

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**LÂM VĂN HOÀNG**

**ĐÁNH GIÁ MẬT ĐỘ XƯƠNG VÀ SỰ THAY ĐỔI  
CHẤT CHỈ DẤU CHUYỂN HÓA XƯƠNG  
OSTEOCALCIN, s-CT<sub>x</sub>  
TRÊN BỆNH NHÂN CƯỜNG GIÁP**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Thành phố Hồ Chí Minh – Năm 2017**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**LÂM VĂN HOÀNG**

**ĐÁNH GIÁ MẬT ĐỘ XƯƠNG VÀ SỰ THAY ĐỔI  
CHẤT CHỈ DẤU CHUYỂN HÓA XƯƠNG  
OSTEOCALCIN, s-CTx  
TRÊN BỆNH NHÂN CƯỜNG GIÁP**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Chuyên ngành: Nội tiết**

**Mã số: 62720145**

**Người hướng dẫn khoa học  
PGS. TS. NGUYỄN THY KHUÊ**

**Thành phố Hồ Chí Minh – Năm 2017**

## **LỜI CAM ĐOAN**

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

**Tác giả**

**LÂM VĂN HOÀNG**

## MỤC LỤC

TRANG PHỤ BÌA	
LỜI CAM ĐOAN	
MỤC LỤC.....	i
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT .....	iii
DANH MỤC BẢNG DỊCH ANH – VIỆT .....	vi
DANH MỤC CÁC BẢNG.....	vii
DANH MỤC CÁC HÌNH.....	ix
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1 - TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	4
1.1. Loãng xương.....	4
1.2. Bệnh tuyến giáp và xương .....	25
1.3. Các nghiên cứu liên hệ cường giáp và loãng xương.....	29
CHƯƠNG 2 - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	34
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	34
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	35
2.3. Xử lý số liệu.....	41
2.4. Đạo đức trong nghiên cứu.....	42
CHƯƠNG 3 - KẾT QUẢ.....	43
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu .....	43
3.2. Tỷ lệ loãng xương trên bệnh nhân cường giáp trước và sau điều trị.....	49
3.3. Sự thay đổi mật độ xương và chất chỉ dấu chuyển hóa xương sau 12 tháng điều trị cường giáp .....	51
3.4. Mối liên hệ giữa các hóc môn giáp, chất chỉ dấu chuyển hóa xương với mật độ xương. ....	58
CHƯƠNG 4 - BÀN LUẬN.....	65
4.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu.....	65
4.2. Tỷ lệ loãng xương trong bệnh nhân cường giáp.....	70

4.3.	Sự thay đổi mật độ xương của đối tượng nghiên cứu sau 12 tháng điều trị	72
4.4.	Sự thay đổi các chất chỉ dấu chuyển hóa xương trước và sau 12 tháng điều trị cường giáp .....	84
4.5.	Mối liên hệ giữa các biến số và mật độ xương .....	90
4.6.	Ưu điểm, hạn chế của nghiên cứu.....	98
	KẾT LUẬN .....	99
	KIẾN NGHỊ .....	101
	DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
	TÀI LIỆU THAM KHẢO	
	PHỤ LỤC 1. PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU	
	PHỤ LỤC 2. PHIẾU THU THẬP THÔNG TIN NGHIÊN CỨU	
	PHỤ LỤC 3. BẢNG THEO DÕI MẬT ĐỘ XƯƠNG	
	PHỤ LỤC 4. MINH HỌA ĐO MẬT ĐỘ XƯƠNG VÀ KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM CHẤT CHỈ DẤU CHUYỂN HÓA XƯƠNG.	
	PHỤ LỤC 5. DANH SÁCH ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU	

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	
ALP	Alkaline Phosphatase
BMI	Body Mass Index
BMD	Bone Mineral Density
BMP-s	Bone Morphogenetic Proteins
BALP	Bone specific Alkaline Phosphatase
BSP	Bone Sialoprotein
BMC	Bone Mineral Content
BMR	Basic Metabolism Rate
CSF-1	Colony Stimulating Factor 1
CTP	Carboxy terminal propeptide
s- CTx	Serum Collagen type 1 cross – linked C – telopeptide 1
CLIA	Chemiluminescence Immunoassay
CS	Cột sống
DMP-1	Dentin Matrix acidic Phosphoprotein 1
DIT (T2)	Di-iodotyrosine
DPA	Dual – Photon Absortimetry
DPD	Deoxypyridinoline
DXA	Dual-energy X-ray Absorptimetry
ĐLC	Độ lệch chuẩn
EIA	enzyme immunoassay
ECLIA	Electro-chemiluminescence immunoassay
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FT3	Free Triiodothyronine
FT4	Free Thyroxine
FGF-3	Fibroblast Growth Factor 3
FGF	Fibroblast Growth Factor
GH	Growth Hormone
GHL	Galactosyl – Hydroxylysine
GGHL	Glycosyl galactosyl – Hydroxylysine
G-CSF	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
HSHQ	Hệ số hồi quy
ICTP	Carboxyterminal Type I Collagen Telopeptide
IGF	Insulin-like Growth Factor
IL	Interleukin
IL-1 TNF	Interleukin-1 Tumor Necrosis Factor
IRMA	Immunoradiometric Assay
KTC 95%	Khoảng tin cậy 95%
LRP5	Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5
Max	Maximum
MĐX	Mật độ xương
Min	Minimum
MIT (T1)	Mono-iodotyrosine
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NTP	N-Terminal Peptide
OHP	Hydroxyproline
OPG	Osteoprotegerin

PICP	Carbon – Carboxy © Terminal Propeptide
PINP	N – Amino (N) Terminal Propeptide
PTH	Parathyroid Hormone
PYD	Hydroxypyridium
QCT	Quantitative Computed Tomography
R	Hệ số tương quan
RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand
RIA	Radioimmunoassay
RT3	Reverse T3
SD	Standard Deviation
SPA	Single Photon Absortimetry
SSC	Sai số chuẩn
SXA	Single-energy X-ray Absorptimetry
TB	Trung bình
T3	Triiodothyronine
T4	Thyroxine
TNF	Tumor Necrosis Factor
TSH	Thyroid Stimulating hormone
TRa, TRb	Thyroid hormone receptor a, Thyroid hormone receptor b
$\bar{X}$	Giá trị trung bình
XĐ	Xương đùi
WHO	World Health Organization



**DANH MỤC BẢNG DỊCH ANH – VIỆT**

<b>TIẾNG ANH</b>	<b>TIẾNG VIỆT</b>
Alkaline Phosphatase	Phosphatase kiềm
Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
Bone Mineral Density	Mật độ xương
Bone specific Alkaline Phosphatase	Phosphatase kiềm đặc hiệu xương
Chemiluminescence Immunoassay	Kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang
Dual – Photon Absortometry	Hấp thụ năng lượng photon kép
Dual-energy X-ray Absorptiometry	Hấp thụ năng lượng tia X kép
Fibroblast Growth Factor	Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi
Growth Hormone	Hóc môn tăng trưởng
Maximum	Giá trị tối đa
Minimum	Giá trị tối thiểu
Parathyroid Hormone	Hóc môn tuyến cận giáp
Standard Deviation	Độ lệch chuẩn
Single Photon Absortometry	Hấp thụ năng lượng photon đơn
Single-energy X-ray Absorptiometry	Hấp thụ năng lượng tia X đơn
Triiodothyronine	Hóc môn T3
Thyroxine	Hóc môn giáp
Tumor Necrosis Factor	Yếu tố hoại tử mô
Thyroid Stimulating hormone	Hóc môn kích thích tuyến giáp
World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, chiều cao, cân nặng và BMI của đối tượng nghiên cứu...	43
Bảng 3.2. Phân bố giới tính, nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu .....	43
Bảng 3.3. Phân bố các biến số nghiên cứu trước điều trị.....	44
Bảng 3.4. Sự thay đổi nồng độ các hóc môn qua 12 tháng điều trị .....	46
Bảng 3.5. Hiệu quả điều trị cường giáp dựa vào giá trị FT4 về trong phạm vi bình thường theo giá trị tham chiếu .....	47
Bảng 3.6. Tỷ lệ bệnh nhân bị ảnh hưởng trên xương trước điều trị.....	49
Bảng 3.7. Tỷ lệ bệnh nhân có sự gia tăng và phục hồi mật độ xương.....	49
Bảng 3.8. Tỷ lệ loãng xương cột sống thắt lưng và cổ xương đùi theo định nghĩa chỉ số T-score trước và sau 12 tháng điều trị cường giáp.....	50
Bảng 3.9. Tỷ lệ loãng xương cột sống thắt lưng và cổ xương đùi.....	50
Bảng 3.10. Sự thay đổi mật độ xương cột sống thắt lưng và cổ xương đùi đối tượng nghiên cứu trước và sau 12 tháng điều trị.....	51
Bảng 3.11. Kiểm định sự khác biệt về mức độ thay đổi mật độ xương tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi của đối tượng nghiên cứu.....	52
Bảng 3.12. So sánh sự gia tăng mật độ xương tại cột sống thắt lưng giữa các phân nhóm loãng xương theo T-score và Z-score trước và sau 12 tháng điều trị cường giáp.....	52
Bảng 3.13. So sánh sự gia tăng mật độ xương tại cổ xương đùi giữa các phân nhóm loãng xương theo định nghĩa chỉ số T-score và Z-score trước và sau 12 tháng điều trị cường giáp .....	53
Bảng 3.14. So sánh sự gia tăng mật độ xương theo nhóm tuổi.....	54
Bảng 3.15. Sự thay đổi nồng độ các chất chỉ dấu chuyển hóa xương qua quá trình điều trị cường giáp .....	55
Bảng 3.16. Sự thay đổi nồng độ osteocalcin giữa các nhóm đối tượng phân nhóm loãng xương theo mật độ xương tại cột sống thắt lưng trước điều trị.....	56

Bảng 3.17. Sự thay đổi nồng độ s-CTx giữa các nhóm đối tượng phân nhóm loãng xương theo mật độ xương tại cột sống thắt lưng trước điều trị .....	57
Bảng 3.18. Mối tương quan đồng thời của logarithm cơ số 10 của các hóc môn lên mật độ xương trước và sau 12 tháng điều trị .....	58
Bảng 3.19. Mối tương quan giữa với độ biến thiên nồng độ các hóc môn với độ biến thiên mật độ xương.....	60
Bảng 3.20. Mối tương quan riêng lẻ giữa $\log_{10}$ của nồng độ các chất chỉ dấu chuyển hoá xương với mật độ xương .....	61
Bảng 3.21. Mối tương quan đồng thời giữa $\log_{10}$ của nồng độ các chất chỉ dấu chuyển hoá xương với mật độ xương tại cột sống thắt lưng.....	61
Bảng 3.22. Mối tương quan riêng lẻ giữa mật độ xương trước điều trị với BMI .....	62
Bảng 3.23. Hồi qui tuyến tính giữa Osteocalcin với s-CTx.....	62
Bảng 3.24. Hồi quy đa biến kiểm định mối tương quan đồng thời giữa các hóc môn với Osteocalcin, s-CTx.....	63
Bảng 3.25. Hồi qui tuyến tính phân tích đa biến kiểm định mối tương quan đồng thời giữa các hóc môn với các chất chỉ dấu chuyển hoá xương .....	64

**DANH MỤC CÁC HÌNH**

Hình 1.1. Chu chuyển xương .....	16
Hình 1.2. Các chất chỉ dấu hình thành xương và hủy xương.....	20
Hình 1.3. Collagen loại I bao gồm hai sợi $\alpha 1$ và $\alpha 2$ .....	21
Hình 2.4. Máy Hologic QDR 4500 .....	37
Hình 2.5. Quy trình nghiên cứu .....	42
Hình 3.6. Phân bố nhóm BMI trước và sau điều trị của đối tượng nghiên cứu .....	45
Hình 3.7. Sự thay đổi trung bình mật độ xương tại cột sống thắt lưng theo nhóm tuổi.....	47
Hình 3.8. Sự thay đổi trung bình mật độ xương cổ xương đùi theo nhóm tuổi.....	48
Hình 3.9. Biểu đồ phương trình hồi qui biểu thị mối tương quan giữa FT3 với MĐX cột sống, và TSH với MĐX đùi ở bệnh nhân cường giáp.....	59

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Mối liên hệ bệnh lý tuyến giáp và xương được ghi nhận đầu tiên bởi tác giả Von Reckinghausen năm 1891, một trường hợp bệnh nhân cường giáp tử vong có gãy nhiều xương [60]. Sau nhiều thập kỷ các nhà nghiên cứu đã thấy rõ hơn tác động của hóc môn giáp trên xương. Ở bệnh nhân cường giáp nhu cầu calcium tăng 25%, nhưng giảm sự hấp thu calcium ở ruột đến 66% và hơn nữa sự mất calcium qua phân và da tăng 50-70%. Nói chung cân bằng calcium âm hơn bình thường -7,9 mmol/ngày so với -2,1 mmol/ngày, tốc độ hủy xương tăng 170%, tốc độ khoáng hóa xương tăng 140% so với bình thường [15].

Các nghiên cứu về mối liên quan giữa mật độ xương và cường giáp đều nhận định cường giáp làm giảm mật độ xương [82, 84, 107]. Nghiên cứu công bố gần đây của tác giả Udayakumar đăng trên Singapore Medical Journal năm 2006 đánh giá mối liên quan giữa loãng xương và cường giáp trên 50 bệnh nhân, cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có thay đổi mật độ xương 92% và có ghi nhận sự thay đổi mật độ xương sau điều trị cường giáp ổn định [104]. Nghiên cứu của tác giả Cliffor thực hiện tại Mỹ trên 21 bệnh nhân gồm 2 nhóm cường giáp (11 ca) và (10 ca) không cường giáp, ghi nhận kết quả có sự thay đổi mật độ xương thất lung trong nhóm cường giáp có điều trị [84].

Theo tác giả Numbenrapon (2011) sử dụng CT scan để đánh giá tình trạng xương cột sống và cổ xương đùi trên nhóm 15 bệnh nhân cường giáp trẻ em và dậy thì trong 1 và 2 năm, ghi nhận sự phục hồi xương sau thời gian điều trị [65].

Bên cạnh đó vai trò các chất chỉ dấu chuyển hóa xương trong những thập niên gần đây người ta thấy góp phần trong việc đánh giá hoạt động của chu chuyển xương. Các chất chỉ dấu chuyển hóa xương như là các protein có nguồn gốc từ tế bào tạo xương và hủy xương; các collagen liên quan đến chất nền tạo khung xương.

Osteocalcin là một sản phẩm của tế bào tạo xương, phản ánh hoạt động của tế bào này trong quá trình hình thành xương trong chu chuyển xương [35].

s-CTX là sản phẩm thoái giáng của collagen típ 1 trong quá trình hủy xương, phản ánh tình trạng hủy xương của chu chuyển xương [87].

Trong nghiên cứu tác động của hóc môn giáp trên xương, người ta ghi nhận sự gia tăng quá trình hình thành và hủy xương qua trung gian sự gia tăng hoạt động của tế bào tạo xương, và quá trình hủy xương thoái giáng collagen típ 1 chất nền của khung xương đồng thời.

Nghiên cứu của tác giả Tsuyoshi Ohishi thực hiện tại Nhật năm 2007 trên 17 bệnh nhân cường giáp ghi nhận mối tương quan giữa chất chỉ dấu chuyển hóa xương như osteocalcin, s-CTX với hóc môn giáp [102].

Theo kết quả tìm hiểu của chúng tôi, hiện nay trong nước có ít nghiên cứu về sự thay đổi mật độ xương trên bệnh nhân cường giáp; bên cạnh đó chúng tôi cũng chưa tìm thấy nghiên cứu nào về các chất chỉ dấu chuyển hóa xương trên nhóm bệnh nhân này.

Trong thực hành các thầy thuốc thường chỉ chú ý đến việc điều trị bệnh cường giáp và các biến chứng như: tim mạch, bệnh lý mắt, tổn thương gan do thuốc. Tuy nhiên ít quan tâm đến vấn đề loãng xương do bệnh.

Câu hỏi đặt ra là có hay không có mối liên hệ cường giáp với tình trạng của xương, và sự thay đổi xương như thế nào trong bệnh lý cường giáp?

Có thể tìm thấy sự thay đổi tình trạng xương này trong giai đoạn cường giáp và điều trị qua dấu chứng của các chất chỉ dấu hình thành xương và hủy xương hay không? Đứng trước vấn đề trên chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này với mục tiêu như sau:

- 1) Khảo sát tỷ lệ loãng xương trên bệnh nhân cường giáp trước và sau 12 tháng điều trị.

- 2) Đánh giá sự thay đổi mật độ xương tại cột sống thắt lưng và xương đùi, sự thay đổi của nồng độ osteocalcin, s-CTx trong máu trên bệnh nhân cường giáp trước và sau điều trị.
- 3) Đánh giá mối liên hệ giữa hóc môn giáp, osteocalcin, s-CTx với mật độ xương, trong quá trình điều trị.

## CHƯƠNG 1 - TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Loãng xương

#### 1.1.1. Dịch tễ học loãng xương

Theo ước tính của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2006 có hơn 200 triệu người trên thế giới bị loãng xương [80]. Tỷ lệ loãng xương đang tiếp tục gia tăng cùng với dân số ngày càng già hóa. Biến chứng nghiêm trọng của bệnh loãng xương là tình trạng gãy xương, tỷ lệ tử vong và giảm chất lượng cuộc sống.

Theo Hiệp hội Loãng xương châu Âu, trong năm 2000 số lượng trường hợp gãy xương do loãng xương đã được ước tính khoảng 3,79 triệu ca [28]. Gãy xương lần đầu là một yếu tố dự báo rất quan trọng cho những lần gãy xương tiếp theo, khoảng 20% bệnh nhân có gãy xương lần đầu được ghi nhận gãy xương lần thứ hai trong năm đầu tiên. Các chi phí chăm sóc gia tăng đáng kể và với tình hình hiện nay, tình trạng gãy xương ước tính tăng gấp đôi vào năm 2050.

Gãy cổ xương đùi do loãng xương là một vấn đề y tế được quan tâm ở châu Âu và châu Mỹ tuy nhiên cũng là một vấn đề ngày càng được chú ý tại châu Á. Theo báo cáo kiểm toán châu Á năm 2009, với sự gia tăng tuổi thọ trên thế giới, số lượng tuổi già đang tăng lên ở mọi khu vực địa lý và người ta ước tính rằng tỷ lệ gãy xương đùi sẽ tăng từ 1,66 triệu năm 1990 sẽ lên đến 6 triệu người vào năm 2050 [115]. Tỷ lệ gãy cổ xương đùi cao nhất ở Thụy Điển và Bắc Mỹ, khoảng gấp bảy lần ở các nước miền Nam châu Âu. Tỷ lệ này thấp hơn ở các nước châu Á và châu Mỹ. Tuy nhiên vì ba phần tư dân số thế giới sống ở châu Á, người ta dự đoán rằng các nước châu Á sẽ chiếm nhiều hơn trong các trường hợp gãy cổ xương đùi trong những năm tới, ước tính rằng đến năm 2050 hơn 50% của tất cả các gãy xương do loãng xương sẽ xảy ra ở châu Á [115].

Ở Hàn Quốc, Lim và cộng sự đã phân tích tỷ lệ và chi phí của gãy cổ xương đùi từ năm 2001 tới năm 2004, sử dụng dữ liệu hồi cứu từ Cơ quan bảo hiểm y tế



Hàn Quốc. Ở nhóm bệnh nhân trên 50 tuổi, số lượng gãy cổ xương đùi ở phụ nữ tăng từ 250,9/100.000 người trong năm 2001 tới 262,8/100.000 năm 2004. Tuy nhiên, gãy cổ xương đùi ở nam giới giảm từ 162,8/100.000 trong năm 2001 tới 137,5/100.000 năm 2004. Các chi phí trực tiếp y tế chăm sóc của gãy cổ xương đùi tăng từ 62.707.697 đô la Mỹ năm 2001 lên 65.200.035 đô la Mỹ vào năm 2004 và các chi phí cho gãy cổ xương đùi ở quốc gia tăng 4,5% so với 4 năm (từ con số 0,200% trong 2001 tới 0,209% vào năm 2004). Qua phân tích các dữ liệu thu được từ năm 2001-2004, tỷ lệ gãy cổ xương đùi ở phụ nữ và chi phí đã tăng lên tại Hàn Quốc. Sự khác biệt tỷ lệ gãy xương trong giới tính nhấn mạnh sự cần thiết phải can thiệp tích cực trong bệnh loãng xương ở phụ nữ cao tuổi [51].

### **1.1.2. Nguyên nhân và cơ chế loãng xương**

#### **1.1.2.1. Nguyên nhân gây loãng xương**

##### *Nguyên nhân gây loãng xương nguyên phát*

Loãng xương nguyên phát thường liên quan đến tình trạng thoái hóa xương của tuổi già, tuy nhiên một số trường hợp hiếm gặp có thể xuất hiện ở trẻ em.

Loãng xương nguyên phát ở người lớn thường tiến triển nặng ảnh hưởng đến xương và hô hấp.

##### *Nguyên nhân gây loãng xương thứ phát*

Có nhiều nguyên nhân thứ phát gây gãy xương như: sự thay đổi lối sống, chán ăn tâm thần, ăn nhiều đạm quá mức, hút thuốc lá, lạm dụng rượu bia.

Nguyên nhân do nội tiết như: cường giáp, cường cận giáp, hội chứng cushing, đái tháo đường típ 1, suy sinh dục.

Các bệnh lý hệ thống như: bệnh Gaucher, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, vẩy nến.

Các bệnh lý khác như: hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, suy thận, xơ gan nguyên phát, bệnh đường ruột liên quan đến hấp thu gluten (celiac sprue), ghép tạng.

Sử dụng thuốc: glucocorticoid, thuốc lợi tiểu, an thần, methotrexate, cyclosporin A, hóc môn tuyến giáp, các chất điều trị ung thư.

### **1.1.2.2. Một số cơ chế gây loãng xương thứ phát liên quan đến nội tiết**

Ở người bình thường 10% diện tích xương trong cơ thể luôn được thay đổi, quá trình hình thành xương mới và hủy xương xảy ra liên tục. Mật độ xương gia tăng nhanh trong 30 năm đầu của cuộc sống và đạt mật độ xương đỉnh khoảng 30 tuổi. Khối lượng xương trung bình ở phụ nữ trưởng thành thấp hơn nam giới khoảng 30%, giảm dần theo tuổi và gia tăng tốc độ hủy xương, sau tuổi 50 thường khối lượng xương bị mất dần và dẫn đến loãng xương. Quá trình biến đổi xương luôn xảy ra song hành và liên tục trong tình trạng thăng bằng.

#### **Sự tạo xương và sự tiêu xương**

Sự tạo xương tức là sự áp đặt khung xương mới có dạng protein lên khung đã hình thành rồi lắng đọng các muối calci, phospho lên trên khung xương đó. Quá trình này phụ thuộc vào hoạt động của các tạo cốt bào, tạo cốt bào sinh ra các enzyme đặc biệt là phosphatase kiềm, nồng độ của enzyme này trong huyết tương cho phép đánh giá hoạt động của sự tạo xương có hiệu quả. Hoạt động của tạo cốt bào được kích thích tại chỗ khi có những lực cơ học tác động trên xương mô ở đó. Sự tạo xương bình thường chỉ có thể tiến hành được nếu như các chất cần thiết cho sự quá trình tạo xương và sự calci hóa của khung xương có sẵn và hoạt động này diễn ra khi các tuyến nội tiết liên quan hoạt động bình thường [5].

Các dịch hữu cơ bao quanh xương có nồng độ ion calci, phospho thấp hơn mức bão hòa, do đó một phần các ion này cố định vào xương và được hòa tan. Các protein tạo nên khung xương cũng bị tiêu đi do tác động của các enzyme dung giải protein do các hủy cốt bào tiết ra.

## **Các hóc môn tác động lên chu chuyển xương**

### *PTH ( Parathyroid hormone)*

Hóc môn do tuyến cận giáp tiết ra, có vai trò kiểm soát nồng độ calci và phospho máu qua các thụ thể ở trên xương, ruột và thận.

PTH tác động trên xương qua trung gian tế bào tạo xương và hủy xương, mối liên quan hoạt động 2 loại tế bào này qua một protein có tên là RANK- OPG có vai trò kiểm soát tác động của PTH. PTH tác động trên xương làm tăng hủy xương, ngược lại tăng hoạt động tạo xương trong trường hợp giảm PTH.

Tác động trên thận: gây giảm bài tiết calci, tăng bài tiết phospho.

Tác động trên ruột: qua cơ chế tăng sản xuất 1,25 D, tăng hấp thu Calci ở ruột.

### *Calcitonin*

Do tế bào C cận nang tiết ra, có vai trò ức chế hoạt động của tế bào hủy xương và chu trình hủy xương.

Tác động trên xương: Ức chế hủy xương

Tác động trên thận: tăng bài tiết calci, tăng bài tiết phospho

Tác động trên ruột: giảm hấp thu calci và phospho

### *Vitamin D*

Tác động của vitamin D tăng hấp thu calci trong ruột và vận chuyển calci trong máu, ngoài ra người ta còn ghi nhận vitamin D tác động chuyển hóa xương qua hệ thống RANK.

Tác động trên xương: Cung cấp calci cho xương, đẩy mạnh quá trình khoáng hóa trên xương, tác động trên sự liên kết các cốt bào thành tế bào hủy xương, kiểm soát sự kích hoạt của các protein xương.

Tác động trên thận: Đẩy mạnh hấp thu phosphate trong thận và duy trì mức calci máu bình thường.

### *Hóc môn tăng trưởng và IGF1*

Hóc môn tăng trưởng kiểm soát sự tăng trưởng của xương về chiều dài và bề dày của xương qua kích thích sự tổng hợp collagen típ I, quá trình hoạt động sản xuất phosphatase kiềm, osteocalcin.

IGF1 cũng có vai trò trong tái hấp thu phosphate tại ống thận, hấp thu tại ruột và vận chuyển phosphate vô cơ qua màng tế bào.

### *Hóc môn giáp*

Trong suy giáp chậm phát triển thì chuyển hóa xương bị giảm toàn thể. Trong cường giáp chuyển hóa của xương bị kích thích do đó cần có chất cần thiết tạo xương nhiều hơn, sự thiếu hụt protein có thể gây loãng xương.

### *Hóc môn sinh dục*

Kích thích sự gắn liền của các sụn liên hợp, kích thích sự tạo thành khung xương, giữ calci và phospho trong xương, hóc môn sinh dục nữ kích thích hoạt động của tạo cốt bào và sinh xương [11].

### *Hóc môn thượng thận*

Hóc môn thượng thận ức chế sự tạo xương qua kích thích giáng hóa protein

### *Loãng xương do Glucocorticoid*

Glucocorticoid ảnh hưởng trên xương theo nhiều cách khác nhau. Đầu tiên, glucocorticoid bị nghi ngờ gây nên tình trạng gia tăng hủy xương, nhưng hiện nay người ta cho rằng ảnh hưởng quan trọng nhất của glucocorticoid trên xương là giảm sự hình thành xương. Có sự hiện diện nhiều thụ thể của glucocorticoid trên những tế bào xương. Glucocorticoid ảnh hưởng sự biệt hóa và hoạt động tế bào tiền thân của tế bào tạo xương, sự chuyển mã của nhiều gen chịu trách nhiệm với sự tổng hợp của chất nền như collagen típ 1, osteocalcin, fibronectin, phosphatase kiềm, vv... và hoạt động của các yếu tố tại chỗ như cytokine (interleukins 1 và 6), IGF-I, IGF-II và một số IGF gắn kết với proteins (IGFBP-3, 4, 5). Gần đây nhiều bằng chứng cho thấy rằng bên cạnh sự giảm tăng sinh tế bào tiền thân tế bào tạo xương có sự gia tăng tự

hủy theo chương trình của tế bào tạo xương và hủy xương trưởng thành [111]. Glucocorticoid cũng tác động làm tăng sinh tế bào hủy xương osteoclastogenesis qua tín hiệu tế bào tạo xương trên thụ thể hoạt động của trục RANK-L — OPG.

Glucocorticoid thúc đẩy RANK-L, gắn kết và kích hoạt RANK trên bề mặt của tiền tế bào hủy xương và cũng ức chế sản sinh OPG, hậu quả là sự gia tăng tình trạng hủy xương [18]. Điều này có thể giải thích đáp ứng của thuốc chống hủy xương trong điều trị loãng xương do glucocorticoid.

Glucocorticoid ức chế sự hấp thu calci trong ruột và tăng thải calci qua thận. Một trong những ý kiến cho rằng tình trạng thiếu hụt vitamin D có thể góp phần vào sự giảm hấp thu calci và tăng bài tiết PTH.

#### *Loãng xương do đái tháo đường típ 1*

Nghiên cứu trên mô hình động vật cho thấy insulin kích thích tái tạo tế bào xương và collagen của xương. Trên mô hình chuột đái tháo đường đã ghi nhận giảm marker hình thành xương [100]. Tương tự như vậy, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy osteocalcin huyết thanh giảm ở một số bệnh nhân đái tháo đường típ 1, giảm quá trình hình thành xương.

Đánh giá mật độ xương bằng DXA cho thấy tình trạng giảm mật độ xương ở cột sống và cổ xương đùi trong nhóm nữ và nam đái tháo đường típ 1 nhưng không ghi nhận sự tương quan giữa mức độ đường huyết và loãng xương [100]. Nghiên cứu của Muñoz-Torres cùng cộng sự trên nhóm bệnh nhân bị đái tháo đường típ 1 có biến chứng như bệnh võng mạc, thần kinh, biến chứng thận ghi nhận tình trạng giảm mật độ xương. Điều người ta chưa rõ là tác động của tuổi khởi phát sớm bệnh đái tháo đường lên mật độ xương đỉnh. Muñoz-Torres và cộng sự ghi nhận có mối tương quan yếu giữa mật độ xương và thời gian bị đái tháo đường [59].

#### *Loãng xương do cường giáp*

Hóc môn giáp kích thích trực tiếp hủy xương trên xương cây [58]. Tác động này qua trung gian thụ thể hóc môn triiodothyronine (T3) được tìm thấy trong chuột

và các tế bào hủy xương nhân dòng và tế bào hủy xương có nguồn gốc từ một osteoclastoma [6], [83]. Do đó hóc môn tuyến giáp có thể tác động đến chuyển hóa calci xương qua tác động trực tiếp trên hủy cốt bào hoặc tác động trên tế bào tạo xương, tế bào này có vai trò trung gian kích thích tế bào hủy xương [17]. Nghiên cứu thực nghiệm ở chuột thiếu thụ thể  $\alpha$  hoặc  $\beta$  tuyến giáp cho thấy rằng sự mất xương xảy ra qua trung gian thụ thể tuyến giáp [12].

TSH cũng có thể có ảnh hưởng trực tiếp đến sự hình thành xương và sự hủy xương, trung gian qua các thụ thể TSH trên tiền tế bào tạo xương, tế bào hủy xương và tế bào tiền thân [27]. Tuy nhiên, trong các thực nghiệm trên chuột thiếu thụ thể TSH, sự mất xương xuất hiện độc lập với nồng độ TSH [12].

Nồng độ interleukin-6 (IL-6) gia tăng trên bệnh nhân cường giáp cũng có thể đóng một vai trò trong sự mất xương. IL-6 kích thích sản xuất tế bào hủy xương và có thể là do tác động của hóc môn cận giáp PTH trên xương [48].

Hủy xương làm gia tăng giải phóng calci vào máu, tăng ảnh hưởng đến sự chuyển hóa các chất khoáng dẫn đến cân bằng calci âm tính ở những bệnh nhân cường giáp, hiện tượng tăng calci máu xảy ra khoảng 8% trường hợp [57]. Tăng nồng độ calci huyết thanh bị ion hóa phổ biến hơn tăng calci máu. Tình trạng tăng calci máu ngăn chặn sự tiết PTH, dẫn đến tăng calci niệu và hậu quả cân bằng calci âm tính.

Trong nhiễm độc giáp có sự gia tăng đáp ứng của xương với Catecholamines, góp phần làm tăng calci máu và tăng calci niệu. Điều này có thể thay đổi một phần do tác động của thuốc ức chế beta liều cao [31].

### **1.1.3. Định nghĩa loãng xương và các biện pháp đánh giá loãng xương**

#### **1.1.3.1. Định nghĩa loãng xương**

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế (WHO) năm 1991 “ Loãng xương là một bệnh lý của xương được đặc trưng bởi sự giảm khối lượng xương kèm theo sự thay

đôi vi cấu trúc xương dẫn đến tăng tính dễ gãy của xương, tăng nguy cơ gãy xương” [43].

Viện sức khỏe quốc gia Hoa kỳ, đồng thuận năm 2000 sửa đổi định nghĩa loãng xương như sau: " Loãng xương là một rối loạn đặc trưng bởi sức mạnh của xương bị suy giảm dẫn đến dễ tăng nguy cơ gãy xương. Sức mạnh của xương phản ánh sự phối hợp của 2 đặc điểm chính: mật độ xương và chất lượng xương " [64].

Trong điều kiện không đủ phương tiện đo xương chất lượng, chẩn đoán loãng xương có khuynh hướng dựa trên mật độ xương thấp.

#### *Biện pháp đánh giá loãng xương*

Cho đến ngày nay có nhiều biện pháp trong chẩn đoán loãng xương như: chụp Xquang quy ước do Wilhelm Conrad Roengen thực hiện vào năm 1895, đây là phương pháp được sử dụng sớm nhất, phát hiện loãng xương trên phim Xquang với các dấu hiệu như sự tăng thấu quang của xương, hình ảnh biến dạng của xương. Bên cạnh đó để tăng độ chính xác của việc đánh giá loãng xương một số tác giả như đưa ra một số chỉ số như: chỉ số Barnerr và Nordin, chỉ số Singh.

Chẩn đoán loãng xương bằng sinh thiết: sinh thiết chẩn đoán loãng xương được thực hiện từ những năm thập niên 80 và được ứng dụng rộng rãi trên thế giới, tuy nhiên phương pháp này bị hạn chế do kỹ thuật xâm lấn và có nhiều biến chứng, ngày nay ít được ứng dụng trên lâm sàng.

- **Đánh giá Mật độ xương (Body Mineral Density)**

Mật độ xương phản ánh lực của xương và sức bền của xương, nhiều nghiên cứu đã công nhận mối liên quan chặt chẽ của mật độ xương và gãy xương. Khi mật độ xương giảm một độ lệch chuẩn tương ứng sự gia tăng nguy cơ gãy xương đến 1,5-2 lần, vì vậy mật độ xương được sử dụng để đánh giá tình trạng loãng xương.

Phương pháp DXA được xem là phương pháp chuẩn để chẩn đoán loãng xương và được xem như tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán loãng xương [89].

#### *Đánh giá mật độ xương bằng DXA*

Phương pháp DXA sử dụng hai chùm tia X hướng vào vị trí cần đo của cơ thể và đo năng lượng của chùm tia đó khi nó ra khỏi cơ thể. Lượng mỗi chùm tia bị cản bởi xương và các mô mềm được so sánh với nhau.

DXA cung cấp ước tính "Areal BMD" – tức là mật độ chất khoáng trên mỗi diện tích (tính bằng cm vuông). Cụ thể hơn, máy DXA ước tính khối lượng chất khoáng (Bone Mineral Content - BMC), tính diện tích mà khối chất khoáng đo được, và lấy BMC chia cho diện tích. Vì thế đơn vị đo lường MĐX đo bằng máy DXA là  $g/cm^2$ . DXA hiện nay được xem là phương pháp chuẩn để đo lường mật độ xương do nhiều ưu điểm hơn so với các phương pháp khác như độ chính xác cao, sai số đo lường thấp, thời gian đo lường ngắn, độ bức xạ thấp,... Tuy nhiên, phương pháp này cũng có một số hạn chế nhất định như không đo được mật độ xương trên một thể tích hay không có giá trị trên bệnh nhân mắc chứng chồi xương.

Các yếu tố nhiều trong đo lường MĐX bằng phương pháp DXA:

- *Vị trí đo mật độ xương*: Việc bố trí bệnh nhân trong đo lường mật độ xương có vai trò quyết định đến giá trị mật độ xương thu được. Đối với xương cột sống thắt lưng, nếu cột sống đặt lệch so với đường cắt dọc thì kết quả đo lường không còn phản ánh đúng tình trạng mật độ xương. Đặc biệt, đối với bệnh nhân cong vẹo cột sống, kết quả đo lường mật độ xương tại cột sống thắt lưng không có giá trị.

- *Sự chênh lệch về giải phẫu học*: Một số trường hợp có thể có 6 đốt sống thắt lưng hoặc sự di động của xương sườn 12 dẫn đến sai lệch trong đánh số đốt sống bằng phần mềm, và do đó, kết quả đo lường mật độ xương bị sai lệch.

- *Tình trạng của xương*: Một số tình trạng thường gặp của xương cũng ảnh hưởng đến kết quả đo lường mật độ xương như gãy xương, xơ cứng xương, vôi hóa động mạch chủ, hoặc bệnh viêm xương khớp có thể làm tăng kết quả mật độ xương ở cổ xương đùi, ...



- *Yếu tố cản trở:* Các vật cản có trên người bệnh như trang sức, thức ăn trong dạ dày, các khối phân cứng trong đại tràng, hoặc các hóa chất, thuốc có tác dụng cản quang cũng làm sai lệch giá trị khi đo lường mật độ xương.

*Tiêu chí chẩn đoán loãng xương theo phương pháp đo DXA.*

Do các yếu tố về sự thay đổi mật độ xương theo tuổi, sự khác biệt về mật độ xương của cá nhân trong một quần thể dao động theo luật phân phối chuẩn, và độ lệch chuẩn không khác biệt đáng kể giữa các độ tuổi và các thiết bị đo loãng xương khác nhau, người ta chuẩn hóa mật độ xương:

Chỉ số T-score: so sánh mật độ xương hiện tại với mật độ xương tối đa của quần thể ở tuổi 20-30. Được tính theo công thức sau: [20]; [62], [92].

$$T\text{-score} = (MĐX_i - MĐX_m) / SD$$

- T-score: Độ lệch chuẩn được tính trong một quần thể
- $MĐX_i$ : Mật độ xương của đối tượng được đo
- $MĐX_m$ : Mật độ xương trung bình của quần thể trong độ tuổi 20-30 (peak bone mineral density)
- SD: độ lệch chuẩn của  $MĐX$  trung bình của quần thể trong độ 20-30 tuổi

Tổ chức Y tế Thế giới đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương dựa theo mật độ xương của xương đùi. Mật độ xương thắt lưng chỉ có giá trị tham khảo [61], [114].

<b>Chẩn đoán</b>	<b>Tiêu chuẩn</b>
Bình thường	$T\text{-score} \geq -1$
Thiếu xương	$-2,5 < T\text{-score} < -1$
Loãng xương	$T\text{-score} \leq -2,5$
Loãng xương nặng	$T\text{-score} \leq -2,5 + \text{Tiền sử gãy xương gần đây}$

Chỉ số Z-score giúp so sánh  $MĐX$  hiện tại với  $MĐX$  của những người cùng tuổi trong cùng một quần thể [62]. Chỉ số Z-score là -2 hay thấp hơn cho thấy đối

tượng có MĐX thấp hơn 2SD so với những người cùng độ tuổi. Chỉ số Z-score còn có giá trị trong việc đánh giá tình trạng tăng trưởng của trẻ em.

Cách tính chỉ số Z-score như sau:

$$Z\text{-score} = (MĐX_i - MĐX_m) / SD$$

- MĐX<sub>i</sub>: MĐX của đối tượng được đo
- MĐX<sub>m</sub>: MĐX trung bình của quần thể có cùng một độ tuổi với đối tượng
- SD: Độ lệch chuẩn của MĐX trung bình của quần thể có cùng tuổi với đối tượng.

#### **1.1.4. Chu chuyển xương và các chất chỉ dấu trong chu chuyển xương**

##### **1.1.4.1. Cấu trúc xương và chu chuyển xương bình thường**

###### *Cấu trúc xương*

Xương chứa 99% calci, 85% phosphate và 50% magnesium của toàn bộ cơ thể được dự trữ trong xương. Xương cũng được xem như là nơi chứa 50% là chất hữu cơ, 25% chất gian bào và 25% thành phần nước.

Trong thành phần chất gian bào có hơn 90% là collagen típ 1 và 10% các protein khác như glycoprotein, osteocalcin osteonectin, bone sialoprotein osteopontin, osteonectin fibronectin. Các protein này được tổng hợp và bài tiết bởi các tế bào tạo xương và có các chức năng khác nhau như kết tinh hình thành các tinh thể, gắn kết calci và gắn kết các tế bào xương.

Collagen có tác động trực tiếp trên chức năng của tế bào xương bao gồm sự tân sinh và biệt hóa của tế bào và sự tự hủy theo chương trình. Dù cho collagen ít ảnh hưởng trên tính chất cứng chắc của xương so với các muối khoáng, nhưng nó vẫn có vai trò trong tính chất dễ gãy của xương.

###### *Chu chuyển xương.*

Ở người bình thường 10% diện tích xương trong cơ thể luôn được thay đổi, qua quá trình hình thành xương mới và hủy xương diễn ra liên tục.

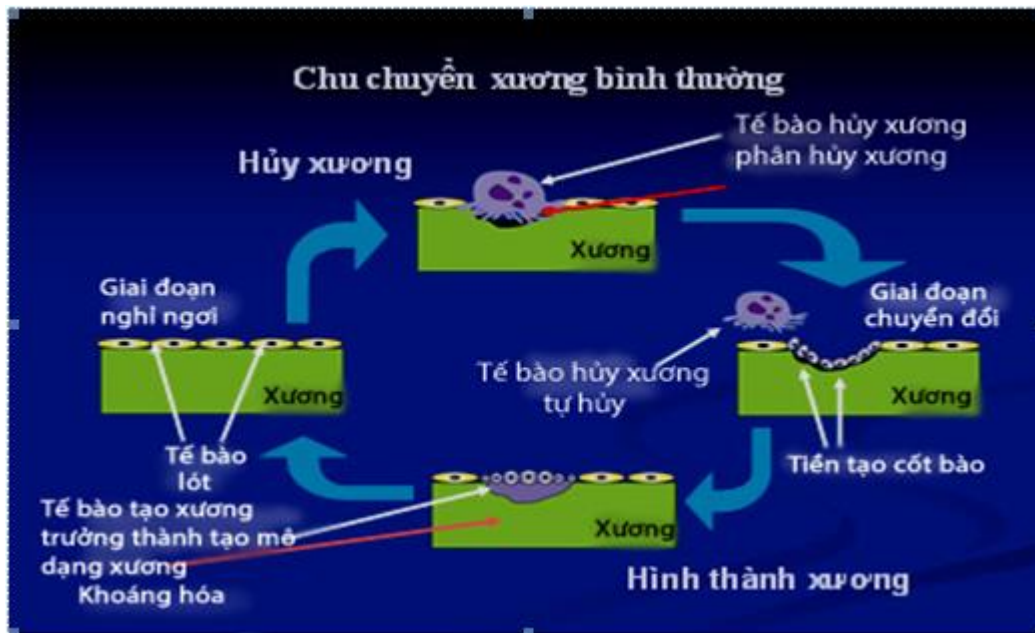
Mật độ xương gia tăng nhanh trong 30 năm đầu của cuộc sống và đạt đỉnh ở khoảng 30 tuổi. Khối xương trung bình ở phụ nữ trưởng thành thấp hơn nam giới khoảng 30% [84], mật độ xương giảm dần theo tuổi. Thông thường sau 50 tuổi, khối lượng xương bị mất dần và dẫn đến loãng xương. Quá trình biến đổi xương luôn xảy ra song hành và liên tục trong tình trạng cân bằng. Chu chuyển xương kéo dài từ 3- 6 tháng với 2 quá trình hủy xương và hình thành xương xảy ra đồng thời.

**Quá trình tiêu xương và huy động muối khoáng:** Các dịch hữu cơ bao quanh xương có nồng độ ion calci và phospho thấp hơn mức bão hòa, do đó một phần các ion này trong xương hòa tan vào trong dịch hữu cơ đó. Các protein tạo nên chất gian bào của xương cũng bị tiêu đi do tác động của các enzyme ly giải protein do các hủy cốt bào tiết ra.

**Quá trình tạo xương và lắng đọng muối khoáng:** Tạo xương là sự bồi đắp các chất gian bào mới, các protein và lắng đọng các muối calci, phospho. Quá trình này phụ thuộc vào hoạt động của các tạo cốt bào, và được đánh giá qua trung gian các enzyme do tạo cốt bào phóng thích ra, đặc biệt là nồng độ phosphatase kiềm.

Hoạt động của tạo cốt bào được kích thích tại chỗ khi có những lực cơ học tác động trên mô xương. Quá trình tạo xương chỉ có thể được diễn ra khi có mặt các chất cần thiết cho sự tạo xương, quá trình calci hóa xảy ra khi vài tuyến nội tiết liên quan hoạt động bình thường.

Sự thay đổi xương trong suốt cuộc đời qua 3 giai đoạn: tăng trưởng, trưởng thành và thoái triển. Khoảng 90% khối lượng xương được hình thành trong quá trình trưởng thành và kéo dài đến khi các đầu xương cốt hóa, sau đó sự ổn định này kéo dài khoảng 15 năm khi xương đạt mật độ đỉnh ở tuổi 30. Tình trạng mất xương bắt đầu ở tuổi 35- 40 tùy thuộc theo giới, tuy nhiên phụ nữ sau tuổi mãn kinh có tình trạng mất xương nhanh hơn.



**Hình 1.1. Chu chuyển xương**

Nguồn: Nucleus Medical Art ([www.nucleusinc.com](http://www.nucleusinc.com)) (Aug, 2016)

#### **1.1.4.2. Vai trò các chất chỉ dấu (marker) trong loãng xương**

Các chất chỉ dấu chuyển hóa xương có vai trò phát hiện sự mất cân đối trong quá trình hình thành và hủy xương. Các chất chỉ dấu chuyển hóa xương thường bao gồm các enzyme hoặc không phải enzyme của xương. Các chất này được phân loại theo quá trình chuyển hóa của xương như:

Các chất chỉ dấu trong hủy xương bao gồm: các sản phẩm thoái giáng của collagen tạo xương như Hydroxyproline, Telo peptide, ...

Các chất sinh hóa trong quá trình hủy xương không phải là collagen như Bone Sialoprotein (BSP) hay những enzyme chuyên biệt của hủy cốt bào như Tartrate resistant acid phosphatase, Cathepsin K.

#### **Các chất chỉ dấu trong hình thành xương**

Các chất chỉ dấu trong sự hình thành xương là những sản phẩm trong quá trình sinh tổng hợp các collagen như: Proteopeptide của collagen típ 1 hay là những protein liên quan đến tạo cốt bào như osteocalcin, phosphatase kiềm.

Về mặt lâm sàng, các chất chỉ dấu cho quá trình hình thành xương và quá trình hủy xương được phân biệt với nhau. Tuy nhiên sự phân biệt này có nhiều khó khăn vì một số yếu tố có cả trong quá trình hình thành và hủy xương. Ví dụ như: Hydroxyproline, osteocalcin. Hơn nữa các chất chỉ dấu chuyển hóa của xương cũng hiện diện trong một số mô ngoài xương và những tiến trình không phải của xương do vậy nó ảnh hưởng đến kết quả đo được trong máu cũng như trong nước tiểu.

Những thay đổi của chất chỉ dấu chuyển hóa của xương không đặc trưng chuyên biệt cho bệnh lý nhưng nó phản ánh những thay đổi trong quá trình chuyển hóa của toàn bộ xương kèm với những nguyên nhân tiềm tàng. Kết quả của chúng nên được giải thích dựa vào những trường hợp cụ thể lâm sàng và các yếu tố liên quan. Chất chỉ dấu hình thành xương được tạo ra trong quá trình hoạt động của tạo cốt bào và giai đoạn phát triển khác nhau của tạo cốt bào. Nó được xem như phản ánh chức năng của tạo cốt bào và sự hình thành xương. Các chất chỉ dấu này được đánh giá nồng độ trong máu và trong nước tiểu.

#### *Phosphatase kiềm*

Chức năng chính của phosphatase kiềm chưa được biết rõ nhưng nó có vai trò quan trọng trong sự hình thành cốt bào và khoáng hóa xương. Phosphatase kiềm trong máu bao gồm nhiều đồng phân và có nguồn gốc từ các mô khác nhau như: gan, xương, ruột, lách, thận và nhau thai. Đặc biệt một số khối u có thể tiết ra các đại phân tử đồng dạng với phosphatase kiềm.

Ở người lớn với chức năng gan bình thường khoảng 50% phosphatase kiềm trong máu bắt nguồn từ gan và khoảng 50% bắt nguồn từ xương, ở trẻ em và tuổi dậy thì gần đến 90% phosphatase kiềm bắt nguồn từ xương.

Trên người khỏe mạnh có mối tương quan giữa phosphatase kiềm từ xương với phosphatase kiềm toàn phần trong máu. Phosphatase kiềm trong máu được sử dụng rộng rãi như chất chỉ dấu chuyển hóa xương do tính chất đơn giản và rẻ tiền. Ở người bình thường không bị bệnh lý gan, chỉ số phosphatase kiềm cho thông tin

chính xác về sự hình thành và hoạt động của tế bào tạo xương (Osteoblast). Tuy nhiên chỉ số phosphatase kiềm của xương có giá trị hơn phosphatase kiềm toàn phần trong máu và chính nó phản ánh hoạt động của tế bào tạo xương.

#### *Procollagen típ 1 propeptides*

Procollagen típ 1 propeptide bắt nguồn từ collagen típ 1, chiếm phần lớn các collagen trong xương. Tuy nhiên nó cũng hiện diện trong một số mô như da, lớp sừng, mạch máu, sụn sợi và cân cơ. Trong xương, collagen được tổng hợp bởi các tạo cốt bào dưới các dạng tiền chất, những phân tử tiền chất này đặc trưng bởi đoạn peptide. Tiền peptide với nhánh tận N – Amino (N) terminal propeptide (PINP) và tiền peptid với nhánh tận carbon – carboxy (C) terminal propeptide (PICP).

Sau khi được tiết vào trong khoang ngoại bào, thì các tiền peptide dạng hình cầu 3 nhánh được tách ra bởi các enzyme và được giải phóng vào trong máu. PICP có trọng lượng phân tử 115 KDa, được hình thành bởi cầu nối disulphide được thanh lọc bởi tế bào nội mạc của gan do đó có thời gian bán hủy trong máu ngắn 6-8 phút.

PINP có trọng lượng phân tử 70 KDa, có nhiều proline và hydroproline và cũng được thải qua tế bào của gan. Cả PINP và PICP được sinh ra từ những collagen mới hình thành, do đó được xem như đánh giá sự hình thành các collagen típ 1. Các nghiên cứu đã cho thấy mối liên quan chặt giữa PICP và sự hình thành xương [113].

#### ***Các chất chỉ dấu trong hủy xương***

Ngoại trừ Tartrate resistant acid phosphatase, phần lớn các chất chỉ dấu hủy xương là sản phẩm thoái giáng của collagen. Gần đây các protein không phải collagen như các men tiết từ tế bào hủy xương như: Cathepsin K và L được xem như là chất chỉ dấu của quá trình hủy xương.

### *Hydroxyproline (OHP)*

OHP được hình thành trong tế bào từ hydro hóa sự sao chép của proline và tạo nên 12-14% toàn bộ thành phần aminoacide của collagen trưởng thành. 90% của OHP được giải phóng trong quá trình thoái giáng collagen, sau đó chuyển hóa trong gan và bài tiết qua nước tiểu. OHP được phát hiện ở dạng tự do hay dạng gắn kết với peptide bởi các phương pháp đo sắc ký hay hóa sắc ký lỏng. OHP trong nước tiểu phản ánh mức độ hủy xương. Tuy nhiên nên chú ý rằng một số lượng lớn OHP bắt nguồn từ sự thoái hóa các collagen mới tổng hợp. Thêm vào đó hydroproline có thể được tìm thấy trong mô khác như da và cũng được phóng thích từ chuyển hóa của elastin. Vì vậy hydroxyproline trong nước tiểu được xem như chỉ số không đặc hiệu của sự chuyển hóa collagen.

### *Hydroxylysine – glycosides*

Hydroxylysine glycosides gia tăng trong giai đoạn tổng hợp collagen và ở dưới 2 dạng: Glycosyl galactosyl – hydroxylysine (GGHL) và Galactosyl – hydroxylysine (GHL). Cả 2 thành phần này được phóng thích vào máu trong quá trình thoái giáng collagen và được đo trong nước tiểu bởi phương pháp sắc ký lỏng, GGHL hiện diện trong da và C1q, GHL đại diện Collagen từ xương do đó tỷ lệ GGHL/GHL cho phép ghi nhận sự tồn tại của mô chuyên biệt.

### *PYD, và DPD.*

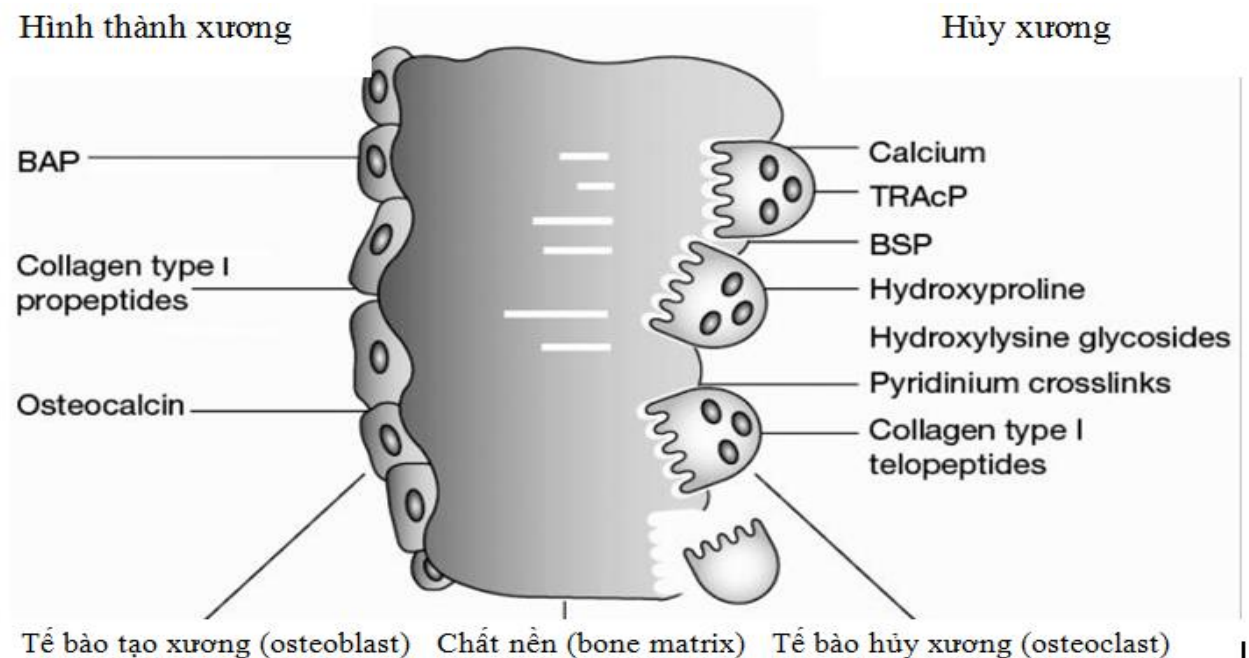
Các hợp chất pyridinium, PYD và DPD, được hình thành trong quá trình trưởng thành của collagen sợi, và được phóng thích ra do sự thoái hóa của collagen trưởng thành

Hydroxypyridium không bị ảnh hưởng bởi sự thoái giáng của các collagen mới tổng hợp và nồng độ của nó phản ánh nghiêm ngặt sự thoái giáng lúc trưởng thành. Hai thành phần hydroxypyridin của collagen có tính chuyên biệt cao với mô xương.

Trong khi PYD được tìm thấy trong sụn xương, dây chằng và mạch máu thì DPD hầu như được tìm thấy đặc biệt trong xương và mầm răng. Bởi vì xương có tốc độ thay đổi nhanh chóng hơn các mô khác cho nên số lượng của PYD và DPD trong máu và nước tiểu là dạng dẫn xuất chính từ xương. Vì vậy, PYD được xem là chất chỉ điểm tốt đánh giá sự hủy xương [87].

#### *NTP và CTP*

Collagen liên kết chéo telopeptid bắt nguồn từ vùng đặc biệt của phân tử collagen típ 1, được đặt tên là NTP và CTP. Phương pháp miễn dịch phóng xạ được sử dụng đầu tiên để đánh giá loại collagen telopeptide có nhánh tận carboxyl. Các kháng thể riêng biệt phản ánh các chất gian bào chứa đựng chất collagen peptide khác với xương. ICTP phản ánh tình trạng hủy xương do đa u tủy, các tổn thương di căn xương, những tiến trình thoái hóa liên quan đến phá vỡ các collagen típ 1 của xương và không thuộc xương.



**Hình 1.2. Các chất chỉ dấu hình thành xương và hủy xương**

Nguồn: Arq Bras Endocrinol Metab vol.50 no.4 São Paulo Aug. 2006

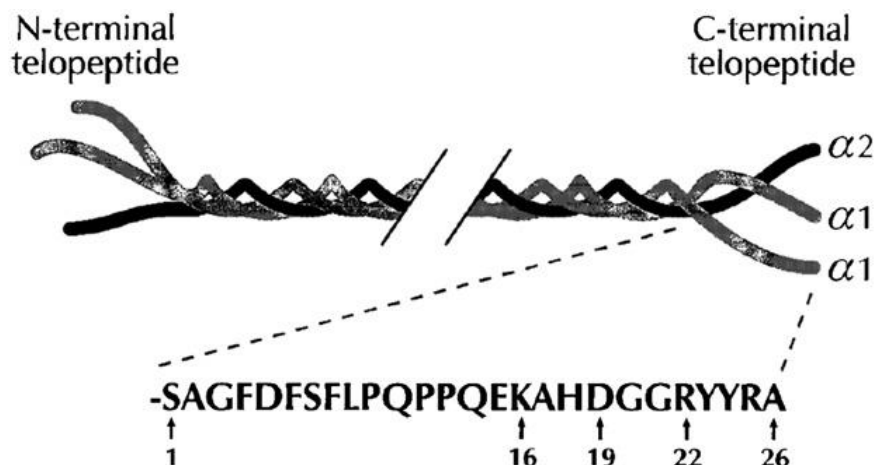


### ***Vai trò của CTx và Osteocalcin***

#### ***CTx (C-telopeptide típ 1 collagen)***

Như đã nói ở trên collagen típ I là thành phần chiếm nhiều nhất trong xương, mặc dù cũng có một số ít collagen típ III và IV. Collagen típ I gồm ba phần: phần trung tâm là một bó xoắn ốc của 3 sợi axit amin, trong đó có hai sợi giống nhau ( $\alpha 1$ ) và một sợi thứ ba khác cấu tạo hóa học; hai phần còn lại ở hai bên là bó sợi peptide thẳng không xoắn ốc có một đầu tận cùng bằng một nhóm amin tự do ( $-NH_2$ ) và đầu kia là một nhóm carboxyl tự do ( $-COOH$ ). Mỗi peptide khác với protein ở chỗ độ dài tối đa chỉ khoảng 50 phân tử axit amin, trong đó mỗi nhóm hữu cơ amin có nguyên tử gốc là nitơ phản ứng với axit cacboxylic ( $R-C(=O)-OH$ ) của axit amin kế tiếp để tạo thành chuỗi.

Quá trình collagen đan chéo (Collagen cross-linking) là một quá trình quan trọng nhất để hình thành những đặc tính sinh học và cơ học của xương. Chất nền collagen hình thành chính là nhờ sự đan chéo liên phân tử giữa những vùng không xoắn ốc với vùng xoắn ốc của các collagen liền kề. Sự ổn định của những sợi collagen mới hình thành khởi đầu là nhờ sự đan chéo này [19].



**Hình 1.3. Collagen loại I bao gồm hai sợi  $\alpha 1$  và  $\alpha 2$**

Nguồn: Fledelius C et al. J. Biol. Chem. 1997;272:9755 - 9763

Phần tận cùng C-terminal peptide của sợi  $\alpha 1$  là một chuỗi 26 các axit amin. Chuỗi 8 peptide CTx bắt đầu từ vị trí 15. Vị trí 16 có thể liên quan đến quá trình bất chéo. Hai ký tự 19-20 DG có khuynh hướng tự chuyển đổi.

Serum CrossLabs là một phép thử để đo lường một phần peptide tận cùng là nhóm carboxyl được giải phóng trong quá trình bất chéo collagen CTx. Khi collagen típ I bị phân hủy sẽ giải phóng ra các CTx. Xét nghiệm C-telopeptid CTx trong huyết thanh là xét nghiệm định lượng nồng độ C-telopeptid của collagen típ I. Xét nghiệm này không cần phải lấy máu lúc đói [87].

### *Osteocalcin*

Osteocalcin cũng được biết như Gla protein có trọng lượng phân tử 5,8 kDa và là một polypeptide với 49 vị trí gắn kết. Ở người gen Osteocalcin nằm trong nhiễm sắc thể 1(1q25-q31) và được điều hòa ở bởi 1,25 dihydroxyvitamin D3 [76]. Osteocalcin được tổng hợp như một prepro osteocalcin với 98 vị trí gắn kết. Peptide osteocalcin trưởng thành bao gồm 2 phần alpha xoắn ốc song song đối nhau (vị trí gắn kết 16-25 và 30-41) nối bởi khúc cong beta (vị trí 26-29), có thêm 2 chuỗi cong beta và một cấu trúc beta phẳng ở đầu tận carbon. Cấu trúc này được ổn định bởi cầu nối disulphide cys 23 –cys 29.

### **Tổng hợp và chuyển hóa Osteocalcin**

Osteocalcin được tạo ra từ osteoblast [35], [73], [75], chức năng thật sự của osteocalcin chưa được rõ, nhưng theo kết quả thực nghiệm của Ducy và cộng sự trên chuột loại bỏ osteocalcin cho thấy không xuất hiện kiểu hình bất thường cho đến 6 tháng tuổi, ở thời điểm nào đó có sự gia tăng đáng kể sự hình thành xương [74]. Điều này gợi ý rằng osteocalcin có thể có một vai trò điều hòa của chức năng tế bào tạo xương. Phần lớn osteocalcin được tiết ra từ tế bào tạo xương được lắng đọng chất nền xương ngoài tế bào. Osteocalcin trong huyết thanh đại diện toàn bộ cho phân đoạn osteocalcin mà không được hấp thu thành hydroxyapatite.

Osteocalcin có thời gian bán hủy ngắn và thủy phân ở thận và gan [42]. Phân đoạn tận cacbon dễ dàng phân ly, và phân đoạn giữa tận N cho thấy tính ổn định hơn trong tuần hoàn. Vị trí 19 -20 và 43-44 thì dễ bị thủy phân thành trypsin. Các vị trí Arginin – Arginin không bị thủy phân do bởi sự bảo vệ của hình dáng xoắn ốc của nó.

### **Vai trò lâm sàng của Osteocalcin**

Trong huyết thanh khoảng 10-40% nồng độ osteocalcin được tạo ra mà không lắng đọng trong chất nền của xương. Osteocalcin được tổng hợp và phóng thích vào tuần hoàn là osteocalcin nguyên vẹn. Các phân đoạn osteocalcin có thể bắt nguồn từ sự hủy xương và sự chuyển hóa các phân tử trước khi thải qua thận và gan.

Ở phụ nữ mãn kinh, nồng độ osteocalcin tương quan đáng kể với cả tốc độ hình thành xương và tốc độ bồi đắp calci cho xương, nhưng không liên quan đến hủy xương [49], [101]. Sau mãn kinh có sự gia tăng trung bình 10% nồng độ osteocalcin trong nhóm loãng xương ở phụ nữ mãn kinh. Ngược lại có sự gia tăng osteocalcin có thể có lợi trong theo dõi đáp ứng điều trị hay tiên đoán mất xương trong phụ nữ mãn kinh [46], [77], [101].

Vai trò osteocalcin liên quan một số bệnh lý như: trong nhuyễn xương nồng độ osteocalcin tương quan với thông số của sự hình thành tạo cốt bào và gia tăng theo tình trạng bệnh lý. Sự gia tăng này được giải thích do tình trạng cường cận giáp thứ phát và khiếm khuyết sự lắng đọng khoáng chất trong xương. Khiếm khuyết này ngăn cản sự kết hợp của osteocalcin trong xương và hậu quả cuối cùng gây gia tăng osteocalcin trong máu.

Osteocalcin gia tăng trong cường cận giáp và giảm trong suy cận giáp [98]. Nồng độ osteocalcin tương quan với nồng độ hóc môn cận giáp hơn so với hoạt động phosphatase kiềm và tỷ lệ hydroxyproline/creatinin trong nước tiểu [99].

Trong bệnh Pagets, nồng độ osteocalcin gia tăng đáng kể. Tuy nhiên mức độ dao động của osteocalcin nhỏ hơn so với những chất chỉ dấu của sự hình thành xương như phosphatase kiềm xương. Lý do rõ ràng chưa được hiểu, tuy nhiên người ta cho rằng nó có thể liên quan đến ái lực của osteocalcin với xương của bệnh Pagets.

Gần đây người ta tìm thấy mối liên hệ nồng độ osteocalcin thấp có liên quan đến nguy cơ cao bị đái tháo đường típ 2 trên lứa tuổi trung niên, và mối tương quan nghịch giữa osteocalcin với dung nạp glucose trong nhóm bệnh nhân béo phì, hội chứng chuyển hóa, bệnh tim mạch và suy thận [70].

Nghiên cứu trên 3542 người đàn ông trưởng thành tuổi từ 70 đến 90, trong thời gian hơn 5 năm ghi nhận với mức osteocalcin thấp hay cao tiên đoán tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân tăng lên, có mối liên hệ giống nhau đối với tử vong do tim mạch và không có bệnh tim mạch [117].

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy mối liên hệ giữa osteocalcin và testosterone. Thực nghiệm trên mô hình chuột, osteocalcin kích thích tăng tổng hợp tăng nồng độ testosterone [71].

Nồng độ osteocalcin thấp trong máu tương quan với sự suy giảm của nồng độ testosterone trong máu [88].

### **Các phương pháp đánh giá Osteocalcin**

Nhiều phương pháp miễn dịch đã phát triển giúp phát hiện osteocalcin. Osteocalcin của bò thường nhiều và ổn định hơn osteocalcin người.

Năm 1980, Price và cộng sự mô tả phương pháp đầu tiên đánh giá osteocalcin [41]. Phương pháp này được ứng dụng kháng thể của thỏ tác động trực tiếp osteocalcin của bê để phát hiện osteocalcin trong huyết tương với độ nhạy 0-1ng.

Năm 1986, Tanaka và cộng sự đưa ra phương pháp miễn dịch men đầu tiên (EIA) phát hiện osteocalcin [50]. Hiện nay có nhiều phương pháp RIA, IRMA và ELISA định hình để phát hiện toàn bộ osteocalcin.

## 1.2. Bệnh tuyến giáp và xương

Bệnh tuyến giáp xuất hiện lâu đời từ thời cổ đại Hy Lạp, ở Châu Âu người ta cũng ghi nhận lại bệnh lý này cách đây khoảng 2 triệu năm ở những người sống ở vùng Alps, cho đến đầu thập niên 1600 các nhà giải phẫu học xác định là tuyến giáp và Thomas Wharton là người đầu tiên đặt tên **Thyroid Gland**.

Năm 1895, Bauman tìm được iodine trong tuyến giáp và mãi đến năm 1926 Harington và Kendall tìm thấy cấu trúc chính xác của thyroxin chứa 4 phân tử Iode. Năm 1950, Pitt Rivers tổng hợp được Triodothyronine, đóng góp nhiều hơn trong vai trò cho sự hiểu biết về bệnh lý tuyến giáp. Sự phát triển của miễn dịch học cũng đã đưa ra các giả thuyết về các bệnh lý của tuyến giáp như cường giáp, viêm giáp... “Cường giáp” dùng để chỉ sự gia tăng hoạt động quá mức của tuyến giáp.

### 1.2.1. Dịch tễ học cường giáp

Tỷ lệ cường giáp ở phụ nữ là từ 0,5% đến 2%, lớn gấp 10 lần so với nam trong cộng đồng bổ sung iode [106]. Theo thống kê của Bộ Lao động và Phúc lợi Xã hội Nhật bản năm 2002 ước tính có khoảng 130.000 người bị cường giáp với tỷ lệ nữ gấp 3 lần nam, con số này chiếm khoảng 0,1% của toàn bộ dân số của Nhật [106]. Một nghiên cứu cắt ngang năm 1970 của 2.779 đối tượng trong cộng đồng ở Whickham, đông bắc nước Anh, lần đầu tiên ghi nhận tỷ lệ của các rối loạn tuyến giáp, tỷ lệ của nhiễm độc giáp không được chẩn đoán, dựa trên đặc điểm lâm sàng với nồng độ T4 và T4 tự do trong huyết thanh cao là 4,7/1000 phụ nữ. Tỷ lệ nhiễm độc giáp được chẩn đoán và điều trị trước đó ở 20/1000 phụ nữ [106].

Khảo sát của Viện Quốc gia Sức khỏe và Dinh dưỡng Hoa kỳ (NHANES III), số liệu TSH huyết thanh và T4 được đo trên 16.533 đối tượng ở độ tuổi trên 12, các đối tượng này không có tiền căn bướu giáp, không dùng thuốc kháng giáp, tỷ lệ

2/1000 đối tượng có TSH huyết thanh  $<0,1$  mU/L và T4 huyết thanh  $\geq 13,0$   $\mu\text{g/dL}$  (170 nmol/L) [94].

### **1.2.2. Nguyên nhân cường giáp**

Cường giáp nguyên phát như: Bệnh Basedow thường gặp chiếm tỷ lệ phần lớn, bướu giáp đa nhân hóa độc, nhân độc giáp, tình trạng thừa iod (hiện tượng Jod – Basedow), viêm giáp bán cấp, viêm giáp lympho bào, viêm giáp sau sanh.

Cường giáp thứ phát như: Adenoma tuyến yên tăng tiết TSH. U buồng trứng, ung thư tế bào nuôi, ung thư di căn.

### **1.2.3. Tác động của hóc môn giáp trên xương**

*Tác động hóc môn giáp lên phát triển và tăng trưởng*

Hóc môn tuyến giáp có ảnh hưởng quan trọng đến sự phát triển của bộ xương. Thiếu hụt hóc môn tuyến giáp ở trẻ em dẫn đến sự chậm phát triển xương, tuổi xương, và dừng tăng trưởng và loạn sản đầu xương [13], [81]. Ngược lại, nhiễm độc giáp ở trẻ em làm gia tăng tốc phát triển xương và tăng trưởng, sự phát triển tuổi xương trước so với tuổi. Tuy nhiên, chậm tăng trưởng chiều cao có thể xảy ra cuối cùng dù cho xương trưởng thành sớm, do bởi sự đóng sớm của đầu sụn tăng trưởng, dẫn đến ngưng tăng trưởng chiều cao.

Tác động hóc môn giáp trên duy trì xương các nghiên cứu lâm sàng cho thấy tình trạng bình giáp là điều cần thiết cho xương thay đổi bình thường, lắng đọng chất khoáng và duy trì sức mạnh [29], [105]. Cấu trúc của xương được hình thành trong thời gian lớn lên, trưởng thành, và đạt mật độ xương đỉnh. Tính toàn vẹn của xương luôn được duy trì bởi các quá trình năng động của chu chuyển xương. Tính chất này duy trì trong suốt cuộc đời và xác định tình trạng mất xương sau quá trình trưởng thành [78].

*Hoạt động của hóc môn giáp trên xương*

Trong xương, TRa1 và TRb1 hiện diện ở tế bào mô đệm tủy xương, và tế bào tạo xương, nhưng không rõ có hay không hiện diện trên tế bào hủy xương [18]

[91]. T3 ức chế sự tăng sinh tế bào và kích thích sự biệt hóa của các tế bào sụn phi đại để điều hòa sự cốt hóa và tăng trưởng đồng thời [96]. Những tác dụng điều hòa của T3 trên tăng trưởng biệt hóa sụn tiếp hợp xảy ra qua TRa1 và liên quan đến sự tương tác với các đường dẫn tín hiệu chính kiểm soát sự biệt hóa tế bào sụn, bao gồm peptid phản hồi liên quan hóc môn cận giáp và các GH / IGF-1 và con đường thông tin thụ thể -3 (FGFR3) [10], [96].

Các nghiên cứu về tế bào mô đệm tủy xương cho thấy các hoạt động T3 qua phức hợp cytokine và tín hiệu yếu tố tăng trưởng, để điều hòa thông tin giữa tế bào tạo xương và tế bào hủy xương đồng thời trong tủy xương. T3 cũng điều hòa sự biệt hóa và chức năng của tế bào tạo xương thông qua TRa1 bằng cách tương tác với FGFR1 [95]. Tuy nhiên hậu quả chủ yếu của suy giáp và cường giáp trên xương là kết quả ảnh hưởng của hoạt động tế bào tạo xương và hủy xương. Cho đến nay người ta chưa rõ có hay không hóc môn T3 tác động trực tiếp trên tế bào hủy xương, hậu quả trực tiếp đến mất xương.

#### *Cơ chế hoạt động phân tử của hóc môn tuyến giáp trên xương*

Để đánh giá vai trò của TRa và TRb trong phát triển và cân bằng nội mô xương trong cơ thể, mô hình chuột có các đột biến gen hay hủy các gen TRa và TRb được theo dõi. Sự hủy hay đột biến của TRa không ảnh hưởng đến nồng độ hóc môn giáp và TSH, và con chuột đột biến có tình trạng bình giáp. Tuy nhiên, TRa đột biến biểu hiện chậm phát triển thoáng qua, chậm sự cốt hóa sụn xương, và giảm lắng đọng khoáng trong xương trong quá trình tăng trưởng. Ở người lớn, chuyển xương khiếm khuyết, suy giảm hủy xương gây nên gia tăng chỉ khối xương đáng kể, dẫn đến một kiểu hình của xơ hóa xương, trong đó sự khoáng hóa của xương có thể bình thường hoặc gia tăng tùy thuộc trên các đột biến TRa. Như vậy, đột biến TRa làm gián đoạn hoạt động T3 trong các tế bào xương, trong đó chủ yếu là TRb. Ngược lại, đột biến hoặc hủy TRb ngưng hoạt động trực hạ đồi- tuyến yên- tuyến giáp, dẫn đến việc kháng với hóc môn tuyến giáp, được đặc trưng bởi nồng độ

hóc môn tuyến giáp và TSH. TRb gia tăng tình trạng cốt hóa sụn và tăng lắng đọng chất khoáng trong xương. Trong tình trạng thiếu chiều cao do sự ổn định quá sớm của sụn tăng trưởng. Ở người lớn TRb đột biến hoặc chuột bị phá hủy TRb gia tăng chu chuyển xương, và gia tăng tình trạng hủy xương hậu quả gây nên loãng xương. Như vậy, sự gia tăng nồng độ hóc môn giáp ở chuột đột biến TRb kích hoạt TRa nguyên vẹn còn lại trong xương, dẫn đến kiểu hình mà đặc trưng của những ảnh hưởng của cường giáp trong xương [12], [67]. Theo phân tích của gen T3 biểu hiện trong chuột đột biến TR bởi lai tạo tại chỗ đã phát hiện ra sự gia tăng của TRb đột biến với nồng độ hóc môn tuyến giáp cao nhưng lại giảm trong các đột biến TRa mặc dù trong tình trạng bình giáp [67], [95]. Nhìn chung, các kết quả này chứng minh rằng hóc môn tuyến giáp thúc đẩy tăng trưởng trong quá trình phát triển xương nhưng gây tình trạng dị hóa dẫn đến mất xương ở người lớn. Các mô hình khác nhau biểu thị của TRa và TRb ở vùng dưới đồi, tuyến yên và xương cho thấy rằng tác động của T3 trong sự phát triển và trưởng thành xương người lớn qua trung gian TRa [66].

#### **1.2.4. Ảnh hưởng của bệnh cường giáp và xương**

Ảnh hưởng hóc môn giáp trên xương được phát hiện đầu tiên bởi Von Recklinghausen năm 1891. Sau đó có nhiều nghiên cứu về các tác động và cơ chế hoạt động của hóc môn giáp trên xương, người ta phát hiện ra nhiều thụ thể của T3 trên tế bào tạo xương nhưng chưa tìm thấy thụ thể này hiện diện trong tế bào hủy xương [15, 110]. Nghiên cứu thực nghiệm của tác giả Sato Kassem và cộng sự trên canh cây tế bào cho thấy rằng tác động của T3 kích thích tăng sinh tế bào và tạo ra phosphatase kiềm [86]. T3 không kích thích hủy xương trong canh cây, trong khi đó trong canh cây hỗn hợp gồm tế bào tạo xương, tế bào hủy xương, cả 2 hóc môn T3 và T4 kích thích sự hủy xương của tế bào hủy xương. Điều này cho thấy rằng tế bào tạo xương giữ vai trò trung gian trong việc kích thích tế bào hủy xương.



Nghiên cứu tìm hiểu sự thay đổi của calci trên bệnh nhân cường giáp đã chứng minh được sự gia tăng 25% nhu cầu calci trong cơ thể, nhưng giảm sự hấp thu calci tại ruột 66%, gia tăng sự mất calci qua phân và da 50-70%. Nói chung cân bằng calci âm tính  $-7,9$  mmol/ngày so với bình thường  $-2,1$  mmol/ngày. Tốc độ hủy xương gia tăng đến 170%, tốc độ lắng đọng chất khoáng trong xương gia tăng đến 140% so với bình thường [57]. Gorke J ghi nhận sự cân bằng calci âm tính trong cường giáp và sẽ trở về bình thường sau khi tình trạng cường giáp ổn định [44].

Eriken và cộng sự nghiên cứu về tình trạng tái cấu trúc xương cho thấy rằng sự gia tăng thời gian hoàn thiện tái cấu trúc xương từ mỗi 3 năm rút ngắn còn 1,4 năm, khoảng thời gian của chu chuyển xương giảm từ 151 ngày đến 109 ngày, sự cân bằng giữa sự hình thành xương và hủy xương âm tính từ  $-10\mu\text{m}$  so với  $0\mu\text{m}$  ở người bình thường [26]. Hậu quả của sự cân bằng âm tính này biểu hiện sự gia tăng sự mất xương, thể tích xương đặc giảm từ 15-30%, tốc độ hủy xương gia tăng đến 250%. Giai đoạn hình thành xương giảm đến 30% và tốc độ hình thành xương gia tăng 40-60%, điều quan trọng là độ dày của xương giảm đến 13% so với ban đầu. Như vậy mất xương nguyên nhân chính do bởi hoạt động tế bào tạo xương bị khiếm khuyết.

### **1.3. Các nghiên cứu liên hệ cường giáp và loãng xương.**

#### **1.3.1. Nghiên cứu liên hệ giữa cường giáp và tình trạng xương.**

Ca lâm sàng đầu tiên được phát hiện của tác giả Von Reckinghausen về tình trạng xương được mô tả như bị sâu ăn (Worm eaten) trên bệnh nhân trẻ bị cường giáp đã tử vong vào năm 1891.

Năm 1940, William RH và Morgan HJ đã nghiên cứu trên bệnh nhân cường giáp ghi nhận sự gia tăng tình trạng hình thành xương mới trên xương xốp [116].

Năm 1972, Meunier ghi nhận các triệu chứng về xương trong nhóm 187 bệnh nhân cường giáp như: đau lưng, xẹp đốt sống, gãy xương tự nhiên, gãy cổ xương đùi, gãy xương quay. Tỷ lệ gãy xương trên phim X quang là 8% [56].

Năm 1977, Oikawa và cộng sự nghiên cứu đánh giá mật độ xương bằng phương pháp DXA trên 79 bệnh nhân cường giáp đã chứng minh sự mất xương liên tục xảy ra mặc dù bệnh nhân đã điều trị thuốc kháng giáp tổng hợp trong 3 năm [69].

Năm 1992, nghiên cứu của Rosen cùng cộng sự đánh giá sự thay đổi mật độ xương đo bằng phương pháp DPA và DXA ở vị trí xương đùi và cột sống trên nhóm 11 bệnh nhân cường giáp và 10 bệnh nhân trong nhóm chứng trước và sau điều trị theo dõi 3 năm ổn định tình trạng cường giáp đã ghi nhận tình trạng mật độ xương tại cột sống thắt lưng gia tăng đáng kể sau khi cường giáp được điều trị [84].

Năm 1997, Jodar cùng cộng sự nghiên cứu trên 127 bệnh nhân cường giáp đo mật độ xương tại cột sống thắt lưng và xương đùi ghi nhận mật độ xương giảm so với nhóm chứng [45].

Năm 2000, Nghiên cứu của Obermayer trên 76 bệnh nhân nữ cường giáp sau mãn kinh so sánh với nhóm chứng gồm 62 phụ nữ bình thường cho thấy tỷ lệ mật độ xương thấp trong nhóm cường giáp chiếm 61% so với nhóm chứng 23% [68].

Năm 2006, Udayakumar N. cùng cộng sự nghiên cứu mối liên quan của xương với tình trạng cường giáp bằng cách đánh giá mật độ xương với phương pháp DXA trước và sau điều trị cường giáp trên 50 bệnh nhân, kết quả ghi nhận 92% bệnh nhân trong nhóm có ảnh hưởng về xương và sau điều trị ghi nhận mật độ xương gia tăng sau 1 năm  $0,044\text{g/m}^2$  ( $p < 001$ ) [104].

Năm 2009, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Đoàn thực hiện tại bệnh viện Phú Thọ, với mục tiêu theo dõi sự thay đổi mật độ xương trên nhóm bệnh nhân Basedow sau 12 tháng điều trị. Với kết quả 45 bệnh nhân nữ bị Basedow so với 100 nữ trong nhóm bình thường, đánh giá mật độ xương tại cột sống thắt lưng thắt lưng với phương pháp đo DXA. Kết quả ghi nhận tỷ lệ loãng xương 31,1% so với 3% trong nhóm chứng và 53,5% bệnh nhân giảm mật độ xương so với 25% trong nhóm chứng [1].

Năm 2012, Zeynep Zengin và cộng sự nghiên cứu khảo sát ảnh hưởng của cường giáp lên mật độ xương của phụ nữ tiền mãn kinh tại Thổ Nhĩ Kỳ với trung bình BMI là  $25,80 \pm 4,65 \text{ kg/m}^2$  ở nhóm cường giáp dưới lâm sàng và  $24,15 \pm 4,48 \text{ kg/m}^2$  ở nhóm cường giáp [119].

Ảnh hưởng của điều trị hóc môn giáp thay thế trên mật độ xương của bệnh nhân được khảo sát qua nghiên cứu cắt ngang của tác giả Hana FW cùng cộng sự năm 1998. Nghiên cứu thực hiện trên 50 bệnh nhân suy giáp được điều trị với hóc môn giáp thay thế trong thời gian hơn 5 năm, trong đó 25 bệnh nhân suy giáp nguyên phát và 25 bệnh nhân suy giáp do hậu quả của điều trị phóng xạ trên cường giáp trước đó. Có sự tương đồng trên 2 nhóm về tuổi, tình trạng kinh nguyệt, tiền căn hút thuốc, BMI, liều thuốc hóc môn thay thế và thời gian. Kết quả không ghi nhận sự khác biệt về mật độ xương của 2 nhóm điều trị với hóc môn giáp thay thế, mật độ xương giảm do cường giáp có thể hồi phục trong vài trường hợp sau khi điều trị xạ và hóc môn giáp thay thế [38].

Cường giáp thường gây nên tình trạng giảm cân do đó liên quan đến mất khối lượng xương, cho nên lý do hợp lý để giả định rằng mật độ xương thấp trong trường hợp cường giáp là do giảm cân và không phải do bất kỳ ảnh hưởng trực tiếp của hóc môn giáp trên xương. Nghiên cứu Rotterdam đánh giá trong nhóm dân số lớn 4934 đối tượng nam và nữ ảnh hưởng TSH, FT4, BMI tác động trên mật độ xương. Kết quả cho thấy ảnh hưởng của hóc môn tuyến giáp trên mật độ xương cũng tồn tại ngoài những tác động của trọng lượng trên mật độ xương [22].

Đánh giá về nguy cơ gãy xương do bệnh cường giáp: Mặc dù mật độ xương thay đổi nhiều, nhưng tiền căn cường giáp nặng là một yếu tố nguy cơ gãy xương đùi sau này trong đời [21, 112]. Đó là một trong những nguyên nhân tử vong muộn trên bệnh nhân cường giáp trước đây vì vậy lý do hợp lý để giả định rằng mật độ xương bệnh nhân cường giáp không trở lại bình thường sau khi điều trị bằng thuốc kháng giáp [32].

Nghiên cứu 621 bệnh nhân được điều trị cường giáp với xạ trị, nguy cơ gãy xương cột sống và cẳng tay được tăng lên nhưng nguy cơ này không tăng ở những bệnh nhân được điều trị bằng methimazole [108].

Tác động của nồng độ TSH huyết thanh thấp lên nguy cơ gãy xương đã được đánh giá trong một nghiên cứu thuần tập tiến cứu trong 686 phụ nữ da trắng trên 65 tuổi, theo dõi trung bình 3,7 năm [14]. Phụ nữ có nồng độ TSH huyết thanh 0,1 mu/l hoặc thấp hơn lúc ban đầu có nguy cơ gia tăng gãy xương cho cả xương cột sống và xương đùi (nguy cơ tương đối 3,6 và 4,5 tương ứng).

### **1.3.2. Nghiên cứu các chất chỉ dấu xương và cường giáp**

Nghiên cứu của tác giả Tsuyoshi Ohishi cùng cộng sự [102] thực hiện tại Nhật với mục tiêu xem xét có hay không sự phục hồi mật độ xương và sự thay đổi các chất chỉ dấu chuyển hóa xương trong nhóm bệnh nhân cường giáp bị mất xương và được điều trị với thuốc kháng giáp tổng hợp. kết quả theo dõi trên 17 bệnh nhân sau 1 năm điều trị ghi nhận sự gia tăng các chất chỉ dấu chuyển hóa xương so với ban đầu và mật độ 1/3 dưới xương quay không gia tăng sau 1 năm.

Nghiên cứu của Barsal Gulhan cùng cộng sự [11] thực hiện tại Thổ Nhĩ Kỳ, mục tiêu đánh giá sự thay đổi của Osteocalcin trong cường giáp được điều trị với thuốc kháng giáp tổng hợp. Trong 24 bệnh nhân cường giáp so với nhóm chứng 20 người khỏe mạnh. Kết quả ghi nhận sự giảm đáng kể nồng độ Osteocalcin ( $p=0,006$ ), tỷ lệ calci trên creatinin niệu  $p=0,004$ ) trong giai đoạn bình giáp so với cường giáp. Sự gia tăng marker hình thành xương, và hủy xương trong giai đoạn cường giáp so với giai đoạn ổn định. Nghiên cứu rút ra rằng trên bệnh nhân cường giáp có sự gia tăng tốc độ hình thành và hủy xương.

Nghiên cứu của tác giả Garner P cùng cộng sự thực hiện đánh giá sự thay đổi của các chất chuyển hóa hình thành xương và hủy xương trên nhóm 27 bệnh nhân cường giáp. Trên bệnh nhân cường giáp có tình trạng các chất chỉ dấu tăng cao so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ) Pyr,  $246 \pm 181$  nmol/mmol creatinine so với  $40 \pm$

12 (+515%); OC, 55 +/- 23 so với 23 +/- 7.4 micrograms/L (+139%); và B-ALP, 22 +/- 17 so với 10,0 +/- 5,0 micrograms/L (+120%). OC và Pyr tương quan với nồng độ FT3 ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,01$  và  $r = 0,76$ ;  $p < 0,001$ ; lần lượt với OC và Pyr). Nồng độ Pyr và OC trở về bình thường trong vòng 1 tháng trong khi đó B-ALP gia tăng thoág qua sau 1 tháng trước khi về giá trị bình thường [34].

Tuchendler và cộng sự nghiên cứu trên 38 phụ nữ tiền mãn kinh được chẩn đoán cường giáp đã ghi nhận rằng mật độ khoáng xương giảm ở cổ xương đùi. Sau một năm điều trị thuốc kháng giáp tổng hợp có sự gia tăng mật độ xương nhưng vẫn thấp hơn nhóm chứng. Điều này cho thấy rằng tình trạng bình giáp chưa làm bình thường hóa mật độ xương. Sự cân bằng xương âm tính biểu hiện sớm như là sự gia tăng chất chỉ dấu chuyển hóa xương, cho phép phát hiện sự mất xương trước những thay đổi được thấy trong đánh giá mật độ xương bằng DXA. Sau một năm điều trị chất chỉ dấu chuyển hóa xương giảm một cách có ý nghĩa thống kê [103].

Nghiên cứu của tác giả Navilkala K cùng cộng sự với mục tiêu của nghiên cứu đánh giá nồng độ osteocalcin huyết thanh trước và trong thời gian điều trị cường giáp và so sánh với các nhóm chứng .

kết quả cho thấy sự khác biệt đáng kể đối với các giá trị T3, T4, TSH và osteocalcin trong các nhóm khác nhau ( $p < 0,001$ ), nồng độ osteocalcin cao đáng kể ở những bệnh mới được chẩn đoán cường giáp so với nhóm chứng ( $p = 0,02$ ). Cũng có sự khác biệt đáng kể về mức độ osteocalcin giữa các bệnh nhân cường giáp mới được chẩn đoán và bệnh nhân bình giáp sau điều trị ( $p = 0,04$ ) [63].

Ở Việt Nam theo tìm hiểu của chúng tôi chưa có các nghiên cứu nào về sự thay đổi các chất chỉ dấu chuyển hóa xương trên bệnh nhân cường giáp.

## CHƯƠNG 2 - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

#### 2.1.1. Dân số nghiên cứu

*Dân số mục tiêu*

Bệnh nhân có bệnh lý cường giáp do nguyên nhân Basedow.

*Dân số chọn mẫu*

Nhóm bệnh nhân được phát hiện cường giáp đến điều trị tại phòng khám khoa Nội tiết Bệnh viện Chợ Rẫy.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Nhóm bệnh nhân tại phòng khám bệnh viện Chợ Rẫy, mới được chẩn đoán cường giáp và chưa điều trị thuốc gì trước đó, dựa vào lâm sàng và kết quả xét nghiệm học môn giáp đủ tiêu chí chẩn đoán cường giáp [5].

#### 2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có các bệnh lý kèm theo ảnh hưởng đến MDX trên lâm sàng như cushing, sử dụng glucocorticoid lâu dài, u tuyến yên, u cận giáp, đái tháo đường, thai kỳ.

Bệnh nhân có các bệnh lý nặng như suy tim nặng, viêm gan nặng, xơ gan có chống chỉ định dùng thuốc kháng giáp tổng hợp.

Bệnh nhân dị dạng cột sống, xương chi.

Bệnh nhân có bệnh lý viêm đa khớp, nằm bất động.

Bệnh nhân nữ đang dùng thuốc ngừa thai, hay bệnh nhân khai đang dùng thuốc vitamin D và calcium > 6 tháng.

#### 2.1.4. Tiêu chuẩn chẩn đoán cường giáp

Cường giáp được chẩn đoán xác định dựa trên xét nghiệm các học môn TSH, FT3, FT4 được đo tại phòng xét nghiệm bệnh viện Chợ Rẫy với kỹ thuật ECLIA, bảng tham chiếu của khoa sinh hóa bệnh viện với các giá trị tham chiếu:

- TSH: 0,4 - 7 mIU/mL
- FT3: 1,5 – 4,2 pg/mL
- FT4: 8 – 20 pg/mL

Tiêu chí chẩn đoán cường giáp trong nghiên cứu được định nghĩa với giá trị: TSH bị ức chế, T4 tự do, T3 tự do gia tăng so với giá trị tham chiếu [5], [93].

Cường giáp do Basedow trên lâm sàng có thể biểu hiện các triệu chứng như bướu giáp lan tỏa, có âm thổi, run tay, sụt cân, lộ mắt

Chúng tôi không thu thập các trường hợp cường giáp dưới lâm sàng.

### 2.1.5. Tiêu chí chẩn đoán loãng xương

Tiêu chí chẩn đoán loãng xương dựa vào chỉ số T-score theo Tổ chức Y tế thế giới năm 2001 [61]:

Chẩn đoán	T-score
Bình thường	T-score $\geq -1$
Thiếu xương	$-2,5 < \text{T-score} < -1$
Loãng xương	T -score $\leq 2,5$
Loãng xương nặng	T -score $\leq 2,5 +$ Tiền sử gãy xương gần đây

Trong trường hợp lứa tuổi nhỏ hơn 50 giá trị Z-score được sử dụng với giá trị tham chiếu Z-score thấp hơn -2 SD được xem loãng xương so với quần thể cùng nhóm tuổi.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện cắt ngang, theo dõi dọc trong 12 tháng.

### 2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được tính theo công thức:

$$N = Z_{(1-\frac{\alpha}{2})}^2 \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

$Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$  khi công nhận  $\alpha = 0,05$

d: độ chính xác mong muốn là 5%

p là tỷ lệ bệnh nhân có tình trạng thay đổi mật độ xương do cường giáp

$p = 92\%$  theo nghiên cứu của Udayakumar [104]

Chọn mẫu tính toán theo công thức trên, số lượng mẫu cần có:  $N = 113$  bệnh nhân.

Số lượng mẫu thu tuyển thực tế:  **$N = 122$  bệnh nhân.**

### **2.2.3. Kỹ thuật lấy mẫu**

Chọn mẫu thuận tiện trong khoảng thời gian từ năm 2010 đến năm 2012.

### **2.2.4. Thu thập dữ liệu**

Thu thập các thông tin hành chính, lịch sử bệnh, chỉ số nhân trắc, các thông tin cận lâm sàng được thu thập qua phiếu trả kết quả xét nghiệm của đối tượng.

Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu sẽ được khám và điều trị cường giáp và theo dõi theo thường quy của bệnh viện Chợ Rẫy.

### **2.2.5. Điều trị cường giáp bằng thuốc kháng giáp tổng hợp**

Bệnh nhân sau khi được chẩn đoán cường giáp sẽ được điều trị nội khoa theo tài liệu hướng dẫn chung của Bộ môn Nội tiết Đại học Y Dược Tp Hồ Chí Minh, thuốc kháng giáp tổng hợp được sử dụng là Propylthiouracil hay Methimazol với liều tấn công 300mg với PTU và 30mg với Thyrozol, thời gian tấn công trung bình 4-8 tuần sau đó giảm liều duy trì liều kháng giáp tổng hợp hiệu quả trên mỗi bệnh nhân theo. đánh giá đáp ứng điều trị bằng xét nghiệm các hóc môn theo hướng dẫn. [5].

Thiamazole có vai trò ức chế sự gắn kết iod với tyrosine làm giảm sự tổng hợp hóc môn tuyến giáp. Thiamazole được hấp thụ nhanh chóng và hoàn toàn. Thiamazole thải trừ qua thận và mật; bài tiết qua phân ít.

Propylthiouracil (PTU) là dẫn chất của thiourê, ức chế tổng hợp hóc môn giáp bằng cách ngăn cản iod gắn vào phần tyrosyl của thyroglobulin. Thuốc cũng ức



chế sự ghép đôi các gốc iodotyrosyl này để tạo nên iodothyronin. Ngoài ức chế tổng hợp hormon, thuốc cũng ức chế quá trình khử iod của T4 (thyroxin) thành T3 (tri iodothyronin) ở ngoại vi. Thuốc không ức chế tác dụng của hormon giáp sẵn có trong tuyến giáp hoặc tuần hoàn hoặc hormon giáp ngoại sinh đưa vào cơ thể.

#### **2.2.6. Phương tiện nghiên cứu**

Phiếu thu thập thông tin nghiên cứu (*Xem phụ lục 2*).

##### *Đo mật độ xương*

Mật độ xương được đo tại bệnh viện Chợ Rẫy với máy Hologic QDR 4500, máy được chuẩn hóa bằng phantom 30 phút trước mỗi đợt đo. Vị trí đo là cổ xương đùi, xương cột sống thắt lưng. Bảng tham chiếu kết quả được sử dụng theo giá trị tham chiếu cài đặt theo máy, tham chiếu của dân số Nhật tính cho người châu Á.



**Hình 2.4. Máy Hologic QDR 4500**

##### *Định lượng các hóc môn*

Nồng độ các hóc môn gồm TSH, FT3, FT4 được định lượng tại Khoa Sinh hóa, bệnh viện Chợ Rẫy bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang (CLIA).

##### *Định lượng chất chỉ dấu chuyển hóa xương*

Nồng độ các chất chỉ dấu chuyển hóa xương osteocalcin, s-CTx được định lượng bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA) qua sử dụng hệ thống Roche Elecsys 1010/2010 (Roche Diagnosis Elecsys).

#### **2.2.6.1. *Biến số về dân số học***

##### **Tuổi**

Tuổi là biến định lượng liên tục, được tính dựa trên năm sinh bằng cách lấy năm thu thập số liệu trừ đi năm sinh và sau đó phân nhóm tuổi.

##### **Giới**

Giới là biến định tính, được xác định về mặt sinh học, gồm 2 giá trị: Nam và Nữ.

##### **Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index)**

BMI là biến định lượng, liên tục, đơn vị là  $\text{kg}/\text{m}^2$ . BMI được tính sau khi thu thập cân nặng (kilogram) và chiều cao (mét) bằng công thức:

$$\text{BMI} = \text{Cân nặng} / (\text{Chiều cao}^2)$$

Tiêu chí phân loại BMI theo công bố của Singapore cho người châu Á năm 2005 [115]:

<b>BMI (<math>\text{kg}/\text{cm}^2</math>)</b>	
Bình thường	18,5 – 22,9
Thừa cân	23 – 27,5
Béo phì	27,6 – 40
Béo phì nặng	40

#### **2.2.6.2. *Biến số cận lâm sàng***

##### **Mật độ xương**

Mật độ xương là biến định lượng, liên tục, được đo bằng kỹ thuật đối quang kép DXA trên máy đo loãng xương hiệu QRS 4500 SERIES của Hãng HOLOGIC. Mật độ xương được đo tại xương cột sống thắt lưng ở các vị trí L1, L2, L3, L4 và

giá trị tính chung T score mật độ xương tại cột sống thắt lưng là giá trị toàn bộ của L1, L2, L3, L4. Mật độ cổ xương đùi được đo tại các vị trí của cổ xương đùi. Đơn vị mật độ xương là  $\text{g/cm}^2$ .

Giá trị T-score được tính theo công thức

$$\text{T-score} = (\text{MDX}_i - \text{MDX}_m) / \text{SD}$$

Giá trị Z-score được tính theo công thức:

$$\text{Z-score} = (\text{MDX}_i - \text{MDX}_m) / \text{SD}$$

### **Chất chỉ dấu chuyển hoá xương trong nghiên cứu.**

Trong nghiên cứu chúng tôi chất chỉ dấu được chọn lựa là osteocalcin và s-CTx được đặt trung cho sự hình thành và hủy xương. Trên bệnh nhân cường giáp sự gia tăng nồng độ hóc môn giáp gây nên tình trạng gia tăng tốc độ chu chuyển xương [11]. Tác động của hóc môn giáp trên tế bào tạo xương, hậu quả làm tăng sản xuất osteocalcin trong máu. Osteocalcin được xem là chất chỉ dấu hoạt động của tế bào tạo xương. Bên cạnh đó s-CTx phản ánh sự thoái giáng của collagen típ 1 trong quá trình hủy xương, và sự gia tăng nồng độ CTx cho thấy sự gia tăng hoạt động của chu chuyển xương,

### **Osteocalcin huyết thanh**

Osteocalcin trong máu là biến định lượng, liên tục, được thực hiện tại trung tâm chẩn đoán y khoa Hòa Hảo với kỹ thuật miễn dịch điện hóa quang (ECLIA) máy COBAS INTERGRA của ROCHE. Đơn vị đo nồng độ osteocalcin trong máu là ng/ml với giá trị tham chiếu tại Trung tâm Chẩn đoán Y khoa Hòa Hảo:

- Phụ nữ > 20 tuổi tiền mãn kinh: 11- 43 ng/ml
- Phụ nữ mãn kinh: 15 – 46 ng/ml
- Nam 18-29 tuổi: 24-70 ng/ml
- Nam 30-50 tuổi: 14 – 42 ng/ml
- Nam > 50 tuổi: 14 – 46 ng/ml

### **CTX huyết thanh (s-CTx)**

s-CTx trong máu là biến định lượng, liên tục, được thực hiện tại trung tâm chẩn đoán y khoa Hòa Hảo với kỹ thuật miễn dịch điện hóa quang (ECLIA) máy COBAS INTERGRA của ROCHE. Đơn vị đo nồng độ CTX trong máu là pg/ml với giá trị tham chiếu tại Trung tâm Chẩn đoán Y khoa Hòa Hảo:

- Phụ nữ tiền mãn kinh: 130 – 570 pg/ml
- Phụ nữ mãn kinh: 230 – 1010 pg/ml
- Nam 30 -49 tuổi: 140 – 580 pg/ml
- Nam 50 -70 tuổi: 200 -700 pg/ml
- Nam > 70 tuổi: 230 – 850 pg/ml

### **Nồng độ TSH**

Nồng độ TSH là biến định lượng, liên tục, được thực hiện tại khoa sinh hóa bệnh viện Chợ Rẫy với kỹ thuật ECLIA. Đơn vị đo nồng độ TSH trong máu là mUI/l, giá trị tham chiếu bình thường trong phạm vi từ 0,4-7 mUI/l.

### **Nồng độ FT3**

Nồng độ FT3 là biến định lượng, liên tục, được thực hiện tại khoa sinh hóa bệnh viện Chợ Rẫy với kỹ thuật ECLIA. Đơn vị đo nồng độ FT3 trong máu là pg/ml, giá trị tham chiếu bình thường trong phạm vi từ 1,5 – 4,2 pg/ml.

### **Nồng độ FT4**

Nồng độ FT4 là biến định lượng, liên tục, được thực hiện tại khoa sinh hóa bệnh viện Chợ Rẫy với kỹ thuật ECLIA. Đơn vị đo nồng độ FT4 trong máu là pg/ml, giá trị tham chiếu bình thường trong phạm vi từ 8 – 20 pg/ml.

### **Ảnh hưởng học môn giáp trên xương**

Ảnh hưởng của học môn giáp trên xương là biến định tính, gồm 2 giá trị “Có” và “Không”, được xác định dựa vào định nghĩa T-score và Z-score trong nghiên cứu. Đối tượng có bị ảnh hưởng bởi học môn giáp trên xương là biến được gộp chẩn đoán thiếu xương và loãng xương theo T-score và/hoặc được chẩn đoán mất xương theo Z-score.

**Phục hồi mật độ xương**

Phục hồi mật độ xương là biến định tính, gồm 2 giá trị “Có” và “Không”, được xác định dựa vào định nghĩa T-score trong nghiên cứu. Đối tượng có phục hồi mật độ xương nếu trước điều trị bệnh nhân được chẩn đoán loãng xương hoặc thiếu xương và sau 12 tháng điều trị, phân loại T-score cho mật độ xương là bình thường.

**2.3. Xử lý số liệu**

Số liệu được thu thập trong mỗi lần khám của bệnh nhân, sau đó được nhập liệu, làm sạch, truy vấn dữ liệu missing và xử lý bằng phần mềm Stata 12.0, phiên bản cho Window.

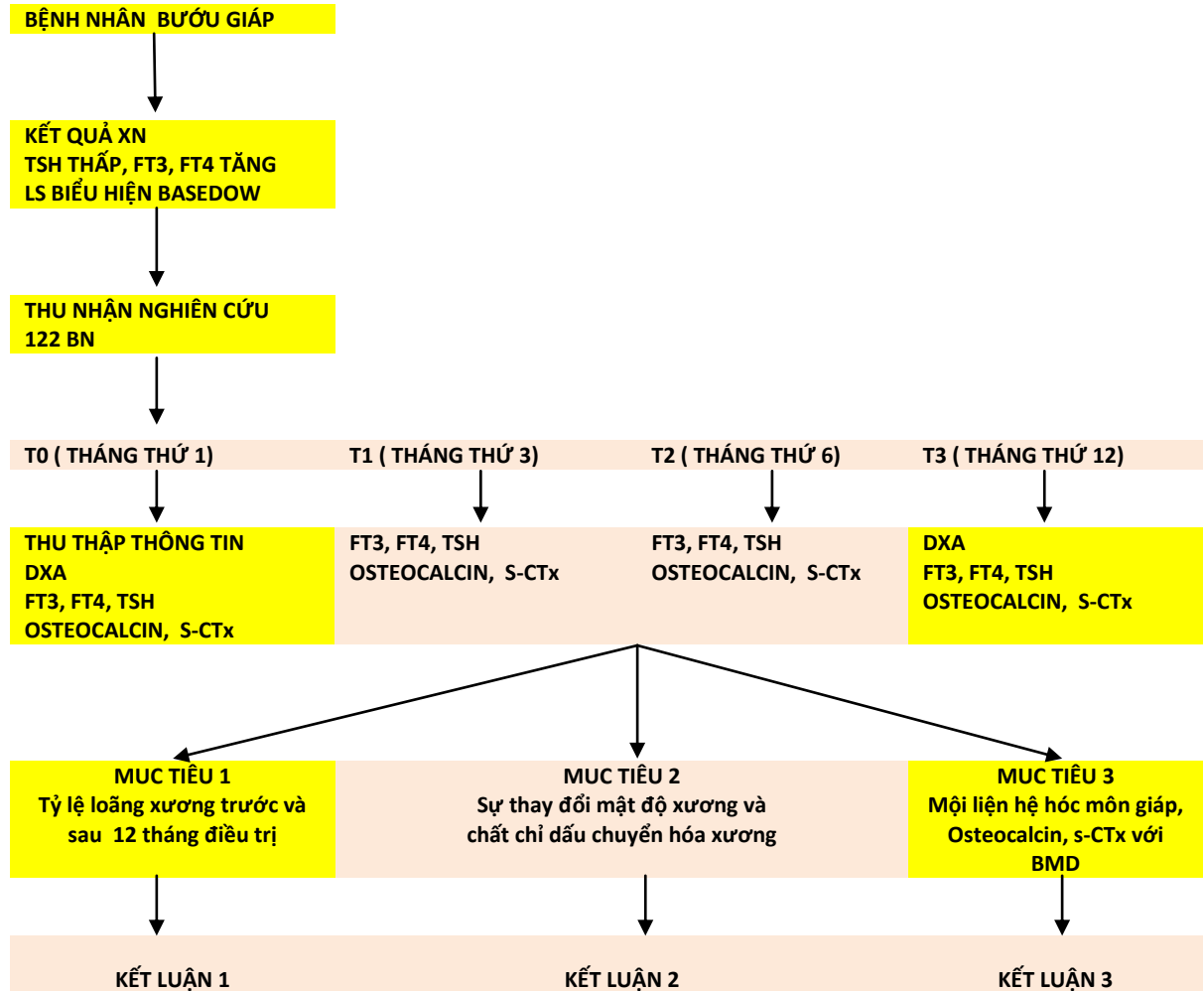
Tất cả các biến số định tính được trình bày dưới dạng mô tả tần số và tỉ lệ.

Tất cả các biến số định lượng sẽ được trình bày dưới dạng mô tả trung bình, độ lệch chuẩn và khoảng. Các ước lượng điểm sẽ được trình bày cùng với khoảng tin cậy 95%.

Áp dụng Paired t-test so sánh trung bình kết quả trước và sau 12 tháng, T-test so sánh sự thay đổi giữa cột sống thắt lưng và xương đùi.

Hồi quy tuyến tính trình bày với hệ số tương quan  $r^2$  và 95% CI.

## Quy trình nghiên cứu



Hình 2.5. Quy trình nghiên cứu

### 2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Đây là đề tài nghiên cứu với phương pháp không can thiệp vì bệnh nhân được điều trị thường quy khi bị cường giáp. Khi bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu và có sự đồng thuận của bệnh nhân thì được tham gia vào nhóm nghiên cứu

Chi phí xét nghiệm được chi trả bởi nhà nghiên cứu.

### CHƯƠNG 3 - KẾT QUẢ

Nghiên cứu tiến hành trên 122 bệnh nhân cường giáp Basedow đến khám và điều trị tại phòng khám Nội tiết bệnh viện Chợ Rẫy tại các thời điểm bắt đầu điều trị, sau 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng.

#### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

##### 3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, chiều cao, cân nặng và BMI của đối tượng nghiên cứu**

<b>Biến số (N=122)</b>	<b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>	<b>Min - Max</b>
Tuổi (năm)	39,25 ± 13,28	20 -75
Chiều cao (cm)	157,86 ± 6,78	140 -175
Cân nặng (kg)	50,84 ± 7,28	34 -78
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20,35 ± 2,20	15,82 -31,23

Đối tượng nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 39,25 ± 13,28 và có trung bình BMI 20,35 ± 2,2 kg/m<sup>2</sup>, trong lứa tuổi của nhóm bệnh cường giáp thường gặp

**Bảng 3.2. Phân bố giới tính, nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu**

<b>Đặc điểm (N=122)</b>		<b>Tần số (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Giới tính</b>	Nam	27	22,10
	Nữ	95	77,90
<b>Nhóm tuổi 10 năm</b>	20-29	30	24,60
	30-39	43	35,20
	40-49	20	16,40
	50-59	19	15,60
	60-69	5	4,10
	70-79	5	4,10

Đối tượng tham gia nghiên cứu phân bố theo nhóm tuổi không đồng đều, xấp xỉ 60% đối tượng tập trung ở nhóm 20-39 tuổi. Tỷ lệ nhóm tuổi từ 60-79 chỉ chiếm 8,2% tổng số.

Tỷ lệ nam nữ trên nhóm bệnh nhân được khảo sát phân bố không đồng đều. Nữ giới chiếm phần lớn đối tượng tham gia nghiên cứu với tỉ lệ 77,9%.

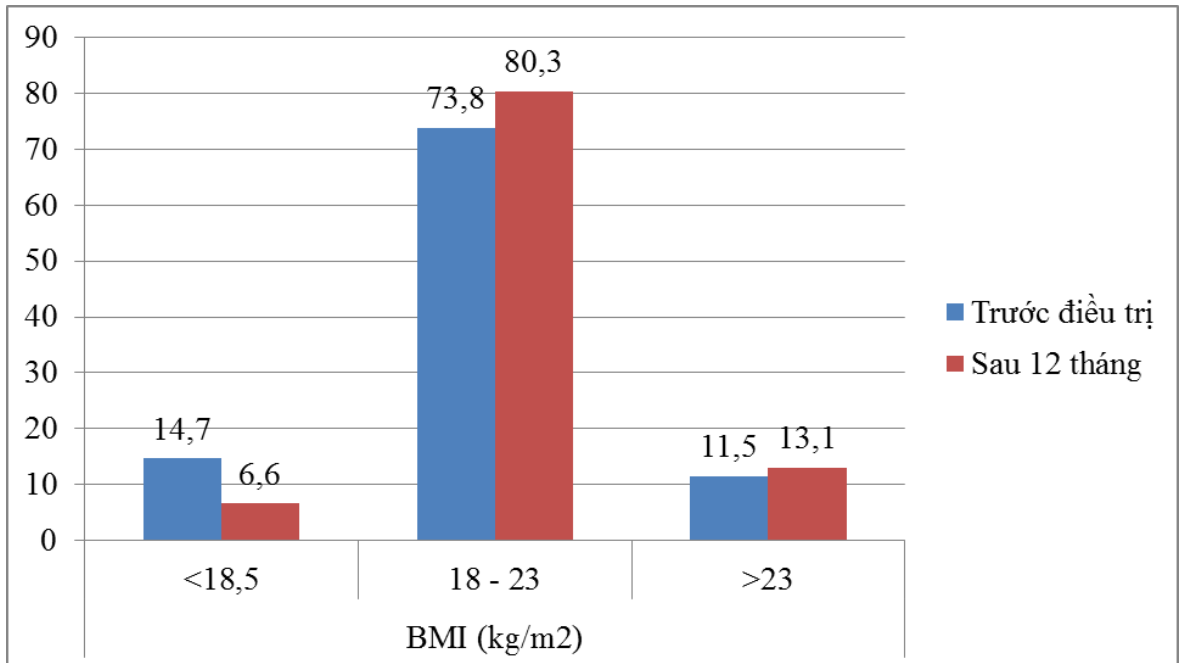
**Bảng 3.3. Phân bố các biến số nghiên cứu trước điều trị**

<b>Biến số (N=122)</b>	<b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>	<b>Min – Max</b>
<b>TSH (mUI/ml)</b>	0,078 ± 0,103	<0,001 -0,400
<b>FT3 (pg/ml)</b>	11,03 ± 5,57	4,9 - 47,5
<b>FT4 (pg/ml)</b>	52,27 ± 24,94	21,6 - 121,4
<b>Osteocalcin (ng/ml)</b>	55,69 ± 32,25	11,72 - 80,80
<b>s-CTx (pg/ml)</b>	1.161,91 ± 691,81	155,80 - 654
<b>MĐX CS thắt lưng (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0,891 ± 0,136	0,661 - 1,281
<i>Nam</i>	0,912 ± 0,138	0,661 - 1,146
<i>Nữ</i>	0,886 ± 0,135	0,667 - 1,281
<b>MĐX cổ xương đùi (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0,779 ± 0,154	0,356 - 1,179
<i>Nam</i>	0,838 ± 0,158	0,563 - 1,179
<i>Nữ</i>	0,763 ± 0,149	0,356 - 1,029

Đối tượng nghiên cứu có mật độ xương tại cột sống thắt lưng cao hơn mật độ cổ xương đùi. Bệnh nhân nam có mật độ xương cao hơn bệnh nhân nữ ở cả xương cột sống thắt lưng và cổ xương đùi.



### 3.1.2. Sự thay đổi BMI và hiệu quả điều trị cường giáp sau 12 tháng



**Hình 3.6. Phân bố nhóm BMI trước và sau điều trị của đối tượng nghiên cứu**

Đối tượng nghiên cứu chủ yếu có BMI ở mức bình thường. Sau điều trị, tỷ lệ đối tượng có BMI thiếu cân (dưới 18,5 kg/m<sup>2</sup>) giảm từ 14,7% xuống còn 6,6% và tỷ lệ đối tượng có BMI thừa cân (trên 23 kg/m<sup>2</sup>) tăng từ 11,5% lên 13,1%.

**Bảng 3.4. Sự thay đổi nồng độ các học môn qua 12 tháng điều trị**

<b>Học môn (N=122)</b>	<b>Thời điểm</b>	<b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>	<b>Min - Max</b>
<b>TSH (mUI/L)</b>	Trước điều trị	0,078 ± 0,103	<0,001 -0,400
	Sau 3 tháng điều trị	0,577 ± 0,699	<0,001 -2,830
	Sau 6 tháng điều trị	1,075 ± 0,984	0,010 - 5,600
	Sau 12 tháng điều trị	1,414 ± 4,634	<0,001 - 42,000
<b>FT3 (pg/ml)</b>	Trước điều trị	11,037 ± 5,574	4,900 - 47,500
	Sau 3 tháng điều trị	3,301 ± 1,602	1,100 - 9,400
	Sau 6 tháng điều trị	2,381 ± 1,068	0,600 - 6,920
	Sau 12 tháng điều trị	3,121 ± 3,153	1,112 - 33,000
<b>FT4 (pg/ml)</b>	Trước điều trị	52,270 ± 24,94	21,600 - 121,400
	Sau 3 tháng điều trị	15,233 ± 4,078	5,940 - 25,000
	Sau 6 tháng điều trị	11,160 ± 3,766	1,250 - 22,000
	Sau 12 tháng điều trị	11,934 ± 3,373	4,720 - 26,500

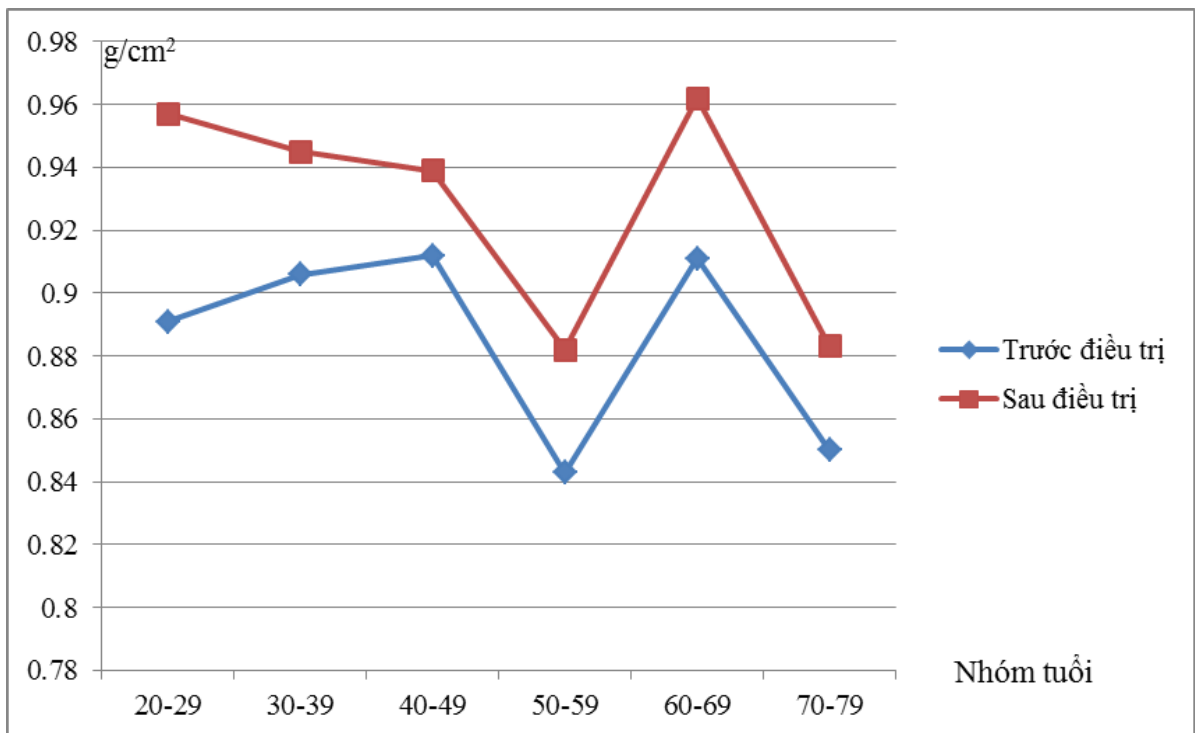
Nồng độ TSH so sánh trong các lần đánh giá trước điều trị, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng chúng ta thấy sự gia tăng dần về giá trị bình thường .

Nồng độ FT3 và FT4 giảm rất rõ rệt từ lần đo thứ 1 (khi bắt đầu điều trị) đến các lần đo sau duy trì tương đối ổn định.

**Bảng 3.5. Hiệu quả điều trị cường giáp dựa vào giá trị FT4 về trong phạm vi bình thường theo giá trị tham chiếu**

Đặc điểm (N=122)	Chung		Nam		Nữ	
	Tần số	%	Tần số	%	Tần số	%
<b>Bình giáp (FT4 trở về bình thường)</b>						
Sau 3 tháng	111	91,0	26/27	96,3	85/95	89,5
Sau 6 tháng	121	99,2	27/27	100	94/95	99,0
Sau 12 tháng	120	98,4	25/27	92,6	95/95	100

Hiệu quả điều trị cường giáp dựa riêng trên giá trị tham chiếu của FT4 cho thấy 91% bệnh nhân bình giáp sau 3 tháng điều trị và hầu hết hơn 99% bệnh nhân bình giáp sau 6 tháng điều trị, cho thấy sự đáp ứng của cường giáp trong nhóm nghiên cứu với thuốc kháng giáp tổng hợp.

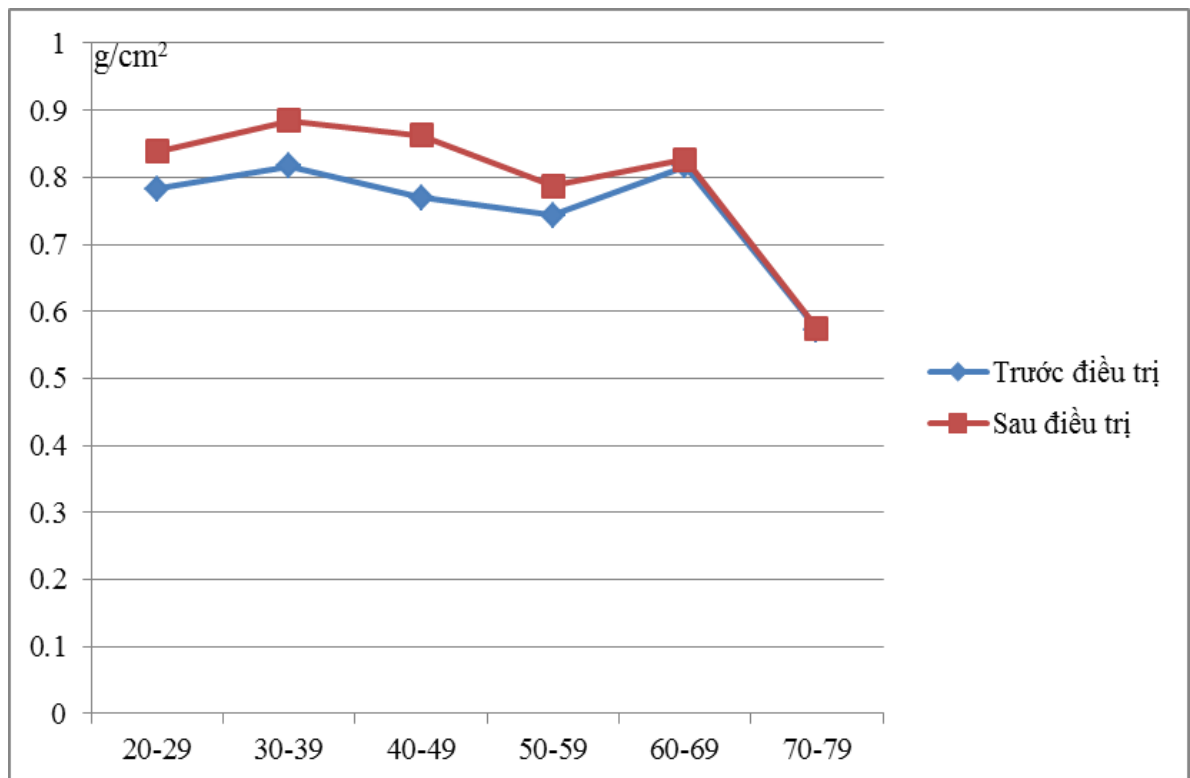


**Hình 3.7. Sự thay đổi trung bình mật độ xương tại cột sống thắt lưng theo nhóm tuổi**

Mật độ xương trung bình sau điều trị 12 tháng ghi nhận cao hơn so với trước điều trị ở tất cả các nhóm tuổi. Trong phân bố theo nhóm tuổi, có sự tương đồng về

biến thiên mật độ xương tại cột sống thắt lưng ở nhóm tuổi 40-49 đến nhóm tuổi 70-79.

Ở nhóm tuổi 20-29 đến nhóm tuổi 30-39: mật độ xương tại cột sống thắt lưng trung bình trước điều trị và sau điều trị thay đổi với biên độ lớn hơn các nhóm tuổi khác, điều đó có thể là nhóm tuổi trẻ có khả năng phục hồi mật độ xương ở tốt hơn so với nhóm tuổi lớn hơn và nhóm tuổi này đang trong giai đoạn hình thành mật độ xương đỉnh do đó có thể làm tăng thêm biên độ thay đổi hơn các nhóm khác.



**Hình 3.8. Sự thay đổi trung bình mật độ xương cổ xương đùi theo nhóm tuổi**

Mật độ xương tại cổ xương đùi trung bình có phân bố theo nhóm tuổi tương đồng ở cả hai thời điểm trước và sau điều trị. Mật độ xương tại cổ xương đùi trung bình cao nhất ở nhóm 30-39 tuổi và thấp nhất ở nhóm 70-79 tuổi ở cả hai thời điểm trước và sau điều trị.

Sự gia tăng mật độ xương tại cổ xương đùi trung bình ở nhóm tuổi 20-59 tốt hơn so với nhóm tuổi 60-79, cho thấy khả năng phục hồi mật độ xương sau điều trị cường giáp ở nhóm tuổi 20-59 tốt hơn so với nhóm tuổi 60-79. Tuy nhiên, khả năng

phục hồi mật độ xương cổ xương đùi không lớn bằng mật độ xương tại cột sống thắt lưng.

### 3.2. Tỷ lệ loãng xương trên bệnh nhân cường giáp trước và sau điều trị

#### 3.2.1. Tỷ lệ bệnh nhân cường giáp bị ảnh hưởng trên xương trước điều trị theo chỉ số T-score và Z-score

Chúng tôi gộp nhóm bệnh nhân thiếu xương và loãng xương theo chỉ số T-score xem như bị ảnh hưởng của xương do tác động của hóc môn giáp, và tương tự với chỉ số Z-score.

**Bảng 3.6. Tỷ lệ bệnh nhân bị ảnh hưởng trên xương trước điều trị**

Biến số (N=122)		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
T-score	Cột sống thắt lưng	65	53,3
	Cổ xương đùi	57	46,7
Z-score	Cột sống thắt lưng	20	21,5
	Cổ xương đùi	10	10,8

Tỷ lệ bệnh nhân có xương cột sống thắt lưng bị ảnh hưởng bởi cường giáp nhiều hơn cổ xương đùi khi đánh giá theo cả hai chỉ số T-score và Z-score.

Khi so sánh giữa hai chỉ số T-score và Z-score phát hiện tỷ lệ bệnh nhân có xương bị ảnh hưởng khi đánh giá theo T-score cao hơn khi đánh giá theo Z-score cả ở hai vị trí xương.

#### 3.2.2. Tỷ lệ bệnh nhân có phục hồi xương sau 12 tháng điều trị cường giáp

**Bảng 3.7. Tỷ lệ bệnh nhân có sự gia tăng và phục hồi mật độ xương theo T-score sau 12 tháng điều trị cường giáp**

Biến số (N=122)		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Tỷ lệ gia tăng mật độ xương	Cột sống thắt lưng	102	83,6
	Cổ xương đùi	91	77,0
Tỷ lệ phục hồi mật độ xương	Cột sống thắt lưng	8	6,6
	Cổ xương đùi	4	3,3

Hầu hết bệnh nhân có sự gia tăng mật độ xương sau 12 tháng điều trị cường giáp. Tỷ lệ đối tượng có gia tăng mật độ xương tại cột sống thắt lưng cao hơn tại cổ xương đùi.

Tỷ lệ đối tượng phục hồi mật độ xương về ngưỡng bình thường ở cột sống thắt lưng (6,6%) cao hơn cổ xương đùi (3,3%).

### 3.2.3. Tỷ lệ bệnh nhân loãng xương thay đổi theo T-score và Z-score

**Bảng 3.8. Tỷ lệ loãng xương cột sống thắt lưng và cổ xương đùi theo định nghĩa chỉ số T-score trước và sau 12 tháng điều trị cường giáp**

Phân loại mật độ xương (N=122)		Loãng xương		Thiếu xương		Bình thường	
		Tần số	%	Tần số	%	Tần số	%
<b>CS thắt lưng</b>	Trước điều trị	30	24,6	35	28,7	57	46,7
	Sau 12 tháng điều trị	20	16,4	37	30,3	65	53,3
<b>Cổ XĐ</b>	Trước điều trị	14	11,5	64	52,5	44	36,0
	Sau 12 tháng điều trị	11	9,0	64	52,5	47	38,5

Dựa theo T-score của mật độ xương, tỷ lệ nhóm bệnh nhân loãng xương cột sống và cổ xương đùi trước khi điều trị cường giáp tương ứng là **24,6% và 11,5%**. Và sau thời gian điều trị tỷ lệ loãng xương cột sống và cổ xương đùi này giảm tương ứng là 16,4% và 9%. Tương tự như vậy trong các nhóm thiếu xương và bình thường tỷ lệ gia tăng tương ứng.

**Bảng 3.9. Tỷ lệ loãng xương cột sống thắt lưng và cổ xương đùi theo định nghĩa chỉ số Z-score trước và sau 12 tháng điều trị cường giáp**

Phân loại mật độ xương (N=93)		Mất xương		Bình thường	
		Tần số	%	Tần số	%
<b>CS thắt lưng</b>	Trước điều trị	20	21,5	73	78,5
	Sau 12 tháng điều trị	13	14,0	80	86,0
<b>Cổ XĐ</b>	Trước điều trị	10	10,8	83	89,2
	Sau 12 tháng điều trị	5	5,4	88	94,6

Dựa theo đánh giá Z-score mật độ xương của các bệnh nhân dưới 50 tuổi, tỷ lệ đối tượng có mật độ xương tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi thấp hơn so với đối tượng cùng tuổi trước khi điều trị cường giáp tương ứng là **21,5% và 10,8%**. Kết quả này cho thấy có thể trong nhóm tuổi này sự ảnh hưởng của bệnh lý cường giáp trên tình trạng của xương ở cột sống nhiều hơn cổ xương đùi. Và sau 12 tháng điều trị, tỷ lệ này giảm đến tương ứng là 14,0% và 5,4%.

### 3.3. Sự thay đổi mật độ xương và chất chỉ dấu chuyển hóa xương sau 12 tháng điều trị cường giáp

#### 3.3.1. Sự thay đổi mật độ xương của đối tượng nghiên cứu sau 12 tháng điều trị cường giáp.

**Bảng 3.10. Sự thay đổi mật độ xương cột sống thắt lưng và cổ xương đùi đối tượng nghiên cứu trước và sau 12 tháng điều trị**

Mật độ xương (g/cm <sup>2</sup> , N=122)		$\bar{X} \pm SD$	KTC 95%	p*
Cột sống thắt lưng	Trước điều trị	0,891 ± 0,136	0,867-0,916	< 0,001
	Sau 12 tháng điều trị	0,935 ± 0,144	0,910-0,961	
	<i>Độ thay đổi</i>	<i>0,044 ± 0,068</i>	<i>0,032-0,056</i>	
Cổ xương đùi	Trước điều trị	0,779 ± 0,154	0,752-0,807	< 0,001
	Sau 12 tháng điều trị	0,839 ± 0,165	0,809-0,868	
	<i>Độ thay đổi</i>	<i>0,060 ± 0,125</i>	<i>0,037-0,082</i>	

\*t-test

Độ thay đổi của mật độ xương tại cột sống thắt lưng trước và sau 12 tháng điều trị là  $0,044 \pm 0,068$  (KTC 95% là 0,032-0,056), tương tự với độ thay đổi của mật độ cổ xương đùi trước và sau điều trị trung bình tăng lên  $0,060 \pm 0,125$  (KTC 95% là 0,037-0,082).

Mức độ thay đổi mật độ xương trước và sau điều trị của cột sống thắt lưng và cổ xương đùi này khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ , cho thấy rằng mật độ xương có ảnh hưởng bởi tình trạng bệnh cường giáp.

**Bảng 3.11. Kiểm định sự khác biệt về mức độ thay đổi mật độ xương tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi của đối tượng nghiên cứu**

<b>Độ tăng mật độ xương (g/cm<sup>2</sup>, N=122)</b>	<b>TB</b>	<b>SSC</b>	<b>ĐLC</b>	<b>KTC 95%</b>	<b>P (t-test)</b>
Cột sống thắt lưng	0,044	0,006	0,068	0,032-0,056	0,235
Cổ xương đùi	0,060	0,011	0,125	0,037-0,082	

Tác động tăng mật độ xương của quá trình điều trị cường giáp cho thấy không khác biệt với cả mật độ xương tại cổ xương đùi lẫn tại cột sống thắt lưng ( $p=0,235$ ), chứng tỏ học môn giáp có ảnh hưởng không khác biệt trên xương cột sống thắt lưng và cổ xương đùi.

Chúng tôi thực hiện phân loại mật độ xương nhóm nghiên cứu theo định nghĩa loãng xương của Tổ chức Y tế Thế giới năm 1998 tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi trước điều trị thành nhóm theo chỉ số T-score (gồm loãng xương, thiếu xương, bình thường) với mẫu 122 bệnh nhân và theo chỉ số Z-score (gồm mất xương, bình thường) với mẫu 93 bệnh nhân có tuổi < 50 để khảo sát sự thay đổi mật độ xương sau 12 tháng điều trị cường giáp.

**Bảng 3.12. So sánh sự gia tăng mật độ xương tại cột sống thắt lưng giữa các phân nhóm loãng xương theo T-score và Z-score trước và sau 12 tháng điều trị cường giáp**

<b>Thay đổi MDX cột sống thắt lưng (g/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	<b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>	<b>Min – Max</b>	<b>p</b>
<b>Theo T-score (N=122)</b>				
Loãng xương	30	0,076 ± 0,073	-0,060 – 0,220	0,010**
Thiếu xương	35	0,036 ± 0,065	-0,060 – 0,330	
Bình thường	57	0,032 ± 0,063	-0,100 – 0,190	
<b>Theo Z-score (N=93)</b>				
Mất xương	20	0,100 ± 0,076	-0,100 – 0,330	0,001*
Bình thường	73	0,030 ± 0,064	-0,040 – 0,220	

\*t-test; \*\*ANOVA



Sự gia tăng mật độ xương tại cột sống thắt lưng giữa các nhóm loãng xương, thiếu xương và bình thường (phân nhóm theo T-score) là khác nhau ( $p=0,01$ ). Trong đó, gia tăng rõ rệt nhất là nhóm bệnh nhân được đánh giá trước điều trị là loãng xương với độ tăng  $0,076 \pm 0,073 \text{ g/cm}^2$ . Nhóm đối tượng có thiếu xương và bình thường có độ gia tăng thấp và tương đương nhau vào khoảng  $0,03 \text{ g/cm}^2$ .

Tương tự theo phân nhóm Z-score Sự gia tăng mật độ xương tại cột sống thắt lưng giữa nhóm mất xương và bình thường khác nhau có ý nghĩa với ( $p = 0,001$ ). Nhóm đối tượng mất xương có mật độ xương gia tăng mật độ xương cao hơn so với nhóm có mật độ xương bình thường.

**Bảng 3.13. So sánh sự gia tăng mật độ xương tại cổ xương đùi giữa các phân nhóm loãng xương theo định nghĩa chỉ số T-score và Z-score trước và sau 12 tháng điều trị cường giáp**

Thay đổi MDX tại xương đùi ( $\text{g/cm}^2$ )	n	$\bar{X} \pm \text{SD}$	Min – Max	p
<b>Theo T-score (N=122)</b>				
Loãng xương	14	$0,067 \pm 0,083$	-0,050 – 0,210	0,420**
Thiếu xương	64	$0,071 \pm 0,104$	-0,190 – 0,380	
Bình thường	44	$0,040 \pm 0,159$	-0,810 – 0,300	
<b>Theo Z-score (N=93)</b>				
Mất xương	10	$0,099 \pm 0,115$	-0,810 – 0,360	0,440*
Bình thường	83	$0,065 \pm 0,135$	-0,050 – 0,380	

\**t-test*; \*\**ANOVA*

Sự gia tăng mật độ xương ở xương đùi có sự khác biệt giữa các nhóm đối tượng theo phân nhóm T-score và Z-score. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa trong phạm vi kết quả nghiên cứu này ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.14. So sánh sự gia tăng mật độ xương theo nhóm tuổi**

<b>Thay đổi MDX (N=122, g/cm<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	<b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>	<b>Min – Max</b>	<b>p*</b>
<b>Cột sống thắt lưng</b>				
<b>&lt;50 tuổi</b>	93	0,045 ± 0,072	-0,100 – 0,330	0,719
<b>≥50 tuổi</b>	29	0,040 ± 0,054	-0,060 – 0,160	
<b>Cổ xương đùi</b>				
<b>&lt;50 tuổi</b>	93	0,068 ± 0,133	-0,810 – 0,380	0,160
<b>≥50 tuổi</b>	29	0,031 ± 0,087	-0,17 – 0,300	

\**t-test*

Sự thay đổi mật độ xương ở cột sống thắt lưng giữa hai nhóm tuổi là tương đương nhau, trong khi đó sự thay đổi mật độ xương cổ xương đùi ở nhóm <50 tuổi lớn hơn so với nhóm ≥50 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê trong phạm vi nghiên cứu này ( $p > 0,05$ ).

### 3.3.2. Sự thay đổi nồng độ các chất chỉ dấu chuyển hóa xương sau 12 tháng điều trị cường giáp của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.15. Sự thay đổi nồng độ các chất chỉ dấu chuyển hóa xương qua quá trình điều trị cường giáp**

Chất chỉ dấu (N=122)	Thời điểm	$\bar{X} \pm SD$	Min – Max
<b>Osteocalcin</b> (ng/ml)	Trước điều trị	55,690 ± 32,250	11,720 - 180,800
	Sau 3 tháng điều trị	35,040 ± 17,530	11,080 - 97,150
	Sau 6 tháng điều trị	29,910 ± 14,450	10,500 - 91,000
	Sau 12 tháng điều trị	24,900 ± 11,820	8,900 - 75,000
<b>s-CTx</b> (pg/ml)	Trước điều trị	1161,910 ± 691,810	155,800 - 3.654,000
	Sau 3 tháng điều trị	692,170 ± 475,750	58,500 - 2876,000
	Sau 6 tháng điều trị	552,660 ± 319,650	52,100 - 1.832,000
	Sau 12 tháng điều trị	441,830 ± 238,090	41,200 - 1.198,000

Sau 12 tháng điều trị cường giáp, nồng độ osteocalcin trong máu có xu hướng giảm dần. Nồng độ giảm mạnh sau 3 tháng đầu và các giá trị ở thời điểm 6 tháng và 12 tháng, giảm tương đối ít hơn.

Tương tự nồng độ s-CTx trong máu của quần thể mẫu cũng có xu hướng giảm qua quá trình điều trị. Sự giảm mạnh trong 3 tháng đầu và ít dần trong các thời điểm 6 tháng và 12 tháng.

Sự thay đổi của 2 chất chỉ này theo cùng chiều cho thấy mối liên hệ thuận

- Chúng tôi thực hiện phân loại mật độ xương tại cột sống thắt lưng trước điều trị thành nhóm theo T-score (gồm loãng xương, thiếu xương, bình thường) và theo Z-score (gồm mất xương, bình thường) để so sánh sự thay đổi nồng độ các chất chỉ dấu chuyển hóa xương trong các nhóm sau 12 tháng điều trị cường giáp.

**Bảng 3.16. Sự thay đổi nồng độ osteocalcin giữa các nhóm đối tượng phân nhóm loãng xương theo mật độ xương tại cột sống thắt lưng trước điều trị**

<b>Thay đổi Osteocalcin (ng/ml, N=122)</b>	<b>n</b>	<b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>	<b>Min - Max</b>	<b>P</b>
<b>Theo T-score (N=122)</b>				
Loãng xương	30	-40,614 ± 33,639	-139,640 - -6,450	0,055**
Thiếu xương	35	-27,074 ± 22,895	-87,700 - -2,290	
Bình thường	57	-27,896 ± 21,815	-81,640 - -1,950	
<b>Theo Z-score (N=93)</b>				
Mất xương	20	-46,924 ± 38,339	-139,640 - -6,450	0,029*
Bình thường	73	-26,148 ± 20,815	-87,700 - -2,610	

*\*t-test; \*\*ANOVA*

Theo phân loại nhóm T-score, nồng độ osteocalcin của bệnh nhân giảm sau 12 tháng điều trị cường giáp. Trong đó có sự giảm nhiều nhất nồng độ osteocalcin ở nhóm bệnh nhân được chẩn đoán loãng xương cột sống tại thời điểm trước điều trị. Tuy nhiên, khi so sánh sự khác biệt về mức độ thay đổi của các nhóm loãng xương, thiếu xương và bình thường chúng tôi ghi nhận sự khác biệt gần không có ý nghĩa thống kê với ( $p=0,055$ ).

Ngược lại theo phân loại Z-score, nồng độ osteocalcin của bệnh nhân giảm sau 12 tháng điều trị cường giáp, đối tượng có mất xương theo Z-score có sự gia tăng nồng độ osteocalcin cao hơn đối tượng có mật độ xương bình thường, sự khác biệt này có ý nghĩa với ( $p=0,029$ ).

**Bảng 3.17. Sự thay đổi nồng độ s-CTx giữa các nhóm đối tượng phân nhóm loãng xương theo mật độ xương tại cột sống thắt lưng trước điều trị.**

<b>Thay đổi s-CTx (pg/ml)</b>	<b>n</b>	<b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>	<b>Min - Max</b>	<b>p</b>
<b>Theo T-score (N=122)</b>				
Loãng xương	30	-915,860 ± 762,951	-2613,000 – 5,000	0,084**
Thiếu xương	35	-634,363 ± 469,003	-2167,500 - -24,400	
Bình thường	57	-669,675 ± 465,163	-1911,000 – 210,900	
<b>Theo Z-score (N = 93)</b>				
Mất xương	20	-1089,925 ± 837,749	-2613,000 - -98,000	0,020*
Bình thường	73	-601,446 ± 443,967	-2167,500 – 210,900	

*\*t-test; \*\*ANOVA*

Theo phân nhóm với T-score, nồng độ s-CTx của nhóm bệnh nhân được chẩn đoán loãng xương cột sống tại thời điểm trước điều trị giảm mạnh nhất. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự thay đổi nồng độ s-CTx giữa các nhóm đối tượng trong phạm vi nghiên cứu này ( $p=0,084$ ).

Theo phân nhóm với Z-score, nồng độ s-CTx ở nhóm bệnh nhân có mất xương giảm mạnh hơn nhiều so với nhóm có mật độ xương cột sống bình thường sự khác biệt này có ý nghĩa với ( $p=0,02$ ).

### 3.4. Mối liên hệ giữa các hóc môn giáp, chất chỉ dấu chuyển hóa xương với mật độ xương.

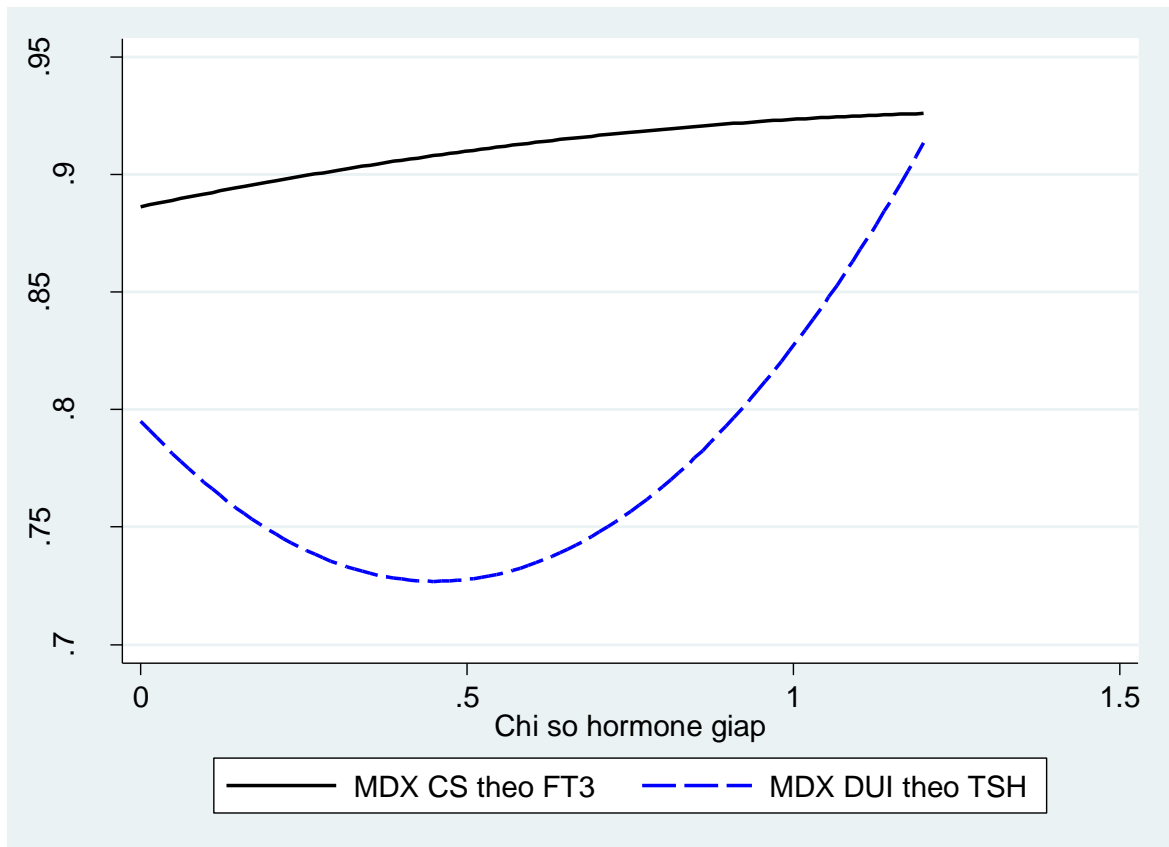
#### 3.4.1. Mối tương quan giữa hóc môn và mật độ xương

**Bảng 3.18. Mối tương quan đồng thời của logarithm cơ số 10 của các hóc môn lên mật độ xương trước và sau 12 tháng điều trị**

Biến số (N=122)	r <sup>2</sup>	HSHQ	ĐLC	t	p (t)	KTC 95%	
<b>MDX tại cột sống thắt lưng</b>	<b>Trước điều trị</b>						
	<b>Log<sub>10</sub>(FT3)</b>	0,03	0,135	0,067	2,01	<b>0,046</b>	0,002-0,268
	<b>Sau 12 tháng điều trị</b>						
	<b>Log<sub>10</sub>(FT3)</b>	0,003	0,020	0,068	0,29	0,769	-0,115-0,155
<b>MDX xương đùi</b>	<b>Trước điều trị</b>						
	<b>Log<sub>10</sub>(TSH)</b>	0,0004	-0,040	0,018	-2,26	<b>0,026</b>	-0,074-0,005
	<b>Sau 12 tháng điều trị</b>						
	<b>Log<sub>10</sub>(TSH)</b>	0,004	-0,009	0,022	-0,43	0,669	-0,053-0,034

Khi xét tác động của hóc môn TSH, FT3, FT4 tại thời điểm trước điều trị, chỉ có mối tương quan với logarithm cơ số 10 của nồng độ hóc môn FT3 với mật độ xương tại cột sống thắt lưng ( $p=0,046$ ) và có mối tương quan với logarithm cơ số 10 của nồng độ hóc môn TSH với mật độ xương đùi ( $p=0,026$ ) ở bệnh nhân.

Tuy nhiên, sau 12 tháng điều trị (100% bệnh nhân bình giáp), 2 mối tương quan này mất đi và trở nên không còn có ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy mật độ xương đùi và xương cột sống thực sự bị ảnh hưởng bởi các hóc môn ở các bệnh nhân cường giáp, nhưng khi đã điều trị khỏi tình trạng cường giáp thì sự ảnh hưởng này không còn nữa. Hay nói cách khác, mật độ xương bị ảnh hưởng bởi chính quá trình điều trị cường giáp.



**Hình 3.9. Biểu đồ phương trình hồi qui biểu thị mối tương quan giữa FT3 với MDX cột sống, và TSH với MDX đùi ở bệnh nhân cường giáp**

Sử dụng hồi quy tuyến tính đa biến xét mối liên quan đồng thời giữa độ biến thiên Delta ( $\Delta$ ) các hóc môn và độ biến thiên Delta mật độ xương sau 12 tháng điều trị cường giáp.

**Bảng 3.19. Mối tương quan giữa với độ biến thiên nồng độ các hóc môn với độ biến thiên mật độ xương**

<b>Biến số (N=122)</b>	<b>r<sup>2</sup></b>	<b>HSHQ</b>	<b>ĐLC</b>	<b>t</b>	<b>p (t)</b>	<b>KTC 95%</b>
<b>ΔMDX cột sống thắt lưng</b>						
<b>ΔTSH</b>	1,6x10 <sup>-5</sup>	6x10 <sup>-6</sup>	0,001	0,05	0,963	-0,003-0,003
<b>ΔFT3</b>	0,04	0,002	0,001	-2,28	<b>0,022</b>	-0,004-(-0,0003)
<b>ΔFT4</b>	0,001	7,6x10 <sup>-5</sup>	0,000	-0,31	0,756	-0,0006-0,0004
<b>ΔMDX cổ xương đùi</b>						
<b>ΔTSH</b>	0,009	-0,003	0,003	-1,01	0,314	-0,007-0,002
<b>ΔFT3</b>	0,002	0,0008	0,002	-0,46	0,648	-0,004-0,003
<b>ΔFT4</b>	0,0002	-7x10 <sup>-5</sup>	0,0005	0,16	0,877	-0,0008-0,001

Hồi qui tuyến tính cho thấy chỉ có độ biến thiên FT3 (sự giảm nồng độ FT3 sau 12 tháng điều trị so với trước khi điều trị) có tương quan tuyến tính với độ biến thiên mật độ xương tại cột sống thắt lưng (sự tăng mật độ xương tại cột sống thắt lưng sau 12 tháng điều trị so với trước khi điều trị) một cách có ý nghĩa thống kê (p=0,022).

Độ biến thiên Delta mật độ xương tại cột sống thắt lưng tỉ lệ nghịch với độ biến thiên Delta nồng độ hóc môn FT3 qua quá trình điều trị cường giáp có ý nghĩa thống kê (p=0,022).



### 3.4.2. Mối tương quan giữa chất chỉ dấu chuyển hóa xương và mật độ xương

**Bảng 3.20. Mối tương quan riêng lẻ giữa  $\log_{10}$  của nồng độ các chất chỉ dấu chuyển hoá xương với mật độ xương**

N=488	r <sup>2</sup>	HSHQ	ĐLC	t	p (t)	KTC 95%
<b>Mật độ xương tại cột sống thắt lưng</b>						
<b>Log(OSTE)</b>	0,029	-0,092	0,032	-2,85	<b>0,005</b>	-0,156-(-0,028)
<b>Log(s-CTx)</b>	0,049	-0,098	0,027	-3,66	<b>&lt; 0,001</b>	-0,150-(-0,045)
<b>Mật độ xương cổ xương đùi</b>						
<b>Log(OSTE)</b>	0,003	-0,049	0,038	-1,31	0,191	-0,123-0,025
<b>Log(s-CTx)</b>	0,003	-0,043	0,031	-1,36	0,175	-0,104-0,019

Logarithm cơ số 10 của nồng độ osteocalcin ( $p=0,005$ ) và logarithm cơ số 10 của nồng độ s-CTx ( $p<0,001$ ) tương quan với mật độ xương tại cột sống thắt lưng với hệ số tương quan không đáng kể. Chưa tìm thấy mối tương quan với mật độ xương đùi trong phạm vi nghiên cứu này.

**Bảng 3.21. Mối tương quan đồng thời giữa  $\log_{10}$  của nồng độ các chất chỉ dấu chuyển hoá xương với mật độ xương tại cột sống thắt lưng**

MĐX tại cột sống thắt lưng (N=488)	r <sup>2</sup>	HSTQ	ĐLC	t	p
<b>Log(OSTE)</b>	0,045	-0,014	0,047	-0,31	0,760
<b>Log(s-CTx)</b>		-0,089	0,039	-2,28	0,023

Phân tích hồi quy đơn biến chất chỉ dấu chuyển hoá xương cho thấy cả osteocalcin và s-CTx đều có tương quan tuyến tính với mật độ xương tại cột sống thắt lưng. Tuy nhiên phân tích chung osteocalcin, s-CTx với mật độ xương tại cột sống thắt lưng cho thấy tác động của osteocalcin chuyển thành không có ý nghĩa

thống kê, và tác động của s-CTx có thay đổi giảm đi xấp xỉ 10% so với phân tích riêng lẻ ( $p=0,023$ ), và thực sự chỉ có s-CTx có mối tương quan tuyến tính với mật độ xương tại cột sống thắt lưng.

### 3.4.3. Mối tương quan giữa BMI và mật độ xương

Giả thuyết BMI và tuổi tác động đến mật độ xương cột sống và mật độ xương đùi theo sự tương quan tuyến tính.

Sử dụng hồi qui tuyến tính để xét mối tương quan riêng lẻ giữa mật độ xương cột sống, mật độ xương đùi với BMI trước điều trị cường giáp của đối tượng nghiên cứu.

**Bảng 3.22. Mối tương quan riêng lẻ giữa mật độ xương trước điều trị với BMI**

(N=122)	$r^2$	HSTQ	ĐLC	t	p (t)	KTC 95%
<b>MDX cột sống thắt lưng</b>						
<b>BMI</b>	0,05	0,014	0,006	2,53	<b>0,013</b>	0,003-0,025
<b>MDX cổ xương đùi</b>						
<b>BMI</b>	0,04	0,015	0,006	2,43	<b>0,021</b>	0,002-0,027

Yếu tố BMI cho thấy tác động có ý nghĩa thống kê đến mật độ xương cả ở xương đùi lẫn ở xương cột sống ( $p<0,05$ ).

### 3.4.4. Mối liên hệ học môn giáp và các chất chỉ dấu chuyển hoá xương

Khảo sát tất cả các lần xét nghiệm: trước khi điều trị, sau khi điều trị 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng. Tổng số lần xét nghiệm các học môn và chất chỉ dấu chuyển hoá xương là 488 lần.

**Bảng 3.23. Hồi qui tuyến tính giữa Osteocalcin với s-CTx**

Osteocalcin (N=488)	HSHQ	ĐLC	t	p (t)	KTC 95%
<b>s-CTx</b>	0,031	0,001	22,30	< 0,001	0,029-0,034

Trong các mẫu máu xét nghiệm, nồng độ osteocalcin được cho thấy là có tương quan tuyến tính mạnh với s-CTx ( $p<0,001$ ), giải thích được hơn 50% mẫu nghiên cứu.

Sử dụng hồi quy đa biến để xác định mối tương quan đồng thời giữa các hóc môn với osteocalcin và s-CTx.

**Bảng 3.24. Hồi quy đa biến kiểm định mối tương quan đồng thời giữa các hóc môn với Osteocalcin, s-CTx**

<b>N=488</b>	<b>HSHQ</b>	<b>DLC</b>	<b>t</b>	<b>p (t)</b>	<b>KTC 95%</b>
<b>Osteocalcin</b>					
<b>TSH</b>	-0,268	0,383	-0,70	0,485	-1,021-0,485
<b>FT3</b>	0,282	0,240	1,17	0,241	-0,190-0,753
<b>FT4</b>	0,516	0,055	9,47	<b>&lt; 0,001</b>	0,409-0,623
<b>s-CTx</b>					
<b>TSH</b>	-0,820	8,645	-0,09	0,924	-17,806-16,165
<b>FT3</b>	19,710	5,411	3,64	<b>&lt; 0,001</b>	9,077-30,342
<b>FT4</b>	9,960	1,228	8,11	<b>&lt; 0,001</b>	7,547-12,374
<b>Osteocalcin</b>					
<b>FT4</b>	0,559	0,043	12,98	<b>&lt; 0,001</b>	0,474-0,643
<b>s-CTx</b>					
<b>FT3</b>	19,732	5,400	3,65	<b>&lt; 0,001</b>	9,121-30,343
<b>FT4</b>	9,971	1,221	8,16	<b>&lt; 0,001</b>	7,570-12,372

Nồng độ hóc môn FT4 có tương quan tuyến tính với nồng độ osteocalcin và FT3, FT4 có tương quan tuyến tính với s-CTx ( $p < 0,001$ ).

Sử dụng hồi quy tuyến tính đa biến để xác định mối quan hệ đồng thời của hóc môn và nồng độ s-CTx với nồng độ osteocalcin, và mối quan hệ đồng thời của hóc môn và nồng độ osteocalcin với nồng độ s-CTx ở bệnh nhân cường giáp.

**Bảng 3.25. Hồi qui tuyến tính phân tích đa biến kiểm định mối tương quan đồng thời giữa các hóc môn với các chất chỉ dấu chuyển hoá xương**

N=488	HSHQ	ĐLC	t	p (t)	KTC 95%
<b>Osteocalcin</b>					
<b>s-CTx</b>	0,027	0,002	17,00	<b>&lt; 0,001</b>	0,024-0,030
<b>TSH</b>	-0,246	0,304	-0,81	0,419	-0,842-0,351
<b>FT3</b>	-0,253	0,193	-1,31	0,190	-0,631-0,126
<b>FT4</b>	0,245	0,046	5,34	<b>&lt; 0,001</b>	0,155-0,336
<b>s-CTx</b>					
<b>Osteocalcin</b>	13,800	0,812	17,00	<b>&lt; 0,001</b>	12,205-15,395
<b>TSH</b>	2,877	6,848	0,42	0,675	-10,578-16,333
<b>FT3</b>	15,820	4,291	3,69	<b>&lt; 0,001</b>	7,389-24,250
<b>FT4</b>	2,845	1,059	2,69	<b>0,007</b>	0,765-4,926

Nồng độ osteocalcin có hồi quy thuận chiều với nồng độ s-CTx và nồng độ FT4 ở bệnh nhân cường giáp ( $p < 0,001$ ).

Nồng độ s-CTx có mối liên hệ hồi quy thuận chiều với nồng độ osteocalcin, FT3 và FT4 ở bệnh nhân cường giáp ( $p < 0,05$ ).

## CHƯƠNG 4 - BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Nghiên cứu chọn mẫu thuận lợi với dân số thu nhận được 122 người, ghi nhận độ tuổi trung bình chung là  $39,3 \pm 13,3$ .

Phân nhóm tuổi với giới hạn trên và dưới 50 tuổi theo định nghĩa loãng xương và tiêu chí chẩn đoán loãng xương, với các chỉ số mật độ xương T-score và Z-score, giá trị của giới hạn tuổi này để phân biệt nhóm mãn kinh và chưa mãn kinh.

Nhóm bệnh nhân bị cường giáp dưới 50 tuổi chiếm ưu thế 76,2% so với nhóm bệnh nhân trên 50 tuổi (23,8%). Với đặc điểm này nhóm dân số nghiên cứu khi khảo sát vấn đề về xương, cho thấy yếu tố mất xương tuổi già chỉ tác động trong nhóm nhỏ hơn 1/3 trong dân số nghiên cứu, do đó tính chất tác động của hóc môn giáp trên xương mà chúng tôi khảo sát thể hiện được vai trò chính ảnh hưởng trên xương.

Kết quả khi phân tầng nhóm 10 tuổi cho thấy rõ hơn tỷ lệ bệnh nhân phân bố không đồng đều giữa các nhóm, phần lớn bệnh nhân bị cường giáp tập trung chủ yếu ở nhóm 30-39 tuổi, kể đến là nhóm 20-29 tuổi (24,6%), nhóm 40-49 và nhóm 50-59 tuổi được ghi nhận xấp xỉ nhau (xấp xỉ 16%). Đặc điểm này có thể phù hợp về mặt cơ sở bệnh lý của Basedow phần lớn tập trung trong nhóm trẻ và trung niên [5].

Một khảo sát nhóm bệnh nhân bướu giáp mới phát hiện tại một bệnh viện tại Nhật năm 2010 trên 4400 bệnh nhân mới bị cường giáp, tỷ lệ nhóm bệnh nhân cường giáp nhiều nhất ở lứa tuổi khoảng 30 - 40 chiếm 22,7%, nhóm 20 - 30 tuổi 16,5% và thấp nhất ở nhóm tuổi lớn hơn 70 chiếm tỷ lệ 2,6%.

Chúng tôi phân tầng theo nhóm 10 tuổi do sự thay đổi của mật độ xương trong các nhóm tuổi có thể khác nhau. Theo y văn cũng như nghiên cứu của các tác giả cho thấy rằng mật độ xương đỉnh của nhóm dân số, chủng tộc có thể ở mức độ

tuổi từ 25-30 tuổi. Và sau khoảng thời gian dài sau khi đạt được mật độ xương tối đa, tình trạng ổn định về mật độ xương kéo dài đến tuổi mãn kinh. Sau giai đoạn mãn kinh này tình trạng mất xương dần dần diễn ra, đặc biệt trên phụ nữ bắt đầu giai đoạn mãn kinh sau 50 tuổi trở đi, trong nhiều nghiên cứu cho thấy rằng sự mất xương này có liên quan đến sự suy giảm của nồng độ estrogen. Tình trạng mất xương cũng có thể thấy rõ liên quan đến tuổi già xảy ra từ lứa tuổi 70 trở lên và nguyên nhân là tình trạng xơ hóa xương.

Sự phân tầng với nhóm 10 tuổi này với mục tiêu xác định rõ hơn có hay không có khác biệt về sự thay đổi mật độ xương cũng như các chất chỉ dấu chuyển hóa xương trong các nhóm tuổi khác nhau khi xem xét với sự trưởng thành xương và sự suy thoái xương theo thời gian.

Sự khác biệt trong phân tầng nhóm tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự phân bố của nhóm bệnh nhân chủ yếu ở lứa tuổi 30 – 39 tuổi, nếu xét về bình diện mật độ xương thì đây là giai đoạn tuổi có mật độ xương ổn định nhất trong các giai đoạn của cuộc đời, nhóm tuổi phân bố đứng hàng thứ 2 trong nghiên cứu là 20-29 tuổi, có thể có ảnh hưởng với sự trưởng thành xương đạt mật độ xương đỉnh.

Nghiên cứu của tác giả Viveka P. cùng cộng sự thực hiện năm 2009 tại Ấn Độ trên 40 bệnh nhân nhiễm độc giáp có độ tuổi trung bình là  $35,5 \pm 9,9$  tuổi; trong đó có 11 đối tượng là nam giới có độ tuổi trung bình là  $37,5 \pm 11,0$  tuổi; 29 đối tượng là nữ có độ tuổi trung bình là  $34,7 \pm 9,5$  tuổi [109].

Zeynep Zengin và cộng sự khảo sát ảnh hưởng của cường giáp lên mật độ xương của phụ nữ tiền mãn kinh tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2012 với trung bình tuổi là  $33,70 \pm 7,30$  và ở nhóm cường giáp dưới lâm sàng là  $31,38 \pm 9,45$  [119].

Tác giả Oikawa M. cùng cộng sự khảo sát sự thay đổi mật độ xương xấp và xương đặc trên 79 bệnh nhân nữ cường giáp điều trị thuốc kháng giáp trong các thời điểm khác nhau với trung bình tuổi nhóm nghiên cứu  $49,5 \pm 15,3$  năm [69].

Nguyễn Tiến Đoàn thực hiện nghiên cứu tại bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ đánh giá mật độ xương trên nhóm 45 bệnh nhân nữ Basedow bằng DXA với tuổi trung bình  $31,7 \pm 7,6$  [1].

Theo dữ liệu thống kê của trung tâm sức khỏe và dinh dưỡng Hoa kỳ (NHANES III) tỷ lệ bệnh nhân cường giáp ở nữ gấp 4 lần so với nam và tần suất bệnh xuất hiện nhiều nhất ở lứa tuổi 20-49 [120].

Phân nhóm theo giới tính, phần lớn bệnh nhân bị cường giáp là nữ (77,9%), nam chiếm 22,1%. Nhìn chung đặc tính tuổi, sự phân bố tuổi, và giới tính trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đặc tính của bệnh cường giáp xuất hiện trong tuổi trẻ nhiều hơn nhóm lớn tuổi và giới tính tỷ lệ nữ gấp 3-4 lần nam giới.

#### **4.1.1. Đặc điểm cân nặng, chiều cao, chỉ số khối cơ thể**

Trong nghiên cứu của chúng tôi BMI trung bình lúc đầu trước điều trị là  $20,4 \pm 2,2$  kg/m<sup>2</sup>, Chiều cao trung bình ở các đối tượng là 158 cm và cân nặng là 51 kg. Khi đánh giá tỷ lệ BMI theo tiêu chuẩn của châu Á chúng tôi ghi nhận Tỷ lệ bệnh nhân gầy sút (BMI ở mức <18,5) chiếm 14,7%; BMI trong giới hạn bình thường giá trị từ 18,5 - < 23 kg/m<sup>2</sup> với tỷ lệ 73,8% và 11,5% nhóm bệnh nhân có BMI  $\geq 23$ . Cân nặng và BMI bị tác động của bệnh lý cường giáp do tình trạng tăng chuyên hóa của cơ thể hậu quả của tình trạng tác động hóc môn giáp quá mức. Nhìn chung BMI của đối tượng nghiên cứu có xu hướng tập trung nhóm bình thường và gầy sút, có sự phân bố không liên tục ở mức 27 – 30 kg/m<sup>2</sup>.

Sau thời gian 12 tháng điều trị đi song hành với tình trạng ổn định của cường giáp, ghi nhận có sự gia tăng cân nặng và BMI trong nhóm nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân có BMI thấp < 18,5 kg/m<sup>2</sup> giảm còn 6,6% trong nhóm nghiên cứu so với ban đầu 14,7%, ghi nhận nhóm bệnh nhân có BMI 18,5 – < 23 kg/m<sup>2</sup> gia tăng sau 12 tháng điều trị từ 73,8% lên 80,3% và nhóm BMI > 23 kg/m<sup>2</sup> cũng gia tăng từ 11,5% lên 13,1%. Điều này cho thấy rằng tình trạng cường giáp có ảnh hưởng đến BMI, sự

giảm nhiều ghi nhận trong nhóm BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup> với mức độ khoảng hơn 50% (14,7% giảm còn 6,6%) khác biệt hơn so với các nhóm khác.

Nghiên cứu của tác giả Lars Lonn cùng cộng sự trên sự thay đổi của cân nặng và các thành phần của cơ thể trên bệnh nhân cường giáp đã điều trị được thực hiện tại bệnh viện đại học Goteborg Thụy điển trong thời gian 12 tháng với các lần theo dõi 3, 12 tháng sau điều trị cường giáp. Trong nhóm 9 bệnh nhân tham gia nghiên cứu thời điểm khởi đầu chưa điều trị cường giáp, cân nặng trung bình nhóm nghiên cứu 67 kg gia tăng  $2,7 \pm 3,1$  kg ( $p=0,06$ ) sau 3 tháng điều trị và ở thời điểm 12 tháng cân nặng gia tăng  $8,7 \pm 1,8$  kg ( $p= 0,001$ ) so với ban đầu. Sự gia tăng cân nặng trong quá trình điều trị cường giáp do kết quả của tình trạng cường giáp ổn định [52].

Zeynep Zengin và cộng sự khảo sát ảnh hưởng của cường giáp lên mật độ xương của phụ nữ tiền mãn kinh tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2012 với trung bình BMI là  $25,80 \pm 4,65$  kg/m<sup>2</sup> ở nhóm cường giáp dưới lâm sàng và  $24,15 \pm 4,48$  kg/m<sup>2</sup> ở nhóm cường giáp [119].

Nguyễn Tiến Đoàn thực hiện nghiên cứu tại bệnh viện Thái Nguyên với mục tiêu đánh giá mật độ xương trong bệnh nhân cường giáp với nhóm dân số bệnh cường giáp 45 so với nhóm chứng 100 bệnh nhân kết quả ghi nhận BMI trong nhóm nghiên cứu cường giáp ban đầu (43,9 kg) thấp hơn so với nhóm chứng (48,4 kg) với  $p < 0,05$  [1]. Đánh giá tỷ lệ theo phân nhóm BMI cho kết quả là BMI < 18,5 chiếm tỷ lệ cao 68,9% so với 14% trong nhóm chứng. BMI trong giới hạn của BMI 18,5 – 23 chiếm tỷ lệ 31,1 % so với nhóm chứng 86%. Nhóm BMI > 23 không ghi nhận trong cả 2 nhóm.

Nói chung yếu tố cân nặng và BMI của các nhóm nghiên cứu có thể khác nhau do đối tượng nghiên cứu, các ảnh hưởng về dinh dưỡng địa lý, hoàn cảnh kinh tế và tình trạng bệnh lý.



#### **4.1.2. Sự thay đổi nồng độ hormone giáp trước và sau điều trị của đối tượng nghiên cứu.**

Khảo sát của chúng tôi trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu trước khi bắt đầu điều trị cho thấy nồng độ TSH trung bình đo được là 0,099 mUI/L. Kết quả đo lại sau 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng cho thấy có sự gia tăng dần nồng độ TSH trong máu, cuối cùng TSH trở về giới hạn bình thường: với các giá trị trung bình 0,577 mUI/L (lần 2); 1,075 mUI/L (lần 3); 1,414 (lần 4). Tương tự như vậy FT3, FT4 đo được trước điều trị lần lượt là 11,03 và 52,27 tăng khá cao so với giới hạn bình thường. Sau 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng FT3 giảm, trở về giới hạn bình thường: 3,30 (lần 2); 2,38 (lần 3); 3,12 (lần 4). FT4 cũng giảm tương ứng 15,23 (lần 2); 11,16 (lần 3); 11,93 (lần 4).

Qua theo dõi sự thay đổi nồng độ FT4, ghi nhận được có 99,2% đối tượng nghiên cứu trở về bình giáp sau 6 tháng điều trị và 98,4% đối tượng bình giáp sau 12 tháng. Tỷ lệ này cho thấy điều trị cường giáp ở đối tượng trong nghiên cứu này có hiệu quả cao. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị, trong đó yếu tố quan trọng nhất là phương pháp điều trị phù hợp và sự tuân thủ, hợp tác của bệnh nhân trong quá trình điều trị.

Hiệu quả điều trị cũng ghi nhận rõ qua kết quả thay đổi của TSH, FT3 và FT4. Như vậy, các đối tượng có cường giáp được điều trị sau thời gian ghi nhận đáp ứng, phần lớn khôi phục tình trạng bình thường chức năng tuyến giáp sau 12 tháng.

Nghiên cứu của tác giả Lars Lonn cùng cộng sự trên sự thay đổi của cân nặng và các thành phần của cơ thể trên bệnh nhân cường giáp đã điều trị được thực hiện tại bệnh viện đại học Goteborg Thụy Điển trong thời gian 12 tháng với các lần theo dõi 3, 12 tháng sau điều trị cường giáp [52]. Trong thời điểm ban đầu trước điều trị kết quả hormone giáp TSH trung bình nhỏ hơn 0,004 mU/L, FT4  $79,5 \pm 38,0$  pmol/L; T3 giá trị  $6,1 \pm 2,3$  nmol/L. kết quả sau 3 tháng và 12 tháng điều trị giá

trị hóc môn lần lượt là: TSH: 0,6 và 1,9 mUI/L; FT4:  $13 \pm 6,4$  và  $18 \pm 5,0$  pmol/; FT3:  $1,7 \pm 0,7$  nmol/L và  $1,7 \pm 0,4$  nmol/L.

Nghiên cứu của tác giả Reddy P.A. trên bệnh nhân nhiễm độc giáp năm 2012 tại Ấn Độ với TSH  $< 0,15 \pm 0$  u/l trước điều trị và tăng lên  $1,4 \pm 2,0$  u/l ở đối tượng nữ ;  $2,5 \pm 3,5$  u/l ở đối tượng nam [79].

Ghi nhận này cùng với kết quả nghiên cứu của tác giả Amato G. nghiên cứu tại Ý khảo sát sự thay đổi nồng độ Osteoprotegerin trong nhóm 114 đối tượng cường giáp do basedow và do nhân giáp điều trị 1 năm với thuốc kháng giáp tổng hợp, nồng độ TSH, FT4, FT3 thay đổi từ các trị số:  $< 0,001$  mU/L; 14,3pmol/L; 33,9 pmol/L đến tháng thứ 9: 0,9 mU/L; 5,7 pmol/L; 17,8pmol/L, tháng thứ 12 với các giá trị 1,6 mU/L; 5,2pmol/L; 17 mmol/L [7]. Giá trị hóc môn giáp phản ảnh tình trạng ổn định của cường giáp theo thời gian điều trị 12 tháng.

#### **4.2. Tỷ lệ loãng xương trong bệnh nhân cường giáp**

Trong nhóm 122 bệnh nhân nghiên cứu để xem xét sự ảnh hưởng của hóc môn giáp trên xương, chúng tôi xem xét tỷ lệ loãng xương theo chỉ số T-score trong bệnh nhân mới điều trị gồm thiếu xương và loãng xương. Với định nghĩa sự ảnh hưởng trên xương của hóc môn giáp trên nhóm bệnh nhân này, chúng tôi gộp 2 nhóm thiếu xương và loãng xương thành một nhóm xem như bị ảnh hưởng xương theo phân loại theo chỉ số T-score.

Nhóm nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bị ảnh hưởng xương cột sống 53,3%, cổ xương đùi 21,5%. Khi xét về chỉ số Z- score tỷ lệ bị ảnh hưởng xương cột sống 21,5%, cổ xương đùi 10,8%. Sự ảnh hưởng này được giải thích do tác động của hóc môn giáp trên quá trình hình thành và hủy xương. Vai trò của T3 tác động trên tế bào tạo xương và một chuỗi liên tiếp của quá trình kích hoạt tế bào hủy xương liên quan đến vai trò của cytokine [86].

Tuy nhiên chúng tôi cũng ghi nhận trong nhóm nghiên cứu có tỷ lệ nhóm bệnh nhân tình trạng xương bình thường ở cổ xương đùi và cột sống thắt lưng theo

phân loại T-score và Z-score, điều này theo ý kiến của chúng tôi có thể do sự khác nhau của mức độ cường giáp trên mỗi cá thể khác nhau và quá trình thời gian bị cường giáp đến lúc bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu khác nhau trong các cá thể, do đó nhóm bệnh nhân không bị ảnh hưởng này có thể là các đối tượng mới bị cường giáp, hoặc cường giáp ở mức độ gia tăng hóc môn không nhiều so với các trường hợp có bị ảnh hưởng đến xương.

Nghiên cứu của Hadidy và cộng sự trong nhóm dân số nam bị cường giáp ở tuổi 23-65 cho thấy sự giảm đáng kể mật độ xương liên quan với mức độ nặng của cường giáp và thời gian của bệnh [37].

Nghiên cứu của tác giả Ana Paula Barnosa trên nhóm 48 bệnh nhân chia đều trong 2 nhóm, nhóm chứng và nghiên cứu, kết quả ghi nhận tỷ lệ giảm mật độ xương trong nhóm cường giáp 70,8% so với nhóm chứng 37,5%, gãy xương cột sống với tỷ lệ 25% so với 4.2% trong nhóm chứng [8].

Tác giả Dahwal khảo sát trên 30 trường hợp cường giáp liên quan với tình trạng thiếu vitamin D, ghi nhận mật độ xương giảm ở các vị trí cổ xương đùi, xương cẳng tay, xương cột sống với tỷ lệ tương ứng 20%, 36% và 22% [25].

Theo dõi sự gia tăng mật độ xương chúng tôi ghi nhận tỷ lệ gia tăng mật độ xương cột sống thắt lưng 83,6% trong nhóm nghiên cứu và cổ xương đùi tỷ lệ gia tăng 77,0%. Tỷ lệ phục hồi về bình thường của xương cột sống thắt lưng 6,6% và cổ xương đùi 3,3%.

Sự gia tăng này tương ứng với tình trạng cường giáp ổn định trong 3 tháng đầu với tỷ lệ 91% và duy trì ổn định với tỷ lệ cao hơn trong các tháng sau, điều này cho thấy vai trò của hóc môn giáp tác động trên xương.

Tuy nhiên trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy khoảng 33% nhóm bị ảnh hưởng trên xương đùi không có tình trạng gia tăng mật độ xương. Tương tự như vậy 26,4% nhóm bệnh nhân cột sống. Chúng tôi nghĩ rằng có thể với những lý do sau: Sự phục hồi xương có thể khác nhau ở các nhóm tuổi như đã thấy

trên kết quả ở hình 3.7, 3.8. Sự phụ thuộc theo vị trí xương cột sống hay xương đùi, một số trường hợp sự phục hồi xương có thể cần thời gian kéo dài hơn trên 2 năm. Bên cạnh đó các yếu tố ảnh hưởng trên xương như tình trạng thiếu vitamin D, tình trạng dinh dưỡng, vai trò cung cấp calcium cũng có ảnh hưởng trên mật độ xương. Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là chưa loại được các yếu tố này.

Theo nghiên cứu của tác giả N. Numbenjapon trên 15 bệnh nhân trẻ em và tuổi dậy thì, đang điều trị cường giáp bằng thuốc kháng giáp tổng hợp. Sử dụng CT để đánh giá kích thước và mật độ xương. Kết quả cho thấy thời gian mật độ cổ xương đùi cải thiện sau 1 năm, còn lại 40% và trở về bình thường sau 2 năm [65].

### **4.3. Sự thay đổi mật độ xương của đối tượng nghiên cứu sau 12 tháng điều trị**

#### **4.3.1. Sự giảm mật độ trong bệnh nhân cường giáp trước điều trị**

Ca lâm sàng đầu tiên ghi nhận tình trạng mất xương trên bệnh cường giáp do Von Recklinghausen. Sau đó một số nghiên cứu cắt ngang đã tìm thấy tình trạng giảm mật độ xương trong bệnh nhân cường giáp [69].

Fraser và cộng sự ghi nhận giảm 7% mật độ xương cẳng tay trên bệnh nhân cường giáp sử dụng phương pháp đánh giá mật độ xương bằng tia gama [33].

Bouillon cùng cộng sự ghi nhận trong nghiên cứu giảm 13% mật độ xương cột sống thắt lưng, sử dụng phương pháp hấp thụ năng lượng photon kép [9].

Tương tự trong nghiên cứu của tác giả Diamond T. (1994) tại Úc trên 15 phụ nữ bị nhiễm độc giáp, ở thời điểm trước điều trị mật độ xương tại cột sống thắt lưng của đối tượng (6 đối tượng tiền mãn kinh và 9 đối tượng đã mãn kinh) là 1,01 g/cm<sup>2</sup> [24].

Nghiên cứu của Rosen về sự thay đổi lâu dài của mật độ xương cột sống thắt lưng trên bệnh nhân cường giáp điều trị sau đạt được tình trạng bình giáp.

Nghiên cứu với thiết kế dựa trên giả thiết là rằng cường giáp không cải thiện mật độ xương cột sống sau điều trị. Kết quả đã ghi nhận ở thời điểm nghiên cứu mật

độ xương 22 bệnh nhân cường giáp thấp hơn so với nhóm chứng tương ứng với chỉ số Z-score  $-0,89 \pm 0,20$  so với  $-0,31 \pm 0,36$  ( $p=0,06$ ) [84].

Jodar (1997) nghiên cứu trên 127 bệnh nhân cường giáp đo mật độ xương tại cột sống thắt lưng và xương đùi ghi nhận mật độ xương giảm so với nhóm chứng [45].

Obermayer nghiên cứu (năm 2000) trên 76 bệnh nhân nữ cường giáp sau mãn kinh so sánh với nhóm chứng gồm 62 phụ nữ bình thường cho thấy tỷ lệ mật độ xương thấp trong nhóm cường giáp chiếm 61% so với nhóm chứng 23% [68].

Udayakumar cùng cộng sự nghiên cứu (2006) trên 50 bệnh nhân cường giáp ở thời điểm ban đầu trước điều trị mật độ xương tại cột sống thắt lưng trung bình  $0,729 \pm 0,08$  g/cm<sup>2</sup> so với mật độ xương đỉnh trung bình trong cùng nhóm dân số  $1,1 \pm 0,04$  g/cm<sup>2</sup>. Sự khác biệt này cho thấy rằng mật độ xương bệnh nhân trong thời điểm trước điều trị đều thấp có thể do ảnh hưởng của cường giáp [104].

Tương tự nghiên cứu của chúng tôi gồm các bệnh nhân cường giáp ở thời điểm trước điều trị, các đối tượng nghiên cứu có mật độ xương tại cột sống thắt lưng trung bình là  $0,891 \pm 0,136$  g/cm<sup>2</sup> và mật độ cổ xương đùi trung bình là  $0,779 \pm 0,154$  g/cm<sup>2</sup>.

Mật độ xương trung bình ở cột sống và xương đùi trong nhóm nghiên cứu ở thời điểm ban đầu chưa điều trị có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng cường giáp và tình trạng của BMI thấp trong nhóm nghiên cứu. Tác động của hóc môn giáp trên xương được xác định trong vai trò ảnh hưởng trên tốc độ của chu chuyển xương, tác động của hóc môn giáp trên các tế bào tạo xương và hủy xương đã được chứng minh qua nghiên cứu thực nghiệm, hậu quả của tình trạng tác động hóc môn giáp quá mức gây tình trạng mất xương.

Bên cạnh đó vai trò tác động hóc môn giáp đã ảnh hưởng trên chuyển hóa và cân nặng của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu. Điều đó đã cho thấy trong kết quả ban đầu của nghiên cứu chúng tôi cũng ghi nhận tình trạng BMI thấp và trung bình

với tỷ lệ đã mô tả trên. Cả 2 yếu tố cân nặng và sự gia tăng tốc độ chu chuyển xương có hay không ảnh hưởng trên mật độ xương mà trong nghiên cứu của chúng tôi ban đầu ghi nhận kết quả trung bình của nhóm nghiên cứu.

Để thấy rõ hơn điều này chúng tôi so sánh với mật độ xương đỉnh của nhóm dân số bình thường trong nghiên cứu của tác giả Hồ Phạm Thục Lan với mục tiêu xác định MĐX và SD của nhóm dân số mẫu 1227 người bình thường tại thành phố Hồ Chí Minh, tuổi từ 18 – 89, với phương pháp đo mật độ xương đùi, mật độ xương cột sống thắt lưng và toàn thân bằng máy DXA Hologic QDR 4500.

Kết quả ghi nhận mật độ xương cột sống của nam là  $0,93 \pm 0,14 \text{ g/cm}^2$ , nữ  $0,87 \pm 0,15 \text{ g/cm}^2$  bên cạnh đó mật độ cổ xương đùi ở nam là  $0,94 \pm 0,15 \text{ g/cm}^2$ ; nữ  $0,84 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$  [3].

Khi so sánh với mật độ xương trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận tình trạng mật độ xương trung bình ở cột sống và cổ xương đùi đều thấp hơn giá trị của nhóm dân số bình thường.

Tương tự, khi so sánh mật độ xương lúc đầu chưa điều trị của nhóm nghiên cứu với nghiên cứu cắt ngang của tác giả Phạm Thị Thu Hương thực hiện trên 328 đối tượng từ 10 - 65 tuổi tại 2 quận tại Hà Nội, đo mật độ xương bằng kỹ thuật máy GE Lunar USA.

Với kết quả ghi nhận mật độ xương tại cột sống thắt lưng trên người khỏe mạnh  $1,16 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$  [2].

Tuy nhiên khi xem xét phương pháp đo mật độ xương của chúng tôi và tác giả Phạm Thị Thu Hương khác nhau về kỹ thuật máy đo Hologic và Lunar, do đó để so sánh 2 biến số MĐX được đo trong 2 kỹ thuật máy khác nhau này của 2 nhóm, chúng ta có thể hiệu chỉnh chuẩn hóa mật độ xương bằng phương trình [53].

Người ta ghi nhận mật độ xương cùng một đối tượng bệnh nhân được đo trên 2 kỹ thuật máy như trên thì kết quả trung bình cho thấy mật độ xương đối tượng đo bằng kỹ thuật máy Lunar luôn cao hơn máy Hologic 6% [53].

Với tính toán thêm với độ chênh 6% ghi nhận mật độ xương trong nhóm nghiên cứu dân số bình thường của tác giả Phạm Thị Thu Hương cao hơn mật độ xương trong nhóm nghiên cứu bệnh cường giáp chưa điều trị của chúng tôi [2].

Nói chung qua các nghiên cứu cho chúng tôi thấy mật độ xương của các đối tượng nghiên cứu trong thời điểm bị cường giáp đều có mật độ xương thấp hơn so với nhóm dân số bình thường.

Bên cạnh đó các nghiên cứu của các tác giả trên nhóm bệnh nhân cường giáp dưới lâm sàng cũng như nhóm bệnh nhân sử dụng hormone giáp trong điều trị thay thế cũng ghi nhận tình trạng mất xương.

#### **4.3.2. Sự gia tăng mật độ xương tại cột sống thắt lưng và xương đùi sau 12 tháng điều trị cường giáp**

Tình trạng loãng xương do cường giáp được ghi nhận có phục hồi trong vài nghiên cứu của một số tác giả, điều này có thể là do tình trạng cường giáp ổn định dần trong quá trình điều trị và chu chuyển xương trở về tốc độ bình thường dẫn đến sự cân bằng trong quá trình hình thành và hủy xương. Tuy nhiên cũng trong một vài nghiên cứu không ghi nhận sự phục hồi của xương sau điều trị cường giáp.

Chúng tôi xem xét có hay không trong kết quả nghiên cứu này có sự gia tăng mật độ xương.

Kết quả ghi nhận được mật độ xương cột sống thắt lưng trước điều trị trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là  $0,891 \pm 0,136 \text{ g/cm}^2$ , ở thời điểm sau thời gian điều trị trong 12 tháng giá trị mật độ xương trung bình  $0,935 \pm 0,144 \text{ g/cm}^2$ . Độ gia tăng mật độ xương là  $0,044 \text{ g/cm}^2 \pm 0,068$  (KTC 95% là  $0,032 - 0,056$ ),  $p < 0,001$ .

Tương tự mật độ xương đùi trong thời điểm ban đầu ghi nhận là  $0,779 \pm 0,154 \text{ g/cm}^2$ , sau thời gian điều trị 12 tháng mật độ xương đạt  $0,839 \pm 0,15$ . Độ gia tăng mật độ xương  $0,060 \pm 0,125$  (KTC 95% là  $0,037 - 0,082$ ),  $p < 0,001$ .

So sánh sự khác biệt mức độ gia tăng mật độ xương cột sống thắt lưng và xương đùi sau 12 tháng điều trị, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt với giá trị  $P > 0,005$  điều này cho chúng ta thấy mức độ phục hồi mật độ xương có thể như nhau trên xương cột sống thắt lưng và xương đùi.

Sự gia tăng mật độ xương cột sống thắt lưng và xương đùi xảy ra tương ứng với sự thay đổi kết quả tỷ lệ cường giáp ổn định của nhóm nghiên cứu sau 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng lần lượt là 91%, 99,2% và 98,4% (Bảng 3.5).

Kết quả gợi ý có thể có mối liên hệ của hóc môn giáp và mật độ xương. Sự thay đổi hóc môn giáp cùng với sự thay đổi của mật độ xương sau 12 tháng điều trị. Các nghiên cứu của các tác giả cũng cho thấy rằng mối liên hệ hóc môn giáp lên xương, hóc môn giáp có thể trực tiếp hủy xương trên canh cấy thực nghiệm [58]. TSH có thể ảnh hưởng trực tiếp trên sự hình thành xương và hủy xương qua trung gian các thụ thể TSH trên tiền tế bào tạo xương, tế bào hủy xương [27].

Tình trạng gia tăng tốc độ chu chuyển xương trên bệnh nhân cường giáp ghi nhận bởi nhóm tác giả Eriksen [15].

Phân tầng theo nhóm tuổi bậc thang 10 trong tất cả bệnh nhân nghiên cứu theo sơ đồ hình 3.7, cho thấy sự thay đổi của mật độ xương tại cột sống thắt lưng xảy ra mạnh mẽ hơn trong nhóm tuổi 20- 29 và 50 -59 sự thay đổi này có thể trùng hợp với giai đoạn ở khoảng tuổi tương ứng có sự gia tăng tốc độ hình thành xương để đạt mật độ xương đỉnh cũng như sự thay đổi xương ở khi ở giai đoạn mãn kinh do tác động của hóc môn sinh dục.

Tương tự sự thay đổi của mật độ xương cổ đùi theo phân nhóm tuổi 10 tương đối ít biến động hơn, và trong nhóm tuổi từ 60 trở lên chúng tôi thấy hầu như không khác biệt với trước điều trị (hình 3.8), theo ý kiến của chúng tôi có thể trong giai đoạn lứa tuổi này có tình trạng mất xương tuổi già với mức độ lớn trùng lặp và che lấp sự gia tăng mật độ xương sau khi cường giáp ổn định.



Nghiên cứu của tác giả Karga trên 164 phụ nữ cường giáp được điều trị đã cho thấy sự phục hồi tốt hơn BMD ở bệnh nhân nhóm tuổi từ 13-30 năm so với những người ở nhóm 31-50 tuổi và 50-70 tuổi sau 3 năm [47].

Nghiên cứu của Yoshihara trên 85 bệnh nhân mãn kinh tuổi trung bình  $57 \pm (50=79)$ , 54,1% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có loãng xương. Trong 42 bệnh nhân được theo dõi đầy đủ 24 tháng, 19 trường hợp trong số đó có loãng xương ở lần thu nhận vào nghiên cứu. Mật độ xương trong 19 bệnh nhân loãng xương đã gia tăng ở các vị trí cột sống thắt lưng 4,9%, vị trí cổ xương đùi 11,9% và 9,3% trong xương cẳng tay. Sau thời gian điều trị 24 tháng 26% bệnh nhân loãng xương đã phục hồi [118].

Sự khác biệt của mức độ thay đổi mật độ xương thắt lưng và cổ xương đùi trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu có thể được cho rằng do tốc độ hoạt động thường xuyên của chu chuyển xương ở các vị trí cấu trúc xương khác nhau, có thể khác nhau. Sự hình thành và hủy xương xảy ra trên bề mặt nhiều hơn do đó có thể thấy hiện diện nhiều hơn trên xương đặc [23].

Sự thay đổi mật độ xương trong thời gian ngắn sau điều trị cường giáp có khuynh hướng phục hồi.

Reddy P.A. và cộng sự nghiên cứu tại Ấn Độ trên bệnh nhân nhiễm độc giáp năm 2012 cũng cho thấy kết quả tương tự trên cả nam và nữ, sau khi điều trị 6 tháng ghi nhận mức gia tăng mật độ xương tại cột sống thắt lưng là  $0,056 \text{ g/cm}^2$  và mức gia tăng mật độ xương đùi là  $0,06 \text{ g/cm}^2$ . Nghiên cứu này cho thấy sự phục hồi mật độ xương được khảo sát sớm trong 6 tháng so với nghiên cứu của chúng tôi sau 12 tháng, có thể cho thấy rằng tình trạng ổn định của cường giáp sau điều trị 6 tháng tác động đến sự phục hồi mật độ xương [79].

Udayakumar N. nghiên cứu ảnh hưởng hóc môn giáp lên mật độ xương đồng thời cũng cho thấy có sự thay đổi mật độ xương sau khi tình trạng cường giáp ổn định. Cụ thể trong 50 đối tượng nghiên cứu của tác giả, kết quả ghi nhận đối với

mật độ xương tại cột sống thắt lưng lúc ban đầu so với sau 12 tháng điều trị cường giáp giá trị tăng từ  $0,729 \text{ g/cm}^2$  lên  $0,773 \text{ g/cm}^2$  tương ứng mức độ tăng lên  $0,044 \text{ g/cm}^2$  ( $p < 0,001$ ) [104].

Siddiqi nghiên cứu trong nhóm 17 bệnh nhân cường giáp điều trị kháng giáp sau 1 năm có tình trạng gia tăng mật độ xương trong 16 bệnh nhân với Z-score cột sống thắt lưng ban đầu từ  $0,18 \pm 0,20 \text{ g/cm}^2$  đến  $0,38 \pm 0,21 \text{ g/cm}^2$   $p < 0,003$ , tại vị trí cổ xương đùi từ  $0,09 \pm 0,18 \text{ g/cm}^2$  đến  $0,407 \pm 0,16 \text{ g/cm}^2$   $p < 0,01$  [90].

Dinesh K.D. và Nandita G năm 2010 nghiên cứu theo dõi 12 tháng trên 30 bệnh nhân cường giáp ở New Delhi, Ấn Độ với mật độ xương được đo bằng DXA cho thấy phục hồi mật xương sau một năm điều trị bằng thuốc kháng giáp tổng hợp. Mật độ xương phục hồi sớm hơn ở xương đùi ở tất cả các vùng như cổ, máu chuyển, liên máu chuyển với giá trị gia tăng lần lượt được rõ ràng với các giá trị cụ thể trước và sau ( $745,2 \pm 127,6 \text{ g/cm}^2$  so với ban đầu  $688,2 \pm 123,5 \text{ gm/cm}^2$   $p = 0,02$ ), ( $573,4 \pm 109,9 \text{ gm/cm}^2$  so với ban đầu  $641,0 \pm 138,0 \text{ gm/cm}^2$   $p = 0,005$ ); ( $1008,6 \pm 185,5 \text{ gm/cm}^2$  so với ban đầu  $938,0 \pm 145,3 \text{ gm/cm}^2$   $p = 0,0131$ ) và cột sống thắt lưng gia tăng chậm hơn sau 10 tháng điều trị với giá trị T-Score ( $-0,6 \pm 1,3$  so với  $-1,7 \pm 1,2$ ,  $p = 0,013$ ) và Z-score ( $-0,4 \pm 1,2$  so với  $-1,4 \pm 1,2$ ,  $p = 0,012$ ) [23]. Vì vậy sau 12 tháng điều trị cường giáp, bệnh nhân vẫn cần lưu ý các biện pháp giúp mật độ xương phục hồi nhanh chóng để giảm nguy cơ loãng xương khi tuổi lớn dần.

Vestergaard P. và Mosekilde L. nghiên cứu về cường giáp năm 2003 ghi nhận sự mất chất khoáng xương, mật độ xương giảm và nguy cơ gãy xương ở bệnh nhân cường giáp không được điều trị [107]. Đối với những bệnh nhân cường giáp có được điều trị thì mật độ xương tăng lên đáng kể, và mật độ xương có thể tăng trên mức bình thường sau 1-4 năm kể từ khi được chẩn đoán. Thời gian theo dõi sự phục hồi xương dài hơn, đây là đặc tính riêng biệt của sự phục hồi xương trong nhóm cường giáp được điều trị.

Nghiên cứu của Rosen CJ được thực hiện tại Mỹ, theo dõi sự thay đổi của mật độ xương cột sống sau khi điều trị cường giáp với thời gian ổn định cường giáp 5 năm trên nhóm 21 bệnh nhân trong đó 10 bệnh nhân thuộc nhóm chứng và 11 bệnh nhân cường giáp. Kết quả 5 năm sau khi điều trị cường giáp ổn định ghi nhận có tình trạng gia tăng mật độ xương cột sống thắt lưng  $11,03 \pm 2,38\%$  ( $p < 0,001$ ) trong nhóm 11 bệnh nhân cường giáp, trong khi đó chỉ ghi nhận  $2,6 \pm 2,15\%$  ( $p=0,10$ ) trong nhóm chứng [84]. Kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy rằng trong nhóm nghiên cứu 11 bệnh nhân sau khi tình trạng bình giáp vẫn có tình trạng tiếp tục phục hồi mật độ xương cột sống, với giả thiết của nghiên cứu ban đầu là tình trạng loãng xương ở cột sống thắt lưng không hồi phục sau khi cường giáp ổn định là hoàn toàn chưa chính xác, sự thay đổi xương do hậu quả của tình trạng gia tăng tốc độ chu chuyển xương có ổn định, và phục hồi được mật độ xương cột sống như đã chứng minh.

Tuy nhiên khi xem xét mật độ xương cổ tay một số nghiên cứu có kết quả ngược lại không ghi nhận sự phục hồi xương cổ tay trong thời gian 1 năm.

Tsuyoshi Ohishi cùng cộng sự khảo sát tại Nhật trên 17 bệnh nhân cường giáp, đánh giá mật độ xương cổ tay trước và sau 1 năm điều trị, ghi nhận rằng sau 1 năm điều trị cường giáp không thấy sự phục hồi mật độ xương cổ tay [102].

Nghiên cứu của Dinesh K.D. theo dõi mật độ xương trên 30 bệnh nhân điều trị cường giáp theo dõi một năm, có cùng kết luận, ghi nhận sự thoái hóa xương cổ tay [23].

#### **4.3.3. Sự thay đổi mật độ xương theo phân loại T-score và Z-score**

Để đánh giá sự khác biệt trong mức độ thay đổi mật độ xương có khác nhau hay không trong các nhóm loãng xương, thiếu xương và bình thường của cột sống thắt lưng theo T-score trước và sau điều trị 12 tháng.

Kết quả ghi nhận sự gia tăng mật độ xương cột sống thắt lưng trong các nhóm lần lượt  $0,076 \pm 0,073 \text{ g/cm}^2$ ;  $0,036 \pm 0,065 \text{ g/cm}^2$ ;  $0,032 \pm 0,063 \text{ g/cm}^2$  (bảng 3.12)

Sự gia tăng mật độ xương của các nhóm khi so sánh ghi nhận sự khác biệt với  $p = 0,010$ .

Tương tự so sánh trong nhóm  $< 50$  tuổi với phân nhóm theo Z- score cũng có kết quả như sau: nhóm mất xương với mức độ gia tăng mật độ xương  $0,100 \pm 0,076$  g/cm<sup>2</sup> và nhóm bình thường với giá trị  $0,030 \pm 0,064$  g/cm<sup>2</sup>. Sự gia tăng mật độ xương của các nhóm khi so sánh ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa với  $p = 0,001$ .

Kết quả này cho chúng tôi thấy sự gia tăng mật độ xương cột sống thắt lưng theo các nhóm có sự khác biệt khá rõ, cao nhất ghi nhận trong nhóm loãng xương, còn lại trong nhóm thiếu xương và nhóm bình thường thì sự gia tăng ít hơn. Điều này theo ý kiến của chúng tôi là rằng ảnh hưởng mức độ cường giáp trong nhóm bệnh nhân khác nhau gây nên tình trạng mất xương khác nhau, và sau khi tình trạng cường giáp ổn định có sự phục hồi nhanh chóng mật độ xương trong các nhóm.

Chúng tôi muốn khảo sát thêm về tỷ lệ bệnh nhân loãng xương thay đổi như thế nào phân loại theo các nhóm T-score của xương cột sống thắt lưng. Đối tượng có tình trạng loãng xương, thiếu xương và bình thường ban đầu lần lượt với tỷ lệ 24,6%, 28,7% và 46,7%. Và sau thời gian điều trị 12 tháng tỷ lệ này có sự thay đổi như sau: Loãng xương chiếm 16,4%, thiếu xương 30,3%, bình thường chiếm 53,3%.

Kết quả cho thấy sự gia tăng mật độ xương, làm giảm tỷ lệ nhóm bệnh nhân loãng xương ở thời điểm ban đầu, gia tăng tỷ lệ bệnh nhân thiếu xương và bình thường so với thời điểm ban đầu. và sự gia tăng này thấy rõ sự phục hồi của xương trong nhóm nghiên cứu.

Kết quả sự giảm tỷ lệ loãng xương, gia tăng tỷ lệ nhóm bình thường so với thời điểm ban đầu của cột sống thắt lưng trên nhóm bệnh nhân điều trị 12 tháng có thể góp phần khẳng định có vai trò của hóc môn giáp ảnh hưởng trên xương cột sống.

Tương tự đánh giá sự gia tăng mật độ cổ xương đùi theo T-score trước và sau điều trị 12 tháng. Kết quả ghi nhận sự gia tăng mật độ cổ xương đùi trong các nhóm lần lượt  $0,067 \pm 0,083 \text{ g/cm}^2$ ;  $0,071 \pm 0,104 \text{ g/cm}^2$ ;  $0,040 \pm 0,159 \text{ g/cm}^2$  (bảng 3.12) Sự gia tăng mật độ xương của các nhóm khi so sánh không ghi nhận sự khác biệt với  $p = 0,420$ .

So sánh trong nhóm < 50 tuổi với phân nhóm theo Z- score cũng có kết quả: nhóm mất xương với mức độ gia tăng mật độ xương  $0,099 \pm 0,115 \text{ g/cm}^2$  và nhóm bình thường với giá trị  $0,065 \pm 0,135 \text{ g/cm}^2$ . Sự gia tăng mật độ xương của các nhóm khi so sánh không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa với  $p = 0,440$ .

Tỷ lệ loãng xương cổ xương đùi theo chỉ số T- score trước và sau điều trị 12 tháng với các giá trị lần lượt: loãng xương 11,5% so với 9% sau 12 tháng. Thiếu xương với tỷ lệ không thay đổi 52,5% và 52,5%, nhóm bình thường 36% so với 38,5% sau 12 tháng điều trị, kết quả này cho thấy sự phục hồi một nhóm nhỏ của loãng xương và nhóm thiếu xương làm thay đổi tỷ lệ như trên.

Phân loại theo Z-score trong nhóm nghiên cứu với nhóm tuổi < 50 (n=93) tỷ lệ loãng xương thứ phát với Z-score < -2 tại cổ xương đùi tỷ lệ loãng xương chiếm 10,8% sau 12 điều trị giảm còn 5,4%. (bảng 3.9)

Nhìn chung, mật độ xương tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi của đối tượng có khuynh hướng gia tăng sau điều trị trong tất cả các nhóm và cá nhân.

Câu hỏi đặt ra có hay không tác động của học môn giáp trên xương cột sống và cổ xương đùi giống nhau. Chúng tôi xem xét kỹ hơn vấn đề phục hồi xương về bình thường và tỷ lệ gia tăng mật độ xương.

Kết quả chúng tôi ghi nhận tỷ lệ gia tăng mật độ xương và phục hồi mật độ xương sau 12 tháng điều trị trong nhóm nghiên cứu là:

- Tỷ lệ gia tăng mật độ xương của cột sống thắt lưng chiếm 83,6%, cổ xương đùi chiếm 77%.

- Tỷ lệ phục hồi mật độ xương bình thường của cột sống thắt lưng 6,6%, cổ xương đùi 3,3%

Kết quả này cho chúng tôi nghĩ rằng có lẽ ảnh hưởng của hóc môn giáp trên xương xốp – xương cột sống khác với cổ xương đùi được xem như là xương đặc.

Chúng tôi so sánh tỷ lệ đối tượng có tình trạng bị ảnh hưởng về xương chung (bao gồm thiếu xương và loãng xương) thì cổ xương đùi có tỷ lệ bị ảnh hưởng xương cao hơn so với xương cột sống với tỷ lệ (64% so với 43,3%). Nói cách khác, cổ xương đùi có thể bị ảnh hưởng nhiều hơn so với xương cột sống bởi bệnh lý cường giáp và theo ý kiến của chúng tôi có thể tác động của hóc môn giáp trên các loại xương khác nhau có ảnh hưởng khác nhau. Sự khác biệt này cũng có thể do tốc độ chu chuyển xương của cổ xương đùi nhiều hơn cột sống thắt lưng. và đồng thời có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác mà chúng ta chưa đánh giá hết.

Tuy nhiên ngược lại trong nghiên cứu của tác giả Mosekidle cùng cộng sự về ảnh hưởng của hóc môn giáp trên chuyển hóa xương phát hiện rằng sự thay đổi xương của xương đặc nhiều hơn xương xốp dưới ảnh hưởng của hóc môn giáp [57].

Dinesh K.D. theo dõi 12 tháng trên 30 bệnh nhân cường giáp ở New Delhi ghi nhận phục hồi mật xương sau một năm điều trị bằng thuốc kháng giáp tổng hợp. Mật độ xương cổ xương đùi phục hồi sớm hơn ở tất cả các vị trí như cổ, máu chuyển, liên máu chuyển so với sự phục hồi cột sống thắt lưng, với chỉ số T-score ( $-0,6 \pm 1,3$  so với  $-1,7 \pm 1,2$ ,  $p= 0,013$ ) và Z=score ( $-0,4 \pm 1,2$  so với  $-1,4 \pm 1,2$ ,  $p=0,012$ ) [23].

Wejda B. và cộng sự năm 1995 nghiên cứu về tình trạng gãy cổ xương đùi và tuyến giáp trên 116 phụ nữ sau mãn kinh có gãy cổ xương đùi và 402 phụ nữ sau mãn kinh. Kết quả cho thấy đối tượng được chẩn đoán cường giáp (hiện tại và trước đây) có nguy cơ gãy xương đùi gấp 2,5 lần (KTC 95%: 1,2 – 5,3) so với đối tượng không bị cường giáp [112].

Phân tích tổng hợp về yếu tố nguy cơ gãy xương và tình trạng mật độ xương trên bệnh nhân cường giáp của tác giả Vestergaard cùng cộng sự dựa trên cơ sở dữ liệu của PubMed và EMBASE năm 1996 -2002. Kết quả ghi nhận sự gia tăng nguy cơ gãy xương ở bệnh nhân cường giáp tuy nhiên nguy cơ gãy xương này phục hồi về bình thường sau hơn 1 năm điều trị với thuốc kháng giáp mà không có sử dụng thuốc ức chế hủy xương [107].

Trong năm đầu sau khi chẩn đoán và điều trị thì mật độ xương vẫn tiếp tục thấp với Z-score vẫn âm tính. Và sự gia tăng mật độ xương diễn ra tiếp sau 1-4 năm với BMD và Z-score cao hơn so với ban đầu, điều này được giải thích rằng tình trạng cường giáp với gia tăng tốc độ chu chuyển xương làm giảm mật độ xương và tình trạng ổn định cường giáp giảm tốc độ chu chuyển xương, cuối cùng làm phục hồi lại mật độ xương.

Một nghiên cứu trong nhóm phân tích gộp này ghi nhận gia tăng nguy cơ gãy xương chung cho nhóm bệnh nhân cường giáp (RR = 1,7, 95%, CI 1,2-2,3) [107].

Nghiên cứu của tác giả Udayakumar thực hiện tại Ấn Độ trong 50 bệnh nhân cường giáp với đánh giá mật độ xương tại cột sống thắt lưng, ngay từ đầu nghiên cứu cũng cho thấy chỉ có 8% bệnh nhân có mật độ xương tại cột sống thắt lưng bình thường, 32% có tình trạng thiếu xương, và 60 % loãng xương theo chỉ số T-score [104].

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Đoàn thực hiện năm 2009 trên 45 bệnh nhân nữ Basedow so sánh với 100 đối tượng ở nhóm chứng, kết quả cho thấy mức độ loãng xương và giảm mật độ xương tại cột sống thắt lưng ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng với  $p < 0,001$  [1]. Theo chỉ số T-score trong nhóm bệnh, có 31,1% đối tượng bị loãng xương và 53,5% đối tượng bị giảm mật độ xương.

Nghiên cứu cắt ngang của tác giả Karga H. và cộng sự thực hiện vào năm 2004 trên 164 phụ nữ bị cường giáp cho thấy những đối tượng có triệu chứng cường

giáp rõ ràng có liên quan đến việc giảm mật độ xương tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi trong 3 năm đầu sau khi được chẩn đoán và điều trị bệnh [47].

Sau khoảng thời gian này, những phụ nữ mắc cường giáp có Z-score gần bằng 0 và không khác biệt so với phụ nữ không có tiền sử bệnh cường giáp, do đó cường giáp có biểu hiện triệu chứng dường như không phải là nguyên nhân gây nên tình trạng loãng xương lâu dài.

So sánh sự gia tăng mật độ xương theo nhóm tuổi  $< 50$  và nhóm  $\geq 50$  cho thấy sự gia tăng mật độ xương cổ xương đùi có sự khác biệt trong 2 nhóm. Tuy nhiên với vị trí cổ xương đùi sau điều trị với trung bình 0,068 so với 0,31, giá trị  $P = 0,16$  không có ý nghĩa thống kê. tuy nhiên điều này cũng cho thấy sự khác biệt trong nhóm trẻ tuổi bị cường giáp có khả năng phục hồi xương nhiều hơn nhóm lớn tuổi. có chăng nếu mẫu nghiên cứu lớn có thể thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

#### **4.4. Sự thay đổi các chất chỉ dấu chuyển hóa xương trước và sau 12 tháng điều trị cường giáp**

##### **4.4.1. Sự gia tăng nồng độ chất chỉ dấu xác định quá trình tạo xương**

Cho đến nay có nhiều chất chỉ dấu hình thành xương được xác định để phản ánh hoạt động giai đoạn hình thành xương của chu chuyển xương. Các chất chỉ dấu hình thành xương có nguồn gốc khác nhau:

- Chất chỉ dấu hình thành xương liên quan đến collagen như: Propeptid huyết thanh (PICP), Procollagen typs 1 N – terminal, Propeptid huyết thanh (PINP).
- Chất chỉ dấu là các Enzyme tế bào tạo xương như Phosphataze kiềm đặc hiệu của xương trong huyết thanh.
- Chất chỉ dấu hình thành xương liên quan đến sự hoạt động của tế bào tạo xương. Osteocalcin còn được gọi là bone gamma-carboxyglutamic acid-containing protein (BGLAP), là protein không collagen ở xương và răng. Osteocalcin do tế bào tạo xương osteoblast bài tiết có vai trò điều hòa chuyển hóa chất khoáng của cơ thể, nó có vai trò làm lắng đọng chất khoáng trong xương. Trong lâm sàng osteocalcin



được dùng như một chất chỉ dấu đánh giá quá trình tạo xương, tăng nồng độ osteocalcin huyết thanh biểu hiện cho quá trình hoạt động của chu chuyển xương gia tăng và tiến trình tân tạo xương xảy ra liên tục. Osteocalcin có tương quan thuận với tăng mật độ khoáng xương được chứng minh qua nhiều nghiên cứu.

Chúng tôi sử dụng chất chỉ dấu hình thành xương là osteocalcin trong nghiên cứu này, do trong các nghiên cứu về ảnh hưởng của cường giáp lên xương cho thấy tác động của hóc môn trên tế bào tạo xương và hủy xương, osteocalcin được chính tế bào tạo xương tiết ra qua trình hình thành và hủy xương. Vai trò osteocalcin trong quá trình hình thành xương được công nhận.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ osteocalcin trong máu được đo trên các đối tượng nghiên cứu qua các thời điểm: ban đầu, 3 tháng sau, 6 tháng, và 12 tháng. Với kết quả ban đầu trước điều trị, nồng độ osteocalcin trung bình  $55,69 \text{ ng/ml} \pm 32,25$ , và biên độ thay đổi của osteocalcin có xu hướng giảm qua các lần đo tiếp theo trong quá trình điều trị cường giáp. Kết quả ở lần đo thứ 2 sau 3 tháng điều trị giá trị trung bình của osteocalcin là  $35,04 \text{ ng/ml}$  cho thấy sự biến thiên giảm khoảng  $20,65 \text{ ng/ml}$ . Tương tự ở các lần đo liên tiếp ở thời điểm 9 tháng và 12 tháng với kết quả trung bình  $29,61 \text{ ng/ml}$  và  $24,90 \text{ ng/ml}$ , mức độ thay đổi giảm osteocalcin trong khoảng  $6 \text{ ng/ml}$ , sự thay đổi này theo khuynh hướng giảm dần nồng độ osteocalcin.

Tuy nhiên khi chúng tôi xem xét kỹ tiến trình thay đổi nồng độ osteocalcin cho thấy rằng sự thay đổi này xảy ra nhanh trong 3 tháng đầu, với mức giảm nồng độ osteocalcin gần 50% so với điểm ban đầu chưa điều trị và trong các lần kế tiếp sự thay đổi ít hơn. Điều này được giải thích theo cơ chế tác động hóc môn giáp trên xương cho thấy chu chuyển xương ban đầu trong giai đoạn cường giáp có sự gia tăng và tốc độ chu chuyển xương giảm dần theo thời gian cùng với quá trình cường giáp được điều trị ổn định. Tương ứng với sự giảm hóc môn giáp FT3 từ  $11,037 \text{ pg/mol}$  còn  $3,12 \text{ pg/mol}$  và FT4 từ  $52,270 \text{ pg/mol}$  còn  $11,934 \text{ pg/mol}$  sau 12 tháng

điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân ổn định cường giáp sau 3 tháng điều trị chiếm 91% và sau 9 tháng chiếm 99,2% và 12 tháng 98,7%. Gia tăng  $0,044 \text{ g/cm}^2$  ở xương cột sống và  $0,060 \text{ g/cm}^2$  ở cổ xương đùi. Kết quả sự giảm 50% giá trị osteocalcin sau 3 tháng phù hợp với 91% bệnh nhân tình trạng cường giáp ổn định. Sự thay đổi này theo ý kiến của chúng tôi chứng tỏ rằng do tác động của hóc môn giáp làm tăng hoạt động của chu chuyển xương, quá trình hình thành và hủy xương xảy ra liên tục làm cho nồng độ osteocalcin trong máu thay đổi như trên.

Nghiên cứu của tác giả Barsal Gulhan và cộng sự thực hiện tại Thổ Nhĩ Kỳ trên nhóm 24 bệnh nhân cường giáp và 20 đối tượng trong nhóm chứng được đo osteocalcin và các thông số sinh hóa khác. Kết quả cho thấy rằng nồng độ osteocalcin tăng đáng kể trong giai đoạn đầu cường giáp  $28,60 \pm 18,73 \mu\text{g/L}$  so với giai đoạn bình giáp  $15,20 \pm 14,73 \mu\text{g/L}$  ( $p= 0,006$ ); so với nhóm chứng không cường giáp  $10,80 \pm 5,29 \mu\text{g/L}$  ( $p= 0,0001$ ) [11].

Siddiqi đánh giá sự thay đổi của osteocalcin trong nhóm 17 bệnh nhân cường giáp đã điều trị trong 12 tháng, ghi nhận sau 4-8 tuần điều trị nồng độ osteocalcin tăng ban đầu sau đó giảm gần bình thường [90].

Garnero cùng cộng sự thực hiện tại Lyon Pháp trên nhóm 27 bệnh nhân cường giáp, tuổi từ 18 – 87 so với nhóm chứng 30 người bình thường tuổi từ 30 -76. Mục tiêu đánh giá sự thay đổi các chất chỉ dấu hình thành xương và hủy xương trong quá trình điều trị cường giáp bằng thuốc kháng giáp và iode 131.

Giá trị ban đầu của osteocalcin trong nhóm nghiên cứu  $54,7 \pm 23 \mu\text{g/L}$  so với nhóm chứng bình thường  $22,5 \pm 7423 \mu\text{g/L}$ . Sau 1 tháng ghi nhận 11/ 27 bệnh nhân trở về bình giáp và nồng độ osteocalcin đo trong nhóm 11 bệnh nhân này giảm 28% so với giá trị ở thời điểm ban đầu với  $p < 0,006$  [34].

Trong nghiên cứu của tác giả Lupoli G với mục tiêu đánh giá hiệu quả của Alendronat trên tình trạng mất xương của bệnh nhân nữ trước và sau mãn kinh cường giáp đã điều trị với Methimazol.

Trên 40 bệnh nhân nữ bị cường giáp chia thành các nhóm liên quan và sau 6 tháng điều trị cường giáp nồng độ osteocalcin vẫn còn cao so với nhóm chứng, trong khi đó nhóm sử dụng Alendronate có cho thấy giảm nồng độ osteocalcin rõ rệt gần như không khác biệt so với nhóm chứng. Sau 12 tháng ghi nhận nồng độ osteocalcin trong các nhóm gần như bình thường. Điều này cũng được giải thích rõ trong mối liên hệ hóc môn giáp với sự thay đổi xương. [54]

Oikawa.M cùng cộng sự trong nghiên cứu đánh giá sự thay đổi mật độ xương đặc và xương xốp trên bệnh nhân điều trị bằng thuốc kháng giáp, trên 79 bệnh nhân cường giáp và bình giáp với khảo sát chỉ số osteocalcin và CTx trong nước tiểu, kết quả cũng ghi nhận nồng độ osteocalcin trong máu và CTx trong nước tiểu cao hơn đáng kể khi so trong nhóm cường giáp với thời gian điều trị ít hơn 3 năm và giảm dần sau thời gian điều trị [69].

Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như các tác giả khác cho thấy sự gia tăng hoạt động của quá trình tạo xương trong giai đoạn cường giáp.

Bente cũng chứng minh được sự gia tăng hoạt động của chu chuyển xương trong cường giáp với tốc độ hủy xương tăng tỷ lệ 170%, tốc độ khoáng hóa xương tăng 140% so với bình thường [15].

Tuy nhiên một số nghiên cứu cũng cho kết quả và kết luận khác và không xem vai trò osteocalcin như là chất chỉ dấu có giá trị theo dõi trong sự thay đổi của xương.

MacLeod J. M. và cộng sự thực hiện năm 1993 trên 106 bệnh nhân nhằm theo dõi sự thay đổi các chỉ số sinh hóa trong tổng hợp và hủy xương sau khi điều trị cường giáp bằng iode 131, kết quả cho thấy có mối tương quan tích cực giữa pyridinium qua liên kết đào thải và nồng độ hóc môn tuyến giáp, nhưng không có sự thay đổi đáng kể trong osteocalcin huyết thanh [55].

Ross và cộng sự nghiên cứu trong nhóm bệnh nhân cường giáp dưới lâm sàng nghĩ rằng osteocalcin không là chất chỉ dấu có ý nghĩa trong việc đánh giá sự thay đổi chuyển hóa của xương [85].

Những kết luận không thống nhất này có thể do nồng độ osteocalcin không cố định lúc trong lúc bắt đầu của bình giáp, cũng như thời điểm đo osteocalcin rất quan trọng, bởi vì osteocalcin có nhịp bài tiết trong ngày, nồng độ osteocalcin thấp vào sáng, gia tăng vào buổi trưa và đạt đỉnh vào ban đêm [36].

#### **4.4.2. Sự gia tăng nồng độ chất chỉ dấu quá trình hủy xương**

s-CTx có giá trị lớn trong việc đánh giá tình trạng hủy xương, tình trạng phân hủy collagen típ 1 sẽ giải phóng nhiều s-CTx, xét nghiệm này đánh giá nồng độ C- telepeptid.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ CTx trong máu được ghi nhận lần đầu là 1161,91 pg/ml  $\pm$  691,81, trong các lần đo sau khi bắt đầu điều trị có xu hướng giảm với các giá trị sau 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng tương ứng là 692,17pg/ml  $\pm$  475,75; 552,66 pg/ml  $\pm$  319,65; 441,83pg/m  $\pm$  238,09. Sự biến thiên nồng độ s-CTx ở tháng thứ 3 giảm khoảng 50% so với nồng độ ban đầu, điều này tương ứng trong nhóm nghiên cứu ghi nhận kết quả sau 3 tháng điều trị tỷ lệ 91% bệnh nhân trở lại bình giáp. Ở các lần đo 3 và 4 (6 tháng và 12 tháng), nồng độ s-CTx biến thiên ít hơn khoảng 100  $\mu$ g/L. s-CTx giảm dần trong quá trình điều trị và nồng độ s-CTx ổn định theo thời gian điều trị cường giáp ổn định. Tương tự như osteocalcin, sự thay đổi s-CTx cũng tương ứng với sự thay đổi hóc môn giáp.

So sánh với giá trị s-CTx trong nhóm người bình thường của tác giả Hồ Phạm Thục Lan thực hiện tại thành phố Hồ Chí Minh [4].

Giá trị trung bình s-CTx của nam và nữ tương ứng 265 pg/ml và 236 pg/ml, trong khi đó giá trị ban đầu s-CTx khi chưa điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi có trung bình 1161,91 pg/ml, điều này cho thấy rằng có tình trạng hủy xương cao đáng kể do tác động của hóc môn giáp trên xương.

Nghiên cứu của tác giả Oikawa M và cộng sự thực hiện tại Nhật trên 79 bệnh nhân tuổi 20-79. Tất cả bệnh nhân được điều trị thuốc kháng giáp tổng hợp Propylthiuracil hay Thiamazole từ 1 tháng – 30 năm trước khi nghiên cứu, bệnh nhân không dùng bất cứ thuốc gì ảnh hưởng chuyển hóa calci và phospho. Nghiên cứu có 2 nhóm: cường giáp với giá trị TSH < 0,04 mU/l và bình giáp với giá trị TSH khoảng 0,4 – 4 mU/l và mỗi nhóm được chia theo thời gian điều trị < 3 năm và > 3 năm. Kết quả ghi nhận so sánh giữa nhóm cường giáp và bình giáp tỷ lệ s-CTx tăng cao đáng kể ở nhóm cường giáp so với bình giáp [69].

Một nghiên cứu của tác giả Tsuyoshi Ohishi và cộng sự năm 2007 trên 1 bệnh nhân nam và 16 bệnh nhân nữ được chẩn đoán cường giáp, điều trị với Methimazole hoặc Propylthiouracil.

Sau 12 tháng điều trị, tất cả các chỉ dấu chuyển hóa xương đều tăng có ý nghĩa thống kê so với thời điểm chưa điều trị, trong đó có s-CTx với  $p < 0,05$  và u-CTx nước tiểu với  $p < 0,01$  [102]. Tuy nhiên mật độ xương xương quay không được cải thiện sau 12 tháng điều trị.

Chúng tôi khảo sát sự thay đổi của các chất chỉ dấu hình thành và hủy xương trong các nhóm được phân loại theo chỉ số T-score như loãng xương, thiếu xương và bình thường với mục đích xem xét trong các nhóm này có hay không có sự khác biệt về mức độ thay đổi chất chỉ dấu chuyển hóa xương này trước và sau 12 tháng điều trị trong các nhóm.

Giá trị biến thiên thay đổi của osteocalcin trước và sau 12 tháng điều trị lần lượt trong nhóm loãng xương, thiếu xương và bình thường với trung bình  $-40,614 \pm 33,639$ ;  $-27,074 \pm 22,895$ ;  $-27,896 \pm 21,815$ .

Trên kết quả này cho chúng ta thấy sự biến thiên nhiều nhất trong nhóm loãng xương. Tuy nhiên sự thay đổi của các nhóm có không có sự khác biệt với  $p = 0,055$ .

Khi xem xét mức độ biến thiên osteocalcin trong phân nhóm bệnh nhân cường giáp theo chỉ số Z-score ở người < 50 tuổi, chúng tôi cũng ghi nhận giá trị trong nhóm mất xương và bình thường lần lượt các giá trị:  $-46,924 \pm 38,339$  và  $-26,148 \pm 1,48$ . Sự khác biệt về mức độ biến thiên trong 2 nhóm theo chỉ số Z-score có ý nghĩa với  $P = 0,029$ .

Tương tự khi sự thay đổi nồng độ s-CTX trong nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị 12 tháng theo phân loại T-score với giá trị lần lượt với các trị số  $-915,860 - 634,363$ ;  $-669,675$ . Sự biến thiên nhiều nhất cũng được ghi nhận trong nhóm loãng xương. Tuy nhiên chúng ta không thấy sự khác biệt trong các nhóm.

Phân loại theo chỉ số Z-score trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu mất xương và bình thường có sự biến thiên của s-CTX tương ứng với giá trị  $-1089,925$ ;  $-601,446$ . Sự khác biệt biến thiên này có ý nghĩa với giá trị  $P = 0,02$ .

Với kết quả trên chúng ta thấy sự thay đổi các chất chỉ dấu xương khác biệt có ý nghĩa trong nhóm tuổi < 50 theo chỉ số Z-score và điều này có thể do ảnh hưởng của tình trạng tăng tốc độ chu chuyển xương trong nhóm tuổi này.

Nói tóm lại sự gia tăng chất chỉ dấu hình thành xương và hủy xương trong giai đoạn đầu của nhóm khi chưa điều trị cường giáp, và giảm dần trong thời gian cường giáp ổn định. Điều đó cho thấy sự thay đổi của chu chuyển xương xảy ra trong cường giáp và có thể xem giá trị của các chất chỉ dấu hình thành xương và hủy xương như là dấu hiệu sớm báo hiệu sự gia tăng của chu chuyển xương và loãng xương. Sự thay đổi này sớm hơn sự thay đổi của mật độ xương.

#### **4.5. Mối liên hệ giữa các biến số và mật độ xương**

##### **4.5.1. Mối tương quan giữa hóc môn và mật độ xương**

Có rất nhiều bằng chứng về sự thay đổi của chuyển hóa xương trong tình trạng cường giáp, nồng độ calci huyết thanh trung bình của nhóm cường giáp trước điều trị thường cao hơn so nhóm chứng. Cân bằng calci âm tính trên nhóm bệnh nhân này.

Mosekidle L. ghi nhận trên bệnh nhân cường giáp tốc độ hủy xương tăng 170% và tốc độ lắng đọng chất khoáng trong xương tăng 140%. Thời gian hoàn thiện tái cấu trúc xương rút ngắn từ 3 năm còn 1,4 năm [57].

Sato Kassem thực nghiệm trên canh cây tế bào cho thấy tác động của hóc môn T3 kích thích hủy xương [86].

Mối liên hệ giữa hóc môn giáp và mật độ xương được đặt ra, chúng tôi xem xét mối tương quan tuyến tính của hóc môn giáp với mật độ xương cột sống và xương đùi. Kết quả chúng tôi không ghi nhận thấy rõ mối tương quan này.

Do giá trị hóc môn giáp phân bố không chuẩn nên để tìm hiểu thêm mối tương quan chúng tôi giả định mối tương quan hóc môn giáp và mật độ xương qua hàm logarithm.

Kết quả phân tích cho thấy, mật độ xương tại cột sống thắt lưng của đối tượng có mối tương quan với  $\log_{10}(FT3)$  và mật độ cổ xương đùi có tương quan với  $\log_{10}(TSH)$  trước điều trị, với hệ số tương quan lần lượt  $r^2 = 0,03$  ( $p=0,046$ ) và  $-0,0004$  ( $p=0,026$ ). Do hệ số tương quan này quá nhỏ ( $r < 0,2$ ) vì vậy ít có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng trong phạm vi nghiên cứu này. Tuy nhiên, cũng cho chúng ta thấy rằng có mối liên hệ giữa nồng độ hóc môn giáp với mật độ xương và sự tác động của hóc môn giáp lên sự thay đổi của xương.

Khi xem xét các mối tương quan này sau điều trị 12 tháng, tình trạng cường giáp bệnh nhân được ổn định, mối tương quan giữa hóc môn giáp và mật độ xương biến mất, một lần nữa khẳng định cho chúng ta thấy rằng có sự tác động của hóc môn giáp lên xương.

Phân tích hồi quy cũng cho thấy nồng độ FT3 có tương quan tuyến tính nghịch chiều với sự gia tăng mật độ xương có ý nghĩa thống kê. Đồng thời FT3 cũng có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ mất xương cột sống (theo T-score) trước điều trị cường giáp.

Như vậy, có thể thấy nồng độ các hóc môn có ảnh hưởng rõ nhất ở giai đoạn bệnh lý, sau khi điều trị hầu như không tìm thấy mối tương quan giữa các hóc môn và mật độ xương của đối tượng. Kết quả này không ngoại trừ khả năng do cỡ mẫu chưa đủ lớn để tìm ra các mối tương quan sau điều trị.

Nghiên cứu của Biwas cùng cộng sự thực hiện tại Ấn độ, trên mẫu 31 bệnh nhân bị cường giáp do Basedow, hóc môn T3 có mối tương quan nghịch với BMD ở cột sống ( $P = 0,09$ ), cổ xương đùi ( $P = 0,01$ ) và cẳng tay ( $P = 0,006$ ), nhưng thấy rõ nhất ở xương cẳng tay [16].

Bauer Douglas C đánh giá mối liên hệ giữa TSH và gãy xương ở phụ nữ mãn kinh, khảo sát trên 686 phụ nữ hơn 65 tuổi trong nhóm dân số từ một nghiên cứu đoàn hệ 9704 người từ năm 1986-1988.

Kết quả ghi nhận với  $TSH < 0,1 \text{ mU/L}$  gia tăng nguy cơ gãy xương đùi gấp 3 lần ( $OR=3,6$ ,  $CI=1,0- 12,9$ ) và nguy cơ gãy xương cột sống gấp 4 lần ( $OR= 4,4$ ;  $CI 1,3- 15,6$ ) so với phụ nữ có mức TSH bình thường ( $0,5 -5,5 \text{ mU/L}$ ). Sau khi hiệu chỉnh với mức TSH, nhóm cường giáp gia tăng nguy cơ gãy xương đùi gấp 2 lần ( $OR=2,2$ ;  $CI=1,0 - 4,4$ ) nhưng trong nhóm sử dụng hóc môn giáp không ghi nhận tăng nguy cơ gãy xương đùi ( $OR=0,5$ ;  $CI=0,2 - 1,3$ ) [14].

Nghiên cứu của tác giả Faber J. và cộng sự thực hiện năm 1998 theo dõi kết quả điều trị cường giáp bằng I-ốt phóng xạ trên bệnh nhân ngoại trú trong thời gian 2 năm cho thấy, phụ nữ mãn kinh mắc bệnh cường giáp mất 2% xương mỗi năm và liệu pháp I-ốt phóng xạ giúp TSH trở về bình thường ở tất cả 16 phụ nữ tham gia nghiên cứu, cũng như làm giảm FT4 và FT3 xuống còn 78% so với trước điều trị, điều này đã ngăn ngừa tiếp tục mất xương trong ít nhất 2 năm [30].

Bên cạnh đó, một nghiên cứu cắt ngang của tác giả Hanna F.W. và cộng sự năm 1998 nhằm đánh giá ảnh hưởng của liệu pháp điều trị bằng hóc môn giáp thay thế lên mật độ xương, nghiên cứu thực hiện trên 50 phụ nữ có điều trị T4 trên 5 năm cho thấy: chỉ số BMI, FT3, FT4 và thời gian điều trị thay thế bằng T4 không có liên



quan đến mật độ xương. Tuy nhiên, liều T4 sử dụng cho điều trị có mối liên quan đến mật độ xương tại cột sống thắt lưng, cổ xương đùi và xương đùi ở nhóm nhược giáp do I-ốt phóng xạ [17, 38].

Uzzan B. trong phân tích tổng hợp đánh giá ảnh hưởng của khối lượng xương trong nhóm bệnh nhân lâu dài điều trị với hóc môn giáp. Điều trị hóc môn giáp trong thời gian lâu dài gia tăng mật độ xương ở cột sống và xương đùi ở phụ nữ tiền mãn kinh [105].

Anders Svare cùng cộng sự nghiên cứu mối liên hệ nồng độ TSH với mật độ xương thực hiện tại Na Uy, phân tích trong phân nhóm của dữ liệu nghiên cứu sức khỏe năm 1995-1997, trên 944 bệnh nhân có bướu so với nhóm chứng 5778 phụ nữ bình thường với kết quả phụ nữ có nồng độ TSH < 0.50 mU/l có mật độ xương cẳng tay thấp hơn nhóm chứng, không có sự khác biệt giữa nhóm với giá trị TSH > 0,50 ml/l [97].

Tác giả Nguyễn Tiến Đoàn năm 2009 nghiên cứu trên 45 bệnh nhân nữ Basedow so sánh với 100 đối tượng ở nhóm chứng, kết quả cho thấy nồng độ hóc môn TSH thấp  $\leq 0,05 \mu\text{U/ml}$  có ảnh hưởng rõ đến mật độ xương tại cột sống thắt lưng với  $p < 0,05$ ; nồng độ hóc môn FT4 cao  $\geq 50 \text{ pmol/l}$  có ảnh hưởng đến mật độ xương tại cột sống thắt lưng với  $p < 0,001$ ; thời gian mắc bệnh càng dài thì mức độ ảnh hưởng đến MĐX càng lớn với  $p < 0,05$  [1].

Trong khi đó Hadidy El không ghi nhận mối tương quan giữa Z- score của BMD với FT3, FT4 cũng như các chất chỉ dấu chuyển hóa xương không có ý nghĩa thống kê [37].

#### **4.5.2. Mối tương quan giữa chất chỉ dấu chuyển hóa xương và mật độ xương**

Hari Kumar ghi nhận mối liên hệ giữa chất chỉ dấu chuyển hóa xương với mật độ xương trên đối tượng mãn kinh. Trong nhóm nghiên cứu 82 người phụ nữ mãn kinh với phân tầng mức độ nặng, trung bình và nặng theo chỉ số T-score tương

ứng ( $\geq -4,1$ ); (- 3,1 - - 4); (-2,5 - -3). Osteocalcin khác biệt có ý nghĩa trong 3 nhóm, và có tương quan nghịch chiều với mật độ xương với giá trị  $r^2 = -0,0779$ ;  $p = 0,0168$  [40].

Trong nghiên cứu của chúng tôi osteocalcin có mối tương quan tuyến tính mức độ mạnh với s-CTx, mối tương quan này giải thích được hơn 50% mẫu nghiên cứu.

Chúng tôi chưa xác định được mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa  $\log_{10}$  của nồng độ của osteocalcin và s-CTx với mật độ cổ xương đùi, nhưng chúng tôi tìm thấy mối tương quan này có ý nghĩa thống kê với mật độ xương tại cột sống thắt lưng khi xét riêng lẻ từng chất chỉ dấu osteocalcin và s-CTx.

Phân tích chung osteocalcin, s-CTx với mật độ xương tại cột sống thắt lưng cho thấy tác động của osteocalcin không có ý nghĩa thống kê và tác động của s-CTx có thay đổi giảm đi xấp xỉ 10% so với phân tích riêng lẻ, và thực sự chỉ có s-CTx có mối tương quan tuyến tính với mật độ xương tại cột sống thắt lưng.

Theo nghiên cứu cắt ngang của tác giả Hồ Phạm Thục Lan và cộng sự thực hiện tại thành phố Hồ Chí Minh với mẫu dân số 206 nam và 432 nữ trong độ tuổi từ 18 -87 tuổi bình thường. Với mục tiêu khảo sát mối liên quan giữa các chất chỉ dấu chuyển hóa xương và mật độ xương. Nghiên cứu đã cho kết luận chất chỉ dấu hủy xương  $\beta$ -CTx có liên quan với mật độ xương cả 2 vị trí xương đùi và cột sống.

Mức độ s-CTx càng cao thì mật độ xương càng thấp. Mối tương quan này độc lập với yếu tố tuổi và cân nặng. ngược lại không tìm thấy mối tương quan của chất chỉ dấu tạo xương P1NP [4].

Kết quả nghiên cứu của tác giả Hadidy El cùng cộng sự thực hiện tại bệnh viện trường đại học Mansoura trên 52 bệnh nhân nam trong đó 31 cường giáp do Basedow và 21 bệnh nhân cường giáp do nhân độc tuyến giáp tuổi từ 23 – 65 tuổi so với nhóm chứng 25 người khỏe mạnh, đánh giá mật độ xương và các chất chỉ dấu chuyển hóa xương như BALP, osteocalcin,  $\beta$ -CTx, DXP (Deoxyriodolin)

trong nước tiểu. Kết quả ghi nhận là tương quan giữa các chất chuyển hóa xương và mật độ xương không có ý nghĩa, hệ số tương quan quá nhỏ với BALP  $r = -0,18$ , osteocalcin với  $r = -0,14$ ,  $\beta$ -CTx  $r = -0,15$ . DPX nước tiểu  $r = -0,12$  [37].

Oikawa M cùng cộng sự ghi nhận được mối tương quan nghịch có ý nghĩa giữa các chất chỉ dấu chuyển hóa hình thành và hủy xương như osteocalcin máu, CTx nước tiểu với Z-score mật độ xương trong nhóm nghiên cứu chung với  $r = -0,191$  [69].

Mối liên hệ này chứng tỏ cho thấy sự biến đổi sớm của mật độ xương có thể thấy qua tốc độ chu chuyển xương, với sự gia tăng hay giảm các giá trị của các chất chỉ dấu hình thành và hủy xương.

#### **4.5.3. Mối tương quan giữa BMI và mật độ xương**

Chỉ số khối cơ thể (BMI) là yếu tố được ghi nhận có ảnh hưởng đến mật độ xương. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận mối tương quan của chỉ số khối cơ thể với mật độ xương cột sống và cổ xương đùi, với hệ số tương quan là 0,014 và 0,015 với giá trị  $p = 0,013$  và 0,021.

Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu liên quan đến mật độ xương, các yếu tố ảnh hưởng đến mật độ xương và vai trò của chỉ số khối (BMI).

Nghiên cứu của các tác giả ghi nhận trong tuổi mãn kinh chỉ số khối cơ thể càng thấp, thì nguy cơ loãng xương càng cao. Ở phụ nữ nhẹ cân sự mất xương nhanh hơn và tần xuất gãy cổ xương đùi và xẹp đốt sống cao hơn.

Tuy nhiên trong nghiên cứu chúng tôi bệnh nhân cường giáp luôn có tình trạng gia tăng chuyển hóa, hậu quả là tình trạng giảm cân và BMI thấp hơn so với bình thường.

Do đó tác động ảnh hưởng trên mật độ xương do yếu tố hóc môn giáp hay do yếu tố cân nặng khó phân biệt và có thể tác động lẫn nhau.

Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận sự thay đổi mật độ xương chung cho cả 2 yếu tố.

#### 4.5.4. **Mối tương quan giữa hóc môn và chất chỉ dấu chuyển hóa xương.**

Vai trò của hóc môn giáp tác động trên xương trên thực nghiệm người ta phát hiện nhiều thụ thể của T3 trên tế bào tạo xương nhưng chưa tìm thấy trên tế bào hủy xương [15, 110].

TSH được đánh giá trong bệnh lý cường giáp, tình trạng TSH bị ức chế tương quan với mức độ của bệnh cường giáp. Nghiên cứu của chúng tôi qua 4 lần khảo sát, kết quả cho thấy nồng độ hóc môn giáp TSH tăng dần qua thời gian điều trị nhưng không ghi nhận có mối tương quan giữa nồng độ TSH và mật độ xương tại cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, osteocalcin, s-CTx,  $p > 0,05$ .

Oikawa M cùng cộng sự tại Nhật khảo sát trên 79 bệnh nhân cường giáp đã điều trị với thuốc kháng giáp tổng hợp đánh giá sự thay đổi mật độ xương đặc và xương xốp, kết quả ghi nhận mối tương quan thuận nồng độ FT3, FT4 với osteocalcin trong máu và CTx trong nước tiểu, trong khi đó TSH tương quan nghịch với chất chỉ dấu hình thành xương osteocalcin trong máu và phosphatase kiềm [69].

Basal Gulhan ghi nhận trong nhóm nghiên cứu trước khi điều trị thuốc kháng giáp tổng hợp, mối tương quan mức độ yếu được tìm thấy giữa osteocalcin và FT3 ( $r = 0.431$ ,  $p < 0,05$ ); osteocalcin và FT4 ( $r = 0.479$ ,  $p < 0,05$ ) [11].

Nghiên cứu của tác giả Hadidy EL trên nhóm 52 bệnh nhân nam trong đó 31 bệnh nhân Basedow, 21 bệnh nhân với u độc tuyến giáp tuổi 23 đến 65 so sánh với 25 bệnh nhân trong nhóm chứng phù hợp tuổi. Kết quả ghi nhận mối tương quan thuận có ý nghĩa giữa nồng độ hóc môn FT3, với osteocalcin ( $r = 0.62$ ,  $p < 0,001$ ) và FT4 với osteocalcin ( $r = 0,65$   $p < 0,01$ ) và  $\beta$ -CTx ( $r = 0,65$   $p < 0,01$ ).

Trong khi đó có mối tương quan nghịch TSH với các osteocalcin ( $r = -0,42$   $p < 0,01$ ) và  $\beta$ -CTx ( $r = -0.36$   $p < 0,01$ ) [37].

Douglas S. Ross và cộng sự tìm hiểu yếu tố nguy cơ gãy xương trên nhóm bệnh nhân có TSH thấp. Trên 686 bệnh nhân cường giáp, nồng độ TSH thấp  $< 0,1$  mU/l gia tăng gấp 3 lần nguy cơ gãy cổ xương đùi, và gấp 4 lần nguy cơ gãy xương

cột sống so với nhóm bình thường TSH (0,5 – 5,5mU/L), không tìm thấy mối tương quan giữa nguy cơ gãy xương với FT3 và FT4 [14].

Một nghiên cứu khác của tác giả Haras M. và cộng sự ở Rumania thực hiện năm 2012 về ảnh hưởng của nhiễm độc giáp lên mật độ xương, đối tượng gồm 78 phụ nữ có nhiễm độc giáp và thiếu xương, loãng xương so sánh với nhóm 82 phụ nữ có thiếu xương, loãng xương nguyên phát với mật độ xương được đo bằng phương pháp DXA. Kết quả cho thấy trung bình mật độ xương tại cột sống thắt lưng và điểm T-score tương tự như giá trị tham chiếu (0,764 g/cm<sup>2</sup>, -2,50 độ lệch chuẩn ở nhóm nghiên cứu; 0,747 g/cm<sup>2</sup>, -2,59 độ lệch chuẩn ở nhóm chứng); 17 bệnh nhân nhiễm độc giáp và 17 bệnh nhân loãng xương nguyên phát đều có gãy xương trước đó [39]. Cả 2 nhóm đều cho thấy có sự gia tăng mật độ xương đáng kể sau điều trị trong cùng khoảng thời gian (thời gian điều trị trung bình của nhóm nghiên cứu là 10,38 tháng, thời gian điều trị trung bình của nhóm chứng là 10,74 tháng). Mật độ xương của đối tượng ở nhóm nghiên cứu tăng cao hơn mật độ xương của đối tượng ở nhóm chứng (p=0,04).

Như vậy, ở những bệnh nhân cường giáp, các yếu tố dự báo tốt nhất cho sự gia tăng mật độ xương là TSH tăng, trong khi đó cần kiểm soát các yếu tố quyết định chính là thời gian điều trị. So với loãng xương nguyên phát, tỷ lệ phục hồi xương đã mất với điều trị thích hợp cao hơn ở nhóm nhiễm độc giáp.

Nghiên cứu của tác giả Agnieszka Pater và cộng sự thực hiện năm 2011 trên 34 phụ nữ từ 60 – 93 tuổi tại Ba Lan ghi nhận: không có bằng chứng có mối liên hệ giữa TSH với việc hình thành và tái hấp thu các dấu chỉ chuyển hóa xương ở bệnh nhân sau mãn kinh [72].

Phân tích hồi quy tương quan ghi nhận: FT4 có tương quan tuyến tính với osteocalcin và FT3, FT4 có tương quan tuyến tính với s-CTx. Mối tương quan này cho thấy, khi hóc môn giáp tăng hoặc giảm thì các chất chỉ dấu chuyển hóa xương cũng tăng hoặc giảm theo, hậu quả là mật độ xương sẽ thay đổi theo sự biến thiên

của hóc môn giáp. Tuy nhiên, mô hình hồi quy cũng cho thấy khi hóc môn giáp tăng lên thì osteocalcin tăng chậm khi chịu ảnh hưởng bởi FT4 trong khi s-CTx tăng mạnh hơn bởi ảnh hưởng đồng thời của FT3 và FT4. Do đó có thể kết luận hóc môn giáp làm tăng cả hai chu trình tạo xương và hủy xương nhưng tốc độ hủy xương tăng cao hơn, rõ rệt hơn so với tốc độ hình thành xương dẫn đến tình trạng loãng xương hoặc thiếu xương ở bệnh nhân cường giáp.

#### **4.6. Ưu điểm, hạn chế của nghiên cứu**

##### ***Ưu điểm***

Nghiên cứu theo dõi được sự thay đổi các biến số theo thời gian điều trị, giúp đánh giá được mối tương quan giữa các biến số.

##### ***Hạn chế***

Trong nghiên cứu chúng tôi còn thiếu sự đo lường nồng độ vitamin D của bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Thời gian theo dõi ngắn trong vòng 1 năm chưa thấy hết được sự thay đổi phục hồi mật độ xương

## KẾT LUẬN

### 1. Tỷ lệ loãng xương trên bệnh nhân cường giáp trước và sau 12 tháng điều trị

- Theo chỉ số T-score cột sống thắt lưng

Tỷ lệ loãng xương trước điều trị 24,6%, sau 12 tháng là 16,4%.

Tỷ lệ thiếu xương trước điều trị 28,7%, sau 12 tháng là 30,3%.

Tỷ lệ mật độ xương bình thường trước điều trị 46,7% sau 12 tháng là 53,3%.

- Theo chỉ số Tscore cổ xương đùi

Tỷ lệ loãng xương trước điều trị 11,5%, sau 12 tháng là 9%.

Tỷ lệ thiếu xương trước điều trị 52,5%, sau 12 tháng là 52,5%.

Tỷ lệ mật độ xương bình thường trước điều trị 36,8% sau 12 tháng là 38,5%.

### 2. Sự thay đổi mật độ xương và nồng độ các chất chỉ dấu chuyển hóa xương trước và sau 12 tháng điều trị cường giáp.

- Sự thay đổi mật độ xương tại cột sống thắt lưng và cổ xương đùi

**Mật độ xương tại cột sống thắt lưng** thời điểm ban đầu trung bình trong nhóm nghiên cứu  $0,89 \pm 0,136 \text{ g/cm}^2$ , thấp hơn so với quần thể người bình thường, sau 12 tháng điều trị mật độ xương trung bình đạt  $0,96 \pm 0,144 \text{ g/cm}^2$ .

Độ gia tăng  $0,044 \pm 0,068 \text{ g/cm}^2$ .

**Mật độ cổ xương đùi** tại thời điểm ban đầu  $0,779 \pm 0,154 \text{ g/cm}$  thấp hơn so với quần thể người bình thường, sau 12 tháng điều trị mật độ xương đạt  $0,839 \pm 0,165$ .

Độ gia tăng  $0,060 \pm 0,125 \text{ g/cm}^2$ .

- Sự thay đổi nồng độ các chất chỉ dấu chuyển hóa xương

**Nồng độ osteocalcin** trung bình giảm dần qua quá trình điều trị, osteocalcin giảm từ  $55,7 \pm 32,3 \text{ ng/ml}$  còn  $24,9 \pm 11,8 \text{ ng/ml}$ .

**Nồng độ s- CTx** trung bình giảm dần qua quá trình điều trị, s-CTx giảm từ  $1161,9 \pm 691,8 \text{ pg/ml}$  còn  $441,83 \pm 238,1 \text{ pg/ml}$ .

### **3. Môi liên hệ học môn giáp, chất chỉ dấu chuyển hóa với mật độ xương**

$\text{Log}_{10}(\text{FT3})$  có tương quan với mật độ xương tại cột sống thắt lưng;  $\text{Log}_{10}(\text{TSH})$  có tương quan với mật độ xương cổ xương đùi với ở thời điểm trước điều trị, sau điều trị các mối tương quan này biến mất.

Nồng độ FT3 giảm có tương quan tuyến tính với sự gia tăng mật độ xương tại cột sống thắt lưng.

s-CTx có mối tương quan tuyến tính với mật độ xương tại cột sống thắt lưng.

FT4 có tương quan tuyến tính với osteocalcin. FT3 và FT4 có tương quan tuyến tính với s-CTx.



**KIẾN NGHỊ***Đối với nghiên cứu*

Cần nghiên cứu thêm về loãng xương trên bệnh nhân Basedow sau giai đoạn hoàn thành điều trị cường giáp để khảo sát sự phục hồi xương thêm có hay không?

Cần nghiên cứu thêm về chất chỉ dấu chuyển hóa xương để có thể xem xét khuyến cáo theo dõi loãng xương trên bệnh nhân cường giáp.

*Đối với bệnh nhân cường giáp*

Nên đánh giá và theo dõi thêm về vấn đề loãng xương trong quá trình điều trị cường giáp, đặc biệt ở người lớn tuổi để can thiệp sớm về vấn đề loãng xương.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH  
CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Lâm Văn Hoàng, Nguyễn Thy Khuê ( 2016). “ Sự thay đổi mật độ xương trước và sau điều trị 12 tháng trên bệnh nhân cường giáp tại bệnh viện Chợ Rẫy” Tạp chí y học Tp HCM phụ bản tập 20 \*số 2 \* năm 2016, trang 118-124.
2. Lâm Văn Hoàng, Nguyễn Thy Khuê ( 2016). “ Sự thay đổi các chất chỉ dấu chuyển hóa xương ở bệnh nhân điều trị cường giáp tại bệnh viện Chợ rẫy “ Tạp chí y học TP HCM 2016 phụ bản tập 20 \*số 2 \* năm 2016, trang 113-117.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. Nguyễn Tiến Đoàn (2009) *Nghiên cứu mật độ xương ở bệnh nhân nữ Basedow bằng máy hấp thu tia X năng lượng kép tại bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên, tr.27-47.
2. Phạm Thị Thu Hương, Nguyễn Thị Lâm, Đặng Thị Lý (2002) "Đánh giá hiệu quả cải thiện mật độ xương của phụ nữ mãn kinh Hà Nội bằng bổ sung bánh qui có tăng cường canxi", Viện Dinh dưỡng, tr.4695-18.
3. Hồ Phạm Thục Lan, Phạm Ngọc Hoa, Lại Quốc Thái "Chẩn đoán loãng xương: ảnh hưởng của giá trị tham chiếu". *Thời sự Y học*, 01 & 02/2011 (57), tr.3-10.
4. Hồ Phạm Thục Lan, Nguyễn Thanh Tòng, Nguyễn Đình Nguyên. "Mối liên quan giữa các marker chu chuyển xương và mật độ xương". *Thời sự Y học* 3/2012 (68), tr.3-8.
5. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê (2007) "Cường giáp" *Nội tiết học đại cương*. Nhà xuất bản Y học, Hồ Chí Minh, tr.145-183.

### Tiếng Anh

6. Abu E. O., S. Bord, A. Horner, et al. (1997) "The expression of thyroid hormone receptors in human bone". *Bone*, 21 (2), p.137-142.
7. Amato G., G. Mazziotti, F. Sorvillo, et al. (2004) "High serum osteoprotegerin levels in patients with hyperthyroidism: effect of medical treatment". *Bone*, 35 (3), p.785-791.
8. Ana PB. Ma'rio RM., Carlos FS., et al (2015) "Prevalence of silent vertebral fractures detected by vertebral fracture assessment in young Portuguese men with hyperthyroidism". *European Journal of Endocrinology*, 172 (2), p.189-194.
9. Auwerx J., R. Bouillon (1986) "Mineral and bone metabolism in thyroid disease: A review". *The Quarterly Journal of Medicine*, 60, p. 737-752.
10. Barnard J.C., A.J. Williams, B. Rabier (2005) "Thyroid hormones regulate fibroblast growth factor receptor signaling during chondrogenesis". *Endocrinology*, 146, p.5568–5580.
11. Barsal Gulhan, Fatma Taneil, Aysenur Atay, et al. (2004) "Serum osteocalcin levels in hyperthyroidism before and after antithyroid therapy". *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 203, p.183-188.

12. Bassett J.H., P.J. O'Shea, S. Sriskantharajah, et al. (2007) "Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism". *Molecular Endocrinology*, 21 (5), p.1095-1107.
13. Bassett J.H., G.R. Williams (2008) "Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone". *Bone*, 43, p.418–426.
14. Bauer Douglas C., Bruce Ettinger, C. Nevitt Michael (2001) "Risk for Fracture in Women with Low Serum Levels Thyroid-Stimulating Hormone". *Annals of Internal Medicine*, 4 (134), p.561-568.
15. Bente L. Langdahl, E. F. Eriksen (1998) "The influence of thyroid hormone on bone turnover in health and osteopetrosis". *European Journal of Endocrinology*, 139, p.10-11.
16. Biswas D., D. Dutta, I. Maisnam, et al. (2015) "Occurrence of osteoporosis & factors determining bone mineral loss in young adults with Graves' disease". *Indian Journal of Medical Research*, 141 (3), p.322-329.
17. Britto JM., AJ. Fenton, WR. Holloway, et al. (1994) "Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption". *Endocrinology*, 134, p.169-176.
18. Chmielnicka Marlana, Anna Woźniacka, Jolanta D. Torzecka (2014) "The influence of corticosteroid treatment on the OPG/RANK/RANKL pathway and osteocalcin in patients with pemphigus". *Postep Derm Alergol*, XXXI (5), p.281-288.
19. Chubb P.S. (2012) "Measurement of C-terminal telopeptide of type I Collagen (CTX) in serum". *Bone and Calcium*, 45 (12), p.928-935.
20. Cummings S.R., D.M. Black, D. E. Thompson, et al. (1998) "Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women with Low Bone Density but without Vertebral Fractures". *JAMA*, 280 (24), p.2077-2082.
21. Cummings SR., CN. Michael (1995) "Risk Factors For Hip Fracture In White Women". *The New England Journal of Medicine*, 322 (12), p.767-773.
22. Deure W.M., A.G. Uitterlinden, A. Hofman (2008) "Effects of serum TSH and FT4 levels and the TSHR-Asp727Glu polymorphism on bone: the Rotterdam Study". *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 68 (2), p.175-181.
23. Dhanwal Dinesh Kumar, Nandita Gupta (2011) "Bone Mineral Density Trends in Indian Patients with Hyperthyroidism – Effect of Antithyroid Therapy". *Journal of the Association of Physicians of India*, 59, p.561-567.
24. Diamond T., J. Vine, R. Smart, et al. (1994) "Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder". *Ann Intern Med*, 1:120 (1), p.8-11.

25. Dinesh KD., K. Narayana, G. Nandita, et al. (2010) "Hypovitaminosis D and Bone Mineral Metabolism and Bone Density in Hyperthyroidism". *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*, 13 (4), p.462-466.
26. Eriksen EF., L. Mosekilde, F. Melsen (1985) "Trabecular bone remodeling and bone balance in hyperthyroidism". *Bone*, 6, p.421-428.
27. Etsuko Abe, Russell C. Marians, Wanqin Yu, et al. (2003) "TSH Is a Negative Regulator of Skeletal Remodeling". *Cell*, 115, p.151-162.
28. European Association for Endoscopic Surgery (2009) "16th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Stockholm, Sweden, 11-14 June 2008". *Surgical Endoscopy*, 23 (1), p.1-45.
29. Faber J., A.M. Galloe (1994) "Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis". *European Journal of Endocrinology*, 130, p.350-356.
30. Faber J., IW. Jensen, L. Petersen, et al. (1998) "Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women". *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 48 (3), p.285-290.
31. Feely J., N. Peden (1984) "Use of beta-adrenoceptor blocking drugs in hyperthyroidism". *Drugs*, 27 (5), p.521-527.
32. Franklyn JA., P. Maisonneuve, MC. Sheppard (1998) "Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine". *The New England Journal of Medicine*, 338 (11), p.712-718.
33. Fraser S.A., J.B. Anderson, D.A. Smith, et al. (1971) "Osteoporosis and fractures following thyrotoxicosis". *The Lancet*, 1 (7707), p. 981-983.
34. Garner P., V. Vassy, A. Bertholin, et al. (1994) "Markers of Bone Turnover in Hyperthyroidism and the Effects of Treatment". *Journal of Clinical Endocrinology*, 78 (4), p.956-959.
35. Gundberg C.M., P.V. Hauschka, J.B. Lian, et al. (1984) "Osteocalcin: isolation, characterization and detection". *Methods Enzymol*, 107, p.516-544.
36. Gundberg C.M., M.E. Markowitz, M. Mizruchi, et al. (1985) "Osteocalcin in human serum: A circadian rhythm". *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 60, p. 736-739.
37. Hadidy Al M., Ghonaim Mohamed, Sh Abd El Gawad Soma, et al. (2011) "Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men". *Endocrine Disorders*, 11 (15), p.1-7.

38. Hanna F. W., R. J. Pettit, F. Ammari, et al. (1998) "Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density". *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 48 (2), p.229-234.
39. Haras M. Onose G., Capisizu A., Vulpoi C. (2012) "Evolutive Particularities In Thyrotoxic Osteoporosis". *Endocrine Care*, VIII (1), 47-59.
40. Hari K.V., J. Muthukrishnan, A. Verma, et al. (2008) "Correlation between bone markers and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis". *Endocrine Practice*, 14 (9), p. 1102-1107.
41. Hauschka P., J. Frenkel, R. DeMuth, et al. (1983) "Presence of osteocalcin and related higher molecular weight 4-carboxyglutamic acid-containing proteins in developing bone". *Journal of Biological Chemistry*, 258 (1), p.176-182.
42. Hosoda K., T. Yamaji, D. Baylink (1989) "Simultaneous sandwich enzyme immunoassay for the measurement of human osteocalcin using antibodies against synthetic peptides". *Clinical Chemistry*, 35, p.1208.
43. Hospital Glostrup (1991) "Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis". *American Journal of Medicine*, 90, p.107-110.
44. Jagoda Gorka Regina M. Taylor-Gjevre, Terra Arnason (2013) "Metabolic and Clinical Consequences of Hyperthyroidism on Bone Density". *International Journal of Endocrinology*, 2013, 1-12.
45. Jodar E., M. Munoz – Torres, F. Escobar – Jimenez, et al. (1997) "Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause". *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 83 (3), p.753 – 359.
46. Kaplan G. C., G. Eilon, J. W. Poser, et al. (1985) "Constitutive biosynthesis of bone Glaprotein (BGP) in a human osteosarcoma cell line". *American Society for Bone and Mineral Research*, 117 (3), p.1235-1238.
47. Karga H., PD. Papapetrou, A. Korakovouni, et al. (2004) "Bone mineral density in hyperthyroidism". *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 61 (4), p.466-472.
48. Lakatos P., J. Foldes, C. Horvath, et al. (1997) "Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82 (1), p.78-81.
49. Landon J., I. Livanou, F. C. Greenwood (1967) "The preparation and immunological properties of <sup>131</sup>I-labelled Adrenocorticotrophin". *Biochemical Journal*, 105, p.1075-1083.

50. Lian J., A. Roufosse, B. Reit, et al. (1982) "Concentrations of osteocalcin and phosphoprotein as a function of mineral content and age in cortical bone". *Calcified Tissue International*, 34 (2), p.82-87.
51. Lim S., BK. Koo, EJ. Lee, et al. (2008) "Incidence of hip fractures in Korea". *Journal Bone Mineral Metabolism*, 26 (4), p.400-405.
52. Lonn Lars, Kaj Stenlof, Malin Ottosson, et al. (1998) "Body Weight and Body Composition Changes after Treatment of Hyperthyroidism". *Journal of Clinical endocrinology and Meatabolism*, 83 (12), p.4269-4273.
53. Lunar Fuerst T., S. Hui, H.K. Genant (2001) "Standardization of Bone Mineral Density at Femoral Neck". *Osteoporosis International*, 12, p.438-444.
54. Lupoli G., V. Nuzzo, C. Di Carlo, et al. (1996) "Effects of alendronate on bone loss in pre- and postmenopausal hyperthyroid women treated with methimazole". *Gynecological Endocrinology*, 10 (5), p.343-348.
55. MacLeod JM., KC. McHardy, RD. Harvey, et al. (1993) "The early effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism on biochemical indices of bone turnover". *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 38 (1), p.49-53.
56. Meunier PJ., GGS. Bianchi, CM. Edouard, et al. (1972) "Bone manifestations of thyrotoxicosis". *Orthopedic Clinics of North America*, 3, p.745 - 774.
57. Mosekilde L., E. F. Eriksen, P. Charles (1990) "Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism". *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*, 19 (1), p.35-63.
58. Mundy G. R., J. L. Shapiro, J. G. Bandelin, et al. (1976) "Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones". *Journal of Clinical Investment*, 58 (3), p.529-534.
59. Muñoz-Torres M., E. Jódar, F. Escobar-Jiménez, et al. (1996) "Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus". *Calcified Tissue International*, 58 (5), p.316-319.
60. Murphy Elaine, Graham R. Williams (2004) "The thyroid and skeleton". *Clinical Endocrinology*, 61, p.285-298.
61. National Institutes of Health (2001) *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy* (No. 0098-7484), NIH Consensus Statement 2000 March 27-29, p.1-45.
62. National Institutes of Health (2012) *Bone Mass Measurement: What the numbers mean*, National Resource Center, p.1-3.

63. Navikala K., K. C. Vasudha (2016) "Can Serum Osteocalcin Level be Used as a Marker to Assess Bone Remodeling Status in Hyperthyroidism?". *International Journal of Biochemistry Research & Review* 10 (3), p. 1-9.
64. NIH (2001) "Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: The highlights of the conference". *Southern Medical Association*, 94 (6), p.569-573.
65. Numbenjapon N., G. Costin, P. Pitukcheewanont (2011) "Normalization of cortical bone density in children and adolescents with hyperthyroidism treated with antithyroid medication". *Osteoporosis International*, 23, p. 2277–2282.
66. O'Shea P.J., JHD. Bassett, SY. Cheng (2006) "Characterization of skeletal phenotypes of TRalpha1PV and TRbetaPV mutant mice: implications for tissue thyroid status". *Nuclear Receptor Signaling*, 4 (e011), p.1-5.
67. O'Shea P.J., C.B. Harvey, H. Suzuki (2003) "A thyrotoxic skeletal phenotype of advanced bone formation in mice with resistance to thyroid hormone". *Molecular Endocrinology*, 17, p.1410–1424.
68. Obermayer B., H. Dobnig, H. Warnkroß, et al. (2000) "Variable bone mass recovery in hyperthyroid bone disease after radioiodine therapy in postmenopausal patients". *The European Menopause Journal*, 35 (2), p.159-166.
69. Oikawa M., K. Kushida, M. Takahashi, et al. (1999) "Bone turnover and cortical bone mineral density in the distal radius in patients with hyperthyroidism being treated with antithyroid drugs for various periods of time". *Clinical Endocrinology*, 50 (2), p.171-176.
70. Oosterwerff MM., NM. van Schoor, P. Lips, et al. (2013) "Osteocalcin as a predictor of the metabolic syndrome in older persons: a population-based study". *Clinical Endocrinology*, 78 (2), p. 42-247.
71. Oury F., M. Ferron, W. Huizhen (2013) "Osteocalcin regulates murine and human fertility through a pancreas-bone-testis axis". *The Journal of clinical investigation*, 123, p.2421-2433.
72. Pater Agnieszka, Wieslaw Nowacki, Grazyna Sypniewska (2011) "Thyroid-Stimulating hormone within normal range does not affect bone turnover in euthyroid postmenopausal women with osteoporotic fracture - A preliminary report". *The Journal of The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*,
73. Poser J. W., F. S. Esch, N. C. Ling, et al. (1980) "Isolation and sequence of the vitamin K dependent protein from human bone". *The Journal of Biological Chemistry*, 255 (18), p.8685-8691.



74. Power M. J., P. F. Fottrell (1989) "Solid-phase enzymeimmunoassay for osteocalcin in human serum and plasma, with use of a monoclonal antibody". *Clinical Chemistry*, 35 (10), p.2087-2092.
75. Power M.J., J.G. Gosling, P.F. Fottrell (1989) "Radioimmunoassay of osteocalcin with polyclonal and monoclonal antibodies". *Clinical Chemistry*, 35 (7), p.1408-1415.
76. Price P. (1983) "Osteocalcin: bone and mineral research". *Excerpta Medica*, 1, p.157.
77. Puchacz E., J. B. Lian, G. S. Stein (1989) "Chromosomal localization of the human osteocalcin gene". *Endocrinology*, 124, p.2648.
78. Ralston S.H., B. Crombrugge (2006) "Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis". *Genes and Development*, (20), p.2492–2506.
79. Reddy P. Amaresh, C.V. Harinarayan, Alok Sachan, et al. (2012) "Bone disease in thyrotoxicosis". *The Indian Journal of Medical Research*, 135, p.277-286.
80. Reginster JY., N. Burlet (2006) "Osteoporosis: a still increasing prevalence". *Bone*, 38 (2 Suppl 1), S4-9.
81. Rivkees S.A., H.H. Bode, J.D. Crawford (1988) "Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature". *New England Journal of Medicine*, 318, p.599–602.
82. Rizzoli R., J.P. Bonjour, S.L. Ferrari (2001) "Osteoporosis, genetics and hormones". *Journal of Molecular Endocrinology*, 26, p.79-94.
83. Rizzoli R., J. Poser, U. Burgi (1986) "Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells". *Metabolism*, 35 (1), p.71-74.
84. Rosen C.J., R.A. Adler (1992) "Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 75 (6), p.1531-1534.
85. Ross D.S., L.J. Ardisson, S.R. Nusbaum, et al. (1990) "Serum Osteocalcin in Patients Taking L-Thyroxine who Have Subclinical Hyperthyroidism". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 72 (2), p. 507-509.
86. Sato K., D.C. Han, Y. Fujii, et al. (1987) "Thyroid hormone stimulates alkaline phosphatase activity in cultured rat osteoblastic cells (ROS 17/2.8) through 3,5,3'-triiodo-L-thyronine nuclear receptors". *Endocrinology*, 120 (5), p.1873-1881.
87. Seibel Markus J. (2005) "Biochemical Markers of Bone Turnover Part I : Biochemistry and Variability". *The Clinical Biochemist Reviews*, 26 (4), p.97-122.

88. Shamim MO., FMA. Khan, R. Arshad (2015) "Association between serum total testosterone and Body Mass Index in middle aged healthy men". *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 31, p. 355-359.
89. Sheahan N.F., A. Dowling, R. O'Reilly, et al. (2005) *Commissioning and Quality Assurance Protocol for Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) Systems*, St James's Hospital, Oxford University Press, 1-3.
90. Siddiqi A., J.M. Burrin, K. Noonan, et al. (1997) "A Longitudinal Study of Markers of Bone Turnover in Graves' Disease and Their Value in Predicting Bone Mineral Density". *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82 (3), p. 753 - 759.
91. Siddiqi A., M.P. Parsons, J.L. Lewis (2002) "TR expression and function in human bone marrow stromal and osteoblast- like cells". *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 87, p.906–914.
92. Siris Ethel S., Paul D. Miller, Elizabeth Barrett-Connor, et al. (2001) "Identification and Fracture Outcome of Undiagnosed Low Bone Mineral Density in Postmenopausal Women". *JAMA*, 286 (22), p.2815-2822.
93. Soldin Offie P. (2006) "Thyroid Function Testing in Pregnancy and Thyroid Disease: Trimester-specific Reference Intervals". *Therapeutic Drug Monitoring*, 28 (1), p.8-11.
94. Spencer C. A., J. G. Hollowell, M. Kazarosyan, et al. (2007) "National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92 (11), p.4236-4240.
95. Stevens D.A., C.B. Harvey, A.J. Scott (2003) "Thyroid hormone activates fibroblast growth factor receptor-1 in bone". *Molecular Endocrinology*, 17, p.1751–1766.
96. Stevens D.A., R.P. Hasserjian, H. Robson (2000) "Thyroid hormones regulate hypertrophic chondrocyte differentiation and expression of parathyroid hormone-related peptide and its receptor during endochondral bone formation". *Journal of Bone and Mineral Research*, 15, p.2431–2442.
97. Svare A., Tom I. L. Nilsen, Trine Bjøro, et al. (2009) "Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT 2 study". *European Journal of Endocrinology*, 161, p. 779-786.
98. Theofan G., L. M. Haberstroh, P. A. Price (1989) "Molecular structure of the rat bone Gla-protein gene and identification of putative regulatory elements". *DNA*, 8 (3), p.213-221.

99. Theofan G., P. Price (1989) "Bone Gla-protein messenger ribonucleic acid is regulated by both 1,25 dihydroxyvitamin D, and 3',5'-cyclic adenosine monophosphate in rat osteosarcoma cells". *Molecular Endocrinology*, 3 (1), p.36-43.
100. Thrailkill Kathryn M., Lichu Liu, Elizabeth C. Wahl, et al. (2005) "Bone Formation Is Impaired in a Model of Type 1 Diabetes". *Diabetes*, 54, p.2875-2881.
101. Tracy R. P., A. Andrianorivo, B. L. Riggs, et al. (1990) "Comparison of monoclonal and polyclonal antibody based immunoassays for osteocalcin: a study of sources of variation in assay results". *Journal of Bone and Mineral Research*, 5 (5), p.451-461.
102. Tsuyoshi Ohishi, Michio Oikawa, Masaaki Takahashi, et al. (2007) "Longitudinal changes of biochemical markers and bone mineral density in hyperthyroid patients during antithyroid drug therapy". *Journal of Rural Medicine*, 1, p.36-44.
103. Tuchendler D., M. Bolanowski (2013) "Assessment of bone metabolism in premenopausal females with hyperthyroidism and hypothyroidism". *Endokrynol Pol*, 64, p. 40-44.
104. Udayakumar N., M. Chandrasekaran, M.H. Rasheed, et al. (2006) "Evaluation of bone mineral density in thyrotoxicosis". *Singapore Medical Journal*, 47 (11), p.947-950.
105. Uzzan B., J. Campos, M. Cucherat (1996) "Effects on bone mass of long-term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis". *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 81, p. 4278–4289.
106. Vanderpump M. (2011) "The epidemiology of thyroid disease". *British Medical Bulletin*, 99, p.39-51.
107. Vestergaad Peter, Leif Mosekidle (2003) "Hyperthyroidism, bone mineral and fracture risk: A meta analysis". *Thyroid*, 13 (6), p.585-593.
108. Vestergaad P., L. Rejnmark, J. Weeke, et al. (2000) "Fracture risk in patients treated for hyperthyroidism". *Thyroid*, 10 (4), p.341-350.
109. Viveka P. Jyotsna, Abhay Sahoo, Achouba Ksh Singh, et al. (2009) "Bone mineral density in patients of Graves disease pre- & post-treatment in a predominantly vitamin D deficient population". *Indian Journal of Medical Research*, 135 (1), p.36-41.
110. Vu TTT., Chau TT., Cong ND., et al. (2003) "Assessment of low bone mass Vietnamese: comparison of QUS calcaneal ultrasonometer and data-derived T-scores". *Journal Bone Mineral Metabolism*, 21, p.114-119.
111. Weinstein Robert S., Robert L. Jilka, A. Michael Parfitt, et al. (1998) "Inhibition of Osteoblastogenesis and Promotion of Apoptosis of

- Osteoblasts and Osteocytes by Glucocorticoids". *The Journal of Clinical Investigation*, 102 (2), p.274-282.
112. Wejda B., G. Hintze, B. Katschinski (1995) "Hip fractures and the thyroid: a case-control study". *Journal of Internal Medicine*, 237 (3), p.241-247.
  113. Wheater Gillian, Mohsen Elshahaly, Stephen P. Tuck, et al. (2013) "The clinical utility of bone marker measurements in osteoporosis". *Journal of Translational Medicine*, 11 (1), p.201-215.
  114. WHO (2000) Prevention and management of osteoporosis : report of a WHO scientific group. *Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis*. 7. Geneva, Switzerland.
  115. WHO (2004) "Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies". *The Lancet*, 363, p.157-163.
  116. Williams R.H., H.J. Morgan (1940) "Thyrotoxic osteoporosis". *Neu. Int. Clin*, 2, p.48.
  117. Yeap B.B., SAP. Chubb, L. Flicker (2012) "Associations of total osteocalcin with all-cause and cardiovascular mortality in older men: the health in men study". *Osteoporosis International*, 23 (2), p.599-606.
  118. Yoshihara A., JY. Noh, K. Mukasa, et al. (2016) "The characteristics of osteoporotic patients in Graves' disease patients newly diagnosed after menopause: a prospective observational study". *Endocrine Journal*, Advance Publication, p.1-10.
  119. Zengin Zeynep, Ayse Cikim Sertkaya (2012) "The Effect of Hyperthyroidism on Bone Mineral Density in Premenopausal Women". *Journal of Thyroid Disorders & Therapy*, 1 (1), p.1-4.
  120. Zimmermann M. B. (2009) "Iodine deficiency". *Endocrine Reviews*, 30 (4), p.376-408.

## PHỤ LỤC 1. PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**

**Độc lập – Tự do – Hạnh phúc**

### PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi tên là: .....

Ngày sinh: .....

Địa chỉ liên lạc: .....

Điện thoại: .....

Sau khi được nghe giải thích về mục đích của chương trình nghiên cứu này, các bước theo dõi, quyền lợi và trách nhiệm của nghiên cứu “Đánh giá sự thay đổi mật độ xương và chất chỉ dấu chuyển hóa xương Osteocalcin và sCTx trên bệnh nhân cường giáp”.

Tôi nhận thấy chương trình này không gây ảnh hưởng đến sức khỏe của tôi, cũng như công việc và tài chính, ngoài ra tôi cũng có thể rút khỏi nghiên cứu bất kì lúc nào tôi muốn.

Tôi tự nguyện tham gia nghiên cứu này và tuân thủ và thực hiện theo đúng các hướng dẫn của bác sĩ.

*Tp. Hồ Chí Minh, ngày..... tháng.....năm.....*

**Phỏng vấn viên**  
*(Ký, ghi rõ họ tên)*

**Người tham gia nghiên cứu**  
*(Ký, ghi rõ họ tên)*

---

---

## PHỤ LỤC 2. PHIẾU THU THẬP THÔNG TIN NGHIÊN CỨU

HỌ TÊN BỆNH NHÂN:.....

NGÀY SINH:.....

GIỚI TÍNH: .....

MÃ SỐ: .....

		<u>Lần khám</u>	<u>Lần khám</u>	<u>Lần khám</u>	<u>Lần khám</u>
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
<b>Kết quả</b>		...../	...../	...../	...../
		...../	...../	...../	...../
		.....	.....	.....	.....
<b>Cân nặng (kg)</b>					
<b>Chiều cao (cm)</b>					
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
<b>Hóc môn giáp</b>	TSH (mUI/L)				
	FT3 (pg/ml)				
	FT4 (pg/ml)				
<b>Chất chỉ dấu</b>	Osteocalcin (ng/ml)				
	CTX (pg/ml)				
<b>Ghi chú</b>					

### PHỤ LỤC 3. BẢNG THEO DÕI MẬT ĐỘ XƯƠNG

#### BẢNG THEO DÕI MẬT ĐỘ XƯƠNG

HỌ TÊN BỆNH NHÂN:.....

NGÀY SINH:.....

GIỚI TÍNH: .....

MÃ SỐ: .....

**Lần 1:** Ngày \_\_\_\_\_ tháng \_\_\_\_\_ năm \_\_\_\_\_

#### **Cổ xương đùi:**

	MĐX	T-score	Z-score	Ghi chú
Cổ xương đùi				
Đốt chuyển				
Liên mấu chuyển				
Tam giác cổ xương đùi				
Tổng				

#### **Xương cột sống:**

	MĐX	T-score	Z-score	Ghi chú
L1				
L2				
L3				
L4				
Tổng				

**Lần 2:** Ngày \_\_\_\_\_ tháng \_\_\_\_\_ năm \_\_\_\_\_

**Cổ xương đùi:**

	MĐX	T-score	Z-score	Ghi chú
Cổ xương đùi				
Đốt chuyển				
Liên mấu chuyển				
Tam giác cổ xương đùi				
Tổng				

**Xương cột sống:**

	MĐX	T-score	Z-score	Ghi chú
L1				
L2				
L3				
L4				
Tổng				



#### PHỤ LỤC 4. MINH HỌA ĐO LOÃNG XƯƠNG VÀ CHẤT CHỈ DẤU

#### PHỤ LỤC 5. DANH SÁCH ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU DANH SÁCH ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU

<b>TT</b>	<b>Họ tên</b>	<b>Năm sinh</b>	<b>Giới tính</b>	<b>Mã số BN</b>	<b>Ngày thu tuyển</b>
1	Nguyễn Thị A.	1960	Nữ	29182 CR	16.02.11
2	Nguyễn Ngọc A.	1975	Nữ	43857CR	15.05.10
3	Phan Thị Kim A.	1967	Nữ	32246 CR	12.05.12
4	Châu Thủy A.	1974	Nữ	35344 CR	24.11.12
5	Phan Tuấn A.	1982	Nam	35370 CR	23.11.11
6	Hoàng Thị A.	1978	Nữ	37423 CR	07.03.12
7	Nguyễn Thị B.	1977	Nữ	33153 CR	31.08.11
8	Đặng Thị B.	1970	Nữ	32862 CR	15.08.11
9	Lê Thị Hồng C.	1991	Nữ	31071 CR	25.05.11
10	Phạm Ngọc C.	1981	Nam	38750 CR	30.03.11
11	Lục Minh C.	1992	Nam	32037 CR	11.07.11
12	Nguyễn Thị C.	1980	Nữ	34944CR	07.11.11
13	Trần Thị Mỹ C.	1978	Nữ	34855CR	07.11.11
14	Nguyễn Thị Em C.	1957	Nữ	37830 CR	21.03.12
15	Tô Thị Thanh D.	1969	Nữ	33160CR	08.06.11
16	Nguyễn Hữu D.	1982	Nam	29414CR	09.03.11

17	Trần Thị Ngọc D.	1981	Nữ	30042CR	04.02.11
18	Hoàng Trịnh D.	1973	Nam	26873 CR	07.10.10
19	Võ Thị Đ.	1951	Nữ	25777 CR	05.08.10
20	Nguyễn Văn E.	1950	Nam	30076CR	11.08.11
21	Nguyễn Văn Đ.	1968	Nam	30074 CR	04.05.11
22	Phạm Thị Đ.	1935	Nữ	32069 CR	18.04.11
23	Nguyễn Thị Trúc G.	1975	Nữ	28290 CR	22.12.10
24	Đinh Thị Kiên G.	1989	Nữ	30908 CR	19.05.11
25	Lục Thu H.	1969	Nữ	32260 CR	20.07.11
26	Lê Đức H.	1990	Nam	31060 CR	25.05.11
27	Nguyễn Thị Ngọc H.	1978	Nữ	30059 CR	06.04.11
28	Phạm H.	1958	Nam	26862 CR	07.10.10
29	Võ Thị Thu H.	1975	Nữ	29665 CR	21.03.11
30	Tào Thanh H.	1973	Nữ	28170 CR	16.12.10
31	Phạm Thị H.	1962	Nữ	34945 CR	09.11.11
32	Lê Thị Mỹ H.	1976	Nữ	35477 CR	30.11.11
33	Chu Thị Kim H.	1992	Nữ	34886 CR	19.12.11
34	Võ Văn H.	1959	Nam	34320 CR	19.10.11
35	Nguyễn Thị Hồng H.	1982	Nữ	43422 CR	07.03.12
36	Võ Thị Ánh H.	1969	Nữ	37506 CR	12.03.12
37	Võ Thị Diệu H.	1988	Nữ	39207 CR	16.5.12
38	Lâm Anh H.	1977	Nữ	37664 CR	02.02.11
39	Võ Thị Thu H.	1985	Nữ	30571 CR	24.02.12
40	Phạm Anh K.	1977	Nam	23923 CR	19.05.10
41	Lê Văn K.	1966	Nam	37837 CR	21.03.12
42	Bùi Thị K.	1976	Nữ	24221CR	08.09.10
43	Tô A K.	1959	Nam	26864 CR	07.10.10
44	Dương Thị Ngọc L.	1969	Nữ	31506 CR	16.06.11

45	Nguyễn Dạ L.	1984	Nữ	39000 CR	06.04.11
46	Võ Ngọc L.	1957	Nam	25131 CR	07.07.10
47	Nguyễn Kim L.	1977	Nữ	29734 CR	23.03.11
48	Nguyễn Thị Thúy L.	1958	Nữ	30617 CR	04.05.11
49	Phan Tấn L.	1985	Nam	29713 CR	23.03.11
50	Lê Thị L.	1962	Nữ	29022 CR	16.02.11
51	Mai Thị Mỹ L.	1985	Nữ	33287 CR	07.09.11
52	Đỗ Thị Kim L.	1965	Nữ	34339 CR	19.10.11
53	Mai Thị L.	1970	Nữ	32642 CR	03.08.11
54	Nguyễn Thị Hương L.	1969	Nữ	34153 CR	07.09.11
55	Quách Kỳ L.	1933	Nữ	34153 CR	12.10.11
56	Bùi Thị Mộng L.	1990	Nữ	30156 CR	16.11.11
57	Võ Thị Thùy L.	1979	Nữ	37085 CR	07.03.12
58	Trần Thị M.	1966	Nữ	30020 CR	05.04.11
59	Văn Sâm M.	1959	Nữ	29917CR	30.03.11
60	Ngô Thị M.	1988	Nữ	32649 CR	03.08.11
61	Nguyễn Thị Tuyết M.	1974	Nữ	32593 CR	01.08.11
62	Huỳnh Thị Kiều M.	1994	Nữ	36969 CR	16.02.12
63	Trần Thị Kim M.	1983	Nữ	37093 CR	22.02.12
64	Nguyễn Thị N.	1983	Nữ	34737 CR	20.05.10
65	Trần Thị Thu N.	1960	Nữ	43882 CR	16.02.11
66	Phạm Thị N.	1968	Nữ	44082 CR	27.06.11
67	Nguyễn Thị Ánh N.	1982	Nữ	27780 CR	25.11.10
68	Bùi Thị Việt N.	1964	Nữ	38373 CR	01.12.10
69	Trần Văn N.	1930	Nam	38727 CR	08.07.10
70	Trần Thị Tuyết N.	1982	Nữ	30589 CR	04.05.11
71	Lê Ngọc N.	1965	Nữ	27682 CR	19.11.10
72	Nguyễn Văn N.	1959	Nam	33285 CR	07.09.11

73	Mai Hồng N.	1974	Nữ	32572 CR	01.08.11
74	Nguyễn Khắc N.	1975	Nam	33182 CR	01.09.11
75	Nguyễn Thị Thảo N.	1985	Nữ	34471 CR	24.10.11
76	Huỳnh Thị Thu N.	1958	Nữ	33597 CR	22.09.11
77	Đỗ Thị N.	1981	Nữ	34933 CR	09.11.11
78	Nguyễn Thị N.	1942	Nữ	35343 CR	24.11.11
79	Lê Thị Nguyệt N.	1986	Nữ	37088 CR	22.02.12
80	Châu Minh N.	1982	Nữ	37792 CR	19.03.12
81	Danh Thị Ngọc O.	1975	Nữ	24558 CR	17.06.10
82	Trần Kim O.	1971	Nữ	38204 CR	15.04.11
83	Nguyễn Thị P.	1960	Nữ	30501 CR	27.04.11
84	Nguyễn Bình P.	1982	Nam	32508 CR	27.07.11
85	Phạm Thị P.	1974	Nữ	32456 CR	20.07.11
86	Nguyễn Bích P.	1986	Nữ	366112 CR	12.05.10
87	Đặng Q.	1972	Nam	26833 CR	05.10.10
88	Tô Lệ Q.	1959	Nữ	36927 CR	07.10.10
89	Nguyễn Thanh Q.	1979	Nam	34158 CR	12.10.11
90	Mai Văn R.	1989	Nam	29731 CR	23.03.11
91	Nguyễn Thị S.	1958	Nữ	30239 CR	18.04.11
92	Trương Thanh T.	1973	Nam	28214 CR	13.05.10
93	Nguyễn Thị Mộng T.	1980	Nữ	32102 CR	13.07.11
94	Bành Thị Cẩm T.	1981	Nữ	26953 CR	19.05.10
95	Nguyễn Ngọc Mỹ T.	1991	Nữ	31505 CR	15.06.11
96	Phạm Thị Mỹ T.	1984	Nữ	25625 CR	29.07.10
97	Trần Ngọc T.	1988	Nữ	26827 CR	05.10.10
98	Vũ Thị T.	1990	Nữ	24620 CR	21.06.10
99	Phan Thị T.	1959	Nữ	30915 CR	18.05.11
100	Nguyễn Thị Thanh T.	1987	Nữ	37636 CR	15.06.11

101	Hứa Thị Thanh T.	1984	Nữ	31372 CR	08.06.11
102	Châu Thị Ngọc T.	1981	Nữ	27752 CR	24.11.10
103	Ngô Thị Thu T.	1975	Nữ	27220CR	09.03.11
104	Nguyễn Thị Bích T.	1982	Nữ	44557 CR	30.03.11
105	Đặng Vĩnh T.	1973	Nam	29738 CR	23.03.11
106	Lê Thị Thùy T.	1987	Nữ	33408 CR	14.09.11
107	Đỗ Thanh T.	1963	Nam	32768 CR	10.08.11
108	Bùi Thị T.	1967	Nữ	322841 CR	22.08.11
109	Nguyễn Quỳnh T.	1962	Nữ	32540 CR	28.07.11
110	Nguyễn Thị Kim T.	1977	Nữ	34067 CR	10.10.11
111	Hồ Ngọc T.	1987	Nam	34941 CR	09.11.11
112	Nguyễn Thị Hồng T.	1990	Nữ	37272 CR	29.02.12
113	Lê Thị Châu T.	1992	Nữ	37262 CR	29.02.12
114	Phan Thị Thanh T.	1988	Nữ	34316 CR	19.10.11
115	Đoàn Thị Kim T.	1974	Nữ	38095 CR	29.02.12
116	Ngô Mỹ T.	1981	Nữ	36338 CR	06.01.12
117	Lê Thị Bích V.	1966	Nữ	29043 CR	16.02.11
118	Lê Thị V.	1963	Nữ	23641 CR	06.05.10
119	Huỳnh Thị X.	1963	Nữ	34521 CR	20.10.11
120	Đinh Thị Ánh V.	1973	Nữ	37635 CR	14.03.12
121	Nguyễn Thị U.	1942	Nữ	26168 CR	26.08.10
122	Trịnh Mỹ Y.	1986	Nữ	36498 CR	12.02.12