

# MỐI LIÊN QUAN GIỮA CÁC MARKER CHUYỂN XƯƠNG VÀ MẬT ĐỘ XƯƠNG

Hồ Phạm Thục Lan<sup>1</sup> Nguyễn Thanh Tòng<sup>2</sup> Nguyễn Đình Nguyên<sup>3</sup> Nguyễn Văn Tuấn<sup>3,4</sup>

## Tóm tắt

Mật độ xương biến đổi theo độ tuổi, và mức độ biến đổi chịu sự tác động của quá trình chu chuyển xương. Hai yếu tố quan trọng trong quá trình chu chuyển xương là tế bào tạo xương và tế bào hủy xương. Cường độ hoạt động của hai loại tế bào này có thể đo lường được qua các marker chu chuyển xương. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tìm hiểu mối liên hệ giữa các marker chu chuyển xương và mật độ xương ở nam và nữ.

Nghiên cứu được thiết kế theo mô hình cắt ngang, với 205 nam và 432 nữ trong độ tuổi 18-87, được chọn ngẫu nhiên từ các quận thuộc Thành phố Hồ Chí Minh. Nồng độ P1NP và beta-CTX được phân tích bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA) qua sử dụng hệ thống Roche Elecsys 1010/2010 (Roche Diagnosis Elecsys). Ngoài ra, các đối tượng còn được đo mật độ xương bằng máy Hologic QDR Apex 4500 tại hai vị trí cổ xương đùi và cột sống thắt lưng. Mối tương quan giữa mật độ xương và P1NP và/hoặc beta-CTX được đánh giá bằng mô hình hồi quy tuyến tính đa biến, có điều chỉnh đối với ảnh hưởng của tuổi và trọng lượng cơ thể.

Kết quả phân tích cho thấy **P1NP và beta-CTX** thay đổi theo độ tuổi ở cả nam và nữ, và mức độ biến đổi ở nữ cao hơn ở nam. Phân tích hồi quy tuyến tính cho thấy chỉ có marker hủy xương beta-CTX có liên quan với mật độ xương ở cả hai vị trí cổ xương đùi và cột sống thắt lưng. Người có mức độ beta-CTX càng cao thì mật độ xương càng thấp. Mối tương quan này độc lập với yếu tố tuổi và trọng lượng cơ thể. Ngược lại, không tìm thấy sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa marker tạo xương P1NP và mật độ xương. Trong mô hình hồi quy tuyến tính đa biến, các biến tuổi, cân nặng và beta-CTX giải thích khoảng 40% những khác biệt giữa các cá nhân về mật độ xương ở vị trí cổ xương đùi và 53,5% ở cột sống thắt lưng. Riêng beta-CTX giải thích 0,7% phương sai của mật độ xương cổ xương đùi và 3,1% xương thắt lưng cột sống.

Các kết quả trên cho thấy marker hủy xương tăng ở nữ sau mãn kinh nhiều hơn ở nam lớn tuổi, và marker hủy xương có tương quan tỉ lệ nghịch với mật độ xương tại cả hai vị trí cổ xương đùi và cột sống thắt lưng. Kết quả này cho thấy có thể sử dụng các marker chu chuyển xương như là một công cụ hỗ trợ cho chẩn đoán loãng xương.

## Abstract

ASSOCIATIONS OF BONE TURNOVER MARKERS AND BONE MINERAL DENSITY IN ADULT DWELLERS OF HO CHI MINH CITY

Bone is an active tissue which is impacted by remodeling cycle with couple of resorptive and formative periods. These periods can be assessed by measurement of bone turnover markers. This study sought to examine an

association between bone turnover markers and bone mineral density in a Vietnamese population.

The study was designed as a cross-sectional investigation, which involved 205 men and 372 women aged 18 to 87, who were randomly selected from various districts within Ho Chi Minh City. Fasting serum levels of P1NP, beta-CTX were measured by the electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) on the Elecsys 2010 automated analyzer (Roche). Bone mineral density (BMD) at lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) was determined by DXA, Hologic. The association between P1NP, beta-CTX and bone mineral density was analyzed by a polynomial linear regression model.

While P1NP linearly decreased with advancing age in both men and women, beta-CTX changed with age by a complex pattern, which declined in men and women aged from 20-40, and then increased in women aged 40+ more than in men. In the linear regression model, there was a linear inverse relationship between beta-CTX and both FNBMD and LSBMD, while no association between P1NP and BMD was found. In the multiple linear regression model, age, weight and beta-CTX explained 40% and 53.5% of total variance in FNBMD and LSBMD, respectively. In which, beta-CTX accounted for 0.7% and 3.1% of changes of FNBMD and LSBMD, respectively.

In summary, these data suggest that bone turnover markers increase in postmenopausal women and elderly men. The resorption marker beta-CTX, not formation marker, was inversely associated with BMD at the femoral neck and lumbar spine. These results suggest that bone turnover markers can be used as a biochemical tool for the diagnosis of osteoporosis.

## Dẫn nhập

Xương là một loại mô năng động, chịu sự tác động của quá trình chu chuyển xương xảy ra một cách liên tục. Hai yếu tố quan trọng trong quá trình này là tế bào tạo xương (osteoblasts) và tế bào hủy xương (osteoclasts).<sup>(1)</sup> Trong điều kiện bình thường, quá trình tạo xương và hủy xương hoạt động nhịp nhàng và bổ sung cho nhau, khối lượng xương đào thải lúc nào cũng bằng với khối lượng xương tạo ra.<sup>(2)</sup> Sự mất xương xảy ra khi quá trình trên mất cân bằng, mức độ hủy xương tăng cao hơn mức độ tạo xương. Sự mất cân bằng này thường hay thấy ở phụ nữ sau mãn kinh và người lớn tuổi, dẫn tới suy yếu xương cả chất và lượng, và làm gia tăng nguy cơ gãy xương. Chu trình tạo xương và hủy xương có thể đo lường qua các marker chu chuyển xương như PINP và ICTP hoặc beta-CTX, là những sản phẩm được tổng hợp hoặc phân hủy từ thành phần chủ yếu của chất nền xương là collagen.

<sup>1</sup>Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Khoa Khớp, Bệnh viện Nhân dân 115, TP.HCM

<sup>2</sup>Trung Tâm Chẩn đoán Y khoa Medic, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam.

<sup>3</sup>Osteoporosis and Bone Biology Program, Garvan Institute of Medical Research;

<sup>4</sup>Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia

Mật độ xương, tỉ lệ mất xương, và nguy cơ loãng xương đều liên quan với nhau, và cả hai yếu tố mật độ xương thấp và mất nhiều xương đều đã được chứng minh có liên quan đến nguy cơ gãy xương. Có nhiều yếu tố dẫn đến tình trạng mất xương, và một trong những yếu tố đó là sự gia tăng chu chuyển xương. Như đề cập trên, một số nghiên cứu ban đầu cho thấy tỉ lệ tạo xương và hủy xương đều tăng ngay sau khi thời kỳ mãn kinh ở nữ<sup>(3-7)</sup> và ở nam lớn tuổi.<sup>(8,9)</sup> Các rối loạn này gắn liền với sự thay đổi của các marker tạo xương và hủy xương. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu, chủ yếu ở người Âu Mỹ, cho thấy kết quả trái ngược nhau. Trong khi một số nghiên cứu với kết quả marker chu chuyển xương có liên quan,<sup>(10,11)</sup> thì một số nghiên cứu khác cho ra kết quả marker chu chuyển xương không có liên quan với mật độ xương.<sup>(9, 12)</sup> Phần lớn những nghiên cứu này có cỡ mẫu thấp, nên có khi kết quả khó diễn giải.

Ở Việt Nam chưa có dữ liệu về marker chu chuyển xương. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm tìm hiểu sự biến đổi của các marker chu chuyển xương theo độ tuổi, và mối liên quan giữa marker chu chuyển xương và mật độ xương ở nam và nữ.

## Phương pháp

### Đối tượng nghiên cứu

Công trình nghiên cứu được thiết kế theo mô hình cắt ngang, các đối tượng nghiên cứu được phỏng vấn để thu thập dữ liệu tại một thời điểm từ tháng 5 đến tháng 11 năm 2009. Địa bàn nghiên cứu là TP. Hồ Chí Minh. Công trình được sự phê chuẩn của Hội đồng Y đức thuộc Bệnh viện Nhân dân 115. Tất cả các đối tượng tình nguyện tham gia vào chương trình nghiên cứu đều được giải thích mục tiêu và phương pháp nghiên cứu, theo đúng quy định của Tổ chức Y tế Thế giới

Chúng tôi sử dụng danh sách đối tượng từ các quần thể và tổ chức cộng đồng, và sử dụng phần mềm R để chọn một cách ngẫu nhiên các đối tượng. Đối tượng nghiên cứu bao gồm nam và nữ tuổi từ 18 trở lên (không giới hạn tuổi tối đa), đang sinh sống tại TP. Hồ Chí Minh. Các đối tượng với các bệnh liên quan đến chuyển hóa xương, hay đang dùng các thuốc có ảnh hưởng đến chuyển hóa calci, hay đang dùng thuốc ngừa thai, hay mắc các bệnh ảnh hưởng đến hấp thu đường tiêu hóa không được tham gia vào nghiên cứu. Ngoài ra, các đối tượng không đi lại được cũng không tham gia vào nghiên cứu.

### Dữ liệu thu thập

Đối tượng đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được một bác sĩ hay sinh viên y khoa trực tiếp phỏng vấn để thu thập các thông tin lâm sàng và đo lường các chỉ số nhân trắc. Một bộ câu hỏi (questionnaire) được thiết kế để thu thập các dữ liệu liên quan đến các yếu tố nhân trắc, tiền sử lâm sàng, lối sống, vận động thể lực, thói quen ăn uống, tiền sử gãy xương, và tiền sử té ngã. Độ tuổi được tính từ ngày sinh đến ngày tham gia vào chương trình nghiên cứu. Chiều cao được tính khi đứng không có mang giày dép. Trọng lượng được đo bằng cân chuẩn với trị số cân nhỏ nhất là 0,1 kg và đối tượng được mặc quần áo nhẹ khi đo. Chỉ số thân khối cơ (body mass index hay BMI) được tính bằng cách lấy trọng lượng (kg) chia cho chiều cao (m) bình phương.

**Mật độ xương.** Các đối tượng được đo mật độ xương bằng máy Hologic QDR Apex 4500. Máy được chuẩn hóa bằng phantom 30 phút trước mỗi đợt đo. Vị trí đo là cổ xương đùi, xương cột sống, và toàn thân. Mật độ xương vị trí cổ xương đùi được xem là biến phân tích chính, vì mật độ xương cổ xương đùi được đề nghị là vị trí để chẩn đoán loãng xương ở phụ nữ. Để đánh giá độ tin cậy của phương pháp đo mật độ xương, 30 đối tượng sẽ được chọn một cách ngẫu nhiên. Các đối tượng này sẽ được đo hai lần, cách nhau khoảng 30 phút.

**Phân tích các marker chu chuyển xương.** Mỗi đối tượng tham gia công trình nghiên cứu được lấy máu vào buổi sáng, nhịn đói khoảng 8 giờ. Nồng độ P1NP và beta-CTX được phân tích bằng kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA) qua sử dụng hệ thống Roche Elecsys 1010/2010 (Roche Diagnosis Elecsys). Phương pháp phân tích này có thể xác định nồng độ P1NP trong giới hạn 5-1200 ng/ml, và beta-CTX trong giới hạn 10 - 6000 pg/ml. Hệ số biến thiên giữa các xét nghiệm (interassay CV) <20%.

### Phân tích dữ liệu

Mối tương quan giữa mật độ xương và P1NP và/hoặc beta-CTX được phân tích với mô hình hồi quy tuyến tính đa biến. Trong mô hình này, mật độ xương là biến phụ thuộc, marker chu chuyển xương là biến tiên tượng. Vì cả mật độ xương và marker chu chuyển xương đều biến đổi theo độ tuổi và trọng lượng, các biến độ tuổi và trọng lượng cơ thể cũng được xem xét trong mô hình phân tích. Do nồng độ P1NP và beta-CTX không tuân theo luật phân phối chuẩn, nên các biến được chuyển đổi sang logarit trước phân tích. Ước số (estimates) của các tham số trong mô hình hồi quy tuyến tính được ước tính bằng phần mềm thống kê R.<sup>(13, 14)</sup>

**Bảng 1. Đặc điểm nhân trắc và chỉ số sinh hóa của các đối tượng nghiên cứu**

	Nam	Nữ	Trị số P
<b>N (số đối tượng)</b>	205	432	
<b>Tuổi (năm)</b>	43,8 (18,4)*	47,7 (17,1)*	0,009
<b>Trọng lượng (kg)</b>	61,1 (9,2)*	52,2 (7,6)*	<0,0001
<b>Chiều cao (cm)</b>	164,2 (6,6)*	153,4 (5,3)*	<0,0001
<b>Chỉ số thân khối (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22,7 (3,2)*	22,2 (3,0)*	0,091
<b>Hút thuốc lá</b>	105 (51%)*	3 (0,7%)*	<0,0001
<b>Beta-CTX (pg/mL)</b>	265; 78 – 702**	236; 74 – 535**	<0,0001
<b>P1NP (ng/mL)</b>	45; 18-143**	40; 13 – 83**	<0,0001

Chú thích: Số liệu trình bày: \* số trung bình và độ lệch chuẩn (trong ngoặc); \*\* số trung vị và bách phân vị thứ 5–95.

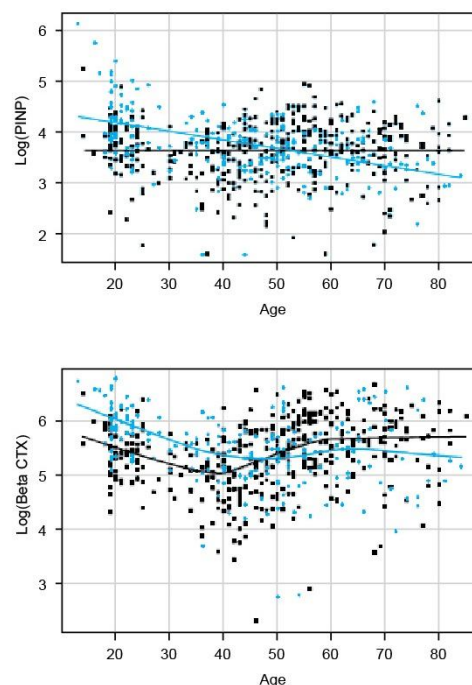
**Bảng 2. Mối tương quan giữa marker chu chuyển xương và mật độ xương: phân tích hồi quy đơn biến**

Biến	Hệ số tương quan	Sai số chuẩn	Trị số P
<b>Vị trí cổ xương đùi</b>			
Tuổi	-2,136	0,096	<0,0001
Tuổi 2	-0,143	0,100	0,153
Cân nặng	0,005	0,0004	<0,0001
Giới tính	0,009	0,009	0,327
Log(P1NP)	-0,0001	0,009	0,986
Log(beta-CTX)	-0,018	0,008	0,021
<b>Vị trí cột sống lưng</b>			
Tuổi	-1,750	0,124	<0,0001
Tuổi 2	-0,668	0,127	<0,0001
Cân nặng	0,005	0,0005	<0,0001
Giới tính	0,003	0,012	0,807
Log(P1NP)	-0,014	0,011	0,213
Log(beta-CTX)	-0,035	0,010	<0,0001

## Kết quả

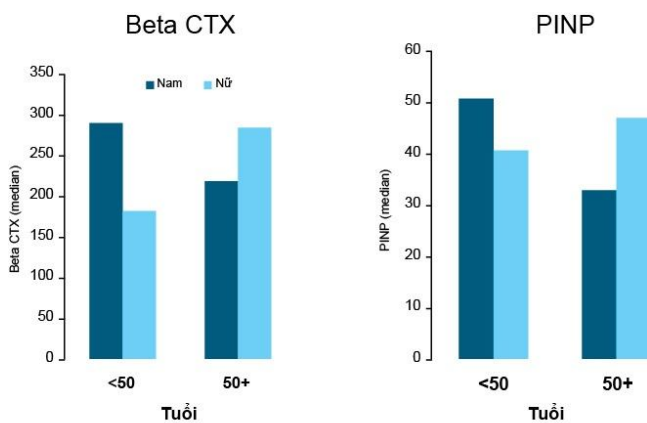
Tính chung, có 205 nam và 432 nữ, tuổi từ 18 đến 87 tham gia vào chương trình nghiên cứu (Bảng 1). Tuổi trung bình của nhóm nam là 44, trẻ hơn nhóm nữ 4 tuổi (nhóm nữ có tuổi trung bình là 48). Khoảng 51% nam và 0,7% nữ cho biết họ đang hút thuốc lá. Tuy nam có chiều cao và trọng lượng cao hơn nữ, nhưng chỉ số thân khối trung bình ở nam giới (22,2 kg/m<sup>2</sup>) và nữ giới (22,7 kg/m<sup>2</sup>) không khác nhau. Khoảng 20% nam và 13% nữ được xem là béo phì (với BMI >25 kg/m<sup>2</sup>). Nồng độ beta-CTX và P1NP (trung vị [bách phân vị thứ 5 đến 95]) ở nữ đều thấp hơn nam (theo thứ tự là 236; 74 – 535 pg/ml và 40; 13 – 83 ng/ml, so với 265; 78 – 702 pg/ml và 45; 18-143 ng/ml).

Biểu đồ 1 thể hiện mối tương quan giữa marker chu chuyển xương và độ tuổi. Kết quả này cho thấy P1NP suy giảm theo độ tuổi, với xu hướng giảm nhiều ở nam hơn ở nữ. Điều đáng chú ý là không có khác biệt đáng kể về P1NP giữa nam và nữ trong từng độ tuổi, mặc dù trước 50 tuổi nồng độ P1NP ở nam cao hơn nữ nhưng sau 50 tuổi nữ có khuynh hướng cao hơn nam. Tuy nhiên, tính trung bình, giá



**Biểu đồ 1. Mối tương quan với độ tuổi của P1NP (đồ thị trên) và beta-CTX (đồ thị dưới) ở nam (xanh) và nữ (đen).**





**Biểu đồ 2.** Sự thay đổi theo độ tuổi của beta-CTX (hình trái) và P1NP (hình phải) ở nam và nữ,

**Bảng 3.** Ảnh hưởng của beta-CTX trên mật độ xương: phân tích hồi quy đa biến

Yếu tố	Hệ số R <sup>2</sup>	
	LSBMD	FNBMD
Tuổi + Tuổi <sup>2</sup>	0,272	0,407
Cân nặng	0,366	0,527
Giới tính	0,366	0,528
Log(beta-CTX)	0,397	0,535

trị tham chiếu của P1NP ở nam có vẻ cao hơn nữ khoảng 12%.

Khác với P1NP giảm một cách tuyến tính, thay đổi của beta-CTX theo độ tuổi biến chuyển phức tạp hơn. Ở cả nam và nữ, beta-CTX có vẻ giảm trong độ tuổi 20-40, nhưng sau đó thì tăng; và tỉ lệ tăng ở nữ cao hơn so với nam giới. Do đó ở độ tuổi <50 nồng độ trung bình của beta-CTX ở nam cao hơn i nữ, nhưng sau độ tuổi 50 thì ngược lại.

Để thấy rõ xu hướng biến chuyển của marker chu chuyển xương, chúng tôi chia nam và nữ thành hai nhóm: <50 và 50+ tuổi, và tính trung vị của beta-CTX và P1NP trong mỗi nhóm (Biểu đồ 2). Kết quả cho thấy ở nữ, trung vị của cả beta-CTX và P1NP đều tăng ở nhóm 50+ tuổi so với nhóm <50 tuổi, trong khi ở nam các trị số này đều giảm ở nhóm 50+.

Phân tích hồi quy đơn biến ghi nhận chỉ có marker hủy xương beta-CTX có mối tương quan với mật độ xương ở cả hai vị trí cổ xương đùi và cột sống thắt lưng, và người có mức độ beta-CTX càng cao thì mật độ xương càng thấp (Bảng 2). Mối tương quan này độc lập với yếu tố tuổi và trọng lượng cơ thể. Ngược lại, chúng tôi không tìm thấy sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa marker tạo xương P1NP và mật độ xương.

Trong mô hình hồi quy tuyến tính đa biến, các biến tuổi, cân nặng và beta-CTX giải thích khoảng 40% và 53,5% những khác biệt về mật độ xương ở

vị trí cổ xương đùi và cột sống thắt lưng tương ứng; trong đó yếu tố beta-CTX giải thích lần lượt 0,7% và 3,1% mật độ xương ở vị trí cổ xương đùi và cột sống thắt lưng (Bảng 3).

## Bàn luận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ marker hủy xương beta-CTX tăng ở nữ sau mãn kinh và giảm ở nam lớn tuổi; đồng thời beta-CTX có mối tương quan với mật độ xương ở nam và nữ, trong khi marker tạo xương P1NP không ảnh hưởng đáng kể đến mật độ xương ở cả hai giới.

Mối tương quan giữa các marker chu chuyển xương và độ tuổi ở nữ được nghiên cứu chủ yếu ở các nghiên cứu ở người da trắng<sup>(3,4,7,9,10,15-17)</sup> và người châu Á<sup>(18-21)</sup> đều ghi nhận marker hủy xương tăng cao ở độ tuổi 20, sau đó giảm dần trong độ tuổi 20-40 và tăng nhanh lại ở độ tuổi trước và ngay mãn kinh. Sự thay đổi theo độ tuổi này của marker hủy xương hoàn toàn tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, và phù hợp với hoạt động sinh lý của chu chuyển xương là tăng cao trong thời kỳ niên thiếu và trưởng thành giúp mật độ xương đạt được mức đỉnh vào khoảng tuổi 20-30,<sup>(22,23)</sup> sau đó vào giai đoạn tiền và sau mãn kinh, do nồng độ hormon estrogen suy giảm, hoạt động hủy xương gia tăng làm marker hủy xương tăng nhanh, gây giảm mật độ xương.<sup>(7,16,24)</sup> Về sự thay đổi của marker tạo xương theo độ tuổi ở nữ; nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận marker P1NP gần như ổn định theo độ tuổi, tuy nhiên khi phân nữ thành hai nhóm >50 và <50 tuổi, thì nồng độ PINP cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm >50 tuổi, tuy mức độ tăng của P1NP không cao như sự gia tăng của marker hủy xương beta-CTX. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác ghi nhận có sự gia tăng của marker tạo xương ở giai đoạn tiền và sau mãn kinh,<sup>(6-9,17,25)</sup> tuy nhiên do sự mất cân bằng giữa hai quá trình của chu chuyển xương, hủy xương nhiều hơn tạo xương gây tình trạng mất xương nhanh ở phụ nữ sau mãn kinh.<sup>(26,27)</sup>

Ở nam giới, số liệu về sự thay đổi của các marker chu chuyển xương theo độ tuổi không nhiều như ở nữ giới,<sup>(28)</sup> và các nghiên cứu ở nam thường có qui mô nhỏ, đồng thời độ tuổi bị phân thành nhóm nhỏ, nên kết quả cũng chưa đồng nhất.<sup>(29-33)</sup> Ngoại trừ kết quả mới đây ở Nhật Bản cho thấy marker tạo xương giảm đang khi marker hủy xương tăng theo độ tuổi,<sup>(21)</sup> đa số các nghiên cứu đều cho thấy các marker chu chuyển xương có vẻ ổn định hoặc hơi giảm theo độ tuổi, cho đến >70 tuổi cả hai

marker tạo xương và hủy xương đều tăng. Điều này cho thấy mất xương ở nam xảy ra muộn hơn và mức độ thấp hơn ở nữ. Ngược lại, nghiên cứu của chúng tôi tìm thấy cả marker tạo xương và hủy xương đều giảm ở nhóm nam >50 tuổi so với nhóm nam <50 tuổi, đồng thời phân tích sự thay đổi của marker theo độ tuổi thể hiện sự giảm của marker tạo xương nhiều hơn là của marker hủy xương, cho thấy có lẽ tình trạng mất xương ở nam do giảm tạo xương nhiều hơn là do tăng hủy xương.

Cho đến nay, mật độ xương đo bằng phương pháp DXA vẫn được xem là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán loãng xương, tuy nhiên phương pháp này vẫn có những hạn chế do chỉ phản ánh được khối lượng xương, chưa phản ánh được cấu trúc xương thật sự. Và đo lường các marker chu chuyển xương giúp đánh giá được phần nào đặc điểm mô xương, do ngoài yếu tố chất khoáng, chất nền với thành phần chính là các protein có liên quan đến collagen cũng đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành nên chất lượng xương, thông qua hoạt động chu chuyển xương. Các nghiên cứu trước đây đều ghi nhận các marker chu chuyển xương tăng cao ở đối tượng bị loãng xương so với nhóm chứng không bị loãng xương.<sup>(34-38)</sup> Và để có thể sử dụng các marker này trong lâm sàng để hỗ trợ cho chẩn đoán loãng xương, chúng tôi đã đánh giá mối tương quan giữa marker hủy xương, marker tạo xương và mật độ xương nhằm xác định yếu tố nào có vai trò quan trọng trong tiên lượng mật độ xương. Các nghiên cứu trước đây cho kết quả rất khác biệt về mối tương quan giữa các marker chu chuyển xương và mật độ xương. Trong khi một số nghiên cứu cho thấy cả hai marker hủy xương và tạo xương đều có mối tương quan với mật độ xương,<sup>(10,11)</sup> một số nghiên cứu khác tìm thấy chỉ có marker tạo xương tiên lượng cho mật độ xương,<sup>(39,40)</sup> và một số nghiên cứu khác lại không tìm thấy bất cứ mối liên quan nào giữa marker chu chuyển xương và mật độ xương.<sup>(9,12,41-43)</sup> Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận marker hủy xương beta-CTX có mối tương quan nghịch với mật độ xương ở cả hai vị trí cột sống và cổ xương đùi, mức độ ảnh hưởng tuần tự là 3,1% và 0,7%, và kết quả này phù hợp với nghiên cứu trước đây<sup>(16,44)</sup> cho thấy có thể sử dụng marker hủy xương trong thực hành lâm sàng hỗ trợ cho mật độ xương trong chẩn đoán loãng xương. Sự khác biệt kết quả về mối tương quan giữa các marker chu chuyển xương và mật độ xương giữa các nghiên cứu, có lẽ do marker chu chuyển xương được đo ở các nhóm đối tượng nam nữ có độ tuổi khác nhau. Ngoài ra,

nhằm mục đích sử dụng marker chu chuyển xương trong thực hành lâm sàng, chúng tôi cũng xác định được giá trị tham chiếu của beta-CTX và PINP ở nam và nữ tuần tự là 265; 78–702 pg/ml và 45; 18–143 ng/ml, 236; 74–535 pg/ml và 40; 13–83 ng/ml.

Nghiên cứu này có một số ưu điểm nhưng cũng có những mặt hạn chế. Đây là nghiên cứu đầu tiên của Việt Nam về marker chu chuyển xương, với cỡ mẫu lớn. Phương pháp đo lường các marker được sử dụng trong nghiên cứu là một phương pháp hiện đại với Elecsys assay tự động, phương pháp này đã được chứng minh là phương pháp chính xác để đo lường nồng độ marker trên một biên độ rộng. Bên cạnh đó, một số nhược điểm của nghiên cứu cũng cần được ghi nhận ở đây, như chúng tôi chỉ đo PINP và beta-CTX mà không đo các marker khác của chu chuyển xương, tuy nhiên, PINP và beta-CTX là hai marker thường dùng nhất trong các nghiên cứu để khảo sát quá trình tạo xương và hủy xương. Ngoài ra, do nghiên cứu này là một nghiên cứu cắt ngang, cho nên chúng tôi không thể phát biểu về những mối quan hệ nhân quả giữa các yếu tố nguy cơ như cân nặng, độ tuổi và các marker chu chuyển xương với mật độ xương. Một điều cần chỉ ra ở đây là tất cả các đối tượng nghiên cứu đều là cư dân của Thành phố Hồ Chí Minh, nơi mà lối sống có thể khác với các đối tượng ngoài thành phố, cho nên kết quả này có thể không khái quát hóa cho cư dân ở vùng nông thôn.

Tóm lại, các kết quả trên cho thấy marker chu chuyển xương tăng ở nữ sau mãn kinh và giảm ở nam lớn tuổi. Marker tạo xương có tương quan tỉ lệ nghịch với mật độ xương tại cả hai vị trí cổ xương đùi và cột sống thắt lưng, trong đó ảnh hưởng lên mật độ xương tại cột sống thắt lưng nhiều hơn so với cổ xương đùi. Kết quả này cho thấy có thể sử dụng các marker chu chuyển xương như là một công cụ hỗ trợ cho chẩn đoán loãng xương. Tuy nhiên, giá trị của các marker chu chuyển xương trong chẩn đoán loãng xương vẫn cần phải nghiên cứu nhiều hơn ở các quần thể độc lập.

## Cảm tạ

*Công trình nghiên cứu này được sự hỗ trợ từ Sở Khoa học và Công nghệ Thành phố Hồ Chí Minh, và chương trình hợp tác Viện – Trường trong khuôn khổ của Ủy hội Đại học Bì. Chúng tôi chân thành cảm ơn Linh mục Phạm Bá Lãm, Linh mục Vũ Minh Danh, các ông Phạm Doãn Phong, Lương Thành Phát, Nguyễn Công Phú, và Tiền Ngọc Tuấn đã tích cực hỗ trợ cho chương trình nghiên cứu của chúng tôi, kể cả khuyến khích các giáo dân tham gia vào công trình nghiên cứu. Chúng tôi cũng chân thành ghi nhận sự giúp đỡ quý báu của Bs Lê Thị Ngọc Linh, Bs Phạm Ngọc Khánh thuộc Bệnh viện Nhân dân 115; và các sinh viên*

thuộc Trường Đại học Y Phạm Ngọc Thạch: Nguyễn Thị Thanh Mai, Nguyễn Hải Đăng, Võ Thị Thủy An, Nguyễn Thị Thanh Thảo, Mai Duy Linh, Nguyễn Vũ Đạt, Diễm Đăng Khoa, và Trần Hồng Bảo đã hết lòng giúp đỡ trong việc hướng dẫn và phỏng vấn các đối tượng nghiên cứu. Chúng tôi cũng trân trọng cảm ơn Công ty Roche Diagnostic đã giúp đỡ và cổ vũ trong việc đo P1NP và beta-CTX.

## Tài liệu tham khảo

- Parfitt AM. Quantum concept of bone remodeling and turnover: implications for the pathogenesis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1979;28(1):1-5.
- Frost HM. 1963. Bone Remodelling Dynamics. Springfield, IL: Charles C. Thomas. In.
- Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc* 2008;67(2):157-62.
- de Papp AE, Bone HG, Caulfield MP, Kagan R, Buinewicz A, Chen E, et al. A cross-sectional study of bone turnover markers in healthy premenopausal women. *Bone* 2007;40(5):1222-30.
- Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clin Chem* 2001;47(4):694-702.
- Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008;19(12):1683-704.
- Adami S, Bianchi G, Brandi ML, Giannini S, Ortolani S, DiMunno O, et al. Determinants of bone turnover markers in healthy premenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2008;82(5):341-7.
- Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover in men. *Calcif Tissue Int* 2001;69(4):229-34.
- Sherman SS, Tobin JD, Hollis BW, Gundberg CM, Roy TA, Plato CC. Biochemical parameters associated with low bone density in healthy men and women. *J Bone Miner Res* 1992;7(10):1123-30.
- Ardawi MS, Maimani AA, Bahksh TA, Rouzi AA, Qari MH, Raddadi RM. Reference intervals of biochemical bone turnover markers for Saudi Arabian women: a cross-sectional study. *Bone* 2010;47(4):804-14.
- Lofman O, Magnusson P, Toss G, Larsson L. Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study. *Clin Chim Acta* 2005;356(1-2):67-75.
- Zhao J, Xia W, Nie M, Zheng X, Wang Q, Wang X, et al. The levels of bone turnover markers in Chinese postmenopausal women: Peking Vertebral Fracture study. *Menopause* 2011;18(11):1237-43.
- R. Development, Core, Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. . URL: <http://www.R-project.org>. 2008;Vienna, Austria: (R Foundation for Statistical Computing; 2008).
- Nguyen TV. Phân tích số liệu và tạo biểu đồ bằng R. Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật 2006;TPHCM.
- Garnero P, Mulleman D, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Long-term variability of markers of bone turnover in postmenopausal women and implications for their clinical use: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2003;18(10):1789-94.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11(3):337-49.
- Rosenbrock H, Seifert-Klauss V, Kaspar S, Busch R, Lippa PB. Changes of biochemical bone markers during the menopausal transition. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(2):143-51.
- Wu XY, Wu XP, Xie H, Zhang H, Peng YQ, Yuan LQ, et al. Age-related changes in biochemical markers of bone turnover and gonadotropin levels and their relationship among Chinese adult women. *Osteoporos Int* 2010;21(2):275-85.
- Iki M, Akiba T, Matsumoto T, Nishino H, Kagamimori S, Kagawa Y, et al. Reference database of biochemical markers of bone turnover for the Japanese female population. Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. *Osteoporos Int* 2004;15(12):981-91.
- Chaki O, Yoshikata I, Kikuchi R, Nakayama M, Uchiyama Y, Hirahara F, et al. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 2000;15(8):1537-44.
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Changes in serum levels of biochemical markers of bone turnover during 10 years among Japanese men and women: associated factors and birth-cohort effect. *The Taiji Study. J Bone Miner Metab* 2011;29(6):699-708.
- Lynn HS, Lau EM, Au B, Leung PC. Bone mineral density reference norms for Hong Kong Chinese. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1663-8.
- Ho-Pham LT, UD TN, Pham HN, Nguyen ND, Nguyen TV. Reference ranges for bone mineral density and prevalence of osteoporosis in vietnamese men and women. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12:182.
- Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993;8(10):1227-33.
- Griesmacher A, Peichl P, Pointinger P, Mateau R, Broll H, 2nd, Hartl W, et al. Biochemical markers in menopausal women. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1997;227:64-72.
- McKane WR, Khosla S, Risteli J, Robins SP, Muhs JM, Riggs BL. Role of estrogen deficiency in pathogenesis of secondary hyperparathyroidism and increased bone resorption in elderly women. *Proc Assoc Am Physicians* 1997;109(2):174-80.
- Wasnich RD, Bagger YZ, Hosking DJ, McClung MR, Wu M, Mantz AM, et al. Changes in bone density and turnover after alendronate or estrogen withdrawal. *Menopause* 2004;11(6 Pt 1):622-30.
- Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover part II: clinical applications in the management of osteoporosis. *Clin Biochem Rev* 2006;27(3):123-38.
- Khosla S, Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(7):2266-74.
- Goemaere S, Van Pottelbergh I, Zmierzczak H, Toye K, Daems M, Demuyneck R, et al. Inverse association between bone turnover rate and bone mineral density in community-dwelling men >70 years of age: no major role of sex steroid status. *Bone* 2001;29(3):286-91.
- Szulc P, Garnero P, Munoz F, Marchand F, Delmas PD. Cross-sectional evaluation of bone metabolism in men. *J Bone Miner Res* 2001;16(9):1642-50.
- Scopacasa F, Wishart JM, Need AG, Horowitz M, Morris HA, Nordin BE. Bone density and bone-related biochemical variables in normal men: a longitudinal study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57(6):M385-91.
- Nguyen TV, Meier C, Eisman JA, Seibel MJ. Bone turnover in elderly men: relationships to change in bone mineral density. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:13.
- Bettica P, Taylor AK, Talbot J, Moro L, Talamini R, Baylink DJ. Clinical performances of galactosyl hydroxylysine, pyridinoline, and deoxypyridinoline in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(2):542-6.
- Seibel MJ, Woitge H, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, Duncan A, Nicol P, et al. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen in population-based screening for overt vertebral osteoporosis: results of a pilot study. *J Bone Miner Res* 1994;9(9):1433-40.
- Seibel MJ, Cosman F, Shen V, Gordon S, Dempster DW, Ratcliffe A, et al. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption and estrogen efficacy in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1993;8(7):881-9.
- McLaren AM, Hordon LD, Bird HA, Robins SP. Urinary excretion of pyridinium crosslinks of collagen in patients with osteoporosis and the effects of bone fracture. *Ann Rheum Dis* 1992;51(5):648-51.
- Ebeling PR, Peterson JM, Riggs BL. Utility of type I procollagen propeptide assays for assessing abnormalities in metabolic bone diseases. *J Bone Miner Res* 1992;7(11):1243-50.
- De Leo V, Ditto A, la Marca A, Lanzetta D, Massafra C, Morgante G. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in peri- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000;66(4):263-7.
- Majkic-Singh N, Ilic M, Ignjatovic S, Aleksandra Postic G. Assessment of four biochemical markers of bone metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Clin Lab* 2002;48(7-8):407-13.
- Sone T, Miyake M, Takeda N, Fukunaga M. Urinary excretion of type I collagen crosslinked N-telopeptides in healthy Japanese adults: age- and sex-related changes and reference limits. *Bone* 1995;17(4):335-9.
- Mole PA, Walkinshaw MH, Robins SP, Paterson CR. Can urinary pyridinium crosslinks and urinary oestrogens predict bone mass and rate of bone loss after the menopause? *Eur J Clin Invest* 1992;22(12):767-71.
- Ravn P, Fledelius C, Rosenquist C, Overgaard K, Christiansen C. High bone turnover is associated with low bone mass in both pre- and postmenopausal women. *Bone* 1996;19(3):291-8.
- Schneider DL, Barrett-Connor EL. Urinary N-telopeptide levels discriminate normal, osteopenic, and osteoporotic bone mineral density. *Arch Intern Med* 1997;157(11):1241-5.