

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

CAO THANH NGỌC

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

Chuyên ngành: Nội Tiết

Mã số: 62720145

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2018

Công trình được hoàn thành tại Trường Đại học Y Dược Huế

**Người hướng dẫn khoa học: GS.TS. VÕ TAM
TS.BS. LÊ VĂN CHI**

Phản biện 1: PGS. TS. Đinh Thị Kim Dung

Phản biện 2: PGS. TS. Đỗ Trung Quân

Phản biện 3: PGS. TS. Nguyễn Thị Bích Đào

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng đánh giá luận án cấp Đại học Huế họp tại 03 Lê Lợi, TP Huế vào lúc 08 giờ 00 ngày..... tháng..... năm.....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế
- Thư viện Quốc gia

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Loãng xương là một trong 10 bệnh có nhiều tác động nhất lên người cao tuổi. Loãng xương thường gặp ở nữ giới và được xem là bệnh của nữ giới nhưng các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng loãng xương nam giới cũng chiếm tỉ lệ đáng kể. Mặc dù tỉ lệ loãng xương và gãy xương ở nam giới thấp hơn ở nữ giới 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 giới. Điều này cho thấy loãng xương nam giới là vấn đề cần được quan tâm.

Nhiều yếu tố liên quan đến vấn đề loãng xương, trong đó hormon sinh dục và dấu ấn sinh học chu chuyển xương đã được nghiên cứu nhiều trên thế giới nhưng ở Việt Nam chưa được đề cập nhiều, đặc biệt ở đối tượng nam giới. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu **“Nghiên cứu nồng độ hormon sinh dục và một số dấu ấn sinh học chu chuyển xương ở bệnh nhân nam loãng xương”**.

2. Mục tiêu nghiên cứu

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

Mục tiêu 2: Đánh giá các yếu tố liên quan loãng xương nam giới và xây dựng mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới.

Mục tiêu 3: Đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu, điểm cắt của testosterone, estradiol, SHBG, osteocalcin, β -CTX trong chẩn đoán loãng xương ở nam giới.

3. Ý nghĩa khoa học và ý nghĩa thực tiễn của luận án

Ý nghĩa khoa học: Ở đối tượng nam giới, nghiên cứu về hormon sinh dục và dấu ấn chu chuyển xương trong loãng xương là vấn đề đang

được quan tâm. Nghiên cứu này nhằm xác định mối liên quan giữa hormon sinh dục, dấu ấn chu chuyển xương với mật độ xương đồng thời đánh giá giá trị của hormon sinh dục cũng như dấu ấn chu chuyển xương trong chẩn đoán loãng xương và xây dựng mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới.

Ý nghĩa thực tiễn: Kết quả nghiên cứu này sẽ giúp các thầy thuốc lâm sàng quan tâm hơn đến việc phát hiện loãng xương ở nam giới và biết rõ các yếu tố liên quan đến loãng xương nam giới từ đó xác định đối tượng có nguy cơ để tầm soát sớm loãng xương nhằm chẩn đoán sớm, điều trị sớm để dự phòng biến chứng. Bên cạnh đó, nghiên cứu còn đưa ra phương trình để tiên đoán xác suất mắc loãng xương của nam giới chỉ bằng xét nghiệm máu, điều này có thể áp dụng để tầm soát loãng xương cho những nơi chưa trang bị được máy đo mật độ xương.

4. Đóng góp của đề tài

Đây là luận án đầu tiên tại Việt Nam nghiên cứu đồng thời nồng độ hormon sinh dục và một số dấu ấn sinh học chu chuyển xương ở bệnh nhân nam loãng xương. Kết quả nghiên cứu cho thấy ở nam giới ≥ 50 tuổi, suy giảm testosterone và gia tăng β -CTX là yếu tố liên quan loãng xương và có thể tiên đoán xác suất mắc loãng xương dựa trên hai xét nghiệm này.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án có 127 trang với 4 chương, 50 bảng, 10 hình, 2 sơ đồ, 19 biểu đồ, tài liệu tham khảo: 112 (tiếng Việt: 4, tiếng Anh: 108). Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu: 4 trang. Tổng quan: 35 trang. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 20 trang. Kết quả nghiên cứu: 35 trang. Bàn luận: 30 trang. Kết luận: 2 trang. Kiến nghị: 1 trang.

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Chu chuyển xương

Chu chuyển xương bao gồm hai quá trình tác động qua lại lẫn nhau là quá trình tạo xương và quá trình hủy xương. Trong điều kiện bình thường, quá trình hủy xương và tạo xương hoạt động tương đương nhau. Sự cân bằng này bị phá vỡ trong một số giai đoạn, khi hủy xương nhiều hơn tạo xương sẽ dẫn đến gia tăng mất xương.

1.2 Loãng xương nam giới

1.2.1 Định nghĩa

Loãng xương (LX) là một bệnh với đặc điểm khối lượng xương suy giảm, vi cấu trúc của xương bị hư hỏng, dẫn đến tình trạng xương bị yếu và hệ quả là tăng nguy cơ gãy xương.

1.2.3 Yếu tố nguy cơ

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh những yếu tố sau có liên quan đến LX ở nam giới như: tuổi tác, trọng lượng thấp, hút thuốc lá, nghiện rượu, giảm hormon sinh dục... Ở nam giới, mất xương có thể do một yếu tố duy nhất nhưng cũng có thể do kết hợp của nhiều yếu tố nguy cơ.

1.2.4 Chẩn đoán

Chẩn đoán LX theo tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương của WHO khi mật độ xương (MĐX) tại cổ xương đùi (CXĐ) hoặc toàn bộ xương đùi (TBXĐ) hoặc cột sống thắt lưng (CSTL) $\leq -2,5$.

1.3 Ảnh hưởng của hormon sinh dục trên chu chuyển xương ở nam giới

1.3.1 Sinh lý hormon sinh dục

Ở nam giới, 50% đến 60% testosterone và estradiol lưu hành được vận chuyển bằng SHBG, 40% đến 50% bằng albumin và một số protein khác, 1 - 3% ở dạng không kết hợp lưu hành trong máu gọi là

hormon tự do. Phần hormon tự do và phần hormon không kết hợp với SHBG được gọi là hormon sinh khả dụng. Một số nghiên cứu cho thấy có sự giảm hormon sinh dục theo tuổi ở nam giới nhưng một số nghiên cứu khác thì không thấy tương quan này.

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

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

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

Có nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa các chỉ số của hormon sinh dục và các chỉ số về sức khỏe xương nhưng kết quả các nghiên cứu còn nhiều mâu thuẫn, một số nghiên cứu cho thấy có liên quan và một số nghiên cứu thì không tìm thấy mối liên quan này.

1.4 Những thông số sinh hóa phản ánh chu chuyển xương ở nam giới

1.4.1 Các dấu ấn chu chuyển xương

Quá trình tạo và hủy xương phóng thích ra một số enzyme, protein, sản phẩm của sự tạo thành hay phân hủy chất nền xương gọi chung là dấu ấn chu chuyển xương.

1.4.2 Dấu ấn tạo xương

Các dấu ấn tạo xương là những protein được tạo thành bởi tế bào tạo xương, nồng độ trong huyết thanh của chúng phản ánh hoạt động tạo xương. Các dấu ấn tạo xương bao gồm: Osteocalcin, Phosphatase kiềm đặc hiệu cho xương, Propeptide N và C của procollagen típ 1.

1.4.3 Dấu ấn hủy xương

Các dấu ấn hủy xương phản ánh sự thoái hóa của chất nền xương, có thể được đo trong huyết thanh và nước tiểu. Hầu hết trong đó là sản phẩm của quá trình dị hóa collagen típ 1. Có nhiều dấu ấn hủy xương như các dấu ấn hủy xương liên quan collagen (CTX hoặc NTX, hydroxydrolin, hydroxyprolin-glycosides, pyridinoline, deoxypyridinoline), các dấu ấn hủy xương là protein không liên quan collagen (bone sialoprotein, mảnh vỡ osteocalcin), enzym của tế bào hủy xương (tartrate kháng acid phosphatase, cathepsins).

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

Các dấu ấn chu chuyển xương có thể đánh giá quá trình tạo xương và hủy xương thông qua đó đánh giá chuyển hóa của bộ xương trong chẩn đoán và điều trị. Trong thực hành lâm sàng, dấu ấn chu chuyển xương dùng để tiên lượng nguy cơ gãy xương và có thể được dùng để theo dõi điều trị chống loãng xương để đánh giá hiệu quả điều trị.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành ở nam giới ≥ 50 tuổi tại khoa Nội cơ xương khớp, khoa Chấn thương Chỉnh hình, phòng khám Nội tổng quát Bệnh viện Chợ Rẫy và phòng khám Lão khoa Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM từ tháng 1/2013 đến tháng 1/2017.

Chúng tôi thực hiện khảo sát 214 đối tượng gồm 110 đối tượng thuộc nhóm loãng xương và 104 đối tượng không loãng xương

2.1.2. Tiêu chuẩn nhận vào

- Nhóm loãng xương khi trị số T-score tại vị trí cổ xương đùi hoặc toàn bộ xương đùi hoặc cột sống thắt lưng $\leq -2,5$
- Nhóm không loãng xương với trị số T-score ở cả 3 vị trí này (cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi, cột sống thắt lưng) $> -2,5$

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Đối tượng không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Các đối tượng đang sử dụng các thuốc chứa hormon sinh dục, các thuốc chứa glucocorticoid, thuốc chống loãng xương, canxi, vitamin D, tiền chất của vitamin D hoặc chất chuyển hoá của vitamin D và các đối tượng nghi ngờ loãng xương thứ phát qua thăm khám lâm sàng, hỏi bệnh sử, tiền căn.
- Đối tượng nghiên cứu bất động lâu ngày.
- Đối tượng có chống chỉ định đo mật độ xương.
- Đối tượng không đo được mật độ xương vùng CXĐ hoặc CSTL

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang phân tích có so sánh nhóm chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu:
$$N = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Dựa trên nghiên cứu của tác giả Lormeau thì cỡ mẫu tối thiểu là 102 đối tượng cho mỗi nhóm.

2.2.3 Các bước tiến hành nghiên cứu và biến số nghiên cứu

- Chọn đối tượng nghiên cứu
- Hỏi tiền căn, thăm khám lâm sàng: tuổi thật, nghề nghiệp, hút thuốc lá, uống bia rượu, hoạt động thể lực, té ngã bản thân trong vòng 12 tháng, tiền sử gãy xương bản thân trong vòng 5 năm, các loại thuốc

đang sử dụng, tiền sử gãy xương trước 45 tuổi của người thân trực hệ.

- Đo chiều cao, cân nặng, tính BMI
- Đo mật độ xương vị trí cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi
- Thu thập kết quả xét nghiệm: canxi, albumin, creatinin, phospho, vitamin D
- Lấy máu xét nghiệm nồng độ hormon sinh dục (testosterone, estradiol, SHBG), dấu ấn chu chuyển xương (β -CTX, osteocalcin)
- Tính toán các biến số: nồng độ testosterone tự do, nồng độ testosterone sinh khả dụng, chỉ số androgen tự do, nồng độ estradiol tự do, nồng độ estradiol sinh khả dụng, chỉ số estrogen tự do theo công thức của của Sodergard.
- Phân tích các biến số bằng phần mềm Stata 13.0

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

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

Đặc điểm		Nhóm không LX (n = 104)	Nhóm LX (n = 110)	P
Tuổi (năm)	TB \pm ĐLC	67,84 \pm 11,51	68,24 \pm 12,16	>0,05*
Nghề nghiệp nông dân		57 (54,8)	61 (55,5)	>0,05 ^B
Thể trạng	Chiều cao (m)	1,63 \pm 0,57	1,63 \pm 0,65	>0,05*
	Cân nặng (kg)	58,77 \pm 9,82	57,63 \pm 10,68	>0,05*
	BMI (kg/m ²)	22,07 \pm 3,51	21,64 \pm 3,38	>0,05*

Bảng 3.2 Đặc điểm các yếu tố nguy cơ loãng xương

Đặc điểm	Nhóm không LX (n = 104)	Nhóm LX (n = 110)	Giá trị p
Hút thuốc lá	73 (70,2)	73 (66,4)	>0,05 ^a
Uống bia rượu	29 (27,9)	33 (30,0)	>0,05 ^a
Hoạt động thể lực	56 (53,9)	37 (33,6)	<0,05 ^a
Té ngã trong vòng 12 tháng	4 (3,9)	6 (5,5)	>0,05 ^b
Gãy xương trong vòng 5 năm	1 (1,0)	7 (6,4)	>0,05 ^b

Nhìn chung, nhóm loãng xương và không loãng xương không khác biệt về các yếu tố như tuổi, BMI, hút thuốc lá, uống bia rượu, chức năng thận, vitamin D...

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

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

Bảng 3.5 Đặc điểm nồng độ hormon sinh dục ở nhóm LX và không LX

Đặc điểm	Nhóm không LX (n = 104)	Nhóm LX (n = 110)	Giá trị p
Testosterone TP	469,52 \pm 150,69	256,29 \pm 124,64	<0,001*
Testosterone TD	0,32 \pm 0,09	0,20 \pm 0,09	<0,001*
Testosterone SKD	8,48 \pm 2,47	4,89 \pm 2,31	<0,001*
FAI	38,41 \pm 15,33	26,65 \pm 13,90	<0,001*
Estradiol TP	29,75 \pm 12,05	22,17 \pm 10,20	<0,001*
Estradiol TD	2,62 \pm 1,03	2,24 \pm 1,08	<0,05*
Estradiol SKD	70,17 \pm 27,03	55,91 \pm 25,97	<0,001*
FEI	0,27 \pm 0,15	0,27 \pm 0,20	>0,05
SHBG	43,47 [30,00-62,78]	36,12 [23,70-47,69]	<0,001**

*Phân phối chuẩn, phép kiểm t hai nhóm

**Phân phối không chuẩn, phép kiểm phi tham số Wilcoxon

TP: toàn phần, TD: tự do, SKD: sinh khả dụng, FAI: chỉ số androgen tự do, FEI: chỉ số estrogen tự do

Nhận xét: Nồng độ testosterone TP, testosterone TD, testosterone SKD, FAI và nồng độ estradiol TP, estradiol TD, estradiol SKD, SHBG ở nhóm LX thấp hơn so với ở nhóm không LX. FEI ở 2 nhóm không khác biệt.

Bảng 3.6 Nồng độ osteocalcin, β -CTX ở nhóm LX và không LX

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

*Phân phối chuẩn, phép kiểm t hai nhóm

**Phân phối không chuẩn, phép kiểm phi tham số Wilcoxon

Nhận xét: Nồng độ osteocalcin và β -CTX ở nhóm LX cao hơn ở nhóm không LX

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

Bảng 3.7 Hệ số tương quan giữa nồng độ hormon sinh dục và MĐX

Hormon sinh dục	MĐX CXĐ		MĐX TBXĐ		MĐX CS	
	r	p	r	p	r	p
SHBG	-0,00	NS	-0,03	NS	-0,04	NS
Testosterone TP	0,35	<0,001	0,31	<0,001	0,31	<0,001
Testosterone TD	0,38	<0,001	0,34	<0,001	0,33	<0,001
Testosterone SKD	0,43	<0,001	0,41	<0,001	0,39	<0,001
FAI	0,35	<0,001	0,34	<0,001	0,35	<0,001
Estradiol TP	0,20	<0,01	0,18	<0,01	0,24	<0,001
Estradiol TD	0,14	<0,05	0,13	NS	0,19	<0,05
Estradiol SKD	0,24	<0,001	0,24	<0,001	0,29	<0,001
FEI	0,11	NS	0,13	NS	0,19	<0,01

Nhận xét: Tương quan thuận giữa các chỉ số liên quan testosterone với MĐX mạnh hơn tương quan giữa các chỉ số liên quan estrogen với MĐX. SHBG, FEI, estradiol TD không tương quan với MĐX.

3.2.3 Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và MĐX

Bảng 3.10 Tương quan giữa nồng độ osteocalcin, β -CTX và MĐX

Dấu ấn chu	MĐX CXĐ		MĐX TBXĐ		MĐX CSTL	
	r	p	r	p	r	p
Osteocalcin	-0,20	<0,01	-0,10	NS	-0,14	<0,05
β -CTX	-0,74	<0,001	-0,70	<0,001	-0,62	<0,001

Nhận xét: Có tương quan nghịch giữa nồng độ β -CTX, osteocalcin và MĐX (trừ osteocalcin không tương quan với MĐX TBXĐ). Tương quan giữa nồng độ β -CTX và MĐX mạnh hơn so với tương quan giữa osteocalcin với MĐX.

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

Bảng 3.13 Phân tích hồi qui tuyến tính đa biến tương quan giữa các yếu tố với mật độ xương

Các yếu tố	MĐX CXĐ		MĐX TBXĐ		MĐX CSTL	
	B	R ²	B	R ²	B	R ²
Testosterone TP	0,00014	0,06	0,00014	0,03	0,00013	0,02
BMI	0,00452	0,02	0,00711	0,05	0,00772	0,04
β -CTX	-0,00049	0,50	-0,00051	0,43	-0,00046	0,30
FAI	-	-	-	-	0,00146	0,02
Hằng số	0,67		0,76		0,77	
R ²	0,58		0,54		0,44	

Nhận xét: Phương trình tuyến tính:

- MĐX tại CXĐ = 0,67 + 0,00014*Testosterone + 0,00452*BMI - 0,00049* β -CTX
- MĐX TBXĐ = 0,76 + 0,00014*Testosterone + 0,00711*BMI - 0,00051* β -CTX

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

Yếu tố liên quan giảm MĐX tại CXĐ, TBXĐ bao gồm giảm nồng độ testosterone toàn phần, giảm BMI và tăng $\beta\text{-CTX}$ (riêng MĐX tại CSTL có thêm FAI). Trong các yếu tố này, yếu tố ảnh hưởng mạnh nhất là $\beta\text{-CTX}$.

3.3 Đánh giá các yếu tố liên quan loãng xương nam giới và xây dựng mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới

3.3.1 Tương quan giữa hormon sinh dục, dấu ấn chu chuyển xương, mật độ xương và tuổi, BMI

Bảng 3.19 Hệ số tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, $\beta\text{-CTX}$, mật độ xương và tuổi, BMI

Các yếu tố	Tuổi		BMI	
	r	p	r	p
MĐX CXĐ	-0,13	NS	0,18	<0,01
MĐX TBXĐ	-0,14	<0,05	0,23	<0,001
MĐX CSTL	-0,01	NS	0,22	<0,001
SHBG	0,20	<0,01	-0,17	<0,05
Osteocalcin	0,15	<0,05	0,03	NS
$\beta\text{-CTX}$	0,08	NS	-0,13	NS
Estradiol TP	0,03	NS	-0,05	NS
Testosterone TP	-0,00	NS	-0,07	NS

Nhận xét: Không có tương quan giữa $\beta\text{-CTX}$, estradiol TP, testosterone TP với tuổi, BMI. MĐX tại các vị trí tương quan thuận không đáng kể với BMI.

3.3.3 Tương quan giữa hormone sinh dục (testosterone, estradiol, SHBG) và osteocalcin, β -CTX

Bảng 3.21 Hệ số tương quan giữa hormone sinh dục và osteocalcin, β -CTX

Hormon sinh dục	Osteocalcin		β -CTX	
	r	p	r	p
SHBG	0,19	<0,01	0,03	NS
Testosterone TP	0,13	NS	-0,29	< 0,001
Testosterone TD	0,06	NS	-0,30	<0,001
Testosterone SKD	0,05	NS	-0,36	<0,001
FAI	-0,05	NS	-0,30	<0,001
Estradiol TP	0,10	NS	-0,18	<0,01
Estradiol TD	0,03	NS	-0,13	NS
Estradiol SKD	0,03	NS	-0,23	<0,001
FEI	-0,10	NS	-0,15	<0,05

Nhận xét: Có tương quan nghịch giữa β -CTX và hormone sinh dục nhưng osteocalcin không tương quan.

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

Bảng 3.23 Phân tích hồi quy logistic đơn biến xác định liên quan giữa hormone sinh dục, osteocalcin, β -CTX và tình trạng LX

Hormon sinh dục	Loãng xương		
	OR	KTC 95%	Giá trị p
SHBG	0,64	0,48 - 0,86	<0,05
Testosterone TP	0,14	0,08 - 0,24	<0,001
Testosterone TD	0,18	0,11 - 0,29	<0,001
Testosterone SKD	0,15	0,09 - 0,25	<0,001
FAI	0,40	0,28 - 0,57	<0,001
Estradiol TP	0,48	0,35 - 0,66	<0,001
Estradiol TD	0,69	0,52 - 0,91	<0,05
Estradiol SKD	0,57	0,43 - 0,77	<0,001
FEI	1,06	0,81 - 1,38	NS
Osteocalcin	1,06	1,02 - 1,10	<0,01
β -CTX	1,03	1,02 - 1,03	<0,001

Nhận xét: Tăng hormon sinh dục (trừ FEI) làm giảm nguy cơ loãng xương và tăng osteocalcin, β -CTX làm tăng nguy cơ loãng xương.

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

Các yếu tố	Loãng xương			Giá trị p
	OR	KTC 95%		
Testosterone TP	0,98	0,97	0,99	<0,001
β -CTX	1,05	1,03	1,07	<0,001

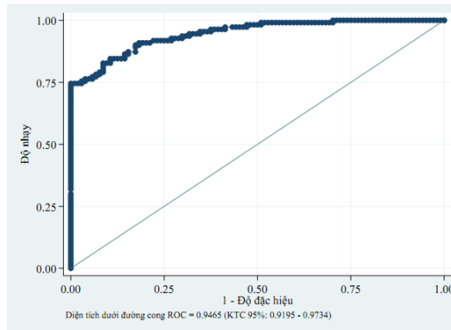
Nhận xét: Loãng xương có mối liên quan với giảm nồng độ testosterone và tăng nồng độ β -CTX.

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

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

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

3.4 Độ nhạy, độ đặc hiệu, điểm cắt của các chỉ số trong chẩn đoán loãng xương



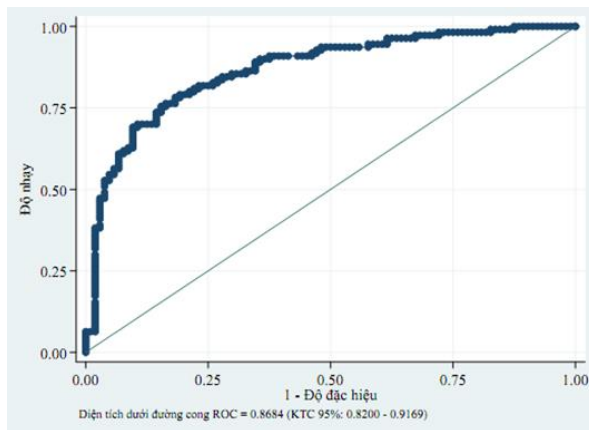
Biểu đồ 3.15 Đường cong ROC của β -CTX trong chẩn đoán LX

Nhận xét: β -CTX có giá trị rất tốt trong chẩn đoán loãng xương.

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

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

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

**Biểu đồ 3.16** Đường cong ROC của testosterone trong chẩn đoán LX

Nhận xét: Testosterone có giá trị tốt trong chẩn đoán loãng xương.

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

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

Nhận xét: Điểm cắt tốt nhất chẩn đoán loãng xương của testosterone là 315,1 (ng/dl) có độ nhạy là 75,4% và độ đặc hiệu là 84,6%.

Bảng Đường cong ROC của estradiol, SHBG, osteocalcin trong chẩn đoán LX

Yếu tố	AUC	KTC 95%
Estradiol	0,31	0,24 – 0,39
SHBG	0,37	0,30 – 0,45
Osteocalcin	0,59	0,52 – 0,67

Nhận xét: Trong chẩn đoán LX estradiol, SHBG không có giá trị và osteocalcin có giá trị không tốt.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy có sự tương đồng giữa nhóm không LX và nhóm LX về các đặc điểm nhân khẩu học, yếu tố nguy cơ LX, các xét nghiệm sinh hóa... Sự tương đồng này giúp loại bỏ các yếu tố gây nhiễu do các yếu tố trên gây ra nếu có.

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

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

Qua khảo sát 214 trường hợp chúng tôi ghi nhận nồng độ testosterone toàn phần, testosterone tự do, testosterone sinh khả dụng, FAI, nồng độ estradiol toàn phần, estradiol tự do, estradiol sinh khả dụng ở nhóm LX thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ các chỉ số này ở nhóm không LX. Ngược lại, nồng độ osteocalcin và β -CTX ở nhóm LX cao hơn so với nồng độ của các dấu ấn này ở nhóm không LX.

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự một số nghiên cứu khác trên thế giới. Nghiên cứu của Pietschmann cho thấy nồng độ của estradiol toàn phần ở nhóm LX thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm không LX. Nghiên cứu của tác giả Clapauch cũng cho thấy nồng độ của testosterone tự do, testosterone sinh khả dụng, estradiol toàn phần ở nhóm LX thấp hơn ở nhóm không LX. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác cho kết quả trái ngược. Vai trò của hormon sinh dục trong sinh bệnh học của LX nam giới vẫn đang còn bàn cãi và các nghiên cứu cho kết quả còn nhiều khác biệt. Sự khác biệt này có thể do

các nghiên cứu khác nhau về số lượng mẫu, tuổi của đối tượng nghiên cứu, BMI... Đặc biệt, BMI trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác. Điều này có thể giải thích do tầm vóc của người Việt thường thấp hơn và gầy hơn nên có thể ảnh hưởng đến nồng độ hormon sinh dục trong nghiên cứu.

Về dấu ấn chu chuyển xương thì nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự tác giả Maataoui ở nam giới Morocco và tác giả Scholtissen ở nam giới Pháp, Bì cho thấy nồng độ β -CTX ở nhóm LX cao hơn. Điều này một lần nữa khẳng định cho giả thuyết gia tăng chu chuyển xương sẽ tăng mật xương và để xác định chính xác cần tìm mối tương quan giữa các dấu ấn chu chuyển xương với mật độ xương cũng như tình trạng LX thông qua các phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến và đa biến.

4.2.2 Tương quan giữa hormon sinh dục và mật độ xương

Về mặt sinh lý, vai trò của testosterone lên MĐX khá rõ ràng ở nam giới. Tuy nhiên, yếu tố nào tương quan với LX ở nam giới vẫn chưa được xác định rõ ràng do sự khác biệt về kết quả giữa các nghiên cứu. Nghiên cứu MrOS cho thấy nồng độ testosterone tự do tương quan thuận với MĐX TBXD, vùng liên mấu chuyển, cẳng tay nhưng không tương quan với MĐX tại CSTL và nồng độ estradiol tương quan với MĐX ở tất cả các vị trí. Nghiên cứu của tác giả Van Den Beld cho thấy testosterone và estradiol có tương quan thuận với MĐX. Nghiên cứu của tác giả Bian cho kết quả testosterone không tương quan với MĐX tại CXĐ trong khi estradiol tương quan thuận với MĐX tại CXĐ. Nghiên cứu của tác giả Trần Thị Tô Châu (2010) cho thấy ở nhóm ≥ 50 tuổi thì không có mối tương quan giữa testosterone và MĐX tại CSTL.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối với MĐX tại CSTL thì các thông số hormon sinh dục đều tương quan thuận nhưng mức độ yếu với MĐX tại cột sống thắt lưng trừ SHBG không tương quan ($r = -0,04$; $p > 0,05$). Trong các thông số này thì mức độ tương quan của testosterone tự do cao hơn testosterone toàn phần ($r = 0,33$; $p < 0,001$ so với $r = 0,31$; $p < 0,001$). Đối với MĐX tại CXĐ thì các thông số hormon sinh dục (trừ SHBG và FEI) đều có tương quan thuận mức độ yếu với MĐX tại CXĐ trừ testosterone sinh khả dụng tương quan vừa ($r = 0,43$; $p < 0,001$) và tương quan của testosterone tự do cũng mạnh hơn testosterone toàn phần ($r = 0,38$; $p < 0,001$ so với $r = 0,35$; $p < 0,001$). Đối với MĐX TBXĐ thì các thông số hormon sinh dục cũng tương quan thuận mức độ yếu với MĐX TBXĐ trừ SHBG, estradiol tự do, FEI tương quan không có ý nghĩa thống kê và tương quan của testosterone tự do và sinh khả dụng với MĐX TBXĐ cao hơn so với testosterone toàn phần.

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

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

Nghiên cứu của tác giả Goemaere cho thấy có tương quan nghịch giữa MĐX ở các vị trí với osteocalcin ($r = -0,22$ đến $-0,25$ với $p < 0,05$), β -CTX ($r = -0,23$ đến $-0,34$ với $p < 0,05$). Nghiên cứu của tác giả Bian cho thấy β -CTX tương quan nghịch với MĐX kể cả sau khi hiệu chỉnh theo tuổi, BMI và các yếu tố khác. Trong khi đó, osteocalcin tương quan với MĐX tại CXĐ trong phân tích đơn biến

nhưng tương quan này không có ý nghĩa thống kê sau khi hiệu chỉnh theo tuổi, BMI và các yếu tố khác.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới khi cho kết quả MĐX tại các vị trí CSTL, CXĐ, TBXĐ có tương quan nghịch với osteocalcin và β -CTX trong đó β -CTX tương quan với MĐX mạnh hơn osteocalcin. Điều này cũng phù hợp với y văn vì y văn ghi nhận sự mất xương ở nam giới do gia tăng hủy xương nhiều hơn mà không đi song hành cùng với tạo xương nên các dấu ấn liên quan tạo xương không tương quan hoặc tương quan yếu với MĐX.

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

Chúng tôi đưa vào mô hình phân tích hồi qui tuyến tính đa biến để khảo sát tương quan giữa MĐX ở các vị trí với các yếu tố tuổi, BMI, hút thuốc lá, tập thể dục, vitamin D, các chỉ số nồng độ hormon, osteocalcin, β -CTX...

Đối với MĐX tại CSTL thì mô hình hồi qui tuyến tính đa biến cho thấy các yếu tố liên quan giảm MĐX tại CSTL bao gồm giảm nồng độ testosterone toàn phần, giảm BMI, tăng nồng độ β -CTX và giảm FAI. Mô hình này giải thích 44% MĐX tại CSTL và có thể tính được giá trị MĐX tại CSTL bằng phương trình tuyến tính: $MĐX \text{ tại CSTL} = 0,77 + 0,00013 * \text{Testosterone} + 0,00772 * \text{BMI} - 0,00046 * \beta\text{-CTX} + 0,00146 * \text{FAI}$ trong đó β -CTX giải thích 30%, BMI giải thích 4%, FAI giải thích 2% mật độ xương và testosterone toàn phần giải thích 2% MĐX tại CSTL. Đối với MĐX tại CXĐ và TBXĐ, mô hình hồi qui tuyến tính đa biến cho kết quả các yếu tố liên quan giảm mật độ xương bao gồm giảm nồng độ testosterone toàn phần, giảm BMI và tăng β -CTX và phương trình tuyến tính tính MĐX tại CXĐ = $0,67 +$

$0,00014 * \text{Testosterone} + 0,00452 * \text{BMI} - 0,00049 * \beta\text{-CTX}$; MĐX
 TBXD = $0,76 + 0,00014 * \text{Testosterone} + 0,00711 * \text{BMI} - 0,00051 * \beta\text{-CTX}$.

Khi phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến, các chỉ số hormon sinh dục và osteocalcin, $\beta\text{-CTX}$ đều có tương quan với MĐX các vị trí nhưng khi đưa vào mô hình hồi qui tuyến tính đa biến thì gần như chỉ có $\beta\text{-CTX}$, nồng độ testosterone toàn phần, BMI là yếu tố nguy cơ độc lập của giảm MĐX.

Nghiên cứu của chúng tôi tương tự một số nghiên cứu khác về vai trò của BMI, $\beta\text{-CTX}$ trong tiên đoán MĐX như nghiên cứu của của tác giả Scholtissen, Bian. Tuy nhiên, phương trình tuyến tính tính MĐX của chúng tôi có giá trị tiên đoán mật độ xương cao hơn mô hình của các tác giả khác.

4.3 Đánh giá các yếu tố liên quan loãng xương nam giới và xây dựng mô hình tiên đoán loãng xương ở nam giới

Các yếu tố liên quan LX ở nữ giới đã được xác định qua nhiều nghiên cứu, tuy nhiên, yếu tố liên quan LX nam giới vẫn chưa được xác định rõ ràng. Một số yếu tố đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu như tình trạng lạm dụng thuốc có chứa glucocorticoid, bất động lâu ngày... Chúng tôi đã loại trừ các yếu tố này ra trong quá trình chọn mẫu để loại bỏ yếu tố ảnh hưởng đến các kết quả nghiên cứu. Bên cạnh đó chúng tôi còn phân tích ảnh hưởng qua lại giữa các yếu tố với nhau. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có tương quan giữa tuổi, BMI với testosterone, estradiol, osteocalcin, $\beta\text{-CTX}$. Tuy nhiên, có tương quan giữa MĐX các vị trí với BMI, và tương quan giữa $\beta\text{-CTX}$ với các thông số hormon sinh dục.

Trong phân tích hồi qui logistic đơn biến về tương quan giữa các chỉ số hormon sinh dục, osteocalcin, $\beta\text{-CTX}$ với loãng xương chung

chúng tôi nhận thấy gia tăng dấu ấn chu chuyển xương osteocalcin, β -CTX sẽ làm tăng nguy cơ loãng xương (osteocalcin: OR = 1,06 KTC 95% 1,02 - 1,10 với $p < 0,01$; β -CTX: OR = 1,03 KTC 95% 1,02 - 1,03 với $p < 0,001$) và tăng các chỉ số hormon sinh dục (trừ FEI: OR = 1,06 KTC 95% 0,81 - 1,39 với $p > 0,05$) làm giảm nguy cơ loãng xương.

Khi đưa vào phân tích hồi qui logistic đa biến tương quan giữa hormon sinh dục, osteocalcin, β -CTX với loãng xương chung kết quả cho thấy các yếu tố dự báo độc lập loãng xương ở nam giới trong nghiên cứu chỉ có β -CTX (OR: 1,05; KTC 95% 1,03 - 1,07 với $p < 0,001$), testosterone toàn phần (OR: 0,98; KTC 95% 0,97 - 0,99 với $p < 0,001$). Từ đó, chúng tôi xác định được phương trình hồi qui logistic để tính xác suất mắc loãng xương:

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

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

4.4 Điểm cắt của testosterone, estradiol, SHBG, osteocalcin, β -CTX trong chẩn đoán loãng xương nam giới

Các nghiên cứu khảo sát về điểm cắt của hormon sinh dục và dấu ấn chu chuyển xương trong chẩn đoán LX nam giới không nhiều. Nghiên cứu của tác giả Clapauch cho thấy testosterone toàn phần không tiên đoán được nguy cơ LX nhưng estradiol toàn phần < 37 ng/ml có thể giúp tầm soát LX ở nam giới ≥ 50 tuổi. Nghiên cứu của tác giả Gielen cho thấy nồng độ β -CTX $\geq 452,1$ pg/ml có giá trị tiên đoán MĐX tại CSTL với độ nhạy 26,7% và độ đặc hiệu 85,4%; tiên

đoán MĐX tại CXĐ với độ nhạy 35,8% và độ đặc hiệu 88,4%; tiên đoán MĐX TBXĐ với độ nhạy 33,3% và độ đặc hiệu 88,2%.

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

4.5. Hạn chế của nghiên cứu

Chúng tôi loại bỏ những đối tượng nghi ngờ loãng xương thứ phát như loãng xương ở đối tượng mắc bệnh lý tuyến giáp, viêm khớp dạng thấp, suy thận... chỉ qua thăm hỏi tiền căn – bệnh sử, thăm khám lâm sàng và xét nghiệm sẵn có nên đôi khi có thể chưa loại trừ được hoàn toàn những trường hợp bệnh nhẹ hoặc mới mắc.

KẾT LUẬN

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

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

- Nồng độ các hormon sinh dục (trừ chỉ số estrogen tự do) ở nhóm loãng xương thấp hơn ở nhóm không loãng xương.
- Nồng độ osteocalcin, β -CTX ở nhóm loãng xương ($16,28 \pm 8,96$ ng/ml và $509,20$ [382,90-688,10] pg/ml) cao hơn nhóm không loãng xương ($13,21 \pm 5,69$ ng/ml và $253,10$ [206,45-301,90] pg/ml).
- Có tương quan thuận mức độ yếu giữa các chỉ số của nồng độ hormon sinh dục với mật độ xương ở vị trí cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi (r từ 0,19 - 0,43).
- Tương quan giữa dấu ấn chu chuyển xương β -CTX với mật độ xương ở các vị trí cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi là tương quan nghịch mức độ mạnh ($r = -0,62, -0,74, -0,70$).
- Mật độ xương tại cột sống thắt lưng = $0,77 + 0,00013 \cdot \text{Testosterone} + 0,00772 \cdot \text{BMI} - 0,00046 \cdot \beta\text{-CTX} + 0,00146 \cdot \text{FAI}$.
- Mật độ xương tại cổ xương đùi = $0,67 + 0,00014 \cdot \text{Testosterone} + 0,00452 \cdot \text{BMI} - 0,00049 \cdot \beta\text{-CTX}$.
- Mật độ xương toàn bộ xương đùi = $0,76 + 0,00014 \cdot \text{Testosterone} + 0,00711 \cdot \text{BMI} - 0,00051 \cdot \beta\text{-CTX}$.

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

- Yếu tố liên quan loãng xương nam giới bao gồm tăng nồng độ β -CTX, giảm nồng độ testosterone toàn phần.

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

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

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

KIẾN NGHỊ

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

CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ

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

HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

CAO THANH NGOC

**STUDY ON SEX HORMONE CONCENTRATION
AND BONE TURNOVER MARKERS
IN MALE OSTEOPOROTIC PATIENTS**

Speciality: Endocrinology

Code:62720145

THE SUMMARY OF MEDICAL DOCTORATE THESIS

HUE - 2018

**Thesis was completed at: Hue University of Medicine and
Pharmacy**

Scientific tutor:

**Professor, PhD VO TAM
MD, PhD LE VAN CHI**

Reviewer 1: Assoc. Prof. Dinh Thi Kim Dung

Reviewer 2: Assoc. Prof. Do Trung Quan

Reviewer 2: Assoc. Prof. Nguyen Thi Bich Dao

The thesis was reported at the Council of Hue University

Address: 03, Le Loi Street, Hue City

Thesis could be found in:

- National Library of Vietnam
- Library of Hue University of Medicine and Pharmacy

PREFACE

1. The urgency of the thesis

Osteoporosis is one of the 10 diseases that have the greatest impact on the elderly population. Osteoporosis has been considered as a women's disorder because it is often seen in women; however, recent research shows that a substantial percentage is also seen in men. While the prevalence of osteoporosis and fractures in male is lower than in women, once the disease-related fracture occurs, the osteoporosis-related mortality and morbidity rates in male are markedly higher. This highlights more attention should be paid to osteoporosis in men.

Among many osteoporosis-related factors, sex hormones and bone turnover markers have been well researched internationally but not in Viet Nam, particularly in men. Therefore, our research titled "*A study on sex hormone concentration and bone turnover markers in male osteoporotic patients*" is conducted.

2. Objectives

First objective: to assess sex hormone concentrations (testosterone, estradiol, SHBG), osteocalcin and β -CTX concentrations in men with and without osteoporosis.

Second objective: to assess the osteoporosis-related factors in men and develop a predictive model for osteoporosis in men.

Third objective: to assess the sensitivity, specificity, cut-off value of testosterone, estradiol, SHBG, osteocalcin, and β -CTX in diagnosing osteoporosis in men.

3. Scientific significance and practical meaning

Scientific significance: in male population, the sex hormones and bone turnover markers for diagnosing osteoporosis are of particular

scientific interest. This study is to assess the relationship between sex hormones and bone turnover markers with bone density, then evaluate the accuracy of sex hormones and bone turnover markers in diagnosing osteoporosis and develop the predictive model for osteoporosis in men.

Practical meaning: the results of this study may draw better attention from clinicians of the importance of managing osteoporosis in men. They can provide a complete understanding of risk factors for the physicians to identify the high-risk individuals for early screening, diagnosis and better treatment. Moreover, by developing the predictive model for the incidence of osteoporosis in men using the serum sample, the study can facilitate the efforts to screen for the disease in the under-equipped faculties without bone densitometry.

4. Contributions of the thesis

This is the first thesis to investigate both the sex hormones and bone turnover markers in male osteoporotic patients in Viet Nam. The findings indicate that in men aged over 50-year-old, decreased testosterone and increased β -CTX are the factors associated with osteoporosis and could be used to predict the probability of the disease.

STRUCTURE OF THESIS

This is a 127-page thesis with 4 chapters, 50 tables, 10 figures, 2 diagrams, 19 charts, and 112 references (Vietnamese: 04, English: 108). Preface: 4 pages, overview: 35 pages, subjects and methods: 20 pages, results: 35 pages, discussion: 30 pages, conclusion: 02 pages, recommendation: 01 page.

Chapter 1: OVERVIEW

1.1 Bone turnover

Bone turnover is composed of two mutually related processes which are bone formation and resorption. Under normal condition, there is a balance between these two processes. The imbalance will happen in some stages when bone resorption is greater than formation, which leads to bone loss...

1.2 Osteoporosis in men

1.2.1 Definition

Osteoporosis is characterized by low bone mass and bone tissue, and disruption of bone microarchitecture leading to impaired bone strength and an increase in fracture risk.

1.2.3 Risk factors

Literature in this field has indicated the association between osteoporosis and the following factors which are age, low body weight, smoking, alcohol addiction, sex hormones decrease, etc. In men, bone loss can result from a single risk factor or a combination of several risk factors.

1.2.4 Diagnosis

According to WHO criteria, osteoporosis is diagnosed once the bone mineral density (BMD) of femoral neck, total femur or lumbar spine is equal or below -2.5.

1.3 Impact of sex hormones on bone turnover in men

1.3.1 Physiology of sex hormone

In men, roughly 50% to 60% of circulating testosterone and estradiol are transferred by SHBG, 40% to 50% by albumin and some other proteins, 1% to 3% are in unconjugated forms and named free hormones. The free hormones and hormones not combined with

SHBG are named bioavailable hormones. Some studies showed a decline in sex hormones due to aging while other failed to show this correlation.

1.3.2 The mechanism of sex hormone on bone turnover

Androgen stimulates the growth of osteoprogenitor cells and promote their differentiation into bone-forming cells. It also decreases the apoptosis of bone-forming cells and bone cells. Moreover, androgen inhibits the differentiation of bone-destroying cells, stimulates the secretion of growth hormones, increase the bone cell sensitivity to IGF-1 and promotes bone matrix formation. Estrogen causes an impact on bone-destroying cells via bone-forming cells.

1.3.3 Sex hormone role on bone in men

There are several studies on the association between sex hormone indices and bone strength indices, but the findings are inconsistent. Some demonstrated the association while others did not.

1.4 Biochemical parameters of bone turnover in men

1.4.1 Bone turnover markers

The bone formation and resorption processes release some enzymes, proteins and some products derived from the formation or resorption of bone matrix which are called bone turnover markers.

1.4.2 Bone formation markers

Bone formation markers are proteins from active osteoblasts, and the plasma concentrations reflex the bone-forming activity. Bone formation markers include osteocalcin, bone alkaline, propeptides of type I collagen.

1.4.3 Bone resorption markers

Bone resorption markers reflect the degeneration of bone matrix and can be measured in the serum or urine. Most of them are the

products in the type 1 collagen degradation. There are many bone resorption markers, such as collagen-related markers (including CTX or NTX, hydroxydrolin, hydroxyprolin-glycosides, pyridinoline, deoxypyridinoline), noncollagenous proteins (bone sialoprotein, osteocalcin), osteoclastic enzymes (tartate-resistant acid phosphatase, cathepsins).

1.4.4 Bone turnover markers in osteoporosis in men

Bone turnover markers can help in assessment the bone formation and resorption processes, then evaluate the metabolic process of the whole skeleton in diagnosis and treatment. In clinical practice, bone turnover markers can be used to predict fracture risks and to monitor the anti-osteoporotic treatment in term of efficiency assessment.

Chapter 2: PATIENTS AND METHODS

2.1. Study subjects

The study was conducted on men over 50, at the Rheumatology department, orthopedic department, the general outpatient clinic at Cho Ray Hospital and the geriatric outpatient clinic at University Medical Center HCMC from January 2013 to January 2017.

214 individuals were enrolled, being separated into the osteoporosis group (110 individuals) and the non-osteoporosis group (110 individuals).

2.1.2. Inclusive criteria

- Osteoporosis group: FN or total hip or LS T-score $\leq -2,5$.
- Non-osteoporosis group: all three above mentioned T-score $>-2,5$.

2.1.3. Exclusive criteria

- Individuals who refused to sign informed consent.

- Individuals who has been using sex hormone containing drugs, glucocorticoid, anti-osteoporotic medication, calcium, vitamin D or precursor and metabolites of vitamin D and individuals who were clinically diagnosed of secondary osteoporosis.

- Long-term immobile patients.
- Individuals who were contraindicated for obtaining BM.
- Individuals with unattainable FN BMD or LS BMD.

2.2. Methods

2.2.1. Design

Cross-sectional analysis with the control group.

2.2.2. Sample size

Estimated formula:

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

Based on the results from Lormeau, the minimal sample size is 102 individuals per each group.

2.2.3. Research protocol and variables

- Select study subjects.
- Perform: history taking and physical examination: age, job, smoking history, alcoholic usage, physical activity, individual fall within the last 12 months, individual fractures within the last 5 years, medication being used, fractures occurring before 45-year-old in direct relative, height, weight and BMI.
- Measure: BMDs at lumbar spine, femoral neck and total hip.
- Obtain lab results regarding calcium, albumin, creatinine, phosphor and vitamin D.
- Withdraw blood for measuring sex hormones (testosterone, estradiol, SHBG) and bone turnover markers (β -CTX, osteocalcin).

- Calculate other variables: free testosterone and bioavailable testosterone concentrations, free androgen index, free estradiol and bioavailable estradiol concentrations, free estrogen index based on Sodergard formula.

- Perform statistical analysis using Stata 13.0 software.

Chapter 3: RESULTS

3.1. Characteristics of participants

Table 3.1 Demographic characteristics of participants

Characteristics		Nonosteoporosis group (n = 104)	Osteoporosis group (n = 110)	P
Age (year)	Mean \pm SD	67.84 \pm 11.51	68.24 \pm 12.16	>0.05*
Career: farmer		57 (54.8)	61 (55.5)	>0.05 ^{β}
Anthropometry	Height (m)	1.63 \pm 0.57	1.63 \pm 0.65	>0.05*
	Weight (kg)	58.77 \pm 9.82	57.63 \pm 10.68	>0.05*
	BMI (kg/m ²)	22.07 \pm 3.51	21.64 \pm 3.38	>0.05*

Table 3.2 Risk factors of osteoporosis

Risk factors	Nonosteoporosis group (n = 104)	Osteoporosis group (n = 110)	P value
Smoking	73 (70.2)	73 (66.4)	>0.05 ^{α}
Alcohol use	29 (27.9)	33 (30.0)	>0.05 ^{α}
Physical activities	56 (53.9)	37 (33.6)	<0.05 ^{α}
Falls within 12 months	4 (3.9)	6 (5.5)	>0.05 ^{β}
Fractures within 5 years	1 (1.0)	7 (6.4)	>0.05 ^{β}

In general, there are insignificant differences between 2 groups in age, BMI, smoking, alcohol use, renal function, vitamin D, etc.

3.2 Sex hormone concentrations, osteocalcin, β -CTX, in men with and without osteoporosis and correlation between sex hormone concentrations, osteocalcin, β -CTX, with BMDs

3.2.1 Sex hormone concentrations, osteocalcin, β -CTX in men with and without osteoporosis

Table 3.5 Sex hormone concentrations in men with and without osteoporosis

Measurement	Non-osteoporosis group (n = 104)	Osteoporosis group (n = 110)	P value
Total testosterone	469.52 \pm 150.69	256.29 \pm 124.64	<0.001*
Free testosterone	0.32 \pm 0.09	0.20 \pm 0.09	<0.001*
Bio testosterone	8.48 \pm 2.47	4.89 \pm 2.31	<0.001*
FAI	38.41 \pm 15.33	26.65 \pm 13.90	<0.001*
Total estradiol	29.75 \pm 12.05	22.17 \pm 10.20	<0.001*
Free estradiol	2.62 \pm 1.03	2.24 \pm 1.08	<0.05*
Bio estradiol	70.17 \pm 27.03	55.91 \pm 25.97	<0.001*
FEI	0.27 \pm 0.15	0.27 \pm 0.20	>0.05
SHBG	43.47 [30.00-62.78]	36.12 [23.70-47.69]	<0.001**

*standard distribution, two sample t test

**non-standard distribution, nonparametric test Wilcoxon

FAI: free androgen index, FEI: free estrogen index

Remark: The concentrations of total testosterone, free testosterone, bioavailable testosterone, total estradiol, free estradiol, bioavailable estradiol, free androgen index and SHBG in osteoporosis group were significantly lower than those in non-osteoporosis group.

There was insignificant difference in FEI between 2 groups.

Table 3.6 Osteocalcin, β -CTX concentrations in men with and without osteoporosis

BTMs	Non-osteoporosis group (n = 104)	Osteoporosis group (n = 110)	p value
Osteocalcin (ng/ml)	13.21 \pm 5.69	16.28 \pm 8.96	<0.01*
β -CTX (pg/ml)	253.05 [206.45-301.90]	509.20 [382.90-688.10]	<0.001**

*standard distribution, two sample t test

**non-standard distribution, nonparametric test Wilcoxon

BTM: bone turnover marker

Remark: The concentrations of osteocalcin and β -CTX in osteoporosis group were significantly higher than those in non-osteoporosis.

3.2.2 Correlation between sex hormone concentrations and BMDs

Table 3.7 Correlation coefficient between sex hormone concentrations and BMDs

Sex hormones	FN BMD		total hip BMD		LS BMD	
	r	p	r	P	r	p
SHBG	-0.00	>0.05	-0.03	>0.05	-0.04	>0.05
Total testosterone	0.35	<0.001	0.31	<0.001	0.31	<0.001
Free testosterone	0.38	<0.001	0.34	<0.001	0.33	<0.001
Bio testosterone	0.43	<0.001	0.41	<0.001	0.39	<0.001
FAI	0.35	<0.001	0.34	<0.001	0.35	<0.001
Total estradiol	0.20	<0.01	0.18	<0.01	0.24	<0.001
Free estradiol	0.14	<0.05	0.13		0.19	<0.05
Bio estradiol	0.24	<0.001	0.24	<0.001	0.29	<0.001
FEI	0.11		0.13		0.19	<0.01

Remark: Positive correlation between testosterone with BMDs was stronger than correlation between estrogen with BMDs. There was no correlation between SHBG, FEI, free estradiol with BMDs.

3.2.3 Correlation between concentrations of osteocalcin, β -CTX with bone mineral density

Table 3.10 Correlation between concentrations of osteocalcin, β -CTX with bone mineral density

BTMs	FN BMD		Total hip BMD		LS BMD	
	r	p	r	P	R	P
Osteocalcin	-0.20	<0.01	-0.10	>0.05	-0.14	<0.05
β -CTX	-0.74	<0.001	-0.70	<0.001	-0.62	<0.001

Remark: There were negative correlations between concentrations of β -CTX and osteocalcin with BMDs except for osteocalcin with total hip BMD. There was a stronger correlation between β -CTX concentration with BMDs than osteocalcin with BMD.

3.2.4 Correlations between factors with BMDs in multivariable analysis

Table 3.13 Multivariable regression analysis between factors with BMDs

Factors	FN BMD		total hip BMD		LS BMD	
	B	R ²	B	R ²	B	R ²
TT testosterone	0.00014	0.06	0.00014	0.03	0.00013	0.02
BMI	0.00452	0.02	0.00711	0.05	0.00772	0.04
β -CTX	-0.00049	0.50	-0.00051	0.43	-0.00046	0.30
FAI	-	-	-	-	0.00146	0.02
Constant	0.67		0.76		0.77	
R ²	0.58		0.54		0.44	

Remark: the linear equations

$$- \text{FN BMD} = 0.67 + 0.00014 * \text{Testosterone} + 0.00452 * \text{BMI} - 0.00049 * \beta\text{-CTX}$$

$$\text{- Total hip BMD} = 0.76 + 0.00014 * \text{Testosterone} + 0.00711 * \text{BMI} - 0.00051 * \beta\text{-CTX}$$

$$\text{- LS BMD} = 0.77 + 0.00013 * \text{Testosterone} + 0.00772 * \text{BMI} - 0.00046 * \beta\text{-CTX} + 0.00146 * \text{FAI}$$

Reduced total testosterone concentration, reduced BMI and increased β -CTX correlated with a decrease in total hip BMD and FN BMD. Besides mentioned factors, FAI also correlated with LS BMD. β -CTX had the strongest correlation with BMDs among these factors.

3.3 Factors associated with osteoporosis in men and predictive model for osteoporosis in men

3.3.1 Correlation between sex hormones, bone turnover markers, bone mineral density with age and BMI

Table 3.19 Correlation coefficient between sex hormones, osteocalcin, β -CTX, bone mineral density with age, BMI

Factors	Age		BMI	
	R	p	r	P
FN BMD	-0.13	NS	0.18	<0.01
Total hip BMD	-0.14	<0.05	0.23	<0.001
LS BMD	-0.01	NS	0.22	<0.001
SHBG	0.20	<0.01	-0.17	<0.05
Osteocalcin	0.15	<0.05	0.03	NS
β -CTX	0.08	NS	-0.13	NS
Total estradiol	0.03	NS	-0.05	NS
Total testosterone	-0.00	NS	-0.07	NS

Remark: There was no correlation between β -CTX, total estradiol, total testosterone with age and BMI. There were positive correlations between all site BMDs with BMI.

3.3.3 Correlation between sex hormone (testosterone, estradiol, SHBG) with osteocalcin, β -CTX

Table 3.21 Correlation coefficients of sex hormones and osteocalcin, β -CTX

Sex hormone	Osteocalcin		β -CTX	
	r	P	R	P
SHBG	0.19	<0.01	0.03	NS
Total testosterone	0.13	NS	-0.29	< 0.001
Free Testosterone	0.06	NS	-0.30	<0.001
Bioavailable testosterone	0.05	NS	-0.36	<0.001
FAI	-0.05	NS	-0.30	<0.001
Total estradiol	0.10	NS	-0.18	<0.01
Free estradiol	0.03	NS	-0.13	NS
Bioavailable estradiol	0.03	NS	-0.23	<0,001
FEI	-0.10	NS	-0.15	<0.05

Remark: There were negative correlations between β -CTX and sex hormones and osteocalcin showed no correlation.

3.3.4 Factors associated with osteoporosis in men and predictive model for osteoporosis in men

Table 3.23 Logistic regression analysis for the association between sex hormones, osteocalcin, β -CTX with osteoporosis

Sex hormones	Osteoporosis		
	OR	CI 95%	P value
SHBG	0.64	0.48 – 0.86	<0.05
TT Testosterone	0.14	0.08 – 0.24	<0.001
Free Testosterone	0.18	0.11 – 0.29	<0.001
Bio Testosterone	0.15	0.09 – 0.25	<0.001
FAI	0.40	0.28 – 0.57	<0.001
TT Estradiol	0.48	0.35 – 0.66	<0.001

Sex hormones	Osteoporosis		
	OR	CI 95%	P value
Free Estradiol	0.69	0.52 – 0.91	<0.05
Bio Estradiol	0.57	0.43 – 0.77	<0.001
FEI	1.06	0.81 – 1.38	NS
Osteocalcin	1.06	1.02 – 1.10	<0.01
β -CTX	1.03	1.02 – 1.03	<0.001

Remark: Increased sex hormones (except FEI) reduced the risk of osteoporosis while increased osteocalcin and β -CTX increased the risk of osteoporosis.

Table 3.25 Multivariable logistic regression analysis for association between factors and osteoporosis

Factors	Osteoporosis			
	OR	CI 95%		P value
Total Testosterone	0.98	0.97	0.99	<0.001
β -CTX	1.05	1.03	1.07	<0.001

Remark: Osteoporosis was associated with increased β -CTX and decreased testosterone.

Table 3.26 Regression coefficients in multivariable analysis between factors with osteoporosis

Factors	Osteoporosis			
	Coefficients (B)	CI 95%		P value
β -CTX	0.05	0.03	0.07	<0.001
Total Testosterone	-0.02	-0.03	-0.01	<0.001
Constant	-8.79			

Remark: Logistic regression equation: $\text{Log}(\text{odds}(P)) = -8.79 + 0.05 * \beta\text{-CTX} - 0.02 * \text{Testosterone}$

3.4 Cut-off value and sensitivities, specificities of indices in diagnosing osteoporosis

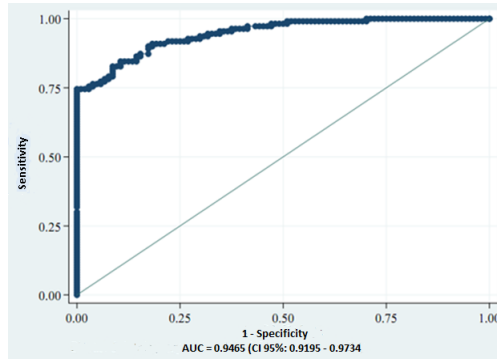


Figure 3.15 AUC ROC of β -CTX in diagnosing osteoporosis

Remark: β -CTX could be used to diagnose osteoporosis with very good accuracy.

Table 3.28 Cut-off value, sensitivities and specificities of β -CTX in diagnosing osteoporosis

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

Remark: The optimal cut-off value of β -CTX in diagnosing osteoporosis was 350,60 (pg/ml) with sens of 82.7% and spec of 91.3%.

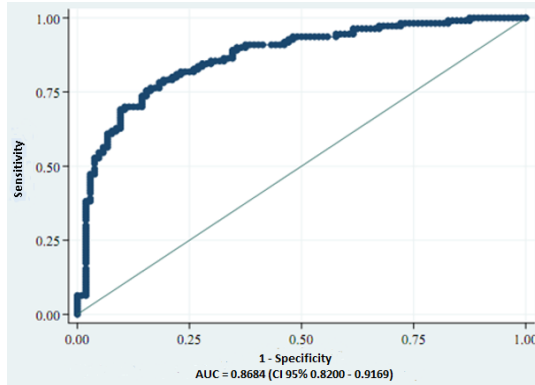


Figure 3.16 AUC ROC of testosterone in diagnosing osteoporosis

Remark: Testosterone could be used to diagnose osteoporosis with good accuracy.

Table 3.29 Cut-off value, sensitivities and specificities of testosterone in diagnosing osteoporosis

	Testosterone	Youden	Sens	Spec
1	315,10	0,6007	75,4	84,6
2	320,10	0,6002	76,4	83,7
3	333,80	0,5991	78,2	81,7
4	341,40	0,5986	79,1	80,8
5	300,30	0,5948	69,1	90,4
6	300,70	0,5942	70,0	89,4
7	309,00	0,5921	73,6	85,6
8	313,20	0,5916	74,5	84,6
9	317,30	0,5911	75,5	83,7
10	321,40	0,5906	76,4	82,0

Remark: The optimal cut-off value of testosterone in diagnosing osteoporosis was 315.1 (ng/ml) with sens of 75.4% and spec of 84.6%.

Table AUC ROCs of estradiol, SHBG, osteocalcin in diagnosing osteoporosis

Factors	AUC	CI 95%
Estradiol	0.31	0.24 – 0.39
SHBG	0.37	0.30-0.45
Osteocalcin	0.59	0.52-0.67

Remark: Osteocalcin could be used to diagnose osteoporosis with low accuracy while SHBG, estradiol could not.

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. The characteristics of the subjects

In this study, there were similarities between osteoporosis and non-osteoporosis groups in demographics, osteoporosis risk factors, and biochemical test, which offset the impact of bias from mentioned factors, if significant.

4.2. Concentrations of sex hormones, osteocalcin, β -CTX in men with and without osteoporosis and the correlation between sex hormones, osteocalcin, β -CTX with BMDs.

4.2.1. Concentrations of sex hormones, osteocalcin and β -CTX in men with and without osteoporosis

Through analysis of 214 subjects, this research showed the concentrations of total testosterone, free testosterone, bioavailable testosterone, total estradiol, free estradiol, bioavailable estradiol and free androgen index in osteoporosis group were statistically lower than those in non-osteoporosis group. In contrast, concentrations of osteocalcin and β -CTX in osteoporosis group were higher.

Our study showed similar findings to some other studies. Pietschmann showed in his study that concentration of total estradiol

in osteoporosis group was statistically lower than that in non-osteoporosis group. Clapauch also showed that concentrations of free testosterone, bioavailable testosterone, total estradiol in osteoporosis group were lower than those in non-osteoporosis group. However, other studies showed opposite results. The role of sex hormones in pathogenesis of osteoporosis in men is of controversy and study in this field has showed inconsistent findings. This difference may result from the discrepancies in sample size among studies, age of included subjects, BMI and BMDs, etc. In particular, BMI in our study is lower than in other studies. This may be explained by the stature of Vietnamese people in which Vietnamese tend to have lower height and weight, leading to variation in sex hormones.

In term of bone turnover markers, our study showed similar findings to the studies of Maataoui in Morocco men and Scholtissen in French and Belgian men which showed the concentrations of β -CTX in osteoporosis group were higher. These findings again reinforce the hypothesis that an increase in BMD would lead to an increase in bone loss. To confirm this hypothesis, it is necessary to identify the correlation between bone turnover markers with BMDs as well as osteoporosis by linear regression analysis and multivariable regression analysis.

4.2.2. Correlation between sex hormones and BMDs

Physiologically, the impact of testosterone on BMDs in men is quite obvious; however, which factor in men has a correlation with osteoporosis is still unidentified because of the inconsistency in research results. MrOS trial showed that testosterone concentration positively correlated with BMDs at total hip, intertrochanteric region, forehead but not at lumbar spine and estradiol concentration correlated

with all site BMDs. The study of Van Den Beld showed the positive correlation between testosterone and estradiol and BMDs. The study of Bian showed no correlation between testosterone and BMD at femoral neck but positive correlation between estradiol with BMD at femoral neck. The study of Tran Thi To Chau (2010) showed that in group over 50 there was no correlation between testosterone with BMD at lumbar spine.

In our study, there were positive yet weak correlation between BMD at lumbar spine with all sex hormones but SHBG ($r=-0.04$; $p>0.05$). Among these parameters, free testosterone had a stronger correlation than total testosterone ($r=0.33$; $p<0.001$ vs $r=0.31$; $p<0.001$). There were also positive but weak correlations between BMD at femoral neck with all sex hormones but SHBG and free estrogen index. The bioavailable testosterone in particular had a mild and positive correlation with BMD at femoral neck ($r = 0.43$; $p < 0.001$) and the free testosterone had stronger correlation than total testosterone ($r = 0.38$; $p < 0.001$ vs $r = 0.35$; $p < 0.001$). There were also positive but weak correlations between BMD at total hip with all sex hormones but SHBG, free estradiol and free estrogen index (non-statistical correlation) and the free and bioavailable both had stronger correlations with BMD at total hip than total testosterone.

4.2.3. Correlations between the concentrations of osteocalcin, β -CTX with BMDs

The studies of correlation between bone turnover markers and BMDs showed inconsistent results; however, most of them showed the correlations between β -CTX with BMDs and bone loss.

The study of Goemaere showed that there were negative correlations between all site BMDs with osteocalcin ($r = -0.22$ to -0.25

with $p < 0.05$) and β -CTX ($r = -0.23$ to -0.34 with $p < 0.05$). The study of Bian showed that there were negative correlations between β -CTX with BMDs even after adjusting for age, BMI and other factors. The correlations between osteocalcin with BMD at femoral neck reached statistical in single variable analysis but not in multivariable analysis (after adjusting for age, BMI and other factors).

Our study showed similar findings to others in the field, in which there were negative correlations between BMDs at lumbar spine, femoral neck and total hip with osteocalcin and β -CTX and β -CTX had stronger correlation. This result is consistent with related literature because it is well recognized that there is bone loss in men due to the increased bone destruction not accompanied by the same extent of bone formation, leading to the no or weak correlation between bone formation markers with BMDs.

4.2.4. Correlations between other factors with BMDs in multivariable analysis

We performed the multivariable linear regression analysis to evaluate the correlations between BMDs at all sites with age, BMI, smoking, physical activities, vitamin D, hormone indices, osteocalcin and β -CTX, etc.

The multivariable linear regression model revealed the factors associated with the decrease in BMD at lumbar spine, including decreased total testosterone, decreased BMI, increased β -CTX and decreased FAI. This model helps explain 44% of BMD at lumbar spine and provide a linear equation for estimation of BMD at lumbar spine: lumbar spine BMD = $0.77 + 0.00013 \times \text{Testosterone} + 0.00772 \times \text{BMI} - 0.00046 \times \beta\text{-CTX} + 0.00146 \times \text{FAI}$. β -CTX accounts for 30%, BMI for 4%, FAI for 2% and total testosterone for 2% of BMD

at lumbar spine. For BMD at femoral neck and total hip, the multivariable linear regression model revealed the factors associated with reduced BMD, including decreased total testosterone, decreased BMI, and increased β -CTX. Linear equation for estimation of BMD: FN BMD = $0.67 + 0.00014 * \text{Testosterone} + 0.00452 * \text{BMI} - 0.00049 * \beta\text{-CTX}$; Total hip BMD = $0.76 + 0.00014 * \text{Testosterone} + 0.00711 * \text{BMI} - 0.00051 * \beta\text{-CTX}$.

All sex hormone indices, osteocalcin and β -CTX showed correlations with BMDs at all sites in single variable linear regression analysis but in multivariable analysis, only β -CTX, total testosterone and BMI were independent risk factors for reduced BMDs.

Our study is consistent with others regarding the role of BMI, β -CTX in predicting BMDs, namely the studied of Scholtissen, Bian. Moreover, our linear equation for estimation of BMDs had better predictive ability than other models.

4.3. Factors associated with osteoporosis in men and development of predictive model for osteoporosis in men

The factors associated with osteoporosis in women have been identified while those in men have not been well recognized. Some factors such as glucocorticoid-containing drug abuse and long-term immobilization have been demonstrated in many studies. Therefore, we excluded these factors in the sample selection process to prevent the relating impact on research results. We also analyzed the interactions among these factors. Our study showed no correlation between age, BMI with testosterone, estradiol, osteocalcin and β -CTX; however, there were correlations between BMDs at all sites with BMI and between β -CTX and sex hormone indices.

In single variable logistic regression analysis regarding the correlations between sex hormone indices, osteocalcin and β -CTX with osteoporosis, our study showed that the increase in osteocalcin and β -CTX would lead to an increase in osteoporosis risk (osteocalcin: OR = 1.06 CI 95% 1.02 – 1.10 with $p < 0.01$; β -CTX: OR = 1.03 CI 95% 1.02 – 1.03 with $p < 0.001$) and the increase in sex hormone indices (except FEI: OR = 1.02 CI 95% 0.81 – 1.38 with $p > 0.05$) would lead to a decrease in osteoporosis risk.

In multivariable logistic regression analysis of correlations between sex hormones, osteocalcin and β -CTX with osteoporosis, our study revealed the independent predictors for osteoporosis in men including β -CTX (OR: 1.05; KTC 95% 1.03 – 1.07 với $p < 0.001$), total testosterone (OR: 0.98; KTC 95% 0.97 – 0.99 với $p < 0.001$). Then, we developed the logistic regression equation for probability of osteoporosis:

$$\text{Log(odds(P))} = -8.79 + 0.05*\beta\text{-CTX} - 0.02*\text{Testosterone}$$

The AUC value was very good, close to 1 (AUC=0,99), which means this model can accurately separate people with or without osteoporosis based on 2 parameters, testosterone and β -CTX, without the need of BMDs measurement.

4.4. Cut-off value of testosterone, estradiol, SHBG, osteocalcin, and β -CTX in diagnosing osteoporosis

There are not many studies evaluating the cut-off value of sex hormones and bone turnover markers in diagnosing osteoporosis in men. The study of Clapauch showed that total testosterone failed to predict the osteoporosis risk but the value of total estradiol below 37ng/ml could help in screening osteoporosis in men over 50. The study of Gielen showed the concentration of β -CTX ≥ 452.1 pg/ml

could predict the BMD at lumbar spine with sensitivity of 26.7% and specificity of 85.4%; predict the BMD at femoral neck with sensitivity of 35.8% and specificity of 88.4%; and predict the BMD at total hip with sensitivity of 33.3% and specificity of 88.2%.

Our study showed that the AUCs of β -CTX, testosterone, estradiol, SHBG, osteocalcin was 0.95 (CI 95%: 0.92-0.97); 0.87 (CI 95%: 0.82-0.92); 0.31 (CI 95%: 0.24-0.39); 0.37 (CI 95%: 0.30-0.45); 0.59 (CI 95% 0.52-0.67), respectively. Based on these findings, estradiol and SHBG showed no value in diagnosing osteoporosis and osteocalcin showed marginal value in diagnosing osteoporosis. In contrast, β -CTX and testosterone showed very good ability in diagnosing osteoporosis with AUC of 0.95 and 0.87, respectively, and could be used as screening tools. We decided the optimal cut-offs of the studied indices based on Youden index. Youden index was a variable with value of *sensitivity +specificity -1*. The higher the Youden index, the better the sens and spec. For β -CTX, the optimal cut-off was 350.60 pg/ml. This cut-off showed sensitivity and specificity of 82.7% and 91.3%, respectively, in diagnosing osteoporosis in men ≥ 50 . For testosterone, the optimal cut-off was 315.1 ng/ml. This cut-off showed sensitivity and specificity of 75.5% and 84.6%, respectively, in diagnosing osteoporosis in men ≥ 50 .

4.5. Study limitations

We excluded the subjects of secondary osteoporosis such as osteoporosis following thyroid related disorders, renal failure, rheumatoid arthritis, etc, based only on history taking, physical examination and some available test results, which may incompletely exclude the mild or newly acquired conditions.

CONCLUSION

After studying 214 men (including 104 participants in non-osteoporosis group and 110 in osteoporosis group), we come to the following conclusions:

1. Assessment the concentrations of sex hormone, osteocalcin, β -CTX in men with and without osteoporosis and the correlations between the concentrations of sex hormone, osteocalcin, and β -CTX with BMDs.

- The concentrations of sex hormone (but free estrogen index) in osteoporosis group were lower than those in non-osteoporosis.

- The concentrations of osteocalcin and β -CTX in osteoporosis group (16.28 ± 8.96 ng/ml và $509.20 [382.90-688.10]$ pg/ml) were higher than those in non-osteoporosis (13.21 ± 5.69 ng/ml và $253.10 [206.45-301.90]$ pg/ml).

- There were positive and mild correlations between sex hormone indices with BMDs at lumbar spine, femoral neck and total hip (r from 0.19 to 0.43).

- There were strong and negative correlations between β -CTX with BMDs at lumbar spine, femoral neck and total hip (r = -0.62; -0.74; -0.70).

- BMD at lumbar spine = $0.77 + 0.00013 * \text{Testosterone} + 0.00772 * \text{BMI} - 0.00046 * \beta\text{-CTX} + 0.00146 * \text{FAI}$

- BMD at femoral neck = $0.67 + 0.00014 * \text{Testosterone} + 0.00452 * \text{BMI} - 0.00049 * \beta\text{-CTX}$.

- BMD at total hip = $0.76 + 0.00014 * \text{Testosterone} + 0.00711 * \text{BMI} - 0.00051 * \beta\text{-CTX}$

2. Factors associated with osteoporosis in men and predictive mode for osteoporosis in men

- Factors associated with osteoporosis in men were an increase in β -CTX and a decrease in total testosterone concentration.

- Logistic regression equation for probability of osteoporosis:
 $\text{Log}(\text{odds}(P)) = -8.79 + 0.05*\beta\text{-CTX} - 0.02*\text{Testosterone}$

3. Cut-offs with sensitivity and specificity of testosterone, estradiol, SHBG, osteocalcin, β -CTX in diagnosing osteoporosis

- β -CTX showed very good ability in diagnosing osteoporosis in men ≥ 50 with AUC of 0.95 (CI 95%: 0.92-0.97) and the cut-off of 350.60 pg/ml showed the sensitivity of 82.7% and specificity of 91.3%.

- Testosterone showed fairly good ability in diagnosing osteoporosis in men ≥ 50 with AUC of 0.87 (CI 95%: 0.82-0.92) and the cut-off of 315.10 pg/ml showed the sensitivity of 75.5% and specificity of 84.6%.

- Estradiol, SHBG and osteocalcin showed no ability in diagnosing osteoporosis in men ≥ 50 .

RECOMMENDATION

- Factors associated with osteoporosis in men were an increase in β -CTX and a decrease in total testosterone, so it is essential to screen men for osteoporosis according to the recommendation of screening osteoporosis for men with increase β -CTX and erectile dysfunction.

- Further research on whether to use β -CTX and testosterone to screen for male osteoporosis in under-equipped faculties without Bone Densitometry should be done.

LIST OF PUBLISHED SCIENTIFIC ARTICLES

1. Cao Thanh Ngoc, Vo Tam, Le Van Chi (2017), “The role of SHBG and sex hormones in male osteoporosis”, *Journal of Medicine and Pharmacy – Hue University of Medicine and Pharmacy*, Vol 6 (6), pp. 39 - 43
2. Cao Thanh Ngoc, Vo Tam, Le Van Chi (2018), “the role of some bone turnover markers in diagnosis male osteoporosis”, *Journal of Endocrinology and Diabetes, Vietnamese Endocrinology and Diabetes Association*, (28), pp. 54 - 63
3. Cao Thanh Ngoc, Vo Tam, Le Van Chi (2018), “The related factors for osteoporosis in men”, *Journal of Medicine and Pharmacy – Hue University of Medicine and Pharmacy*, Vol 8 (2), pp. 44 – 49