệm liên quan đến nghiên cứu xem xét. Tôi đồng ý cho họ truy cập những ghi chép trong hồ sơ bệnh án của tôi.

Tôi đồng ý tình nguyện tham gia vào nghiên cứu này và không khiếu nại gì về sau.

TPHCM, ngày tháng năm

Họ tên

(Ký và ghi rõ họ tên)

PHỤ LỤC 3: MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Mã số nghiên cứu:

Số hồ sơ:

Địa chỉ liên lạc:

Điện thoại nhà/di động:

I/ ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

Họ tên: Năm sinh: Năm sinh thật:.....

Trình độ học vấn: Mù chữ Cấp 1 Cấp 2 Cấp 3 Trên cấp 3

Nơi sống: Thành phố/Thị xã Thị trấn Xã/Áp...

Chiều cao: Cân nặng:

Nghề nghiệp: Nông dân Công nhân Buôn bán
 Viên chức Lao động chân tay Khác.....

II/ TIỀN CĂN:

1/ Hút thuốc lá: Có Không
 Chưa từng hút
 Đã ngưng hút: Thời gian ngưng hút:
 Đang hút: Số gói năm:

2/ Uống rượu: Có Không
Loại rượu: Rượu nặng (30-40⁰) Rượu nhẹ (10-15⁰) Bia
Số lượng uống trong ngày:
Số ngày uống trong tuần:
Tổng số lượng trong tuần:

3/ Té ngã trong vòng 12 tháng trước nhập viện

Có Không

Nếu có: số lần.....

4/ Tiền sử người thân bậc 1 bị gãy xương Có Không

Nếu có: Tuổi gãy:

Vị trí gãy:

Nguyên nhân gãy:

5/ Tiền sử bản thân bị gãy xương trong 5 năm Có Không

- Nếu có, vị trí gãy:
- Cổ xương đùi
 - Cột sống
 - Xương cẳng tay
 - Xương cổ tay

Tuổi gãy:

Nguyên nhân gãy:

Phương pháp điều trị: Bó bột Kết hợp xương
 Thay khớp Khác.....

Điều trị thuốc: Có Không

6/ Đang dùng thuốc:

- Canxi: Có Không
- Chống đông kinh: Có Không
- Kháng đông: Có Không
- Lợi tiểu: Có Không

7/ Hoạt động thể lực: Có Không

Nếu có

- Hình thức tập luyện:
 - Đi bộ Chạy bộ Đạp xe
 - Dưỡng sinh Khác:
- Số lần tập mỗi tuần:
- Thời gian mỗi lần tập (phút).....

III/ MẬT ĐỘ XƯƠNG

	Cổ xương đùi (neck)	Cổ xương đùi (total)	Cột sống thắt lưng
BMD			
T-score:			
Z-score:			

IV/ KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

Xét nghiệm	Kết quả
Creatinin	
Canxi	
Phospho	
Albumin	
Vitamin D	

Xét nghiệm	Kết quả
SHBG	
Osteocalcin	
Beta CrossLaps	
Estrogen	
Testosterone	