

## VAI TRÒ CỦA SHBG VÀ HORMON SINH DỤC TRONG LOÃNG XƯƠNG NAM GIỚI

Cao Thanh Ngọc<sup>1</sup>, Võ Tam<sup>2</sup>, Lê Văn Chí<sup>2</sup>

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

(2) Trường Đại học Y Dược Huế

### Tóm tắt

**Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát liên quan giữa nồng độ SHBG, estradiol, testosterone và loãng xương ở nam giới. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Cắt ngang. Thực hiện trên 44 bệnh nhân loãng xương và 46 đối tượng không bị loãng xương, nam giới tuổi từ 50 trở lên tại Khoa Nội Cơ Xương Khớp, Phòng khám Nội tổng hợp và khoa Chấn thương chỉnh hình Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 10/2013 đến 04/2014. Chẩn đoán loãng xương bằng cách đo mật độ xương bằng phương pháp DXA và theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới. Đối tượng nghiên cứu được thu thập đầy đủ các dữ kiện về nhân trắc, tiền sử hút thuốc lá, gãy xương, nghiện rượu, ít vận động và đo nồng độ SHBG, estradiol, testosterone, vitamin D, canxi máu. **Kết quả:** Độ tuổi các đối tượng nghiên cứu phân bố tương tự nhau ở 2 nhóm và chia đều cho mỗi nhóm tuổi. Kết quả phân tích nhị biến: Nhóm loãng xương có tỉ lệ nhẹ cân, ít vận động, tiền căn gãy xương cao hơn so với nhóm không loãng xương ( $p < 0,05$ ). Trong khi đó, nghiên cứu không ghi nhận được sự khác biệt về tỉ lệ hút thuốc lá, nghiện rượu thiếu vitamin D và thiếu canxi máu ở 2 nhóm. Nồng độ testosterone toàn phần ở nhóm loãng xương thấp hơn so với nhóm không loãng xương ( $p < 0,05$ ). Nồng độ SHBG ở nhóm loãng xương cao hơn nhóm không loãng xương. Các chỉ số của hormone estradiol ở nhóm loãng xương có xu hướng thấp hơn nhóm không loãng xương, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Phân tích đa biến: nồng độ testosterone toàn phần giảm có ảnh hưởng lớn nhất, làm tăng nguy cơ loãng xương gấp 85 lần khi giảm 1 độ lệch chuẩn và nồng độ SHBG tăng 1 độ lệch chuẩn làm tăng nguy cơ loãng xương lên 12 lần. **Kết luận:** Nồng độ testosterone toàn phần thấp và nồng độ SHBG cao là yếu tố nguy cơ độc lập của loãng xương. Không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ estrogen và loãng xương ở nam giới sau 50 tuổi.

**Từ khóa:** loãng xương, SHBG, testosterone, estradiol, hormone sinh dục, nam giới.

### Abstract

## THE ROLE OF SHBG AND SEX HORMONES IN MALE OSTEOPOROSIS

Cao Thanh Ngọc<sup>1</sup>, Vo Tam<sup>2</sup>, Le Van Chi<sup>2</sup>

(1) PhD student of Hue University of Medicine and Pharmacy – Hue University

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy

**Objective:** To examine relationship between levels of SHBG, estradiol, testosterone and osteoporosis in men. **Subjects and Methods:** Cross - Sectional study were conducted in 44 patients with osteoporosis and 46 subjects without osteoporosis, men aged 50 and over in the Department of the Rheumatology, General Internal Medicine Clinics and Department of Orthopedic of Cho Ray Hospital, from 10/2013 to 04/2014. Osteoporosis were diagnosed by measuring bone mineral density by DXA and criteria of World Health Organization. Data on anthropometry, history of smoking, fracture, alcoholism, sedentary and levels of SHBG, estradiol, testosterone, vitamin D, serum calcium were collected. **Result:** The distribution of age was similar in the two groups and divided equally for each age group. Results of bivariate analysis: prevalences of low BMI, sedentary, history of fracture in osteoporosis group were higher than non-osteoporotic group ( $p < 0.05$ ). Meanwhile, the study showed no difference in the percentage of smoking, alcohol, vitamin D deficiency and low serum calcium in two groups. The level of total testosterone was lower in osteoporosis group compared with non osteoporosis group ( $p < 0.05$ ). SHBG level in osteoporosis group was higher than in non osteoporosis

- Địa chỉ liên hệ: Cao Thanh Ngọc, email: caothanhngoc@gmail.com

- Ngày nhận bài: 15/12/2016; Ngày đồng ý đăng: 25/12/2016; Ngày xuất bản: 20/1/2017

DOI: 10.34071/jmp.2016.6.6

group. The index of the estradiol in osteoporosis tend to be lower than in non osteoporosis, but the difference was not statistically significant. Multivariate analysis: total testosterone level and SHBG level had the largest impact, increasing the risk of osteoporosis 85 times and 12 times when the standard deviation decreased by 1SD and increased by 1SD respectively. **Conclusion:** The low total testosterone level and high SHBG were an independent risk factors of osteoporosis and did not find an association between estrogen levels and osteoporosis in men after age 50.

**Keywords:** osteoporosis, SHBG, testosterone, estradiol, sex hormone, men.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những thập niên gần đây cùng với sự tiến bộ vượt bậc của y học hiện đại thì tuổi thọ con người ngày càng tăng cao nhưng điều này cũng mang lại cho nhân loại những thách thức rất lớn về sự gia tăng các bệnh lí thường gặp ở người cao tuổi. Bên cạnh các bệnh tim mạch, hô hấp, nội tiết chuyển hóa, loãng xương được xếp vào nhóm 10 bệnh có nhiều tác động nhất lên người cao tuổi. Mặc dù không phải là một trong các nguyên nhân hàng đầu gây tử vong, các bệnh lý cơ xương khớp là nguyên nhân nhập viện đứng hàng thứ năm (đặc biệt là gãy xương) và là nhóm nguyên nhân gây tàn phế hàng đầu [8]. Loãng xương làm giảm chất lượng cuộc sống và tuổi thọ của người bệnh và trở thành gánh nặng cho ngành y tế, tài chính quốc gia [2]. Loãng xương, và biến chứng nặng nề nhất là gãy xương, đã thu hút được nhiều sự quan tâm trên toàn thế giới và bước đầu được quan tâm tại Việt Nam. Tại Mỹ, tỉ lệ loãng xương ở nam giới trên 50 tuổi lên tới 17% [3] và cứ 8 người đàn ông sau 50 tuổi thì có 1 trường hợp bị gãy xương trong suốt cuộc đời còn lại [5]. Tại Việt Nam, tỉ lệ loãng xương ở nam giới sau 50 tuổi là 10% [1]. Mặc dù tỉ lệ loãng xương và gãy xương ở nam giới thấp hơn ở nữ nhưng khi có biến chứng gãy xương, tỉ lệ mắc các bệnh thứ phát và tỉ lệ tử vong của nam giới cao hơn rõ rệt so với nữ [4],[6]. Điều đó cho thấy loãng xương ở nam giới cao tuổi là một vấn đề sức khỏe rất đáng được quan tâm.

Ngoài các yếu tố nguy cơ loãng xương chung ở cả hai giới đã được xác định, vai trò của hormone sinh dục trong loãng xương nam giới đang nổi lên như một vấn đề phức tạp. Trong khi ở nữ giới, vai trò của estrogen đã được khẳng định và đã được áp dụng thành liệu pháp hormone thay thế ở phụ nữ mãn kinh, thì ở nam giới, vai trò của hormone sinh dục với loãng xương còn nhiều tranh cãi. Một số nghiên cứu ban đầu cho thấy có tương quan giữa nồng độ testosterone và mật độ xương (MĐX), và rõ ràng nhất là ở các bệnh nhân sử dụng liệu pháp ức chế

androgen để điều trị ung thư tiền liệt tuyến [7]. Trong khi đó, các nghiên cứu khác lại cho thấy vai trò của estradiol và SHBG còn testosterone không có tương quan với MĐ [9], [10], [11]. Chính sự khác nhau giữa các nghiên cứu này mở ra nhiều cách giải thích khác nhau về cơ chế sinh lý bệnh của hormone sinh dục ở loãng xương nam giới. Mặt khác, điều đó khiến cho việc nghiên cứu ứng dụng liệu pháp hormone thay thế ở nam giới vẫn còn đang bị bỏ ngỏ.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm khảo sát mối liên quan giữa nồng độ SHBG, estradiol, testosterone và loãng xương ở nam giới trên 50 tuổi. Từ đó tạo tiền đề cho các nghiên cứu về việc tầm soát hormone sinh dục ở nam giới hay liệu pháp hormone có thể áp dụng trong dự phòng và điều trị loãng xương nam giới được hay không?

### Mục tiêu nghiên cứu

Khảo sát liên quan giữa nồng độ SHBG, estradiol, testosterone và loãng xương ở nam giới.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang phân tích

### 2.2. Đối tượng nghiên cứu:

**Tiêu chuẩn nhận bệnh:** Bệnh nhân nam từ 50 tuổi trở lên được đo mật độ xương bằng phương pháp DXA và chia thành 2 nhóm có/không có loãng xương theo tiêu chuẩn WHO 1994.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Đang sử dụng các thuốc có chứa hormone sinh dục, các thuốc điều trị loãng xương, điều trị động kinh hoặc lợi tiểu thiazide, sử dụng corticoid > 3 tháng; tiền căn: bệnh lý tuyến giáp, bệnh lý viêm ruột, hội chứng kém hấp thu, suy thận mạn với độ lọc cầu thận <60ml/ph/1,73m<sup>2</sup> da, cường giáp, cường cận giáp, bệnh lý ác tính, viêm khớp dạng thấp, xơ gan; bất động trên 1 tháng trong năm vừa qua.

**Cỡ mẫu:** được tính theo công thức:

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

Dựa theo nghiên cứu của tác giả Lormeau [10]:

| Biến số                                       | Nhóm không loãng xương (N= 134) |       | Nhóm loãng xương (N= 66) |       | Cỡ mẫu mỗi nhóm |
|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------|--------------------------|-------|-----------------|
|                                               | TB                              | ĐLC   | TB                       | ĐLC   |                 |
| SHBG (nmol/L)                                 | 31,21                           | 14,7  | 43,16*                   | 20,5  | 25              |
| Testosterone (pmol/l)                         | 349                             | 107,5 | 500,24*                  | 236,6 | 39              |
| *: p<0.05; TB: trung bình; ĐLC: độ lệch chuẩn |                                 |       |                          |       |                 |

Như vậy cỡ mẫu tối thiểu cần là 39 đối tượng cho mỗi nhóm.

#### Dữ liệu thu thập:

- Tuổi, chiều cao, cân nặng. Tiền căn hút thuốc lá, gãy xương sau 45 tuổi, nghiện rượu (>14 đơn vị rượu/ tuần), ít vận động.

- Mật độ xương cổ xương đùi và cột sống thắt lưng L1-L4 đo bằng máy DXA Hologic QDR4500 (Hologic Corp, Madison, WI, USA). Đối tượng nghiên cứu được chẩn đoán loãng xương khi T-score ≤-2,5.

- Nồng độ canxi toàn phần, nồng độ albumin máu. Hạ canxi máu nếu canxi toàn phần <2,2mmol/L

- Đo nồng độ SHBG, estradiol, testosterone

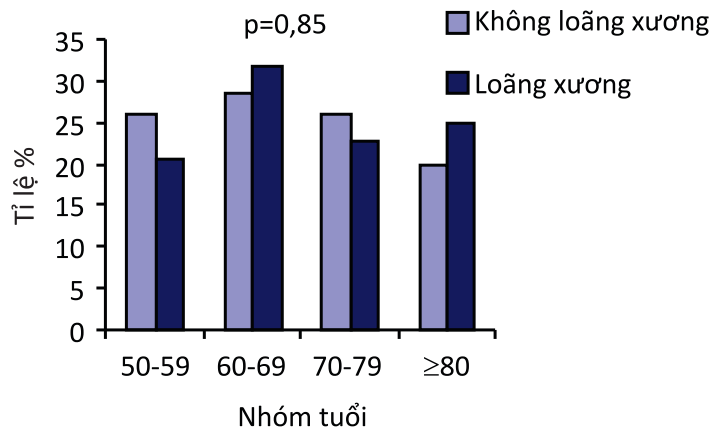
toàn phần, nồng độ 25-OH vitamin D toàn phần bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA) trên hệ thống máy Roche Elecsys 10100/201 (Roche Diagnosis Elecsys). Thiếu vitamin D khi nồng độ 25-OH vitamin D <30ng/ml.

### 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

#### 3.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 44 đối tượng vào nhóm loãng xương và 46 đối tượng vào nhóm không loãng xương với độ tuổi trung bình tương ứng là 69 và 68. Độ tuổi các đối tượng nghiên cứu phân bố tương tự nhau ở 2 nhóm và chia đều cho mỗi nhóm tuổi.

Hình 1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi



Bảng 1. Đặc điểm chung của 2 nhóm

| Đặc điểm           | Loãng xương |              | OR (KTC 95%)             |
|--------------------|-------------|--------------|--------------------------|
|                    | Có (n=44)   | Không (n=46) |                          |
| Nhẹ cân            | 14 (31,8%)  | 4 (8,7%)     | <b>4,90 (1,47-16,37)</b> |
| Hút thuốc lá       | 10 (22,7%)  | 12 (26,1%)   | 0,83 (0,32-1,44)         |
| Nghiện rượu        | 5 (11,4%)   | 4 (8,7%)     | 1,35 (0,34-5,38)         |
| Ít vận động        | 35 (79,8%)  | 27 (58,7%)   | <b>2,74 (1,07-7,00)</b>  |
| Tiền căn gãy xương | 31 (70,5%)  | 20 (43,5%)   | <b>3,10 (1,27-7,41)</b>  |
| Thiếu Vitamin D    | 20 (45,5%)  | 23 (50%)     | 0,83 (0,37-1,91)         |
| Hạ canxi máu       | 17 (39,5%)  | 15 (34,9%)   | 1,22 (0,51-2,93)         |

Nhóm loãng xương có tỉ lệ nhẹ cân, ít vận động, tiền căn gãy xương cao hơn so với nhóm không loãng xương và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê

với  $p < 0,05$ . Trong khi đó, nghiên cứu không ghi nhận được sự khác biệt về tỉ lệ hút thuốc lá, nghiện rượu, thiếu vitamin D và thiếu canxi máu ở 2 nhóm.

**Bảng 2.** Đặc điểm nồng độ SHBG và hormone sinh dục ở hai nhóm

| Đặc điểm                                          | Loãng xương             |                        | p            |
|---------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|--------------|
|                                                   | Có (n=44)               | Không (n=46)           |              |
| SHBG (nmol/L)                                     | 42,43<br>(23,65-56,26)  | 33,35<br>(23,08-54,83) | 0,403        |
| Testosterone toàn phần (nmol/L)                   | 9,66 ± 6,54             | 12,79 ± 7,25           | <b>0,034</b> |
| Estradiol (pmol/L)                                | 83,88<br>(63,75-118,86) | 93,4<br>(78,5-133,17)  | 0,15         |
| Mật độ xương (g/cm <sup>2</sup> )<br>Cổ xương đùi | 0,521<br>(0,468-0,637)  | 0,678<br>(0,611-0,758) | <0,001       |
| Cột sống thắt lưng                                | 0,702<br>(0,637-0,736)  | 0,928<br>(0,854-1,08)  | <0,001       |

Nồng độ testosterone toàn phần ở nhóm loãng xương thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không loãng xương. Các chỉ số của SHBG và nồng độ estradiol ở nhóm loãng xương có xu hướng cao hơn và thấp hơn nhóm không loãng xương nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

### 3.2. Liên quan giữa hormone sinh dục và loãng xương bằng hồi quy logistic

Phương trình hồi quy logistic bao gồm: nhóm tuổi, nhẹ cân, hút thuốc lá, nghiện rượu, ít vận động, tiền căn gãy xương, thiếu vitamin D, hạ canxi máu, và các biến về chỉ số hormone sinh dục (nồng độ testosterone và estradiol toàn phần, tự do, sinh khả dụng). Với phương pháp Backward Stepwise, chương trình lựa chọn mô hình phù hợp nhất bao gồm các biến số được trình bày trong bảng 3.

**Bảng 3.** Liên quan giữa hormone sinh dục và loãng xương trong phân tích đa biến

| Yếu tố nguy cơ                      | B     | P    | OR    | KTC 95% của OR     |
|-------------------------------------|-------|------|-------|--------------------|
| Nhẹ cân                             | 1,35  | 0,06 | 3,85  | 0,92-16,14         |
| Hút thuốc lá                        | -1,26 | 0,06 | 0,28  | 0,07-1,07          |
| SHBG (tăng 1 DLC)                   | 2,51  | 0,02 | 12,31 | <b>1,42-106,98</b> |
| Testosterone toàn phần (tăng 1 DLC) | -4,44 | 0,04 | 0,01  | <b>0,00-0,78</b>   |
| Estradiol (tăng 1 DLC)              | -1,02 | 0,07 | 0,36  | 0,12-1,11          |
| Hằng số                             | 1,36  | 0,34 | 3,89  |                    |

DLC: độ lệch chuẩn, KTC: khoảng tin cậy

Trong các yếu tố nguy cơ được lựa chọn cho mô hình hồi quy logistics phù hợp nhất, nồng độ testosterone toàn phần giảm có ảnh hưởng lớn nhất: làm tăng nguy cơ loãng xương gấp 85 lần khi giảm 1 độ lệch chuẩn. Ngược lại, khi nồng độ SHBG tăng 1 độ lệch chuẩn, nguy cơ loãng xương tăng 12

lần. Kết quả cho thấy không có mối liên quan giữa các chỉ số của hormone estradiol và nguy cơ loãng xương. Kết quả của chúng tôi có một số điểm tương đồng với hai nghiên cứu tương tự trên thế giới. Tác giả Lormeau ghi nhận có mối liên quan giữa nồng độ testosterone toàn phần và nguy cơ loãng xương.

Sự khác biệt về nồng độ estradiol giữa các nhóm trong nghiên cứu này không có ý nghĩa thống kê [10]. Trong nghiên cứu của tác giả Legrand và cộng sự, mối liên quan giữa nồng độ estradiol và các chỉ số liên quan với loãng xương nguyên phát cũng không được ghi nhận [9].

#### 4. KẾT LUẬN

Tại Việt Nam, rất ít nghiên cứu khảo sát trực tiếp mối liên quan giữa hormone sinh dục với loãng xương ở nam giới sau 50 tuổi. Kết quả cho thấy nồng độ testosterone toàn phần thấp và nồng độ SHBG cao là yếu tố nguy cơ độc lập của loãng xương và

không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ estrogen và loãng xương ở đối tượng này.

Từ kết quả của nghiên cứu, chúng tôi xin đưa ra kiến nghị sau:

- Nên đo nồng độ testosterone toàn phần ở bệnh nhân loãng xương nam giới cao tuổi.
- Nếu nồng độ testosterone toàn phần <200ng/mL, cần xem xét chỉ định sử dụng testosterone theo khuyến cáo “Điều trị loãng xương ở nam giới” của Hội Nội tiết Hoa Kỳ 2012
- Nghiên cứu về cơ chế tác động của SHBG trên xương. Từ đó có thể mở ra hướng điều trị loãng xương mới

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hồ Phạm Thục Lan (2011), “Chẩn đoán loãng xương: ảnh hưởng của giá trị tham chiếu”. *Thời sự Y học TP Hồ Chí Minh*, 57, pp. tr.3-10.
2. Bartl Reiner (2009), “*Osteoporosis: Diagnosis, prevention, Therapy*”, Springer, pp. pp.1-43.
3. Berry S. D., Kiel D. P., Donaldson M. G., Cummings S. R., Kanis J. A., et al. (2010), “Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to postmenopausal women and men: the Framingham Osteoporosis Study”. *Osteoporos Int*, 21 (1), pp. 53-60.
4. Center J. R., Nguyen T. V., Schneider D., Sambrook P. N., Eisman J. A. (1999), “Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study”. *Lancet*, 353 (9156), pp. 878-82.
5. Cooper C., Campion G., Melton L. J., 3rd (1992), “Hip fractures in the elderly: a world-wide projection”. *Osteoporos Int*, 2 (6), pp. 285-9.
6. Forsen L., Sogaard A. J., Meyer H. E., Edna T., Kopjar B. (1999), “Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender”. *Osteoporos Int*, 10 (1), pp. 73-8.
7. Greenspan S. L., Coates P., Sereika S. M., Nelson J. B., Trump D. L., et al. (2005), “Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer”. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (12), pp. 6410-7.
8. Guralnik Jack M., Ferrucci Luigi (2009), “*Demography and Epidemiology*”, In: Jeffrey B. Halter, et al., Editors, *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*, The McGraw-Hill Companies, USA, pp. 45-67.
9. Legrand E., Hedde C., Gallois Y., Degasne I., Boux de Casson F., et al. (2001), “Osteoporosis in men: a potential role for the sex hormone binding globulin”. *Bone*, 29 (1), pp. pp.90-5.
10. Lormeau C., Soudan B., d'Herbomez M., Pigny P., Duquesnoy B., et al. (2004), “Sex hormone-binding globulin, estradiol, and bone turnover markers in male osteoporosis”. *Bone*, 34 (6), pp. pp.933-9.
11. Szulc P., Munoz F., Claustrat B., Garnero P., Marchand F., et al. (2001), “Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study”. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (1), pp. pp.192-9.