

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA OSTEOCALCIN VÀ CTX HUYẾT THANH VỚI MẬT ĐỘ XƯƠNG TRONG DỰ BÁO MẤT XƯƠNG VÀ ĐIỀU TRỊ LOÃNG XƯƠNG Ở ĐỐI TƯỢNG PHỤ NỮ TRÊN 45 TUỔI

Trần Văn Đức¹, Lê Văn An², Nguyễn Hải Thủy²

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

(2) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Osteocalcin và CTX huyết thanh (OC và sCTX) có liên quan với mật độ xương (BMD) và thay đổi nồng độ rất sớm khi điều trị với thuốc chống loãng xương. Nghiên cứu mối liên quan giữa OC và sCTX với BMD ở nhóm phụ nữ trên 45 tuổi và đánh giá sự biến đổi nồng độ của OC và sCTX so với BMD trên những phụ nữ mãn kinh loãng xương khi điều trị với Fosamax plus. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả, tiến cứu, can thiệp điều trị có theo dõi dọc 6 tháng. 142 phụ nữ trên 45 tuổi được định lượng OC, sCTX, đo BMD tại cột sống thắt lưng (CSTL) và cổ xương đùi (CXĐ). 37 phụ nữ mãn kinh loãng xương trong nhóm được điều trị với Fosamax plus 1viên/tuần, Calcium sandoz 1g/ngày. **Kết quả:** OC tương quan nghịch có ý nghĩa với BMD CSTL và CXĐ ($r = -0,39$, $p = 0,001$; $r = -0,19$, $p = 0,022$). sCTX tương quan nghịch với BMD CSTL ($r = -0,23$, $p = 0,007$) và BMD CXĐ nhưng chưa có ý nghĩa thống kê ($r = -0,123$, $p = 0,145$). Giá trị tối thiểu của OC và sCTX dự đoán thiếu xương là 14,46 ng/ml (ss = 76,1%, sp = 40%) và 396,25 pg/ml (ss = 66%, sp = 52%). Sau 3 tháng và 6 tháng điều trị, tỉ lệ giảm OC và sCTX lần lượt là 41,6%, 55% ($p < 0,0001$) và 78,3%, 72% ($p < 0,0001$). Tỉ lệ giảm của BMD sau 6 tháng tại CSTL là 4,2% ($p < 0,001$) và tại CXĐ là 3,6% ($p > 0,05$). **Kết luận:** Nồng độ OC và sCTX đều tương quan nghịch với BMD CSTL và CXĐ, nhưng giữa sCTX với BMD CXĐ chưa có ý nghĩa thống kê. Giá trị tối thiểu của OC và sCTX dự đoán thiếu xương là 14,46 ng/ml và 396,25 pg/ml. Nồng độ OC và sCTX giảm sớm và đáng kể so với sự thay đổi rất chậm của BMD sau 6 tháng điều trị.

Từ khóa: OC, sCTX, BMD, phụ nữ mãn kinh loãng xương, Fosamax plus.

Abstract

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM OC AND sCTX WITH BONE MINERAL DENSITY IN PREDICTING BONE LOSS AND TREATING FOR POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS WOMEN OVER 45 YEARS OLD WITH FOSAMAX PLUS THERAPY

Tran Van Duc¹, Le Van An², Nguyen Hai Thuy²

(1) PhD Students of Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University

(2) Dept. of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy

Backgrounds: Serum OC and ssCTX are correlated with BMD and have early changes under antiresorptive therapies. This study was aimed to find correlations between serum OC, sCTX and BMD changes in women over 45 and evaluated early changes of the two markers in postmenopausal osteoporotic women with Fosamax plus therapy. **Materials and Methods:** Cross-sectional and prospective study. 142 women over 45 were tested for serum OC and sCTX and determined BMD at lumbar spine and femur neck. 37 postmenopausal osteoporotic women of the group were treated with Fosamax plus therapy. **Results:** OC and sCTX showed negative correlation with BMD of lumbar spine and femur neck in all of women over 45. The correlation between sCTX and BMD of femur neck was not significant. The lowest values of OC and sCTX to predict bone loss in non-osteoporotic women were 14.46ng/ml (ss = 76.1%, sp = 40%) and 396.25pg/ml (ss = 66%, sp = 52%). The decreasing rates of serum OC and sCTX after 3 and 6 months with Fosamax plus therapy were

41.6%, 55% ($p < 0.0001$) and 78.3%, 72% ($p < 0.0001$), respectively. Slow increasing rates of BMD at two sites were 4.2% ($p < 0.001$) and 3.6% ($p > 0.05$), irrespectively. **Conclusions:** OC and sCTX were inversely correlated to BMD of lumbar spine and femur neck in all of women over 45. The lowest values of OC and sCTX to predict bone loss in non-osteoporotic women were 14.46ng/ml and 396.25pg/ml. Serum OC và sCTX decreased early in comparision to BMD improvement in postmenopausal osteoporotic women with Fosamax plus therapy.

Keywords: OC, sCTX, postmenopausal osteoporotic women, Fosamax plus

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mất xương là một quá trình tự nhiên, liên tục và tăng dần theo tuổi. Ở phụ nữ, mãn kinh là hiện tượng có liên quan đến suy giảm estrogen gây mất xương nhanh nên có nguy cơ cao loãng xương và gãy xương. BMD thể hiện khối lượng khoáng xương hiện tại và được đo lường trong tình trạng 'tĩnh', thay đổi chậm, không phản ánh được cả quá trình mất xương. Đo BMD chỉ đánh giá được cấu trúc xương hiện tại nhưng không đánh giá hết những thay đổi sinh hóa diễn ra rất sớm và liên tục của xương. Quá trình hủy xương và tạo xương giải phóng các marker chu chuyển xương (BTMs) có giá trị dự báo mất xương và giúp theo dõi đáp ứng sớm điều trị loãng xương, đặc biệt ở phụ nữ sau mãn kinh.

Các nghiên cứu dự báo mất xương của BTMs cho thấy, những phụ nữ có BMD thấp thì nồng độ BTMs cao hơn những phụ nữ có BMD bình thường và có tương quan đáng kể giữa các BTMs với BMD ở phụ nữ sau mãn kinh hơn ở phụ nữ trẻ [9]. Sự thay đổi của BTMs sau thời gian ngắn điều trị loãng xương giúp đánh giá hiệu quả của liệu trình, từ đó xác định nên tiếp tục hay dừng điều trị. Đến nay, bisphosphonate vẫn là thuốc được lựa chọn hàng đầu vì hiệu quả điều trị loãng xương cao, giảm đáng kể nguy cơ gãy xương và giá thành chấp nhận được, đặc biệt là alendronate. Nhìn chung, sau ít nhất 3 tháng điều trị với bisphosphonate trên phụ nữ mãn kinh loãng xương, các marker hủy xương giảm 60% và tạo xương giảm 30% so với ban đầu [8].

Ở Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về sự liên quan giữa BTMs và BMD, đặc biệt ở phụ nữ trên 45 tuổi và sau mãn kinh. Với mong muốn sử dụng các marker chu chuyển xương như là công cụ cảnh báo sớm quá trình mất xương, phòng ngừa loãng xương và đánh giá đáp ứng sớm điều trị loãng xương, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu **"Nghiên cứu mối liên quan giữa Osteocalcin và sCTX huyết thanh với mật độ xương trong dự báo mất xương và điều trị loãng xương ở đối tượng phụ nữ trên 45 tuổi"** nhằm mục tiêu:

1. Khảo sát mối liên quan giữa một số yếu tố nguy

cơ loãng xương, nồng độ OC và sCTX với BMD trong dự báo mất xương ở những phụ nữ trên 45 tuổi.

2. Đánh giá sự thay đổi nồng độ OC và sCTX so với BMD trước và sau điều trị với Fosamax plus ở những phụ nữ mãn kinh loãng xương trên 45 tuổi.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 142 bệnh nhân nữ trên 45 tuổi đến khám, điều trị tại phòng khám, khoa Nội Cơ Xương Khớp bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 7/2014- 5/2016.

2.1.1 Tiêu chuẩn chọn bệnh: Những bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân mắc các bệnh lý và/hoặc dùng những thuốc ảnh hưởng đến BMD như viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, đái tháo đường, cường giáp, suy dinh dưỡng, bệnh thận mạn..., dùng corticoid kéo dài, đang điều trị loãng xương, có chống chỉ định hoặc không dung nạp alendronate, vitamin D, calcium, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tất cả các bệnh nhân đều được khám và tư vấn làm một số xét nghiệm sinh hóa cơ bản, định lượng OC, sCTX và BMD tại hai vị trí CSTL và CXĐ (thời điểm T0).

Những bệnh nhân mãn kinh loãng xương được tư vấn đồng ý tham gia điều trị loãng xương với Fosamax plus (Alendronate 70mg + Vitamin D 2800IU, 1viên mỗi tuần) và Calcium sandoz 0,5g (2 viên mỗi ngày), thời gian theo dõi dọc 6 tháng. Các bệnh nhân này tiếp tục được định lượng OC, sCTX tháng thứ 3 (T3), tháng thứ 6 (T6) và đo BMD tháng thứ 6 (T6). Có 37 bệnh nhân tham gia và sau tháng thứ 3 còn lại 34 bệnh nhân điều trị đến hết tháng thứ 6. 3 bệnh nhân không tiếp tục điều trị vì gia đình neo người và ở tỉnh xa.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả và tiến cứu, can thiệp điều trị có theo dõi dọc 6 tháng.

- Khám lâm sàng, đo chiều cao, cân nặng và tính BMI.

- Định lượng OC và sCTX trên máy Cobas Integra (Roche - Thụy Sĩ) tại trung tâm Medic thành phố Hồ Chí Minh. Hai xét nghiệm này chưa được thực hiện

đồng thời tại bệnh viện Chợ Rẫy.

- Đo BMD CSTL và CXĐ trên máy Hologic QDR 4500 Elite của Mỹ tại bệnh viện Chợ Rẫy. Kết quả đo BMD được thể hiện bằng đơn vị g/cm². Đánh giá BMD theo tiêu chuẩn của WHO-1994 dựa chỉ số T-score (T≤-2,5: loãng xương; -2,5<T≤-1: thiếu xương; T>-1: bình thường).

2.3. Xử lý số liệu: Số liệu được phân tích và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0.

Kết quả đạt được có ý nghĩa thống kê khi p ≤ 0,05.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu

	Thấp nhất	Cao nhất	Trung bình (n = 142)	Trung vị (n = 142)
Tuổi (năm)	46	88	58,87 ± 9,03	
Chiều cao (cm)	142	168	153,93 ± 5	
Cân nặng (kg)	36	78	55,97 ± 8,40	
BMI (kg/m ²)	17,12	32,89	23,60 ± 3,21	
Albumin g/dL	3,6	5,6	4,41 ± 0,28	
Calcium TP (mmol/L)	1,9	38	2,36 ± 0,17	
Phospho (mg/L)	24,5	59	39,36 ± 6,21	
BMD CSTL (g/cm ²)	0,35	1,17	0,83 ± 0,15	
BMD CXĐ (g/cm ²)	0,33	0,10	0,66 ± 0,14	
Estadiol (pg/ml)	8	568		33,65 [19,45;54,1]
OC (mg/ml)	6,45	61,68		20,76 [14,85;28,86]
sCTX (pg/ml)	66,05	1377		526,75 [351,33;739,38]

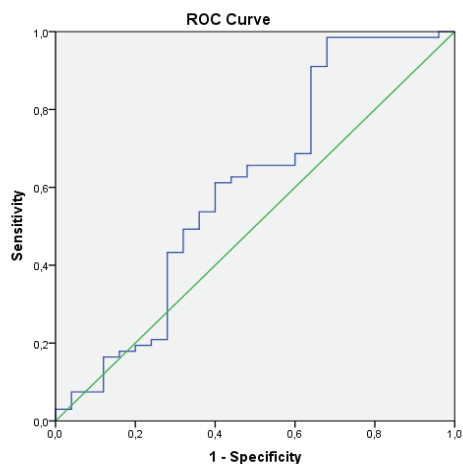
3.2. Mối tương quan giữa OC và sCTX với BMD CSTL và CXĐ

Bảng 2. Tương quan giữa OC & sCTX với BMD CSTL và CXĐ

	OC (T _o)	sCTX (T _o)
BMD CSTL (T _o) (n = 142)	r = -0,39 p = 0,0001	r = -0,23 p = 0,007
BMD CXĐ (T _o) (n = 142)	r = -0,19 p = 0,022	r = -0,123 p = 0,145

Nhận xét: Có sự tương quan nghịch giữa BMD CSTL và CXĐ với OC và sCTX

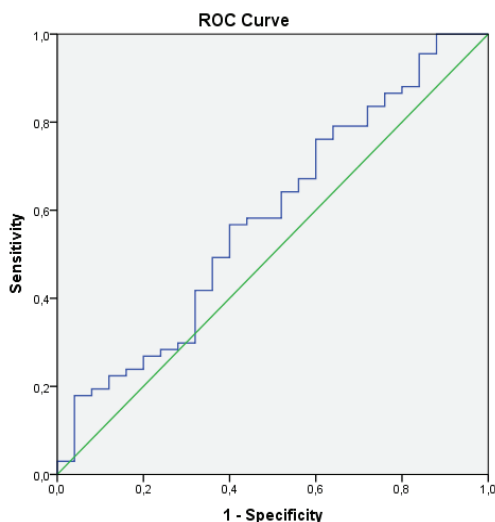
3.3. Giá trị dự đoán mất xương của OC và sCTX



Hình 1. Đường cong ROC thể hiện giá trị tối thiểu của sCTX dự đoán thiếu xương

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong (AUC): 0,604 [0,459; 0,748].

Điểm cắt: 396,25pg/ml (độ nhạy 66%, độ đặc hiệu 52%)



Hình 2. Đường cong ROC thể hiện giá trị tối thiểu của OC dự đoán thiếu xương

Nhận xét: Diện tích dưới đường cong (AUC): 0,58 [0,448; 0,716].

Điểm cắt: 14,46ng/ml (độ nhạy 76,1%, độ đặc hiệu 40%)

3.4. Thay đổi BMD trước và sau điều trị với Fosamax plus

Bảng 3. Thay đổi BMD CSTL trước và sau điều trị với Fosamax plus

	TB	Δ	% Δ	P
BMD CSTL (T_0) (n = 37)	0,70 $\pm$ 0,11			
BMD CSTL (T_6) (n = 34)	0,73 $\pm$ 0,12	0,03 $\pm$ 0,05	4,22%	0,001

Nhận xét: BMD CSTL giảm chậm có ý nghĩa sau điều trị.

Bảng 4. Thay đổi BMD CXĐ trước và sau điều trị với Fosamax plus

	TB	Δ	% Δ	P
BMD CXĐ (T_0) (n = 37)	0,55 $\pm$ 0,13			
BMD CXĐ (T_6) (n = 34)	0,57 $\pm$ 0,12	0,02 $\pm$ 0,08	3,6%	0,188

Nhận xét: BMD CXĐ giảm chậm không có ý nghĩa sau điều trị.

3.5. Thay đổi OC & sCTX trước và sau điều trị

Bảng 5. Thay đổi nồng độ OC trước và sau điều trị

OC	Trung vị	Δ	% Δ	P
T_0 (n = 37)	25,52 [19,9;35,33]			
T_3/T_0 (n = 37)	14,9 [12,35;17,85]	10,62	41,6%	< 0,0001
T_6/T_0 (n = 34)	11,47 [8,36;13,34]	14,05	55%	< 0,0001
T_6/T_3 (n = 34)		3,43	23%	< 0,0001

Nhận xét: Nồng độ OC giảm nhanh có ý nghĩa theo thời gian điều trị.

Bảng 6. Thay đổi nồng độ SCTX trước và sau điều trị

sCTX	Trung vị	Δ	% Δ	P
To (n = 37)	588,90 [362,70;760,60]			
T3/To (n = 37)	127,80 [103,85;191,75]	461,10	78,30%	< 0,0001
T6/To (n = 34)	165,15 [121,40;196,62]	423,75	72%	< 0,0001
T6/T3 (n = 34)		37,35	30%	< 0,49

Nhận xét: Nồng độ SCTX giảm nhanh có ý nghĩa theo thời gian điều trị.

4. BÀN LUẬN

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh khả năng dự báo mất xương của các BTMs trên nhiều đối tượng và có sự liên quan chặt chẽ giữa các BTMs với BMD ở người lớn tuổi hơn là người trẻ. Gần đây, kết quả nghiên cứu OPUS trên những phụ nữ trước và sau mãn kinh thấy có sự tương quan nghịch giữa BMD CXĐ với sự tăng cao nồng độ SCTX ($p = 0,009$) [5]. Rosenbrock theo dõi những phụ nữ quanh tuổi mãn kinh kết luận có tương quan nghịch có ý nghĩa giữa BMD CSTL với OC và SCTX ($p < 0,01$). Tổng hợp từ 133 nghiên cứu về BTMs và BMD trên nhiều loại đối tượng bệnh nhân, các tác giả nhận thấy đối với phụ nữ sau mãn kinh, có sự tương quan nghịch giữa các BTMs gồm BAP, OC, SCTX, uNTX (NTX nước tiểu) với sự thay đổi BMD tại CSTL hoặc CXĐ [3,10].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng khẳng định có sự tương quan nghịch giữa OC và SCTX với BMD CSTL và CXĐ. Sự tương quan giữa SCTX với BMD CXĐ chưa có ý nghĩa thống kê ($r = -0,123$, $p = 0,145$) có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn nhưng cũng phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu khác trên thế giới.

Nồng độ tối thiểu của OC và SCTX để dự đoán thiếu xương trên nhóm phụ nữ chưa mãn kinh lần lượt là 14,46 ng/ml và 396,25 pg/ml. Nghiên cứu bước đầu cho thấy mối tương quan giữa OC, SCTX với BMD và quan trọng là xác định được ngưỡng tối thiểu giúp dự đoán mất xương ở những phụ nữ chưa mãn kinh.

Fosamax plus là một alendronate (bisphosphonate) kết hợp vitamin D có khả năng giảm số lượng tế bào hủy xương qua nhiều cơ chế phức tạp nên làm giảm đáng kể các marker chu chuyển xương khi có đáp ứng với thuốc này. Thuốc cũng gián tiếp làm tăng số lượng tế bào tạo xương. Khi điều trị với alendronate, chu chuyển xương giảm hơn 40%, nồng độ của marker hủy xương giảm trong vòng 3 tháng và nồng độ của marker tạo xương cũng

giảm trong 6- 12 tháng [1]. Nghiên cứu của Burnett (2009) trên những phụ nữ loãng xương sau mãn kinh điều trị với alendronate nhận thấy nồng độ SCTX giảm đáng kể sau 3-6 tháng so với lúc bắt đầu điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau khi điều trị với Fosamax plus, nồng độ của OC giảm tăng dần, với tỉ lệ giảm đáng kể sau 3 tháng là 41,4% và sau 6 tháng là 55%. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Pino trên đối tượng mãn kinh loãng xương [6]. Tương tự, nồng độ SCTX cũng giảm nhiều với tỉ lệ giảm sau 3 tháng là 78,30% và sau 6 tháng là 72%. Nghiên cứu của Chrisgaut theo dõi sự thay đổi của SCTX khi điều trị với alendronate cũng thấy marker này giảm lần lượt 64,8% và 68,4% sau 3 và 6 tháng điều trị. Nhiều nghiên cứu khác cũng nhận xét sau 3-6 tháng điều trị, nồng độ SCTX giảm khoảng 60% và kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng không là ngoại lệ. Trong khi có sự đáp ứng nhanh và đáng kể của OC và SCTX với Fosamax plus thì BMD tại hai vị trí biến đổi rất chậm. Sau 6 tháng điều trị, BMD CSTL chỉ tăng 4,2% ($p < 0,001$) và BMD CXĐ chỉ tăng 3,6% không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sự khác biệt này cũng phù hợp với kết quả nhiều nghiên cứu trên thế giới, chu chuyển xương giảm rất nhanh khi bắt đầu điều trị với thuốc chống hủy xương đường uống, trong khi BMD tăng chậm, tối thiểu từ 6 tháng đến 12 tháng [4,2].

Tỉ lệ giảm nồng độ OC và SCTX giữa tháng thứ 6 với tháng thứ 3 của liệu trình lần lượt là 23% và 30%, không cao hơn những tháng trước. Điều này cũng tương tự kết quả nhiều nghiên cứu khác khi đánh giá sự thay đổi của OC và SCTX, đều nhận thấy các marker giảm rất nhanh sau 1-3 tháng nhưng sau đó giảm nhẹ dạng bình nguyên [7].

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu 142 phụ nữ trên 45 tuổi khám, điều trị tại phòng khám và khoa Nội Cơ Xương Khớp bệnh

viện Chợ Rẫy từ tháng 7/2014- 5/2016. Trong đó, 37 phụ nữ mãn kinh loãng xương được điều trị, sau 3 tháng còn lại 34 người tiếp tục đến hết 6 tháng, chúng tôi nhận thấy:

5.1. Có sự tương quan nghịch giữa nồng độ OC với BMD CSTL ($r = -0,39$, $p = 0,001$) và BMD CXĐ ($r = -0,19$, $p = 0,022$). Tương tự, có tương quan nghịch giữa nồng độ sCTX với BMD CSTL ($r = -0,23$, $p = 0,007$) và BMD CXĐ ($r = -0,123$, $p = 0,145$). Giá trị tối thiểu của OC và sCTX dự đoán thiếu xương là 14,46 ng/ml và 396,25 pg/ml.

5.2. Nồng độ OC và sCTX giảm có ý nghĩa so với trước điều trị ngay từ sớm, sau 3 tháng và 6 tháng. OC và sCTX có tỉ lệ giảm lần lượt là 41,6% , 55% ($p < 0,001$) và 78,3%, 72% ($p < 0,001$). BMD tại CSTL sau 6 tháng điều trị chỉ tăng 4,2% ($p < 0,001$) và BMD tại CXĐ chỉ tăng 3,6% ($p > 0,05$). Như vậy, bước đầu đã xác định OC và sCTX là hai marker giúp đánh giá đáp ứng sớm với thuốc chống loãng xương ở phụ nữ mãn kinh. Tuy nhiên, cần thiết tăng cỡ mẫu theo dõi để thấy rõ hơn nữa sự thay đổi rất chậm của BMD so với OC và sCTX.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004;19:1250-8.
2. Braga de Castro Machado A, Hannon R, Eastell R (1999). Monitoring alendronate therapy for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 14:602-608.
3. Burnett-Bowie SA, Saag K, Sebba A, Chen E, Rosenberg E, et al. Prediction of changes in bone mineral density in postmenopausal women treated with once-weekly bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Jan 13.
4. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men (RACGP) <http://www.racgp.org.au/guidelines/musculoskeletaldiseases/osteoporosis> (Updated on Feb 2010).
5. Finigan J, Gluer C, Felsenberg D, et al. Relationship between baseline bone turnover, subsequent vertebral fracture and bone loss. R35th European symposium on calcified tissue 2008 [abstract].
6. Pino JD et al (1991), "Influence of sex, age and menopause in serum osteocalcin"(BGP) levels. *J Mol Med*; 69(24):1135-8.
7. Rosen CJ, Hochberg MC, Bonnick SL, et al. Treatment with once-weekly alendronate 70 mg compared with once-weekly risedronate 35 mg in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised double-blind study. *J Bone Miner Res* 2005;20:141-51.
8. Santoro N, Randolph JF Jr. Reproductive hormones and the menopausal transition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Sep 2011;38(3):455-66.
9. Seeman E, Delmas PD. Bone quality: the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354: 2250-61.
10. Vasikaran S., et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin.Chem.Lab Med*. 49,1271-1274 (2011).