

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN MINH PHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU MẬT ĐỘ XƯƠNG,
TÌNH TRẠNG VITAMIN D VÀ MỘT SỐ
MARKERS CHU CHUYỂN XƯƠNG
Ở TRẺ EM TỪ 6 ĐẾN 14 TUỔI
TẠI THÀNH PHỐ CẦN THƠ**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN MINH PHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU MẬT ĐỘ XƯƠNG,
TÌNH TRẠNG VITAMIN D VÀ MỘT SỐ
MARKERS CHU CHUYỂN XƯƠNG
Ở TRẺ EM TỪ 6 ĐẾN 14 TUỔI
TẠI THÀNH PHỐ CẦN THƠ**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Phú Đạt
2. GS.TS. Tạ Thành Văn

HÀ NỘI - 2017

LỜI CẢM ƠN

Với lòng kính trọng và biết ơn, tôi xin chân thành cảm ơn:

PGS.TS. Nguyễn Phú Đạt người Thầy với lòng nhiệt tình đã trực tiếp hướng dẫn, tận tâm chỉ bảo; Thầy luôn quan tâm, nhắc nhở và giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.

GS.TS. Tạ Thành Văn người Thầy hết lòng chỉ dẫn, trực tiếp hướng dẫn và tạo mọi điều kiện cho tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến:

Ban Chủ nhiệm, các Thầy, các Cô của Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y Hà Nội đã nhiệt tình hướng dẫn, giúp đỡ, luôn tạo điều kiện thuận lợi cho tôi từ khi tôi vừa vào học nghiên cứu sinh đến khi hoàn thành luận án.

Ban Giám Hiệu Trường, Phòng Quản lý Đào tạo Sau đại học, trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành các chuyên đề, tiểu luận tổng quan và luận án.

Ban Giám Đốc và các Phòng chức năng của Sở Khoa học và Công nghệ TP. Cần Thơ, Sở Y tế, Sở Giáo dục và Đào tạo, các Trường Tiểu học, Trung học cơ sở các Quận/ Huyện thuộc TP. Cần Thơ đã giúp tôi trong quá trình thu thập số liệu.

Hiệu Trưởng, Ban giám Hiệu Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Đoàn Đại Biểu Quốc Hội TP. Cần Thơ đã tạo điều kiện cho tôi trong suốt các năm qua. Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến Cha Mẹ, gia đình, người thân và bạn bè đồng nghiệp luôn động viên, khuyến khích tôi hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày 7 tháng 4 năm 2017

Nguyễn Minh Phương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên Nguyễn Minh Phương, nghiên cứu sinh khóa 29, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi Khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS. TS Nguyễn Phú Đạt, GS.TS. Tạ Thành Văn.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của Sở Khoa học và Công nghệ TP. Cần Thơ, Sở Y tế, Sở Giáo dục và Đào tạo TP. Cần Thơ.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 7 tháng 4 năm 2017

Nguyễn Minh Phương

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Chữ viết đầy đủ
BMC	Bone Mineral Content (Hàm lượng chất khoáng của xương)
BMD	Bone Mineral Density (Mật độ khoáng của xương -TTKCX)
β CTX	Beta - carboxy telopeptid typ I collagen
CC	Chiều cao
DEXA	Dual energy X - ray absorptionmetry (Độ hấp phụ tia X năng lượng kép)
DPA	Dual photon absorptionmetry (Độ hấp phụ photon năng lượng kép)
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Phương pháp hấp thụ miễn dịch liên kết enzyme)
FDA	Food and Drug Administration (Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao)
HRT	Hormon replacement therapy (Liệu pháp thay thế hormon)
IGF	Insulin like growth factor
IRMA	Immuno radio metric assay (Phương pháp đo miễn dịch phóng xạ)
MĐX	Mật độ xương

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT (tiếp theo)

Chữ viết tắt	Chữ viết đầy đủ
P1NP	N tận cùng propeptid của procollagen typ I
PBM	Peak bone mass (Khối lượng xương đỉnh - KLXD)
PTH	Parathyroid hormon (Hormon tuyến cận giáp)
QCT	Quantitative computed tomography (Chụp cắt lớp điện toán có định lượng)
SDD	Suy dinh dưỡng
SDD-TC	Suy dinh dưỡng thấp còi
SPA	Single photon absorptionmetry (Độ hấp phụ photon đơn)
TGF	Transforming growth factors Các yếu tố chuyển dạng tăng trưởng
TNF	Tumor necrosis factor - Yếu tố hoại tử u
TTKCX	Tỷ trọng khoáng của xương
VDR	Vitamin D receptor (thụ thể vitamin D)
VDREs	Vitamin D response elements (Các thành tố đáp ứng với vitamin D)
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế Giới)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. QUÁ TRÌNH TIÊU XƯƠNG VÀ TẠO XƯƠNG	3
1.1.1. Quá trình tạo xương	4
1.1.2. Quá trình tiêu xương	6
1.1.3. Liên quan giữa quá trình tiêu xương và tạo xương.....	7
1.1.4. Các chất chỉ dẫn (markers) của quá trình tạo xương và tiêu xương	10
1.2. ĐÁNH GIÁ SỨC KHỎE CỦA XƯƠNG	18
1.2.1. Khối lượng xương và chất lượng xương.....	18
1.2.2. Loãng xương, giảm mật độ xương.....	20
1.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỨC KHỎE XƯƠNG.....	25
1.3.1. Dinh dưỡng	26
1.3.2. Tập luyện thể dục.....	28
1.3.3. Béo phì và thấp còi.....	29
1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ MẬT ĐỘ XƯƠNG, VITAMIN D VÀ CÁC MARKERS CHU CHUYỂN XƯƠNG.	30
1.5. ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG GIẢM MẬT ĐỘ XƯƠNG, LOÃNG XƯƠNG.	32
1.5.1. Phương pháp điều trị đối với các yếu tố can thiệp được	32
1.5.2. Liệu pháp thay thế hormon	35
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	36
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	36
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng	36
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	37
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	37
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	37
2.2.2. Cỡ mẫu	37

2.2.3. Các biến số nghiên cứu	40
2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu và đánh giá	47
2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu	52
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu.....	53
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	54
3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGHIÊN CỨU	54
3.1.1. Phân bố tuổi, giới tính.....	54
3.1.2. Phân bố trẻ theo địa dư	55
3.1.3. Phân bố tình trạng dinh dưỡng ở trẻ em	55
3.1.4. Phân bố chiều cao trung bình theo giới tính, theo lứa tuổi.....	57
3.2. MẬT ĐỘ XƯƠNG, NỒNG ĐỘ VITAMIN D, GIÁ TRỊ CỦA MỘT SỐ MARKERS CHU CHUYỂN XƯƠNG Ở TRẺ VÀ MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA MẬT ĐỘ XƯƠNG VỚI VITAMIN D, CÁC MARKERS CHU CHUYỂN XƯƠNG.....	58
3.2.1. Mật độ xương phân bố theo tuổi, giới, tình trạng dinh dưỡng	58
3.2.2. Vitamin D phân bố theo giới, tuổi, tình trạng dinh dưỡng	63
3.2.3 Marker P1NP.....	67
3.2.4. Marker β -CTX.....	69
3.2.5. Nồng độ PTH	70
3.2.6. Mối tương quan giữa MĐX, vitamin D và các markers chu chuyển xương	71
3.3 HIỆU QUẢ BỔ SUNG BẰNG CANXI VA VITAMIN D Ở NHÓM TRẺ CÓ NỒNG ĐỘ VITAMIN D MỨC ĐỘ GIẢM HOẶC THIẾU VÀ HOẶC NHÓM TRẺ CÓ GIẢM MẬT ĐỘ XƯƠNG.	73
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	85
4.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGHIÊN CỨU	85
4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, nơi cư trú.....	85
4.1.2. Đặc điểm dinh dưỡng.....	86

4.2. MẬT ĐỘ XƯƠNG, NỒNG ĐỘ VITAMIN D, GIÁ TRỊ CÁC MARKERS: P1NP, BETA-CTX Ở TRẺ VÀ MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA MẬT ĐỘ XƯƠNG VỚI VITAMIN D, CÁC MARKERS CHU CHUYỂN XƯƠNG.....	88
4.2.1. Mật độ xương.....	88
4.2.2. Nồng độ vitamin D.....	92
4.2.3. Marker chu chuyển xương P1NP và Beta-CTX	96
4.2.4. Liên quan giữa mật độ xương, vitamin D và marker P1NP, beta-CTX.	100
4.3. HIỆU QUẢ BỔ SUNG BẰNG CANXI VA VITAMIN D Ở NHÓM TRẺ CÓ NỒNG ĐỘ VITAMIN D MỨC ĐỘ GIẢM HOẶC THIẾU VÀ HOẶC NHÓM TRẺ CÓ GIẢM MẬT ĐỘ XƯƠNG.	103
4.3.1. Thay đổi chiều cao nhóm trẻ sau can thiệp.....	103
4.3.2. Thay đổi mật độ xương sau can thiệp	104
4.3.3. Thay đổi nồng độ vitamin D sau can thiệp	105
4.3.4. Thay đổi các markers chu chuyển xương: P1NP, β -CTX và PTH sau can thiệp.....	106
KẾT LUẬN	113
KIẾN NGHỊ	115
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1:	Tế bào thực hiện và quá trình biệt hóa	4
Bảng 1.2:	Sự biệt hóa của dòng tế bào hủy xương.....	6
Bảng 1.3:	Các markers phản ánh chu chuyển của xương	13
Bảng 1.4:	Tiêu chuẩn chẩn đoán mức độ loãng xương của tổ chức Y tế Thế giới	21
Bảng 1.5:	Nhu cầu canxi và vitamin D cần được bổ sung hàng ngày theo lứa tuổi	34
Bảng 3.1:	Phân bố giới tính theo tuổi.....	54
Bảng 3.2:	Phân bố tình trạng dinh dưỡng của trẻ theo lứa tuổi	56
Bảng 3.3:	Phân bố tình trạng dinh dưỡng theo giới tính.....	57
Bảng 3.4:	Chiều cao trung bình của trẻ theo giới tính	57
Bảng 3.5:	Mật độ xương trung bình phân bố theo tuổi, giới ở nhóm trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường.....	59
Bảng 3.6:	Mật độ xương trung bình phân bố theo tuổi, giới ở nhóm trẻ thấp còi	60
Bảng 3.7:	Mật độ xương trung bình phân bố theo tuổi, giới ở nhóm trẻ thừa cân, béo phì	61
Bảng 3.8:	Phân loại mật độ xương theo tuổi ở nhóm trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường.....	61
Bảng 3.9:	Phân loại mật độ xương theo tuổi ở nhóm trẻ thấp còi.....	62
Bảng 3.10:	Phân bố mật độ xương với tình trạng dinh dưỡng.....	62
Bảng 3.11:	Vitamin D trung bình phân bố theo tuổi, giới ở nhóm trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường	63
Bảng 3.12:	Vitamin D trung bình phân bố theo tuổi, giới ở nhóm trẻ thấp còi	63
Bảng 3.13:	Vitamin D trung bình phân bố theo tuổi, giới ở nhóm trẻ thừa cân, béo phì	64
Bảng 3.14:	Phân bố nồng độ Vitamin D theo tình trạng dinh dưỡng	66
Bảng 3.15:	Tỷ lệ trẻ có nồng độ Vitamin D theo giới.....	66
Bảng 3.16:	Tỷ lệ trẻ có nồng độ Vitamin D theo nơi cư trú	67
Bảng 3.17:	Nồng độ P1NP (ng/ml) theo nhóm tuổi.....	68
Bảng 3.18:	Nồng độ P1NP trung bình theo tình trạng dinh dưỡng.....	68

Bảng 3.19:	Nồng độ β -CTX (pg/ml) theo nhóm tuổi.....	69
Bảng 3.20:	Nồng độ β -CTX trung bình theo tình trạng dinh dưỡng.....	69
Bảng 3.21:	Nồng độ PTH (ng/ml) theo nhóm tuổi.....	70
Bảng 3.22:	Nồng độ PTH trung bình theo tình trạng dinh dưỡng	70
Bảng 3.23:	Thay đổi chiều cao trung bình theo giới của toàn bộ trẻ được can thiệp.....	73
Bảng 3.24:	Thay đổi chiều cao trung bình theo giới của trẻ bình thường	74
Bảng 3.25:	Thay đổi chiều cao trung bình theo giới của trẻ thấp còi	74
Bảng 3.26:	Thay đổi chiều cao trung bình theo giới của nhóm trẻ thừa cân, béo phì.....	74
Bảng 3.27:	Thay đổi chiều cao trung bình theo nhóm tuổi của toàn bộ trẻ được can thiệp.....	75
Bảng 3.28:	Thay đổi chiều cao trung bình theo nhóm tuổi của nhóm trẻ bình thường	76
Bảng 3.29:	Thay đổi chiều cao trung bình theo nhóm tuổi của trẻ thấp còi .	77
Bảng 3.30:	Thay đổi chiều cao trung bình theo nhóm tuổi của trẻ thừa cân, béo phì.....	78
Bảng 3.31:	Thay đổi mật độ xương trung bình theo giới.....	79
Bảng 3.32:	Thay đổi phân loại mật độ xương sau can thiệp.....	79
Bảng 3.33:	Thay đổi mật độ xương trung bình theo tình trạng dinh dưỡng .	80
Bảng 3.34:	Thay đổi nồng độ vitamin D trung bình theo giới	80
Bảng 3.35:	Thay đổi nồng độ vitamin D trung bình theo tình trạng dinh dưỡng	81
Bảng 3.36:	Thay đổi nồng độ vitamin D trước và sau can thiệp.....	81
Bảng 3.37:	Thay đổi nồng độ P1NP trung bình theo giới.....	82
Bảng 3.38:	Thay đổi nồng độ P1NP trung bình theo tình trạng dinh dưỡng	82
Bảng 3.39:	Thay đổi nồng độ β -CTX theo giới	83
Bảng 3.40:	Thay đổi nồng độ β -CTX trung bình theo tình trạng dinh dưỡng ...	83
Bảng 3.41:	Thay đổi nồng độ PTH theo giới	84
Bảng 3.42:	Thay đổi nồng độ PTH trung bình theo tình trạng dinh dưỡng..	84
Bảng 4.1:	Tổng hợp tình hình dinh dưỡng trẻ em của các tác giả	86
Bảng 4.2:	So sánh tỷ lệ thiếu vitamin D giữa thành thị và nông thôn của các tác giả.....	93

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Phân bố trẻ theo địa dư	55
Biểu đồ 3.2:	Phân bố tình trạng dinh dưỡng ở trẻ em	55
Biểu đồ 3.3:	Phân bố mật độ xương ở trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường.	58
Biểu đồ 3.4:	Phân bố mật độ xương ở trẻ thấp còi.....	58
Biểu đồ 3.5:	Phân bố nồng độ vitamin D ở trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường	64
Biểu đồ 3.6:	Phân bố nồng độ vitamin D ở trẻ thấp còi.....	65
Biểu đồ 3.7:	Phân bố nồng độ vitamin D ở trẻ thừa cân, béo phì	65
Biểu đồ 3.8:	Tương quan giữa mật độ xương và marker hủy xương β -CTX.....	71
Biểu đồ 3.9:	Tương quan giữa mật độ xương và vitamin D	72
Biểu đồ 3.10:	Tương quan giữa mật độ xương và marker P1NP	72

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Khoảng trống Howship	8
Hình 1.2. Hệ thống Havers.....	8

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trẻ em là tương lai của dân tộc, là tương lai của giống nòi. Đầu tư cho trẻ em là đầu tư cho phát triển. Đối với trẻ em việc phòng chống suy dinh dưỡng đặc biệt là thấp còi có tầm quan trọng hàng đầu để chăm lo cho giống nòi. Từ năm 2009, Việt Nam xuất hiện hai thái cực: béo phì và suy dinh dưỡng với tỷ lệ lần lượt là 10,7% và 9,3%, cả hai đều giảm mật độ xương và ảnh hưởng đến chiều cao khi trưởng thành. Năm 2010, Viện Dinh dưỡng Quốc gia cho biết cứ 3 trẻ có 1 trẻ thấp còi dẫn đến hệ quả chiều cao thanh niên Việt Nam thấp hơn so với các nước trong khu vực (nam: 1,63m, nữ 1,53 m. Nhật: 1,7m). Mục tiêu đến năm 2020 chiều cao thanh niên trưởng thành trung bình nam là 167 cm, nữ là 157 cm; năm 2030 nam là 168,5 cm, nữ là 158,5 cm [1].

Với mục tiêu giảm tỉ lệ suy dinh dưỡng và suy dinh dưỡng thấp còi, Việt Nam đã đạt được những kết quả đáng khích lệ, suy dinh dưỡng thể thấp còi giảm, góp phần nâng cao tầm vóc và thể lực của người Việt Nam. Tỷ lệ suy dinh dưỡng thể thấp còi ở trẻ em dưới 5 tuổi vào năm 2015 là 24,6% và phân đầu xuống còn 23% vào năm 2020...[1],[2],[3].

Năm 2002 - 2012 được xem là “thập niên xương”, sự phát triển ngành loãng xương rầm rộ, loãng xương là một vấn đề y tế công cộng trong thế kỷ thứ XXI. Nhiều công trình nghiên cứu đã phát hiện tuổi xuất hiện loãng xương sớm hơn trước giai đoạn mãn kinh [4]. Tình trạng loãng xương là một vấn đề của sức khỏe toàn cầu. Mỗi năm có khoảng 9 triệu người bị gãy xương do loãng xương. Mặc dù loãng xương là một bệnh lý của người có tuổi, nhưng lại bắt đầu từ thời kỳ trẻ em, là thời kỳ đạt được mật độ khoáng xương đạt tối đa.

Trẻ em là cơ thể đang lớn và phát triển, hai quá trình tạo xương và hủy xương phụ thuộc vào 2 nhóm yếu tố cơ bản: di truyền và môi trường. Đặc điểm của quá trình tạo xương ở trẻ em khác với người trưởng thành, với sự ưu thế của hoạt động các nguyên bào tạo xương so với hoạt tính của hủy cốt bào, vì vậy biểu hiện các markers của tổng hợp quá trình này cũng khác với người lớn. Đặc biệt chế độ dinh dưỡng và tập luyện đóng vai trò quyết định đến sự tăng trưởng thể chất, mà quan trọng là chiều cao cơ thể phụ thuộc vào sự phát triển của hệ xương [4],[5]. Đo mật độ chất khoáng của xương và các markers của chu chuyển xương là rất quan trọng để đánh giá tình trạng sức khỏe của xương. Đo mật độ xương ở trẻ em giúp cho việc phát hiện sớm những người có nguy cơ loãng xương sau này, để có biện pháp can thiệp kịp thời [6].

Hiện tại, chưa có nghiên cứu toàn diện về mật độ xương kết hợp với các markers chu chuyển xương và các biện pháp can thiệp nhằm cải thiện tầm vóc người Việt Nam. Cũng như chưa có chỉ số tham khảo mật độ xương ở từng lứa tuổi, nồng độ trung bình của các markers chu chuyển xương của trẻ em. Nhằm góp phần đề xuất biện pháp can thiệp để cải thiện tầm vóc người Việt Nam, chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu mật độ xương, tình trạng vitamin D và các markers chu chuyển xương ở trẻ em từ 6 đến 14 tuổi tại thành phố Cần Thơ”**

Mục tiêu nghiên cứu

1. Xác định mật độ xương, tình trạng Vitamin D, một số markers chu chuyển xương (P1NP, Beta-CTX), PTH huyết thanh ở nhóm trẻ 6-14 tuổi có tình trạng dinh dưỡng bình thường, thấp còi, thừa cân béo phì tại TP. Cần Thơ và xác định mối tương quan giữa mật độ xương với nồng độ vitamin D, các markers chu chuyển xương.

2. Đánh giá hiệu quả bổ sung canxi và vitamin D cho nhóm trẻ thiếu, giảm vitamin D và hoặc giảm mật độ xương.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Xương luôn được cấu trúc lại, xương già bị tiêu bởi tế bào hủy xương và được thay thế bằng xương mới bởi tế bào tạo xương. Sự cân bằng này phụ thuộc vào độ tuổi, hormon và lượng canxi đưa vào qua thức ăn, nước uống.

1.1. QUÁ TRÌNH TIÊU XƯƠNG VÀ TẠO XƯƠNG

Chuyển hóa xương được đặc trưng bởi hai quá trình đối lập nhau là tạo xương và tiêu xương. Quá trình chuyển hóa xương luôn tạo ra sự thay đổi của một số thành phần trong nội môi. Những thành phần này được sử dụng như là những chỉ số sinh học để đánh giá hoạt động chuyển hóa xương [7], [8].

Xương được cấu tạo bởi một lớp vỏ cứng ở ngoài (xương vỏ) và một vùng loãng ở trung tâm (xương xốp) có cấu trúc là vách ngăn nên còn gọi là xương bè. Chất nền của xương là những sợi collagen, trên đó đọng các tinh thể hydroxyapatit là một hỗn hợp canxi- phospho với một ít natri, carbonat và fluor.

Xương vỏ chứa 80 - 90 % canxi, gồm 3 lớp: lớp nội mạc, lớp ngoại mạc và lớp trong vỏ. Hoạt động tái tạo xương khác nhau ở mỗi lớp tùy thuộc tuổi và thời kỳ hoạt động sinh dục [9], [10].

Xương xốp chứa 15 - 25 % canxi, gồm những bè dọc và bè ngang liên kết với nhau theo hình tổ ong để đảm bảo độ cứng cơ học của xương. Sự tái tạo xương xảy ra ở mặt trong và mặt ngoài của các bè xương [7], [8].

Sự tái tạo xương: xương được luân chuyển (giữa tiêu xương và tạo xương) một cách liên tục và ở trạng thái cân bằng động với sự tham gia của các tạo cốt bào và hủy cốt bào. Hủy cốt bào làm tan rã chất khoáng xương, tiêu hủy chất nền xương. Tạo cốt bào có chức năng tổng hợp chất nền xương. Sự biệt hóa, kích thích, ức chế hủy cốt bào và tạo cốt bào được điều chỉnh bởi một số hormon và yếu tố tăng trưởng [7], [9], [11].

1.1.1. Quá trình tạo xương

1.1.1.1. Tế bào thực hiện và quá trình biệt hóa

Dòng tạo cốt bào thực hiện tạo xương qua các giai đoạn biệt hóa :

Bảng 1.1 : Tế bào thực hiện và quá trình biệt hóa [7], [11]

Giai đoạn	Sản phẩm bài tiết	Chức năng
Tế bào gốc trung mô chưa biệt hóa	Chưa biết	Biệt hóa tạo ra mô liên kết, xương, sụn, cơ, mỡ
Tế bào gốc commit	Chưa biết	Biệt hóa tạo ra xương
Tiền tạo cốt bào I	Collagen typ I và III, versican	Tổng hợp khuôn hữu cơ; có khả năng tái tạo
Tiền tạo cốt bào II	Phosphatase kiềm, collagen typ I và III, thrombospondin, bone gla-protein, decorin, các yếu tố tăng trưởng	Tích tụ ion dương và ion âm cho việc tạo khoáng; có khả năng tự tái tạo
Tạo cốt bào	Phosphatase kiềm, yếu tố tăng trưởng, fibronectin, osteonectin, bone sialoprotein, collagen typ I, biglycan, osteocanxin, osteopontin	Điều hòa sự tạo khoáng chất và tiêu hủy; không có khả năng tái tạo
Tế bào xương	Osteocanxin, fibronectin, biglycan, prostaglandin	Chịu lực cơ học, không có khả năng tái tạo

1.1.1.2. Cơ chế tạo xương

Quá trình tạo xương diễn ra qua nhiều bước nhưng có thể chia ra hai giai đoạn chính: hình thành mô dạng xương và khoáng hóa.

**** Giai đoạn hình thành mô dạng xương (osteoid tissue)***

Tạo cốt bào bắt đầu thực hiện quá trình tạo xương bằng việc tổng hợp và bài tiết collagen typ I. Tiến trình này gồm hai bước [10], [12]:

- Bước nội bào: tiền collagen được tổng hợp trong tạo cốt bào giống như các protein khác. Tiền collagen gồm 3 chuỗi polypeptid xoắn lại với nhau. Trong mỗi chuỗi, glycin chiếm khoảng 30% và prolin chiếm khoảng 12% [12] tạo thành những đơn vị cấu trúc bộ ba lặp đi lặp lại glycin-X-Y (X thường là prolin).

- Bước ngoại bào: trong khoảng gian bào, enzym tiền collagen peptidase sẽ cắt hai đầu tận cùng có nhóm amino ($-NH_2$) và carboxyl ($-COOH$) của tiền collagen tạo thành phân tử tropocollagen (300 dalton) và những đoạn tiền peptid ở đầu có nhóm amino (25.000 dalton), đầu có nhóm carboxyl (30.000 dalton). Những phân tử tropocollagen trùng hợp lại thành tơ collagen. Các tơ collagen hợp lại tự nhiên tạo thành sợi collagen.

**** Giai đoạn khoáng hóa***

Sự khoáng hóa mô dạng xương là một chức năng khác của tạo cốt bào. Có hai cơ chế khoáng hóa [10], [11], [12]:

- Khoáng hóa trên mô hình sụn và xương lưới: xảy ra thông qua các túi chứa khuôn hữu cơ gọi là những nhân hydroxyapatit. Các muối khoáng sẽ lắng đọng trên các nhân ấy tạo thành những tinh thể hình cầu $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$.

- Khoáng hóa xương lá: xảy ra trực tiếp do các ion lắng đọng trong các cấu trúc dạng “lỗ” (“hole” zone) của sợi collagen hoặc giữa các sợi collagen.

1.1.2. Quá trình tiêu xương

1.1.2.1. Tế bào thực hiện và quá trình biệt hóa

Mô xương được tái tạo liên tục trong suốt thời kỳ tăng trưởng. Khởi đầu của quá trình tái tạo là sự thoái hóa chất căn bản xương đang tồn tại. Đây là vai trò của hủy cốt bào. Hiện nay người ta cho rằng bạch cầu đơn nhân lớn, đại thực bào và hủy cốt bào có chung tế bào nguồn ở tủy xương, đó là tế bào tiền thân định hướng dòng bạch cầu hạt-đại thực bào. Sau một số giai đoạn phát triển, tế bào tiền thân của hủy cốt bào được sinh ra và biệt hóa theo hướng riêng, theo dòng máu tới mô xương trở thành hủy cốt bào.

Bảng 1.2 : Sự biệt hóa của dòng tế bào hủy xương [10], [12]

Các giai đoạn biệt hóa	Đặc điểm	Vị trí
Tế bào gốc đa năng	CD34 ⁺	Tủy xương
Tế bào gốc của đại thực bào và bạch cầu hạt (CFU-GM)	CD14 ⁺ , CD11a và HLA-DR-	Tủy xương
Tế bào định hướng hủy cốt bào đơn nhân	Các receptor vitronectin, receptor canxitonin, phosphatase acid kháng tartrat	Máu ngoại vi, hợp bào lại thành hủy cốt bào đa nhân có khả năng tiêu xương
Hủy cốt bào đa nhân	Receptor canxitonin, receptor vitronectin, phosphatase acid kháng tartrat, H ⁺ -ATPase, carboanhydrase typ II	Mô xương
Chết theo chương trình		

1.1.2.2. Cơ chế tiêu xương

Hủy cốt bào có khả năng di động dọc theo những khoảng trống Howship. Khi tác nhân gây tiêu xương xuất hiện, các tế bào lót sẽ co lại bọc lộ bề mặt xương. Hủy cốt bào tiến vào chỗ khoảng trống, hình thành bờ bàn chải bám dính vào các thành phần của chất căn bản xương như osteopontin nhờ một cấu trúc đặc biệt là $\alpha_v\beta_3$ và bắt đầu tạo ra ổ tiêu xương hình đáy chén. Hủy cốt bào bài tiết hai loại chất qua bờ bàn chải để gây tiêu xương [10], [12]:

- Các enzym của lysosom như phosphatase acid kháng tartrat, cystein protease, β glycerolphosphatase, β glucuronidase, collagenase sau khi được bài tiết chúng có tác dụng tiêu hủy khuôn hữu cơ của xương.

- Nhiều acid như acid citric và acid lactic được tạo thành trong ổ tiêu xương nhờ hoạt động của bơm proton Na^+/H^+ , Na^+/K^+ -ATPase, $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$, Ca^{2+} ATPase và kênh K^+ . Trong tế bào, ion hydrogen được tạo ra bởi H_2O và CO_2 dưới sự xúc tác của enzym carbonic anhydrase typ II. Sau đó ion hydrogen được bơm qua bờ bàn chải bởi một bơm proton, giống như bơm proton ở thận. Các acid này tạo ra môi trường toan chuyên biệt trong các ổ tiêu xương gây hòa tan các muối khoáng của xương.

Ngay khi ổ tiêu xương đạt đến độ sâu $50\mu\text{m}$, hủy cốt bào dời khỏi bề mặt xương và kết thúc hoạt động tiêu xương. Sau đó hủy cốt bào sẽ chết theo chương trình dưới tác dụng kích thích của estrogen, $\text{TGF}\beta$ và bisphosphonat.

1.1.3. Liên quan giữa quá trình tiêu xương và tạo xương

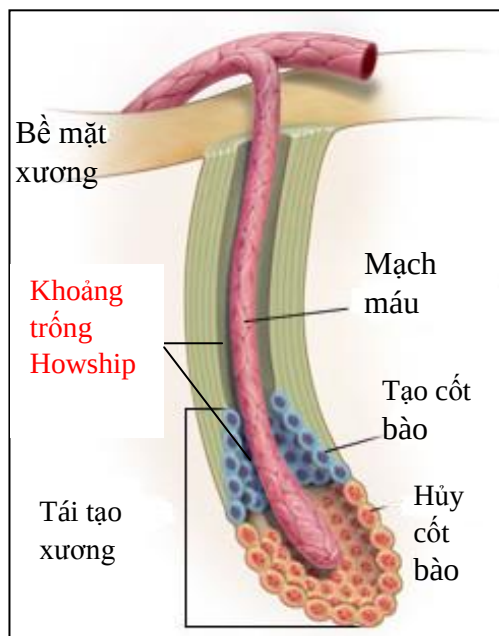
1.1.3.1. Sự tái tạo xương

Quá trình tiêu xương và tạo xương luôn luôn gắn liền nhau trong tiến trình tái tạo hay đổi mới xương. Tiến trình này xảy ra trong suốt cuộc đời người và gồm các hiện tượng [7], [10], [11]:

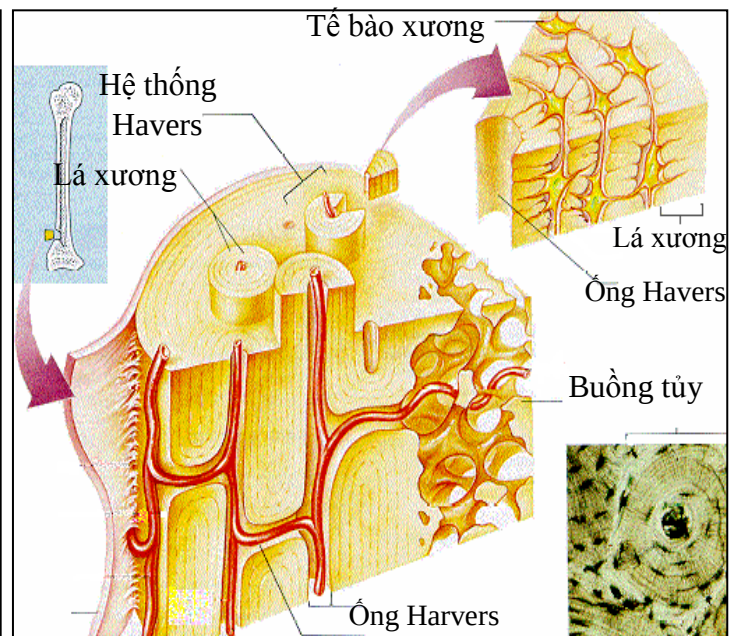
- Sự tạo thành những khoảng trống Howship: các mạch máu từ buồng tủy mang theo các tế bào dòng hủy cốt bào tiến vào thành xương đặc. Hủy cốt

bào sẽ đào những đường hầm gọi là những khoảng trống Howship hình ống dọc, ngang hay xiên nối thông với nhau.

- Sự tạo thành những hệ thống Havers: trong khi hủy cốt bào hình thành khoảng trống Howship những lá xương đồng tâm. Một số tạo cốt bào tự vùi mình vào giữa những lá xương trở thành tế bào xương. Những khoảng trống Howship ngày càng nhỏ lại. Cuối cùng chỉ còn là một cái ống hẹp, đó là ống Havers. Ống Havers cùng các lá xương đồng tâm tạo thành hệ thống Havers. Trong ống Havers có mạch máu và các sợi thần kinh.



Hình 1.1. Khoảng trống Howship



Hình 1.2. Hệ thống Havers

Nguồn: <https://www.khoa-hoc-tu-nhien/tai-lieu/mo-xuong>

Hủy cốt bào tiêu xương nhanh hơn tạo cốt bào tạo xương gấp năm lần, do đó cần có một khoảng nghỉ dài giữa hai giai đoạn của chu kỳ tái tạo xương và đây chính là điều kiện cần thiết cho việc duy trì sự cân bằng giữa tạo xương và tiêu xương. Nếu tốc độ tái tạo xương tăng nhanh, tạo cốt bào sẽ không bù đắp kịp chỗ tiêu xương do hủy cốt bào tạo ra và như vậy sẽ có hiện tượng mất xương.

1.1.3.2. Sự trao đổi thông tin giữa hủy cốt bào và tạo cốt bào

Sự trao đổi thông tin giữa hủy cốt bào và tạo cốt bào trong tiến trình tái tạo xương được thực hiện bằng những tín hiệu tại chỗ theo cơ chế cận tiết. Trước khi hủy cốt bào thực hiện quá trình tiêu xương, các tạo cốt bào tiết ra enzym collagenase và những enzym khác như yếu tố hoạt hóa plasminogen tổ chức gây hoạt hóa từ collagenase. Sự có mặt của collagenase được xem là tiền đề chuẩn bị bề mặt xương cho tác động của hủy cốt bào. Sau đó hủy cốt bào mới bắt đầu bài tiết enzym và acid để hoàn tất tiến trình tiêu xương. Tuy nhiên một số nghiên cứu cũng cho thấy khi tách riêng hủy cốt bào ra, nó vẫn có thể gây tiêu hủy bề mặt xương mà không cần đến sự hỗ trợ của các tế bào khác [7], [10], [11].

Yêu cầu của quá trình tái tạo xương là phải giữ cân bằng giữa tiêu xương và tạo xương để duy trì khối lượng xương. Bất kỳ sự mất xương xảy ra ở vị trí nào cũng phải được bù đắp bằng sự tạo xương tương xứng chính xác tại vị trí đó. Khả năng này có được là nhờ:

- Sự tiêu xương làm giải phóng ra các yếu tố tăng trưởng như: TGF β 1-3, BMP1-7, IGF-1, IGF-2, bFGF, PDGF. Trước đó, các chất này đã được gắn chặt vào chất căn bản của xương trong quá trình tạo xương.
- Môi trường acid ở các ổ tiêu xương dưới tác dụng của hủy cốt bào làm thủy phân các yếu tố tăng trưởng (như TGF β) thành dạng hoạt động.
- Các yếu tố tăng trưởng được vận chuyển vào trong bào tương hủy cốt bào qua bờ bàn chải, sau đó đưa đến bờ đáy bên của hủy cốt bào và được bài tiết ra ngoài.
- Các yếu tố tăng trưởng sẽ kích thích sự tăng sinh và biệt hóa của các tiền tạo cốt bào thành tạo cốt bào.

Kết quả là một lượng tương ứng các tạo cốt bào được tạo ra để bù đắp lại chỗ tiêu xương sau khi hủy cốt bào đã thoái hóa. Vẫn chưa xác định được

hủy cốt bào có trực tiếp kích thích vào các tiền tạo cốt bào và biệt hóa chúng thành tạo cốt bào hay không. Cùng với các yếu tố tăng trưởng được giải phóng từ quá trình tiêu xương, các yếu tố tăng trưởng địa phương do các tạo cốt bào tổng hợp cũng tăng lên.

1.1.4. Các chất chỉ dẫn (markers) của quá trình tạo xương và tiêu xương

1.1.4.1. Các markers của quá trình tạo xương

Sự tạo xương được đánh giá bằng cách đo các sản phẩm bài tiết điển hình của tạo cốt bào trong máu [7], [10], [12], [15].

*** *Phosphatase kiềm:***

Đây là enzym thủy phân este phosphoric, hoạt động ở pH=9-10. Phosphatase kiềm có ở nhiều mô. Một nửa phosphatase kiềm có nguồn gốc từ xương phần còn lại do gan tổng hợp và một phần nhỏ từ ruột và các mô khác. Hoạt tính của phosphatase kiềm thay đổi phụ thuộc chính vào tuổi, giới và hormon. Ở người trưởng thành bình thường, nồng độ phosphatase kiềm huyết thanh có giá trị giới hạn đến 100 IU/L.

*** *Osteocalxin:***

Osteocalxin là một protein không phải collagen điển hình khá đặc hiệu cho quá trình tạo xương. Osteocalxin do tạo cốt bào tổng hợp phụ thuộc ba vitamin: vitamin D, vitamin K, vitamin C và bị ức chế bởi PTH, glucocorticoid, coumarin. Ở người trẻ, nồng độ osteocalxin huyết thanh dao động 2-12 ng/mL. Nồng độ osteocalxin tăng lên theo tuổi và ở nữ cao hơn nam đặc biệt là phụ nữ sau 50 tuổi trong 15 năm đầu mãn kinh.

*** *Các đoạn peptid ở hai đầu tận cùng có nhóm carboxyl và amino của tiền collagen (Procollagen typ I propeptid):***

Đây là sản phẩm của sự phân cắt dây nối peptid ở hai đầu tận cùng có nhóm carboxyl và amino của tiền collagen ở ngoài tế bào. Do đó nồng độ của các tiền peptid này trong huyết thanh có thể được xem như là những chất chỉ

dẫn của sự tổng hợp collagen typ I. Tuy vậy, collagen typ I còn được tổng hợp ở da nên các dây nối peptid ở hai đầu tận cùng của tiền collagen không phải là chỉ số đặc hiệu cho sự tạo xương của tạo cốt bào.

1.1.4.2. Các markers của quá trình tiêu xương

*** Các sản phẩm thoái hóa của collagen typ I trong nước tiểu**

Khi hủy cốt bào hoạt động, collagen typ I bị thoái hóa, các sản phẩm được đào thải qua nước tiểu. Do vậy, đây là những chỉ số giúp đánh giá sự hủy xương. Các thông số này sẽ thay đổi khi có những biến động trong chuyển hóa xương ví dụ nồng độ tăng lên ở phụ nữ mãn kinh so với trước mãn kinh và sẽ giảm xuống nếu có dùng liệu pháp estrogen thay thế [10], [12], [15].

+ *Hydroxyprolin niệu*

Khi xương bị tiêu hủy, hydroxyprolin được giải phóng từ sự thoái hóa collagen và được đào thải nguyên dạng tự do qua thận vì acid amin này không bị chuyển hóa. Do đó, hydroxyprolin niệu không phải là chỉ số đặc hiệu cho sự tiêu xương. Hơn thế, nồng độ hydroxyprolin niệu bị ảnh hưởng bởi thành phần hydroxyprolin có trong thức ăn (gelatin, thịt). Lượng hydroxyprolin bài tiết trong một ngày ở người trưởng thành khoảng 15-45mg.

+ *Hydroxylysin glycosid niệu*

Hydroxylysin là một acid amin được giải phóng ra trong quá trình thoái hóa collagen. Dạng bài tiết qua thận của hydroxylysin là glucosyl-galactosyl-hydroxylysin hoặc glucosyl-hydroxylysin. Sự thoái hóa collagen không phải là nguồn gốc duy nhất của hydroxylysin, trên 50% hydroxylysin glycosid bài xuất qua thận được tạo thành từ sự chuyển hóa C1q.

+ *Các hợp chất hydroxypyridinium niệu*

Dẫn xuất của hydroxypyridinium là pyridinolin (PYD) có ở lưới collagen của khớp, xương, gân cũng như là quanh mạch máu, trong khi dẫn xuất deoxypyridinolin (DPD) thì chỉ tham gia cấu tạo lưới collagen của xương

và ngà răng. Trong mạng lưới collagen của khuôn hữu cơ xương, PYD và DPD hiện diện với tỷ số 3,5:1. Bởi vì PYD và DPD không có mặt trong mạng lưới collagen của da nên nồng độ PYD và đặc biệt là DPD trong nước tiểu có thể được xem như là chất chỉ dẫn đặc hiệu của quá trình tiêu xương. Nồng độ PYD và DPD niệu được sử dụng để đánh giá tình trạng loãng xương của thời kỳ mãn kinh.

+ *Các telopeptid của collagen typ I*

Trong quá trình thoái hóa collagen typ I, những đầu tận này được giải phóng khỏi tình trạng liên kết của chúng và có thể đo lường trong huyết thanh bằng phương pháp miễn dịch. Ngoài ra, các telopeptid cũng được giải phóng ra từ quá trình chuyển hóa da, gồm có carboxy telopeptid typ I collagen (CTX) có thể đo bằng cách phân tích nước tiểu hay máu. Peptid khác là crosslinked N-terminal telopeptid of type I collagen (NTX) cũng đo bằng cách phân tích máu hoặc nước tiểu.

*** *Phosphatase acid kháng acid tartric trong máu***

Đây là một sản phẩm của hủy cốt bào, nồng độ của nó trong máu phản ánh hoạt động tiêu xương [10], [15].

+ *Sialoprotein xương*

Protein này là một thành phần chất căn bản không phải collagen của xương, ngà răng và khớp bị vôi hóa. Nó có vai trò gắn kết các tế bào với xương. Nồng độ sialoprotein xương trong huyết thanh tăng khi quá trình tiêu xương xảy ra. Tiểu cầu cũng có chứa sialoprotein do đó sự thay đổi về số lượng tiểu cầu cũng ảnh hưởng đến nồng độ sialoprotein huyết thanh.

+ *Canxi niệu*

Phân bố canxi trong cơ thể là 99% ở xương và răng, 1% ở dịch ngoại bào [12]. Với chức năng thận bình thường và một chế độ ăn cân đối, sự bài tiết canxi trong mẫu nước tiểu 24 giờ có thể được dùng như là một chất chỉ dẫn của sự tiêu xương. Canxi được bài tiết qua thận thấp nhất từ 9 giờ tối đến

6 giờ sáng và cao nhất vào trước buổi trưa. Do đó, việc đo nồng độ canxi, creatinin niệu vào buổi sáng lúc đói khoảng từ 8-10 giờ và việc sử dụng tỷ số canxi/creatinin niệu đã được thừa nhận như là một chỉ số có ý nghĩa chẩn đoán đối với những trường hợp có quá trình chuyển hóa xương [11], [12], [15].

Ở phụ nữ trưởng thành bình thường, lượng bài tiết hàng ngày qua nước tiểu của canxi là 1,0-6,25mmol/ngày [10] và tỷ số canxi/creatinin niệu là $\leq 0,57\text{mmol/mmol}$.

Bảng 1.3: Các markers phản ánh chu chuyển của xương

Marker	Mô gốc	Mẫu xét nghiệm	Phương pháp phân tích	Chú thích
Các markers tạo xương [10], [12], [13], [14],[15]				
Phosphatase kiềm đặc hiệu của xương (BAP, bone ALP)	Xương	Máu	IRMA, EIA	Sản phẩm đặc trưng của các tế bào tạo xương. Một số xét nghiệm cho thấy khoảng 20% liên quan đến isoenzym gan
Osteocanxin (OC)	Xương	Máu	RIA, IRMA, ELISA	Sản phẩm đặc trưng của các tế bào tạo xương ; Nhưng cũng có thể là sản phẩm của các tế bào hủy xương
C tặn cùng propeptid của procollagen typ I (PICP)	Xương, mô mềm, da	Máu	RIA, ELISA	Sản phẩm đặc trưng của các tế bào tạo xương và nguyên bào (fibroblasts)

Bảng 1.3: Các markers phản ánh chu chuyển của xương (tiếp theo)				
Marker	Mô gốc	Mẫu xét nghiệm	Phương pháp phân tích	Chú thích
N tặn cùng propeptid của procollagen typ I (P1NP)	Xương, mô mềm, da	Máu	RIA, ELISA	Sản phẩm đặc trưng của các tế bào tạo và nguyên bào; một phần nhỏ kết hợp với các gian bào (matrix)
Các markers hủy xương [10],[12], [15], [17]				
Các markers liên quan đến collagen				
Hydroxyprolin, toàn phần	Xương, sụn, mô mềm, da	Nước tiểu	Colorimetry HPLC	Có mặt trong tất cả các chất keo (collagen) và một phần protein chất keo, kể cả C1q và chất đàn hồi, có mặt trong các chất keo trưởng thành
Hydroxylysine-glycosides	Xương, mô mềm, da	Nước tiểu hay máu	HPLC ELISA	Sự có mặt của hydroxylysin trong collagen tùy thuộc vào mô. Chẳng hạn như glycosylgalactosyl thường có mặt trong các mô mềm, galactosyl thường thấy trong xương

Bảng 1.3: Các markers phản ánh chu chuyển của xương (tiếp theo)				
Marker	Mô gốc	Mẫu xét nghiệm	Phương pháp phân tích	Chú thích
Pyridinolin (PYD)	Xương, sụn, gân, máu	Nước tiểu, máu	HPLC ELISA	Những collagen có nhiều trong sụn và xương, không có ở da; chỉ có với collagen trưởng thành
Deoxypyridinolin (DPD)	Xương, men răng	Nước tiểu, máu	HPLC ELISA	Là những collagen rất phổ biến trong xương, nhưng ít thấy trong da và sụn
Carboxyterminal cross-linked telopeptide of typ I collagen (ICTP, CTX-MMP)	Xương, da	Máu	RIA	Collagen loại I thường thấy trong xương
Carboxyterminal cross-linked telopeptide of typ I collagen (CTX - I)	Tất cả các mô chứa collagen loại I	Nước tiểu, máu	RIA ELISA	Chất keo loại I thường tìm thấy trong mô xương

Bảng 1.3: Các markers phản ánh chu chuyển của xương (tiếp theo)				
Marker	Mô gốc	Mẫu xét nghiệm	Phương pháp phân tích	Chú thích
Aminoterminal cross-linked telopeptide of typ I collagen (NTX-I)	Tất cả các mô chứa collagen loại I	Nước tiểu và máu	RIA ELISA CLIA	Collagen loại I, thường hay được phát hiện trong xương
Collagen I alpha 1 helicoidal peptide (HELP)	Tất cả các mô chứa collagen loại I	Nước tiểu	ELISA	Có mối tương quan cao với các markers collagen, giá trị lâm sàng chưa được xác định
Các proteins không liên quan đến collagen [10],[11], [12], [14]				
Bone Sialoprotein (BSP)	Xương, men răng, sụn	Máu	ELISA RIA	Kết tinh bởi các tế bào tạo xương và các tế bào giống như hủy xương. Có lẽ phản ánh quá trình hủy xương
Osteocanxi fragment (ufOC, U-Mid-OC, U-LongOC)	Xương	Nước tiểu	ELISA	Thường được xem là phản ánh quá trình hủy xương

Bảng 1.3: Các markers phản ánh chu chuyển của xương (tiếp theo)				
Marker	Mô gốc	Mẫu xét nghiệm	Phương pháp phân tích	Chú thích
Các enzyme hủy xương [10],[11], [12], [14]				
Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAcP)	Xương, máu	Huyết tương	Colorimetry RIA ELISA	Có 6 iso enzyme tìm thấy trong các mô của con người (tế bào hủy xương, tiểu cầu, hồng cầu). Phản ánh quá trình hủy xương
Cathepsin (e.g.K,L)	Thường tìm thấy trong các tế bào hủy xương	Huyết tương	ELISA	Cathepsin K đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì các gian bào. Giá trị lâm sàng của cathepsin K vẫn còn đang nghiên cứu

Sự tạo xương và tái hấp thu xương được đánh giá bằng cách đo các sản phẩm bài tiết điển hình (các markers) của tạo cốt bào, hủy cốt bào trong máu, da, mô xương, nước tiểu [9]. Marker tạo xương P1NP phản ánh sự tổng hợp các protein dồi dào nhất của mô xương, một trong các sản phẩm hình thành của collagen đặc trưng cho xương. P1NP được sản xuất trong quá trình hình thành xương, nó đã được đánh giá đã cho dự đoán gãy xương và giám sát quá trình điều trị loãng xương. Marker beta CTX là marker tham chiếu cho sự tái hấp thu xương, phản ánh quá trình hủy xương. Beta CTX là một peptide axit, một trong số các sản phẩm thoái hóa của collagen là cụ thể cho xương. Tuy

nhiên, CTX được sử dụng trong theo dõi các phương pháp điều trị hủy xương, theo dõi sự giảm các dấu hiệu mất xương. Nhưng các markers không dự đoán được giá trị của mật độ xương [16].

1.2. ĐÁNH GIÁ SỨC KHỎE CỦA XƯƠNG

Sức mạnh của xương bao gồm sự toàn vẹn cả về khối lượng và chất lượng của xương. Khối lượng xương được biểu hiện bằng mật độ xương (BMD-Bone mineral density) là mật độ khoáng hóa khuôn hữu cơ của xương và khối lượng xương (BMC-Bone mass content) là trọng lượng xương. Chất lượng xương phụ thuộc vào thể tích xương (xương đặc, xương xốp), vi cấu trúc xương (thành phần khuôn hữu cơ và chất khoáng), chu chuyển xương (quá trình xây dựng và quá trình tái tạo xương) [7],[12], [17].

Khối lượng xương đỉnh (KLXD) được tích trữ từ giai đoạn tuổi dậy thì, khoảng 40% KLXD trong giai đoạn này, trong thời gian 2 năm ở tuổi khoảng 18 tuổi, ít nhất là 90% KLXD đã được trữ lại, trong khi 10% còn lại sẽ được thêm vào sau này trong giai đoạn củng cố xương [12], [15], [18]. Trong tuổi dậy thì, sự khác biệt về mật độ xương giữa 2 giới tính trở nên rõ ràng. Cung cấp đầy đủ canxi và vitamin D, cùng với hoạt động thể chất thường xuyên, là một trong những yếu tố môi trường quan trọng nhất trong dự trữ tối ưu của khối lượng xương và mật độ xương [6].

1.2.1. Khối lượng xương và chất lượng xương

1.2.1.1. Khái niệm

Suốt thời thơ ấu và vị thành niên, bộ xương thay đổi cả về quy mô và hình dạng. Xương đang phát triển chiều dài và chiều rộng, độ dày vỏ xương đang gia tăng và có một gia tăng đáng kể khối lượng xương cũng như gia tăng đáng kể mật độ xương. Tất cả các quá trình này bị ảnh hưởng bởi yếu tố di truyền, nội tiết tố và môi trường.

1.2.1.2. Các thời kỳ phát triển của xương

Khối lượng và chất lượng xương thay đổi qua các thời kỳ phát triển của cơ thể. Quá trình xây dựng xương (modelling bone) xảy ra ở trẻ em với biểu hiện tạo xương mạnh hơn hủy xương và chủ yếu diễn ra ở gần đầu xương làm xương tăng trưởng [10]. Sự tăng trưởng được thực hiện dưới sự điều hòa của hormon như GH, hormon sinh dục... [11],[12].

Quá trình tái tạo xương xảy ra ở người lớn với tốc độ 2-10% xương hàng năm. Đây là quá trình xương được đổi mới, sửa chữa nhưng không thay đổi kích thước do có sự cân bằng giữa tạo xương và tiêu xương và sau đó tiêu xương mạnh hơn tạo xương [12]. Lượng chất khoáng trong xương đạt 90% vào tuổi 18 và đạt tới đỉnh ở tuổi 30. Sau khi đạt đến giá trị tối đa khối xương bắt đầu giảm dần theo tuổi. Như vậy, sự mất xương được xem là một hiện tượng sinh lý bình thường của cơ thể [11].

Khối lượng xương trong quá trình phát triển cơ thể ra 3 giai đoạn [14], [15]:

- Giai đoạn 1: khối lượng xương tăng dần để đạt tới giá trị tối đa.
- Giai đoạn 2: mất xương chậm theo tuổi, bắt đầu sau 40 tuổi với các xương đặc, ở các xương xốp có lẽ sớm hơn 5-10 năm.
- Giai đoạn 3: mất xương nhanh, chỉ xuất hiện ở phụ nữ mãn kinh.

Sự mất xương sinh lý một cách rõ ràng xảy ra ở cả nam giới và phụ nữ khi quá 50 tuổi, tuy nhiên phụ nữ mất xương với tốc độ nhanh hơn [12], [15]. Tiêu xương là hiện tượng tất yếu xảy ra ở tất cả phụ nữ mãn kinh và lượng estrogen thấp được xem là thủ phạm làm tăng tốc độ mất xương ở thời kỳ này [17], [19].

1.2.1.3. Điều hòa khối lượng xương

*** Khối lượng đỉnh của xương**

Khối lượng đỉnh của xương là khối lượng mô xương có được vào giai đoạn cuối cùng của quá trình trưởng thành của xương. Đây là khối lượng lớn

nhất mà một người đạt được, vì sau khi đạt đến khối lượng đỉnh của xương thì khối lượng xương sẽ giảm dần do quá trình mất xương liên quan đến tuổi. Thời điểm đạt khối lượng đỉnh của xương thay đổi tùy theo tác giả, trung bình từ 20- 24 tuổi và kéo dài đến 40-44 tuổi [15]. Khối lượng đỉnh càng cao thì nguy cơ loãng xương sau này càng thấp.

*** Các yếu tố chính ảnh hưởng lên khối lượng xương đỉnh**

- + Yếu tố gen: giới tính, chủng tộc, gia đình.
- + Dinh dưỡng: khẩu phần bổ sung canxi làm tăng tỉ trọng khoáng của xương, chế độ ăn không cân đối làm giảm tỉ trọng khoáng của xương.
- + Tập thể dục kích thích quá trình tái tạo xương.
- + Hormon: tỉ trọng khoáng của xương (TTKCX) giảm ở phụ nữ có rối loạn chu kỳ kinh nguyệt. Tuổi xuất hiện kinh càng sớm thì tỉ trọng khoáng của xương càng cao và ngược lại. Chu kỳ kinh nguyệt bất thường làm cho TTKCX thấp. Ở phụ nữ dù có hiện tượng hành kinh nhưng nếu không có rụng trứng thì TTKCX sẽ thấp hơn so với phụ nữ có rụng trứng.

*** Các yếu tố nội tiết ảnh hưởng lên sự tạo xương**

Những xáo trộn của quá trình tổng hợp và bài tiết một số hormon nội sinh và hoặc ngoại sinh ảnh hưởng sâu sắc đến hoạt động sinh lý của xương. Các yếu tố nội tiết chủ yếu bao gồm: hormon tuyến cận giáp, vitamin D, Canxitonin, hormon tuyến giáp, Glucocorticoid, hormon sinh dục....

1.2.2. Loãng xương, giảm mật độ xương

Loãng xương là một bệnh toàn thân của hệ xương đặc trưng bởi sự giảm khối lượng xương kèm với những phá hủy trong vi cấu trúc của mô xương, hậu quả là xương trở nên giòn và dễ gãy. Trước khi gãy xương, bệnh nhân đã bị mất từ 30- 40 % khối lượng xương trong vòng từ 10- 20 năm [12],[15]. Gần đây tổ chức Y tế Thế giới [19], [20] đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán mức độ loãng xương nhằm đưa ra mối liên hệ chặt chẽ giữa khối lượng xương giảm và nguy cơ gãy xương.

Bảng 1.4: Tiêu chuẩn chẩn đoán mức độ loãng xương của tổ chức Y tế Thế giới (WHO - 1994) [19], [20].

Chẩn đoán	Mật độ xương
Bình thường	T- Score > - 1,0
Thiếu sản xương	T- Score từ - 2,5 đến - 1,0
Bệnh loãng xương	T- Score < - 2,5
Bệnh loãng xương trầm trọng	T- Score < -2,5 và đã từng bị gãy xương

Loãng xương là vấn đề lớn của ngành thấp khớp học và của sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới, đặc biệt khi tỉ lệ dân số gia tăng. Loãng xương không những làm tăng tỉ lệ tử vong mà còn làm giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Loãng xương là một bệnh lý do nhiều yếu tố tác động, chứ không chỉ đơn thuần là sự tất yếu của quá trình lão hóa. Khi đã hiểu đầy đủ về các yếu tố ảnh hưởng lên quá trình chuyển hóa xương (tạo xương và tiêu xương), chúng ta hy vọng có thể phần nào điều chỉnh được hội chứng mất xương này [21].

1.2.2.1. Chẩn đoán loãng xương, giảm mật độ xương ở trẻ em

Trong những năm gần đây, vấn đề khối lượng xương hay mật độ xương thấp ở trẻ em và thanh thiếu niên đã được quan tâm, chú ý. Một mặt, nhận thức ngày càng cao rằng: khối lượng xương tích tụ được vào cuối giai đoạn tăng trưởng và phát triển là một yếu tố quyết định quan trọng đến sức khỏe của xương. Mặt khác, vấn đề loãng xương ngày càng gia tăng và bắt đầu xuất hiện ở những bệnh nhân trẻ. Loãng xương được định nghĩa là mật độ khoáng của xương (BMD) thấp, tăng sự mong manh xương và dẫn đến nguy cơ gãy xương do loãng xương [10], [12], [21]. Ở người lớn, chẩn đoán loãng xương

được xác định nếu giá trị BMD < - 2,5 SD so với giá trị trung bình của người trẻ khỏe mạnh (T -score < - 2.5). Đối với trẻ em chưa đến tuổi trưởng thành, giá trị BMD so với nhóm tuổi là một yếu tố dự báo tốt về giảm mật độ xương, nguy cơ loãng xương và nguy cơ gãy xương khi BMD giảm đến < -1 SD so với giá trị trung bình BMD của nhóm trẻ khỏe mạnh [20].

1.2.2.2. Các phương pháp chẩn đoán loãng xương

**** Chụp X quang qui ước***

Chụp X quang qui ước sẽ không thấy thay đổi gì cho đến khi mất hơn 30% khối lượng xương và trong khoảng thời gian này bệnh nhân có thể đã bị loãng xương và gãy xương do loãng xương. Sự tăng hủy chất xương được biểu hiện trên phim X quang bằng nhiều kiểu tiêu hủy xương bề và xương vỏ. Trên phim X quang, rất khó đánh giá mức độ loãng xương qua độ cản quang nhiều hay ít vì nó phụ thuộc vào nhiều yếu tố (điện thế, khoảng cách, chất lượng phim và thuốc hiện hình). Do đó, phải dựa vào một số phương pháp đánh giá tùy theo vùng cần khảo sát là xương chi hay xương trục. Các chỉ số đặc biệt để khảo sát độ loãng xương trên X quang [10], [19], [20]

+ *Chỉ số Barnett và Nordin* (1960): tại điểm giữa thân xương đốt bàn tay ngón 2, đo đường kính ngoài thân xương (D) và đường kính ống tủy (d). Chỉ số Barnett và Nordin được tính như sau:

$$\frac{D - d \times 100}{D}$$

+ Bình thường chỉ số này ≥ 45 , nếu < 45 được coi là loãng xương

+ *Chỉ số Singh*: chụp X quang đầu trên xương đùi ở tư thế thẳng. Bình thường thấy có 4 hệ thống dài xương. Trong loãng xương các hệ thống này bị đứt, gãy, mất đi ít hay nhiều tùy theo mức độ nặng nhẹ của loãng xương. Chỉ số 7 là bình thường, số 1 là nặng nhất.

*** Đo tỉ trọng khoáng chất của xương**

+ Nguyên tắc

Đa số các phương pháp đo tỉ trọng khoáng của xương đều dựa trên sự hấp thu khác nhau đối với tia ion hóa của mô xương và mô mềm. Chính sự hấp thu năng lượng nhiều hơn của mô cứng so với mô mềm đã tạo nên sự thay đổi của một dấu hiệu bên ngoài có thể ghi nhận lại được [12], [14], [21].

Khái niệm về tỉ trọng khoáng của xương (BMD - Bone mineral density) và lượng chất khoáng của xương (BMC - Bone mineral content)

BMC là lượng chất khoáng tính bằng gram của chất hydroxyapatit ở vùng xương được quét tia. Đó chính là lượng xương hiện diện tại vị trí đo.

BMD là tỉ trọng khoáng của xương được tính bằng lượng chất khoáng của xương (BMC) chia cho vùng khảo sát, đơn vị gram/cm^2 .

+ Các phương pháp đo mật độ xương [6], [22]

Các kỹ thuật đo mật độ xương hiện nay để dự đoán khối lượng xương là:

- Độ hấp thụ photon năng lượng đơn (Single photon absorptiometry) được viết tắt là SPA
- Độ hấp thụ photon năng lượng kép (Dual photon absorptiometry) được viết tắt là DPA
- Độ hấp thụ tia X năng lượng kép (Dual energy X- ray absorptiometry), được viết tắt là DXA hay DEXA.
- Chụp cắt lớp điện toán có định lượng (Quantitative computed tomography) được viết tắt là QCT.
- Siêu âm.
- Sinh thiết xương; cộng hưởng từ.

1.2.2.3. Đo mật độ khoáng xương (BMD) bằng phương pháp DEXA:

Phương pháp này là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán mật độ xương. Trong thực nghiệm, mối liên hệ mật thiết giữa khối lượng xương và sự vững chắc của xương đã được kiểm chứng. 75- 85% những thay đổi về tình trạng vững chắc của xương là do sự thay đổi theo tuổi về tỉ trọng khoáng của xương. Do vậy việc đo tỉ trọng khoáng của xương rất có ích để:

Dự đoán gãy xương: BMD giảm là một yếu tố quyết định quan trọng đối với nguy cơ gãy xương. Khả năng của BMD để dự đoán nguy cơ gãy xương có thể so sánh như dùng chỉ số huyết áp để dự đoán nguy cơ tai biến mạch máu não. Dùng BMD để dự đoán nguy cơ gãy xương còn có ý nghĩa tốt hơn cho việc dùng nồng độ cholesterol để dự đoán nguy cơ nhồi máu cơ tim.

Ý nghĩa tiên lượng của BMD còn phụ thuộc vào một số thông tin khác như các chỉ điểm sinh hóa về sự tạo xương và hủy xương, tiền căn gãy xương trước đây và vị trí xương nào được chọn để đo BMD.

Thiết lập chẩn đoán loãng xương ở người đã có biểu hiện của thiếu xương hoặc biến dạng xương trên X quang trước khi thực hiện những can thiệp khác về chẩn đoán và điều trị.

Theo dõi trong tiến trình điều trị chống tiêu xương: Đo BMD để theo dõi sự thay đổi của khối xương sau khi bắt đầu điều trị chỉ nên thực hiện sau 1 hoặc 2 năm và sự thay đổi xảy ra rõ và sớm là ở vùng xương loãng như ở đốt sống lưng.

Phát hiện những người đang mất xương nhanh để sớm có những biện pháp can thiệp làm chậm mất xương.

Tóm lại, trong thực hành lâm sàng, do không thể thực hiện sinh thiết xương để biết được hình thái mô học và tình trạng thật sự của khối lượng xương, nên kỹ thuật đo BMD có thể được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tình trạng khối lượng xương.

1.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỨC KHỎE XƯƠNG

Có nhiều yếu tố đã được thừa nhận [10], [15], [19]:

- Tuổi: thời gian sống càng lâu, khối xương mất càng lớn, đồng thời sự hấp thu canxi cũng giảm do vậy dễ có khả năng bị loãng xương.

- Giới: phụ nữ có khối xương thấp hơn nam giới, trong toàn bộ cuộc đời, một phụ nữ sẽ mất khoảng 35% xương đặc và khoảng 50% xương xốp, trong khi nam giới chỉ mất 2/3 số lượng này.

- Tuổi mãn kinh: mất xương lớn vì sự thiếu estrogen sớm.

- chủng tộc: loãng xương rất hiếm gặp ở các nước châu Phi nhưng lại rất phổ biến ở châu Âu và Bắc Mỹ. Tại Mỹ, phụ nữ da trắng và da vàng có tỷ lệ loãng xương cao hơn phụ nữ da đen do phụ nữ da đen có khối xương lớn hơn.

- Yếu tố di truyền và gia đình: trong gia đình có bà, mẹ hoặc một người nào khác bị loãng xương thì con cháu họ cũng có nguy cơ bị loãng xương. Có nhiều gen đặc hiệu kiểm soát đỉnh khối xương cũng như sự mất xương đang được nghiên cứu. Một số nghiên cứu đã ghi nhận mối liên quan giữa gen Sp1 COLIA1 (Sp1 collagen I anpha 1) và tốc độ mất xương, những người có allele lặn (ss và Ss) có mật độ xương thấp hơn người có kiểu gen đồng hợp tử trội SS.

- Sự cung cấp canxi và vitamin D: chế độ ăn không đủ canxi, sống thiếu ánh sáng đặc biệt trong thời kỳ tạo xương sẽ có ảnh hưởng xấu đến việc xây dựng đỉnh khối lượng xương và làm cho đối tượng dễ bị loãng xương. Canxi có thể ngăn ngừa sự mất xương nhanh sau khi khối xương đã đạt đến đỉnh. Vitamin D cần thiết cho sự hấp thu canxi. Ngoài ra, chế độ dinh dưỡng nhiều muối, nhiều đạm động vật cũng là yếu tố nguy cơ của loãng xương.

- Vóc người: những người có thể tạng bé nhỏ dễ xuất hiện loãng xương hơn những người to lớn vì họ có khối xương thấp hơn.

- Tập luyện: hoạt động thể lực và tập luyện rất quan trọng đối với việc xây dựng và duy trì khối xương, đặc biệt ở phụ nữ mãn kinh, ít hoạt động thể lực sẽ thúc đẩy sự mất xương.

- Hút thuốc: những phụ nữ nghiện thuốc lá có nguy cơ bị loãng xương cao hơn những người khác. Người ta thấy hút thuốc lá có thể làm giảm nồng độ estrogen trong máu và cũng có thể gây ra mãn kinh sớm hơn.

- Nghiện rượu và cà phê: uống rượu nhiều, nghiện cà phê làm tăng nguy cơ loãng xương do chúng có tác động làm tăng thải canxi qua nước tiểu.

- Sử dụng thuốc: một số thuốc khi dùng kéo dài có thể làm tăng nguy cơ mất xương như corticoid, hormon T_3, T_4 , thuốc lợi tiểu, thuốc chống đông, tetracyclin.

1.3.1. Dinh dưỡng

Canxi và vitamin D cần thiết cho duy trì xương và phát triển xương, nhiều nghiên cứu cho thấy lợi ích của việc bổ sung canxi và vitamin D đối với sức khỏe xương. Mang lại sức khỏe tốt cho xương khẩu phần ăn của trẻ bổ sung nhiều loại rau: xanh, vàng đậm ngay từ tuổi bắt đầu đi học, nhu cầu canxi và vitamin D cần thiết trung bình từ 800-1300g và 400-800 UI cho lứa tuổi từ 4-19 tuổi [23],[24],[25].

Vitamin D sau khi được tổng hợp ở da hoặc được hấp thụ từ thức ăn ở ruột sẽ được gắn với protein (vitamin D binding protein - DBP) vào máu để vận chuyển tới gan. Tại đây nhờ sự xúc tác của enzym 25 hydroxylase (CYP2R1), vitamin D được gắn với nhóm OH (hydroxylation) tạo thành 25 hydroxycholecanxiferol (25-OH-D). Hàm lượng 25-OH-D trong máu tăng tỷ lệ thuận với lượng vitamin D nhận vào, vì vậy nồng độ 25-OH-D huyết thanh là 1 chỉ báo sinh học phản ánh tình trạng vitamin D trong cơ thể [23],[24],[25].

Sau đó 25-OH-D trong máu được vận chuyển đến thận để tạo nên 1,25-dihydroxycholecanxiferol ($1\alpha, 25-(OH)_2$) dưới sự xúc tác của enzym 25-

hydroxy vitamin D-1 α hydroxylase (CYP27B1). Đây là chất chuyển hóa cuối cùng của vitamin D, có hoạt tính sinh học rất mạnh, được xem như 1 hormon của hệ thống nội tiết vitamin D. Sự sản xuất 1,25-(OH) $_2$ D ở thận được điều hòa bởi nồng độ hormon cận giáp trạng (PTH), nồng độ Ca và Phospho trong máu, yếu tố tăng trưởng nguyên bào xơ 23 (fibroblast-growth factor 23-FGF23) ở xương [23],[24],[25].

1,25-(OH) $_2$ D sau khi được tạo ra sẽ đi vào trong nhân của các tế bào đích bằng cách gắn với thụ thể vitamin D (vitamin D receptor-VDR). VDR là thành viên của họ chung các thụ thể nhân (nuclear receptor superfamily). Trong nhân các tế bào đích, các thụ thể vitamin D được hoạt hóa gắn với thụ thể của vitamin A (retinoic X receptor-RXR), rồi gắn với các thành tố đáp ứng với vitamin D (vitamin D response elements - VDREs) trên các gen đích. Hiện nay đã phát hiện được hơn 200 gen tham gia vào chuyển hóa và tác dụng của vitamin D đối với nhiều mô và cơ quan trong cơ thể [24].

Từ khi phát hiện ra thụ thể vitamin D, người ta đã tìm thấy VDR không chỉ có ở các tế bào thận, mà còn có ở các tế bào của nhiều cơ quan khác trong cơ thể, đặc biệt các tế bào hệ miễn dịch. Hơn thế nữa, các tế bào này cũng có khả năng biến đổi 25-OH-D thành 1,25(OH) $_2$ D như các tế bào thận. Sự khác biệt ở đây là nó hoạt động như một autocrine (tự tác động) hoặc paracrine (cận tác động) nghĩa là 1,25(OH) $_2$ D được tạo ra sẽ bị phá hủy ngay sau khi đã thực hiện chức năng, vì vậy không ảnh hưởng đến nồng độ 1,25(OH) $_2$ D trong huyết thanh [12], [26].

Có nhiều phương pháp định lượng 25-OH-D trong huyết thanh như sắc ký lỏng cao áp và quang phổ khối (HPLC/MS), miễn dịch phóng xạ (RIA), miễn dịch enzym (EIA), gắn protein cạnh tranh (CPBA), gắn protein hóa phát quang (CLPB) và miễn dịch hóa phát quang (CLIA) [24], [25], [26].

Nồng độ 25-OH-D trong huyết thanh thay đổi tùy theo phương pháp định lượng. Trong các phương pháp trên, phương pháp sắc kí lỏng cao áp và quang phổ khối (high-pressure liquid chromatography and mass spectrometry - HPLC/MS) được xem là tiêu chuẩn vàng để định lượng nồng độ 25-OH-D trong máu [24], [25], [26].

Dựa trên những nhận xét này, hiện đang chấp nhận các tiêu chuẩn để xác định tình trạng vitamin D ở trẻ em và thanh thiếu niên là: khi nồng độ vitamin D ≥ 20 ng/mL (50 nmol /L) gọi là đủ, khi nồng độ vitamin D từ 15 đến 20 ng /mL (37,5 và 50 nmol /L) gọi là thiếu vitamin D, vitamin D ≤ 15 ng / mL (37,5 nmol /L): được xem là giảm vitamin D. Ngưỡng này (cut-off) có thể được hiệu chỉnh lại nếu trong tương lai có những nghiên cứu ở trẻ em chứng minh đầy đủ, hiệu lực để nâng nồng độ vitamin D cao hơn [24], [25], [26]...

1.3.2. Tập luyện thể dục

Loãng xương và gãy xương là một vấn đề y tế nghiêm trọng, có qui mô lớn và ảnh hưởng kinh tế cả nước. Hệ quả của loãng xương là thấp lùn, gãy xương. Đó là một trình trạng rất đáng quan tâm, nhưng tiếc thay đó là một thực trạng đang xảy ra ở hầu như bất kỳ nước nào trên thế giới. Tập luyện giúp cải thiện mật độ xương, tăng sức mạnh cơ bắp, giảm nguy cơ té ngã. Với trẻ em, tập luyện giữ vai trò quan trọng trong quá trình phát triển xương của trẻ.

Cung cấp đầy đủ các chất dinh dưỡng đặc biệt là canxi và vitamin D, cùng với hoạt động thể chất thường xuyên, là một trong những yếu tố môi trường quan trọng nhất trong dự trữ tối ưu của khối lượng xương và mật độ xương.

Tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, đặc biệt là tia tử ngoại B là điều cần thiết cho da tổng hợp vitamin D và sự hấp thụ này giảm ở trẻ em có tăng sắc tố da hay da sậm màu khi đó chức năng melanin như một kem chống nắng tự nhiên. Hơn nữa bức xạ tia tử ngoại B có trong ánh nắng mặt trời vào thời điểm giữa

trưa hơn vào những thời điểm khác trong ngày. Trong mùa xuân, mùa hè và mùa thu, chỉ cần 10 đến 15 phút tiếp xúc với ánh nắng mặt trời từ năm 10 đến 15 giờ là đủ để tổng hợp đủ vitamin D ở những người da sáng. Tuy nhiên, người Ấn Độ hầu hết cần yêu cầu gấp ba lần tiếp xúc với ánh nắng mặt trời so với một người da sáng để đạt được nồng độ vitamin D tương đương, và những người có màu da rất tối (ví dụ như, một số người tổ tiên châu Phi) yêu cầu 6 đến 10 lần so với thời gian tiếp xúc ánh sáng như một người da sáng [27], [28], [29].

1.3.3. Béo phì và thấp còi

Vitamin D là một chất dinh dưỡng thiết yếu đóng vai trò quan trọng trong nội cân bằng canxi và sức khỏe của xương. Thiếu hụt nghiêm trọng của vitamin D gây còi xương và hoặc giảm canxi máu ở trẻ sơ sinh, trẻ em và loãng xương ở người lớn hoặc thanh thiếu niên; thiếu vitamin D nghiêm trọng cũng có thể kết hợp với giảm canxi máu, có thể gây tetany hoặc co giật. Những rối loạn này xảy ra với tần số cao nhất ở trẻ em trong các quần thể bị suy dinh dưỡng và trẻ em mắc bệnh mãn tính. Từ lâu người ta đã biết thiếu vitamin D sẽ gây ra bệnh còi xương ở trẻ em, tình trạng nhuyễn xương và loãng xương ở người trưởng thành. Trước kia và hiện nay, vitamin D vẫn được xem là chỉ số để đánh giá mật độ xương, sự chuyển hóa của xương [26], [30], [31].

Trẻ em béo phì làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh như: tiểu đường, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp.... Nhiều nghiên cứu đã được chỉ ra rằng trẻ em thừa cân và béo phì có hàm lượng chất khoáng xương thấp khi so sánh với những trẻ bình thường cùng nhóm tuổi [32], [33]. Kết quả cho thấy rằng trẻ em béo phì đang ở thế bất lợi trao đổi chất để đạt được tối đa tiềm năng của trẻ trong việc tạo nên xương. Cá nhân béo phì dường như có giảm khả năng tổng hợp một số hormon, cụ thể hormon tăng trưởng và insulin như yếu tố

tăng trưởng IGF1, đã được chứng minh có giảm ở những người béo phì khi so sánh với nhóm đối chứng.

1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ MẬT ĐỘ XƯƠNG, VITAMIN D VÀ CÁC MARKERS CHU CHUYỂN XƯƠNG.

Về mật độ xương: định nghĩa của bệnh loãng xương, theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO- 1994, bảng 1.4) có giá trị ở mọi lứa tuổi, nhưng ứng dụng thực tế của nó cho trẻ em và thanh thiếu niên vẫn còn là một vấn đề còn tranh luận và không có sự đồng thuận về một chẩn đoán chỉ dựa trên giá trị BMD. Sự liên quan lâm sàng của mật độ xương thấp không biến chứng gãy xương ở trẻ và hậu quả lâu dài của loãng xương vẫn khó để đánh giá và chỉ có bằng chứng giá trị BMD là một yếu tố dự báo của nguy cơ gãy xương trong nền y học phát triển [12],[21].

Hơn nữa, việc giải thích giá trị BMD trong quần thể trẻ em là khó khăn, vì "bình thường" giá trị BMD được sử dụng để so sánh liên tục thay đổi theo lứa tuổi, ngoài ra, phụ thuộc vào nhiều biến số, chẳng hạn như giới tính, kích thước cơ thể, giai đoạn dậy thì, xương trưởng thành và dân tộc...

Theo Er- Yuan Liao [30]: đỉnh cao nhất của BMD trong khoảng tuổi từ 20-24 và kéo dài cho đến 40-44. Theo tác giả MC. Veigh JA BMC và BMD của trẻ da trắng cao hơn trẻ da đen ($p < 0,001$, BMD và BMC trẻ trai > trẻ gái ($p < 0,05$), BMD ở trẻ trưởng thành (16 tuổi) cao bằng hoặc hơn so với phụ nữ tiền mãn kinh. Tác giả Pairunyar Nakavachara nghiên cứu MĐX 367 trẻ Thái Lan từ 5-18 tuổi (174 trẻ trai, 193 trẻ gái) ghi nhận MĐX trẻ gái cao hơn trẻ trai nhóm từ 12-16 tuổi [34]. Một nghiên cứu ở trẻ em dưới 13 tuổi ở New Zealand [33] nhận thấy trong số 313 trẻ (145 trẻ gái, 168 trẻ trai) có đến 468 lượt gãy xương nhập viện điều trị.

Để đánh giá mối liên quan giữa marker tạo xương (OC, P1NP) với tuổi, giới và giai đoạn dậy thì, tác giả M.Bayer [35] nghiên cứu 439 trẻ (232 trẻ trai,

207 trẻ gái) từ 0 - 18 tuổi nhận thấy giá trị cao nhất của P1NP trong những năm đầu của cuộc sống, đỉnh cao P1NP trong suốt giai đoạn dậy thì Tanner II, III đối với trẻ gái và giai đoạn Tanner III đối với trẻ trai.

Tác giả Ambroszkiewicz J [36] nghiên cứu giữa 2 nhóm 50 trẻ ăn kiêng nhiều rau và 50 trẻ không ăn kiêng đạm động vật, nhận thấy nồng độ 25 (OH)D nhóm ăn kiêng giảm gần gấp đôi so với nhóm không ăn kiêng đạm động vật ($13,9 \pm 7,2$ với $29,8 \pm 4,7$ ng/mL). Nồng độ trung bình của các markers OC, CTX ở nhóm ăn kiêng giảm lần lượt 20%, 15% so với nhóm còn lại.

Trong một nghiên cứu theo dõi dọc trên 198 trẻ ở Atlanta phát hiện ra rằng những trẻ sinh ra từ những bà mẹ có nồng độ 25 (OH)D giảm hoặc thiếu trong thời gian cuối thai kỳ thì con có mật độ xương cơ thể và cột sống (BMC) lúc 9 tuổi thấp hơn trẻ khác [24]. Trong một nghiên cứu theo theo dõi dọc 3 năm trên 171 trẻ gái Phần Lan khỏe mạnh trong độ tuổi từ 9-15 tuổi, phát hiện ra rằng trẻ gái tuổi dậy thì giảm vitamin D nặng có thể có nguy cơ không đạt khối lượng xương đỉnh cao tối ưu, đặc biệt là ở cột sống thắt lưng. Trẻ có nồng độ vitamin D giảm liên quan đến bệnh lý nhiễm trùng đường hô hấp dưới, tăng huyết áp, tăng nguy cơ bệnh tiểu đường đặc biệt ở nhóm trẻ béo phì [11], [24].

Loãng xương có thể xuất hiện mà không có bất kỳ triệu chứng nào vì vậy, bệnh nhân có thể không nhận thức được tình trạng loãng xương của họ cho đến khi họ bị gãy xương. Một số nhà nghiên cứu (Darelid A, Lan Juan Zhao) cho là điều quan trọng trong việc đánh giá ý nghĩa của đo khối lượng xương, để đặt nó trong mối quan hệ với khối lượng cơ bắp. Nếu khối lượng cơ bắp là tương đối như chiều cao cơ thể và BMC là đủ cho khối lượng cơ bắp, thì được coi là "bình thường" [32],[33]. Chẩn đoán loãng xương cần

được xem xét có tỷ lệ thay đổi giữa BMC và khối lượng cơ bắp, ví dụ nếu BMC giảm trong khi khối lượng cơ bắp bình thường, hoặc BMC giảm cùng với giảm khối lượng cơ bắp [37],[38]. Tuy nhiên, giá trị của mô hình này phải được xác nhận bởi các nghiên cứu trên các mẫu lớn hơn và các bệnh khác nhau có làm ảnh hưởng đến mật độ xương.

Một nghiên cứu ở 60 trẻ em khỏe mạnh, tuổi từ 8-11 tuổi, học lớp 3,4,5. Có sự thay đổi mật độ khoáng xương cánh tay (g/cm²) ở nhóm béo phì, sau 16 tuần can thiệp bằng bài tập thể dục thấy BMD có tăng nhưng không có ý nghĩa ($p > 0,05$). Nhưng BMC tăng đáng kể ($p < 0,001$): BMC trước thử nghiệm là: $185,7 \pm 8,73$ (g/cm²), sau can thiệp là $198,8 \pm 9,39$ (g/cm²). Các markers P1NP tăng cao ở nhóm có nguy cơ loãng xương, còn beta-CTX ở trong giới hạn bình thường [4], [39].

1.5. ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG GIẢM MẬT ĐỘ XƯƠNG, LOÃNG XƯƠNG

1.5.1. Phương pháp điều trị đối với các yếu tố can thiệp được

1.5.1.1. Mục tiêu chính của điều trị loãng xương

Thứ nhất là phòng chống hay giảm thiểu nguy cơ gãy xương. Đây là mục tiêu hàng đầu mang tính chiến lược, vì làm thuyên giảm nguy cơ gãy xương cũng có nghĩa góp phần vào việc nâng cao tuổi thọ của con người, góp phần duy trì năng suất lao động cho xã hội.

Thứ hai là bệnh nhân loãng xương có nguy cơ gãy xương rất cao, khi bị gãy xương thường có nguy cơ gãy xương lần thứ 2, cho nên mục tiêu điều trị ở nhóm bệnh nhân này là ngăn chặn gãy xương lần thứ 2 hay kế tiếp.

Thứ ba là ngăn chặn tình trạng giảm, mất chất khoáng trong xương, mật độ xương thấp là nguyên nhân quan trọng nhất dẫn đến gãy xương; thành ra,

mục tiêu quan trọng của điều trị là ngăn ngừa tình trạng giảm mật chất khoáng của xương [12], [40], [41].

Các thuốc đang sử dụng cho việc phòng chống loãng xương và chương trình tập thể dục thường xuyên cũng có thể làm tăng mật độ xương, nâng cao hiệu năng của cơ bắp và giảm nguy cơ gãy xương.

1.5.1.2. Canxi

Canxi: Canxi giữ một vai trò quan trọng đối với trẻ em. Người ta nhấn mạnh đến ảnh hưởng của canxi đến sự hình thành khối lượng xương đỉnh. Sự thiếu hụt canxi gây tình trạng mỏng vùng xương vỏ và làm xương bè thưa hơn. Khi lượng canxi được đưa vào ít hơn nhu cầu, quá trình huỷ xương ở các bề xương có xu hướng tăng lên và sự cân bằng giữa tạo xương và huỷ xương [42], [43]. Điều này xảy ra do sự tham gia của PTH, làm tăng quá trình huỷ xương trên bề mặt các bề xương nhằm duy trì nồng độ canxi ở ngoài tế bào. Nồng độ PTH sẽ tiếp tục tăng cao cho đến khi sự cân bằng giữa tạo xương và huỷ xương. Sự tăng cao của nồng độ PTH sẽ làm giảm nồng độ phospho ngoài tế bào nếu thấp tới mức quá trình khoáng hoá bị hạn chế và dẫn tới tình trạng còi xương mặc dù nồng độ vitamin D có thể vẫn bình thường. Lúc này bộ xương phát triển chậm lại. Sự thiếu hụt canxi trong quá trình phát triển của cơ thể sẽ dẫn đến tình trạng khối lượng xương và số lượng các mô xương thấp trong khi hình dạng và kích thước xương vẫn bình thường [44], [45].

Duy trì canxi đầy đủ qua ăn uống là một biện pháp hữu hiệu, rất cần cho việc ngăn ngừa tình trạng canxi bị di chuyển ra khỏi xương, nơi dự trữ gần 90% khối lượng xương trong cơ thể [41], [46]. Theo khuyến cáo Viện dinh dưỡng Quốc gia: nhu cầu vitamin D đối với trẻ từ 6 đến 18 tuổi cần 5 mcg/ ngày (tương đương 200UI), nhu cầu canxi cho trẻ từ 6-9 tuổi từ 400-700 mg/ngày, trẻ từ 10 đến 18 tuổi khoảng 1.000 mg/ngày.

Bảng 1.5. Nhu cầu canxi và vitamin D cần được bổ sung hàng ngày theo lứa tuổi [3], [44],[45].

Lứa tuổi và tình trạng cơ thể (tuổi)	Nhu cầu canxi hàng ngày (mg)	Nhu cầu vitamin D hàng ngày (UI)
Từ 4 đến 6	600	200 - 400
Từ 7 đến 9	700	200 - 400
Từ 10 đến 18	1.300	400

Ngoại trừ bệnh nhân mắc bệnh liên quan đến rối loạn canxi, lượng canxi này là an toàn. Nguy cơ mắc chứng tăng canxi niệu và sỏi thận tăng dần theo với lượng canxi cao hơn 2500 mg/ngày. Các sản phẩm nông nghiệp giàu canxi: sữa tươi, phó mát, sữa chua, nước táo, nước cam, nước thơm, nước dừa tươi, ngũ cốc, bông cải xanh, mù tạc xanh, rau muống, ... cá hồi, cá mòi, sò... là những nguồn nhiều canxi [44], [46].

1.5.1.3. Vitamin D

Ở các nước phương tây, tình trạng thiếu vitamin D tương đối phổ biến ở trẻ em, nguyên nhân do chế độ ăn uống, rối loạn hấp thu, thiếu ánh sáng mặt trời, và khả năng tạo vitamin D của da bị suy giảm [47], [48], [49], [50]. Đối với đối tượng thiếu vitamin D nhẹ thường không có biểu hiện triệu chứng, nhưng tình trạng này có thể dẫn đến mật độ xương thấp và mất chất xương. Thiếu vitamin D trầm trọng gây nhuyễn xương vẫn xảy ra ở các cầu thủ thường xuyên tiếp xúc ánh sáng mặt trời [51],[52], [53].

Để ngăn ngừa tình trạng thiếu vitamin D, phần lớn các phương án điều trị cần đảm bảo đầy đủ lượng vitamin D cho trẻ em, người lớn mức 200 - 800

UI mỗi ngày [54], [55], [56]. Các sản phẩm vitamin D trên thị trường thường có hàm lượng 400 UI vitamin D và một số sản phẩm canxi trên thị trường đều chứa vitamin D.

Chế độ ăn uống cần cung cấp đủ Canxi và Vitamin D nếu không thì uống bổ sung thêm, vitamin D liều 400-800 UI/ngày chỉ có tác dụng làm giảm tỷ lệ gãy xương khi kết hợp với canxi (800 - 1200 mg/ngày) [54], [56].

1.5.2. Liệu pháp thay thế hormon (hormon replacement therapy - HRT)

Chỉ sử dụng đối với phụ nữ sau thời kỳ mãn kinh [12], [41].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

*** Địa điểm nghiên cứu, thời gian nghiên cứu:**

Đối tượng nghiên cứu là những học sinh từ 6 đến 14 tuổi học tại các trường tiểu học, trung học cơ sở tại địa bàn quận, huyện trực thuộc thành phố Cần Thơ.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 10 năm 2012 đến tháng 4 năm 2016.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng

Các đối tượng được chia thành 3 nhóm: nhóm trẻ thấp còi, nhóm trẻ thừa cân - béo phì, nhóm trẻ bình thường, khỏe mạnh.

- Nhóm thấp còi ở độ tuổi 6-14 tuổi: trẻ có chỉ số chiều cao theo tuổi (CC/T): $CC/T < -2\ SD$ được so sánh với trẻ cùng giới, cùng lứa tuổi (Z-scores) theo tiêu chuẩn WHO 2007, bằng phần mềm WHO AnthroPlus.

- Nhóm thừa cân, béo phì ở độ tuổi 6-14 tuổi: trẻ có chỉ số khối cơ thể $BMI > +2\ SD$ xem là thừa cân, trẻ có chỉ số khối cơ thể $BMI > +3\ SD$ xem là béo phì. BMI được so sánh với trẻ cùng giới, cùng lứa tuổi (Z-scores) theo tiêu chuẩn WHO 2007, bằng phần mềm WHO AnthroPlus.

- Nhóm trẻ bình thường, khỏe mạnh, cùng tuổi và giới với nhóm chủ cứu, có $CC/T \geq -2SD$, và BMI trong khoảng: từ $-2SD \leq BMI \leq +2SD$, chỉ số CC/T và BMI được so sánh với trẻ cùng giới, cùng lứa tuổi (Z-scores) theo tiêu chuẩn WHO 2007, bằng phần mềm WHO AnthroPlus.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không đưa vào nghiên cứu tất cả những đối tượng đang mắc bệnh cấp tính.
- Trẻ đã và đang mắc các bệnh lý mạn tính có thể gây giảm mật độ xương như: viêm khớp mạn, cường giáp, cường cận giáp tiên phát, hội chứng Cushing, bệnh gan thận mạn tính, hội chứng kém hấp thu, đa u tuyến xương, bất động kéo dài, trẻ có sử dụng thuốc Glucocorticoid....
- Trẻ được nhận can thiệp từ các nghiên cứu khác (ví dụ: trẻ đã hoặc đang nhận can thiệp từ một nghiên cứu khác về dinh dưỡng...).
- Các trẻ có gia đình từ chối tham gia nhóm nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Giai đoạn 1: Tiền cứu: mô tả cắt ngang có phân tích.

Giai đoạn 2: Nghiên cứu can thiệp.

2.2.2. Cỡ mẫu

* *Giai đoạn 1:*

Cỡ mẫu trong đề tài nghiên cứu được tính theo công thức:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \times p \times (1-p)}{d^2}$$

Z: giá trị từ phân phối chuẩn với độ tin cậy 95% $\rightarrow Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

d: sai số mong muốn $d = 0,05$

- *Nhóm thừa cân, béo phì:* tỉ lệ giảm mật độ xương ở trẻ thừa cân, béo phì là 18 % [4] $\rightarrow n = 228$ trẻ.

- *Nhóm thấp còi*: tỉ lệ trẻ là học sinh trung học cơ sở thấp còi là 15,9% [57] → $n = 207$ trẻ.

Do có nhiều mục tiêu nghiên cứu thì chọn mẫu bằng phương pháp tích hợp các mẫu nhằm ước lượng mẫu tối ưu thích hợp, vì các tỉ lệ trẻ thấp còi và béo phì trong cùng một dân số chứa các đối tượng nghiên cứu, nên chọn cỡ mẫu có số mẫu cao.

Thiết kế nghiên cứu giai đoạn 1 nhằm xác định tỷ lệ học sinh từ 6-14 tuổi tại TP. Cần Thơ chưa được nghiên cứu nên chọn $p = 0,18$ để đạt mẫu thích hợp cho nhóm thừa cân, béo phì là $n = 228$ để tính.

Vì chọn mẫu trong cụm hệ thống nên cỡ mẫu được điều chỉnh bằng cách nhân với hiệu quả thiết kế bằng 3. Vậy cỡ mẫu là: $228 \times 3 = 648$. Ước tính tỷ lệ đồng ý tham gia nghiên cứu là 90% nên cỡ mẫu cần thiết là: $648/0,9 = 760$. Theo cách tính mẫu như trên, ước đoán có: 122 trẻ thấp còi, 128 trẻ thừa cân, béo phì và nhóm đối chứng có 510 trẻ bình thường, khỏe mạnh, tức gấp hơn lần so với nhóm thừa cân, béo phì và nhóm thấp còi. Thực tế kết quả nghiên cứu có 207 trẻ thấp còi, 88 trẻ thừa cân-béo phì và 499 trẻ bình thường.

*** Giai đoạn 2:**

Tất cả trẻ và phụ huynh học sinh ở nhóm trẻ có giảm mật độ xương và hoặc trẻ có nồng độ vitamin D mức độ giảm hoặc nồng độ vitamin D mức độ thiếu từ kết quả của giai đoạn 1, được mời nghe phân tích kết quả xét nghiệm và nhận thư ngỏ để áp dụng biện pháp can thiệp bằng thuốc bổ sung canxi và vitamin D cho trẻ. Trẻ lớn và gia đình nhận trang thông tin chung và cam kết điều trị can thiệp cho trẻ. Riêng đối với trẻ không nhận biện pháp can thiệp cũng được nhận tờ rơi và tư vấn bổ sung canxi và vitamin D qua thức ăn và sinh hoạt, để phòng ngừa và áp dụng các biện pháp điều trị giảm, thiếu vitamin D bằng phương pháp không dùng thuốc.

Cách chọn mẫu

Giai đoạn 1: Chọn mẫu theo phương thức cụm hệ thống.

Thành phố Cần Thơ được chia thành 2 khu vực: khu vực thành thị gồm 5 quận, khu vực nông thôn có 4 huyện. Toàn thành phố có 177 trường tiểu học và 63 trường phổ thông cơ sở (thời điểm năm 2010). Có 9 khối lớp, bốc thăm ngẫu nhiên mỗi khối lớp chọn tương đương là 760/9 tương đương 85 học sinh mỗi khối lớp, trung bình mỗi lớp có 28-30 học sinh, vậy chọn tối đa mỗi khối 5-6 lớp, số lớp cần chọn 54 lớp.

- Bước 1: Lập danh sách các trường tiểu học và trung học cơ sở tại thành phố Cần Thơ. Chọn trường theo phương thức cụm hệ thống (PPS), chọn ra 4 trường tiểu học và 2 trường phổ thông cơ sở trong 240 trường cần khảo sát. Chọn lớp bằng phương thức chọn ngẫu nhiên: bốc thăm ngẫu nhiên chọn 5-6 lớp trong mỗi khối lớp của trường (tùy theo số lượng học sinh) để khảo sát, tổng cộng 54 lớp.

- Bước 2: Tiến hành phỏng vấn theo bộ câu hỏi, đánh giá chiều cao, cân nặng, BMI, khám tổng quát, phỏng vấn theo bộ thu thập số liệu toàn thể học sinh trong lớp được chọn.

- Bước 3: Lọc lại số liệu để phân loại trẻ bình thường, trẻ thấp còi và trẻ thừa cân, béo phì

- Bước 4: Chọn trẻ đúng tiêu chuẩn chọn mẫu trong nhóm chủ cứu: thấp còi, thừa cân, béo phì và nhóm trẻ bình thường, rước trẻ về Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ để tiến hành làm thủ tục xét nghiệm và đo mật độ xương.

Giai đoạn 2: Điều trị dự phòng can thiệp

Dành cho những trẻ có 1 trong 3 tiêu chí sau: trẻ giảm mật độ xương so với lứa tuổi, trẻ có mức nồng độ vitamin D giảm, trẻ có mức nồng độ vitamin D thiếu từ kết quả của giai đoạn 1 được uống canxi và vitamin D3 theo nhu cầu bình thường của trẻ tương ứng với lứa tuổi trong vòng 6 tháng, thuốc được sản xuất bởi công ty Cổ phần Dược Hậu Giang - DHG Pharma.

2.2.3. Các biến số nghiên cứu

2.2.3.1. Đặc điểm chung nhóm đối tượng nghiên cứu

- Tuổi, biến số độc lập: tính bằng năm cộng với tháng tuổi. Tuổi được tính theo ngày tháng năm sinh dựa vào giấy khai sinh, tuổi được tính bằng tháng từ ngày tháng năm sinh đến ngày thu thập số liệu, đủ 365 ngày mới được xem là tròn tuổi.

- Giới tính, biến phụ thuộc: trai, gái theo giới tính của trẻ.

- Nơi cư trú: thành thị, nông thôn. Trẻ có thời gian cư trú tại vùng nghiên cứu tối thiểu 36 tháng trước ngày thu thập số liệu. Trẻ cư trú tại thành thị khi có hộ khẩu thường trú tại quận, cư trú tại nông thôn khi hộ khẩu thường trú tại huyện

2.2.3.2. Các biến số giai đoạn 1: mật độ xương, vitamin D, marker chuyển xương ở trẻ thấp còi, béo phì

- Chiều cao (CC), cân nặng (CN): biến liên tục. Dùng cân và thước của UNICEF chính xác đến 1cm và 0,1 kg để đo cân nặng, chiều cao. Các dụng cụ được định chuẩn trước mỗi lần nghiên cứu. Khi tiến hành thu thập các thông số, đối tượng được hướng dẫn đứng thẳng tự nhiên, đầu thẳng, mắt nhìn thẳng về phía trước, đuôi mắt và bờ trên lỗ tai ngoài tạo thành một đường thẳng ngang song song với mặt đất.

Tất cả các số CC, CN đều được đo hai lần lấy trung bình và ghi vào hồ sơ. Chiều cao (CC): đối tượng không đi giày, dép, không đội mũ, khăn, 4 điểm cằm, lưng, mông và gót chân tạo thành đường thẳng song song thước đo và vuông góc với mặt đất. CC tính theo đơn vị mét. Cân nặng (CN): đối tượng mặc quần áo mỏng và không mang vác bất cứ vật gì khác trên người, không mang giày dép, đứng thẳng trên cân. CN tính theo đơn vị kilogram.

- Chỉ số BMI, biến liên tục. Chỉ số BMI được tính theo công thức:

$$BMI (kg/m^2) = CN(kg)/[CC(m)]^2$$

- Thấp còi: CC được so sánh với CC/T theo tiêu chuẩn WHO 2007, bằng phần mềm WHO Anthro Plus. CC/T < -2SD được xem là thấp còi, chiều cao bình thường khi CC/T $\geq$ -2SD.

- Thừa cân, béo phì: BMI được so sánh với BMI/T theo tiêu chuẩn WHO 2007, bằng phần mềm WHO Anthro Plus. BMI/T > + 2SD được xem là thừa cân, béo phì BMI/T > + 3SD. Bình thường khi BMI/T trong khoảng: từ $-2SD \leq BMI \leq +2SD$.

- Mật độ xương, được đánh giá bởi chỉ số BMD được đo ở xương cẳng tay. BMD là tỉ trọng khoáng của xương được tính bằng lượng chất khoáng của xương (BMC) chia cho vùng khảo sát, đơn vị gram/ cm². Đo mật độ khoáng xương (BMD) bằng phương pháp DEXA: tiêu chuẩn vàng chẩn đoán mật độ xương.

Trẻ trong nhóm nghiên cứu được đo tỉ trọng khoáng chất của xương, tại vị trí xương cẳng tay bằng phương pháp DEXA máy GE Lunar DXA nhãn hiệu Prodigy Advance, tại Khoa Thăm dò chức năng, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

Số liệu ghi nhận là mật độ xương tính ở đầu xa xương cẳng tay, giá trị chọn BMD, đơn vị tính bằng gram/ cm².

** Nguyên tắc đo mật độ xương:*

Cho một chùm tia X đã được chuẩn hóa qua một đoạn chi và đo sự bức xạ được dẫn truyền qua đoạn chi đó bằng cách dùng một máy đếm nhấp nháy phóng xạ. Sự hấp thu khác nhau giữa xương và lớp mô mềm đồng nhất quanh nó cho phép tính được độ khoáng của xương trong hướng của chùm tia và được diễn tả bằng gram/cm². Sử dụng nguồn tia X đã cho phép thời gian quét tăng tốc hơn mà không mất sự chính xác.

Trẻ được đặt lên bàn đo và đặt tay trên bàn chụp. Sử dụng tám định vị tay cố định tay bệnh nhân bằng 2 tấm dán ở vị trí bàn tay và gần khuỷu tay.

Đặt tay bệnh nhân sao cho song song với cạnh dài của giường bệnh nhân. Chính đèn lazer ngang và nằm giữa cổ tay. Nhấn **Start** để bắt đầu quá trình chụp xương cẳng tay.

Có thể đo được ở nhiều vị trí: cẳng tay, cột sống, khớp háng, những vùng xương đặc biệt hay toàn cơ thể. Độ sai biệt cho mỗi lần đo: 1 - 2%. Độ sai biệt so với tỉ trọng thật: 4 - 10%, tùy vị trí đo, liều bức xạ thấp. Mức độ tiếp xúc bức xạ ở khoảng cách 1 mét từ máy: ít hơn 1millirem (1mR), nên không cần phương tiện che chắn hay bảo vệ. Thời gian đo tối đa 5 phút, tính cả thời gian nhập các dữ liệu, thông tin cá nhân.

Đơn vị tính BMD g/cm², đánh giá mật độ loãng xương theo chỉ số Z-score.

$$Z = \frac{i \text{ MDX} - t\text{MDX}}{SD}$$

Trong đó, iMDX là mật độ xương của đối tượng i, tMDX là mật độ xương trung bình của quần thể có cùng độ tuổi với đối tượng, và SD là độ lệch chuẩn của mật độ xương trung bình của quần thể có cùng độ tuổi với đối tượng. Nếu Z-scores là $\leq -1SD$ kết luận đối tượng có mật độ xương thấp, bình thường $> -1SD$. Thông tin nhập lưu trữ trên máy DEXA gồm: họ, tên, trường học, lớp học, chiều cao cân nặng nhập luôn 01 số lẻ, mã số code hồ sơ, ngày tháng năm sinh, giới tính.

- Nồng độ 25-OH-Vitamin D huyết thanh: Trẻ trong nhóm nghiên cứu được lấy máu vào lúc sáng, trẻ chưa ăn, thời gian lấy mẫu máu từ 7 đến 9 giờ sáng. Lấy máu tĩnh mạch, cùng mã số code hồ sơ, lấy 01 tít máu 3 ml cho vào ống đông tự nhiên (ống edta), ly tâm tại phòng thí nghiệm sinh học phân tử thuộc bộ môn Sinh lý bệnh - miễn dịch, Khoa Y, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Mẫu sau khi quay ly tâm tách ra 500 μ l huyết thanh.

Huyết thanh được đựng trong ống eppendorf vô trùng, dự trữ ở tủ âm sâu nhiệt độ -20°C theo yêu cầu của xét nghiệm (-20°C : lưu giữ mẫu được trong vòng 1 tuần) và mẫu huyết thanh mỗi 2 ngày sau khi lấy mẫu được chuyển đến Trung tâm Chẩn đoán Y tế Hòa hảo TP. Hồ Chí Minh (MEDIC) được lưu trữ nhiệt độ âm đến -80°C : lưu giữ được trong 4-6 tháng) để làm xét nghiệm định lượng vitamin D và các markers chu chuyển xương.

Có nhiều phương pháp định lượng 25-OH-D trong huyết thanh như sắc ký lỏng cao áp và quang phổ khối (HPLC/MS), miễn dịch phóng xạ (RIA), miễn dịch enzym (EIA), gắn protein cạnh tranh (CPBA), gắn protein hóa phát quang (CLPB) và miễn dịch hóa phát quang (CLIA).

Nồng độ 25-OH-D trong huyết thanh thay đổi tùy theo phương pháp định lượng. Trong các phương pháp trên, phương pháp sắc ký lỏng cao áp và quang phổ khối (high-pressure liquid chromatography and mass spectrometry - HPLC/MS) được xem là tiêu chuẩn vàng để định lượng nồng độ 25-OH-D trong máu.

Nồng độ vitamin D của trẻ trong nghiên cứu được định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp và quang phổ khối (high-pressure liquid chromatography and mass spectrometry - HPLC/MS). Hiện đang chấp nhận các tiêu chuẩn để xác định tình trạng vitamin D ở trẻ em và thanh thiếu niên là: khi nồng độ vitamin D $\geq 20\text{ ng/mL}$ (50 nmol/L) gọi là đủ, khi nồng độ vitamin D từ 15 đến 20 ng /mL ($37,5$ và 50 nmol/L) gọi là thiếu vitamin D, vitamin D $\leq 15\text{ ng/mL}$ ($37,5\text{ nmol/L}$): được xem là giảm vitamin D. Ngưỡng này (cut-off) có thể được hiệu chỉnh lại nếu trong tương lai có những nghiên cứu ở trẻ em chứng minh đầy đủ, hiệu lực để nâng nồng độ vitamin D cao hơn.

- Nồng độ PTH: được định lượng bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang (ECLIA) trên hệ thống Roche Elecsys 2010, huyết thanh được

đựng trong ống eppendorf vô trùng, dự trữ ở tủ âm sâu nhiệt độ - 20⁰ C theo yêu cầu của xét nghiệm. Nồng độ PTH bình thường từ 16-65 pg/ml. PTH<16pg/ml gọi là giảm và PTH > 65 pg/ml gọi là tăng.

- Marker tạo xương P1NP: được định lượng sử dụng hệ thống Roche Elecsys 2010 COBA: N -tận cùng propeptid của procollagen tít (P1NP), huyết thanh của trẻ được đựng trong ống eppendorf vô trùng, dự trữ ở tủ âm sâu nhiệt độ - 20⁰ C theo yêu cầu của xét nghiệm. Giá trị bình thường trong khoảng 17-71 ng/ml, được gọi là giảm khi nồng độ P1NP < 17 ng/ml. Chúng tôi chọn marker P1NP là marker phản ánh cho sự hình thành xương. Vì lý do:

P1NP phản ánh sự tổng hợp các protein dồi dào nhất của mô xương, một trong các sản phẩm hình thành của collagen đặc trưng cho xương. P1NP được sản xuất trong quá trình hình thành xương, nó đã được đánh giá đã cho dự đoán gãy xương và giám sát quá trình điều trị loãng xương. Xét nghiệm miễn dịch tự động định lượng nhiều nơi đã triển khai.

- Marker hủy xương β -CTX: được định lượng sử dụng hệ thống Roche Elecsys 2010 COBA: Carboxyterminal cross-linked telopeptid of tít 1 collagen (β -CTX), huyết thanh của trẻ được đựng trong ống eppendorf vô trùng, dự trữ ở tủ âm sâu nhiệt độ - 20⁰ C theo yêu cầu của xét nghiệm. Bình thường từ 0,07-0,68 ng/ml, gọi là tăng khi nồng độ β -CTX > 0,69 ng/ml. Chúng tôi chọn marker CTX là marker tham chiếu cho sự tái hấp thu xương, phản ánh quá trình hủy xương. Lý do CTX liên quan đến các tiêu chí:

CTX là một peptide axit, một trong số các sản phẩm thoái hóa của collagen là cụ thể cho xương. Tuy nhiên, CTX được sử dụng trong theo dõi các phương pháp điều trị hủy xương, theo dõi sự giảm các dấu hiệu mất xương, như vậy sử dụng hầu hết các bệnh nhân dùng để đánh giá cho cả dự đoán gãy xương và theo dõi khi áp dụng phương pháp điều trị loãng xương.

Trung tâm Chẩn đoán Y tế Hòa hảo TP. Hồ Chí Minh (MEDIC) sẽ trả kết quả theo mã số code theo mã số hồ sơ nghiên cứu của trẻ.

- Đánh giá mối tương quan giữa mật độ xương với vitamin D, marker chu chuyển xương P1NP và β -CTX. Mối tương quan được thể hiện qua phương trình hồi qui đơn biến và phương trình hồi qui đa biến.

Mức độ tương quan được xác định theo giá trị tuyệt đối của hệ số r: tương quan yếu ($r=0,2-0,5$), tương quan trung bình ($r=0,5-0,7$), tương quan chặt chẽ ($r=0,7-0,9$) và tương quan rất chặt chẽ ($r=0,9-1,0$).

2.2.3.3 Sự thay đổi mật độ xương, 25-OH-vitamin D, marker chu chuyển xương ở trẻ có giảm mật độ xương và hoặc trẻ có nồng độ 25-OH-vitamin D giảm hoặc thiếu sau can thiệp bằng vitamin D và canxi 6 tháng.

Các biến số ở giai đoạn 1 được đánh giá sau can thiệp 6 tháng bằng vitamin D và canxi, các chỉ số và phương pháp đánh giá tương tự như của giai đoạn 1, cụ thể bao gồm:

Chiều cao sau can thiệp, cân nặng sau can thiệp

Mật độ xương sau thiệp

Nồng độ vitamin D huyết thanh sau can thiệp

Nồng độ P1NP huyết thanh sau can thiệp

Nồng độ β -CTX huyết thanh sau can thiệp

Nồng độ hormon PTH huyết thanh sau can thiệp.

Biến số đánh giá sau can thiệp như: chiều cao, cân nặng được so sánh với biến số trước can thiệp và so sánh với quần thể trong nhóm nghiên cứu còn lại cùng giới và tuổi.

Các biến số: mật độ xương, nồng độ vitamin D, P1NP huyết thanh, β -CTX huyết thanh, PTH huyết thanh, được so sánh với các giá trị của biến số trước can thiệp.

Loại thuốc can thiệp trong thời gian 6 tháng được đầu thầu chọn 2 loại, thuốc được sản xuất bởi công ty Cổ phần Dược Hậu Giang - DHG Pharma:

- Loại viên sủi nhãn Davitabone có hàm lượng trong 1 viên sủi: Can xi 300 mg, Vitamin D3 200 IU, vi chất... hòa tan viên thuốc phối hợp dạng viên sủi với 200 ml nước chín để nguội, nên uống sau bữa ăn.

- Loại viên nén nhãn Calvit D có hàm lượng canxi D trong 1 viên: 750 mg canxi và 60 IU Vitamin D3.

Do nhu cầu canxi và vitamin D chênh lệch không nhiều giữa các lứa tuổi, nên chọn:

- + Trẻ từ 5-9 tuổi (trẻ bậc tiểu học) sẽ uống với hàm lượng: 600 mg canxi và 400 IU Vitamin D3, nên chọn loại viên sủi phối hợp 1 viên uống vào buổi sáng và 1 viên sủi phối hợp uống buổi chiều trước 14 giờ. Vậy trẻ tiểu học uống thuốc là: 2 viên sủi phối hợp/ngày.

- + Trẻ từ 10 đến 15 tuổi (trẻ bậc trung học cơ sở) sẽ uống với hàm lượng tương đương 1300 mg canxi và 400 UI vitamin D3, nên vào buổi sáng chọn loại viên sủi phối hợp 1 viên, 1 viên Canxi D và 1 viên sủi phối hợp uống buổi chiều trước 14 giờ. Vậy trẻ trung học cơ sở uống thuốc là viên sủi phối hợp uống 2 viên/ngày, viên Canxi D 01 viên/ngày.

- Mật độ xương, được đánh giá bởi chỉ số BMD như giai đoạn 1. Từ thông tin lưu trữ trên máy đo mật độ xương bằng phương pháp DEXA ở lần đo đầu tiên, sẽ tìm lại tên, giới tính, ngày tháng năm sinh, địa điểm và mã số code lần đầu, nhập mới các thông số đo lần 2 gồm: chiều cao cân nặng nhập luôn 01 số lẻ.

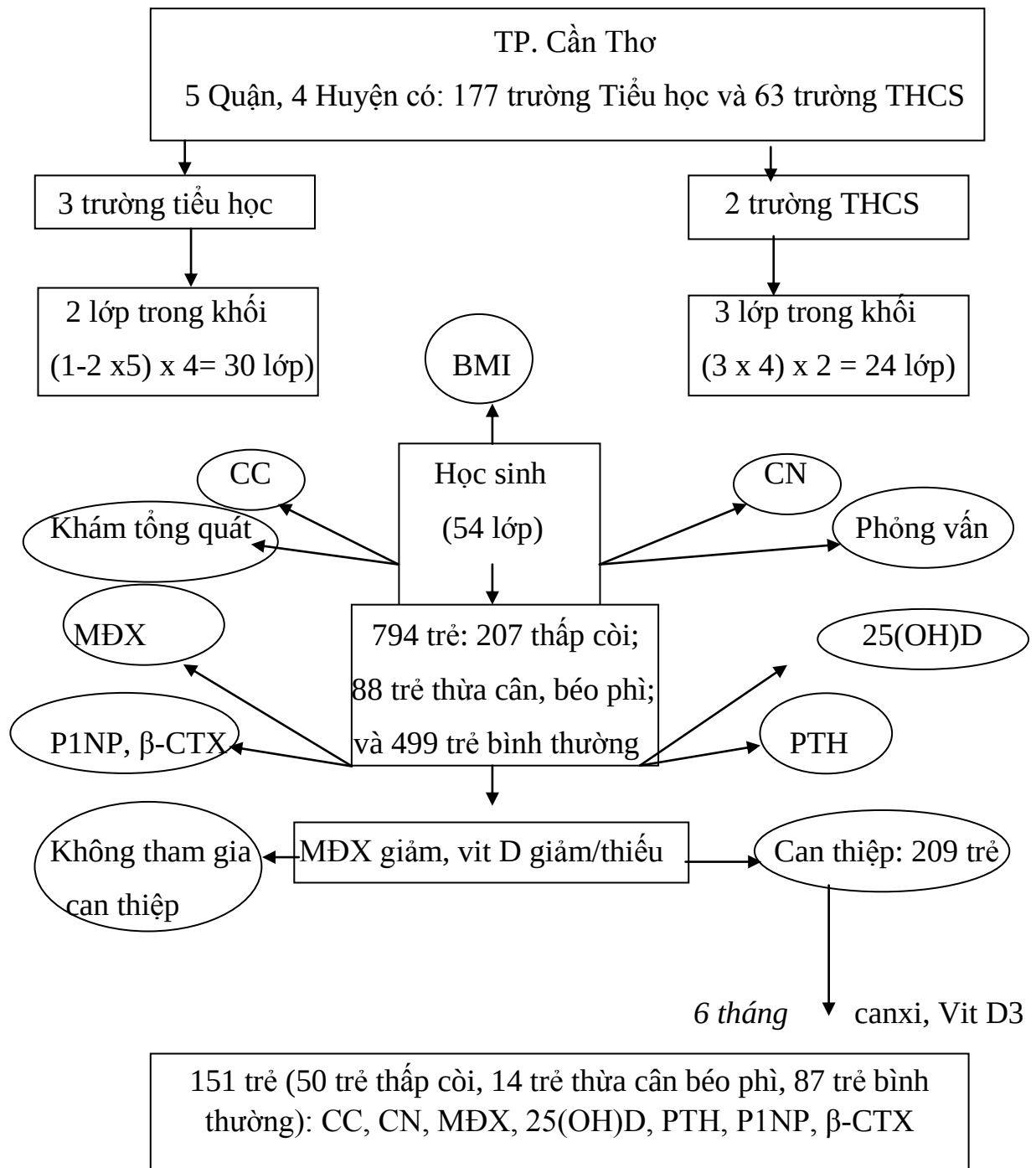
- Nồng độ Vitamin D huyết thanh, nồng độ PTH, marker tạo xương P1NP, marker hủy xương β -CTX được định lượng sử dụng như giai đoạn 1, giá trị xác định cũng giống nhau.

2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu và đánh giá

Tất cả các trẻ tham gia nghiên cứu được quản lý theo bộ hồ sơ riêng. Trẻ được cân đo ghi nhận chiều cao, cân nặng, được khám sàng lọc tổng quát theo qui định khám sức khỏe trẻ em.

Qui trình chọn mẫu, thu thập số liệu theo sơ đồ nghiên cứu.

2.2.4.1. Sơ đồ nghiên cứu



2.2.4.2. Phương pháp thu thập số liệu và đánh giá

Để hạn chế các sai số hệ thống có thể xảy ra trong quá trình thực hiện đề tài chúng tôi tiến hành một số biện pháp như sau:

- Các nghiên cứu viên gồm 08 người trong nhóm thực hiện đề tài cấp tỉnh cùng tham gia thu thập số liệu được tập huấn thống nhất nhau và có làm thử rút kinh nghiệm.

- Mỗi thông số nghiên cứu chỉ được thu thập bởi nhóm nghiên cứu viên và mời 1-2 cộng tác viên phụ trách các công việc:

- + Đo mật độ xương: do 2 cử nhân phòng thăm dò chức năng, thuộc bộ môn Sinh lý, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ phụ trách.

- + Tư vấn và lấy máu cho trẻ: do 2 kỹ thuật viên khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Đại học Y Dược Cần Thơ phụ trách.

- + Cán bộ phụ trách ly tâm và trữ mẫu: do 2 cử nhân thuộc bộ môn Sinh lý bệnh - Miễn dịch, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ phụ trách.

- + Cán bộ vận chuyển mẫu là người chuyên nghiệp trong suốt quá trình nghiên cứu, là cử nhân bộ môn Vi sinh, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ phụ trách.

- Các dụng cụ thu thập số liệu được sử dụng theo một loại thống nhất và đều được chuẩn định trước mỗi lần nghiên cứu, như: cân, thước dây, máy đo mật độ xương.

Sau khi bốc thăm ngẫu nhiên theo qui trình, chọn được 3 trường tiểu học (vì có 2 trường đã xác nhập) và 2 trường trung học cơ sở, các bước tiến hành cụ thể như sau:

Liên hệ với Sở Giáo dục và đào tạo thành phố Cần Thơ, Phòng Giáo dục và đào tạo các quận, huyện để đăng ký lịch làm việc với Ban Giám hiệu

trường, Y tế trường học, giám thị và Hội phụ huynh học sinh của 6 trường được chọn.

Các trường lọc danh sách theo yêu cầu nghiên cứu, thống nhất ngày tiến hành khám sàng lọc mẫu, tập trung học sinh cho khám sàng lọc.

Nhóm nghiên cứu viên, cộng tác viên tiến hành phỏng vấn theo bộ câu hỏi; đánh giá chiều cao, cân nặng, BMI, khám tổng quát tình hình sức khỏe toàn thể học sinh trong trường ghi vào sổ theo dõi sức khỏe của trẻ theo biểu mẫu qui định (theo mẫu sổ sức khỏe học sinh), đồng thời ghi các thông tin theo phiếu phỏng vấn. Phỏng vấn theo bảng câu hỏi để xác định các yếu tố liên quan theo bộ câu hỏi.

Chọn lọc, lưu danh sách toàn bộ trẻ thấp còi, trẻ thừa cân, béo phì và chọn trẻ bình thường tương đồng giới, tuổi cùng lớp học với nhóm trẻ thấp còi và thừa cân thừa cân, béo phì theo yêu cầu nghiên cứu, đảm bảo mỗi khối lớp có ít nhất 80 mẫu được chọn về. Chuyển thư ngỏ cho giám thị và Y tế trường gửi cho từng phụ huynh và xác định ngày chuyển trẻ về trường làm xét nghiệm, đo mật độ xương.

Trẻ trong nhóm nghiên cứu được chọn cho giai đoạn 1: trẻ thấp còi, trẻ thừa cân thừa cân, béo phì và trẻ bình thường được nhóm nghiên cứu chọn và lập kế hoạch chi tiết để đưa trẻ về Bệnh viện Đại học Y Dược Cần Thơ cùng với cán bộ y tế trường, cán bộ nhóm nghiên cứu. Mỗi buổi sáng trung bình 25 trẻ trong 1 buổi, chủ yếu sáng thứ 7 và sáng chủ nhật. Thời gian lấy máu từ 7 đến 9 giờ sáng, lúc trẻ chưa ăn.

Trẻ được đo tỉ trọng khoáng chất của xương (BMD) từng người một, tại vị trí xương cẳng tay bằng phương pháp DEXA máy GE Lunar DXA nhãn hiệu Prodigy Advance, tiếp theo trẻ được tư vấn để lấy 3ml máu để làm các

xét nghiệm theo yêu cầu nghiên cứu, thực hiện tại Khoa Thăm dò chức năng, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

Ghi nhận giá trị mật độ xương: BMD g/cm^2 , đánh giá mật độ loãng xương theo chỉ số Z - score. Xác định mật độ xương trung bình (BMD): ở trẻ thấp còi, trẻ thừa cân, béo phì và trẻ bình thường theo tuổi, giới, địa dư.

Các thông tin về sức khỏe, kết quả đo mật độ xương, kết quả đo nồng độ vitamin D, P1NP, beta CTX được phân tích gửi về cho từng trường học.

Các trẻ có giảm mật độ xương, có nồng độ vitamin D ở mức thiếu và giảm được lập thêm theo 1 danh sách riêng và nhóm nghiên cứu làm việc với Ban giám hiệu trường, giám thị, y tế cơ quan và phụ huynh để can thiệp cho trẻ, cấp thuốc cho trẻ mỗi trường 7 đợt trong 6 tháng, trung bình 4 tuần đến cấp thuốc 1 lần, riêng đợt cấp thuốc đầu tiên thực hiện trong 2 tuần.

Thuốc được đưa tận lớp cho trẻ, có giáo viên chủ nhiệm theo dõi hằng ngày, sau mỗi đợt nhận lại vỏ thuốc và biên bản hoạt động can thiệp đối với lớp tiểu học và gửi thuốc cho phụ huynh đối với trẻ nhóm phổ thông cơ sở. Riêng thuốc uống thứ 7 và chủ nhật được giao cho phụ huynh của trẻ.

Nhóm được áp dụng biện pháp can thiệp được điều trị miễn phí theo phác đồ: Canxi và Vitamin D3 theo nhu cầu tương thích với lứa tuổi, có bổ sung ma-giê, kẽm....

Nhóm không áp dụng biện pháp can thiệp được tư vấn về biện pháp phòng chống loãng xương, giảm mật độ xương tại trường học, được phát tờ rơi tư vấn phòng chống giảm thiểu xương và thiếu canxi, vitamin D. Tờ rơi do nhóm nghiên cứu thực hiện dưới sự hỗ trợ của công ty cổ phần dược phẩm Hậu Giang.

2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Xử lý số liệu chiều cao, cân nặng bằng phần mềm WHO AnthroPlus: nhập ngày tháng năm sinh và chiều cao của trẻ để đánh giá chiều cao, cân nặng của trẻ theo tuổi và SD chiều cao, cân nặng.

Số liệu được xử lý bằng phần mềm Stata 8.0 theo chương trình định sẵn để tính ra những đặc trưng thống kê như trung bình cộng, độ lệch chuẩn (SD), sai số chuẩn (SE), tỷ lệ.

Mức độ tương quan được xác định theo giá trị tuyệt đối của hệ số r: tương quan yếu ($r=0,2-0,5$), tương quan trung bình ($r=0,5-0,7$), tương quan chặt chẽ ($r=0,7-0,9$) và tương quan rất chặt chẽ ($r=0,9-1,0$). So sánh 2 số trung bình theo test ANOVA (nếu hai phương sai đồng nhất) và test Kruskal-Wallis (nếu hai phương sai không đồng nhất), so sánh các tỷ lệ theo test χ^2 để xác định p.

Thuốc được giao tận lớp cho phụ huynh, cho trẻ và cán bộ phụ trách y tế trường học theo mỗi tháng. Thứ 7, chủ nhật đầu tiên của tuần sau 6 tháng, trẻ nhóm can thiệp uống đủ liều lượng thuốc trong 6 tháng được rước từ trường học về Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ để tiến hành làm thủ tục xét nghiệm và đo mật độ xương như giai đoạn 1. Trẻ không uống đủ thuốc can thiệp, loại bỏ khỏi giai đoạn 2 của nghiên cứu.

*** Liều lượng canxi và vitamin D điều trị dự phòng**

Chỉ áp dụng có nhóm được áp dụng biện pháp can thiệp. Trẻ có mật độ xương thấp, trẻ có nồng độ vitamin D giảm hoặc trẻ có nồng độ vitamin D thiếu được điều trị can thiệp miễn phí theo phác đồ: Canxi và Vitamin D3 theo nhu cầu tương thích với lứa tuổi.

Do nhu cầu canxi và vitamin D chênh lệch không nhiều giữa các lứa tuổi, nên chúng tôi chọn trẻ từ 5-9 tuổi sẽ uống 01 viên sủi vào buổi sáng, 1 viên buổi chiều với hàm lượng: 600 mg canxi và 400 IU Vitamin D3.

Trẻ từ 10 đến 15 tuổi sẽ uống 01 viên sủi vào buổi sáng (hàm lượng: 300 mg canxi và 200 IU Vitamin D3) và 1 viên sủi, 01 viên nén vào buổi chiều (hàm lượng: 750 mg canxi và 60 IU Vitamin D3).

Số liệu sau khi can thiệp được nhập vào dữ liệu và xử lý như giai đoạn 1. Đồng thời, được so sánh với giá trị trước can thiệp.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành đảm bảo tuân thủ theo các nguyên tắc về đạo đức trong nghiên cứu y học:

- Các đối tượng và gia đình, nhà trường được giải thích cụ thể, rõ ràng mục đích, quy trình nghiên cứu.

- Các thông tin riêng tư của đối tượng được đảm bảo bí mật.

- Các đối tượng đều được làm các xét nghiệm miễn phí. Ngoài ra trong quá trình thực hiện nghiên cứu còn tổ chức khám tổng quát, kê đơn thuốc nếu phát hiện có bệnh, giới thiệu trẻ đi phẫu thuật miễn phí của đoàn Global Health khi phát hiện tật hở hàm ếch, tật dính ngón bàn tay (nhóm không tham gia nghiên cứu).

- Hiện nay, đo mật độ xương được sử dụng rất rộng rãi trên thế giới và trong nước: không gây đau đớn cho bệnh nhân và chưa có báo cáo ghi nhận tác hại của phương pháp đo mật độ xương, có giá trị chẩn đoán sớm loãng xương và định hướng cho điều trị.

- Tất cả trẻ đều được phát tờ rơi, tư vấn để bổ sung phòng ngừa thiếu canxi và vitamin D qua thức ăn khi khám sàng lọc.

- Tất cả phụ huynh và trẻ ở nhóm trẻ có giảm mật độ xương, trẻ có nồng độ vitamin D thiếu hoặc trẻ có nồng độ vitamin D giảm đều được mời, cung cấp thông tin và cam kết nhận thuốc can thiệp miễn phí cho trẻ trong thời gian 6 tháng.

Phụ huynh đồng ý cam kết điều trị can thiệp sau khi nghiên cứu trang thông tin theo nội dung (phụ lục).

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGHIÊN CỨU

Qua sàng lọc, chọn mẫu trong thời gian từ năm 2012 đến năm 2016, chọn ra được 794 học sinh từ 6 đến 14 tuổi tham gia vào nghiên cứu. Kết quả như sau:

3.1.1. Phân bố tuổi, giới tính

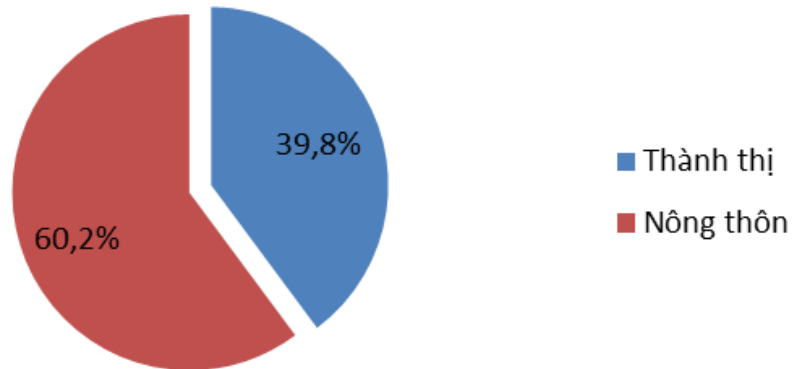
Bảng 3.1: Phân bố giới tính theo tuổi

Tuổi \ Giới	Trẻ trai (n,%)	Trẻ gái (n,%)	Cộng (n,%)
6	33 (37,1)	56 (62,9)	89 (100)
7	51 (58,6)	36 (41,4)	87 (100)
8	42 (52,5)	38 (47,5)	80 (100)
9	34 (45,3)	41 (54,7)	75 (100)
10	46 (56,8)	35 (43,2)	81 (100)
11	61 (59,8)	41 (40,2)	102 (100)
12	46 (47,9)	50 (52,1)	96 (100)
13	43 (44,3)	54 (55,7)	97 (100)
14	37 (42,5)	50 (57,5)	87 (100)
Cộng	393 (49,5)	401 (50,5)	794 (100)
χ^2, p	$\chi^2 = 18,5144, p = 0,05$		

Trong 794 học sinh có 393 trẻ trai, chiếm tỉ lệ 49,5% và 401 trẻ gái chiếm tỉ lệ 50,5%

Trẻ trai và trẻ gái trong một số lứa tuổi tương đương nhau.

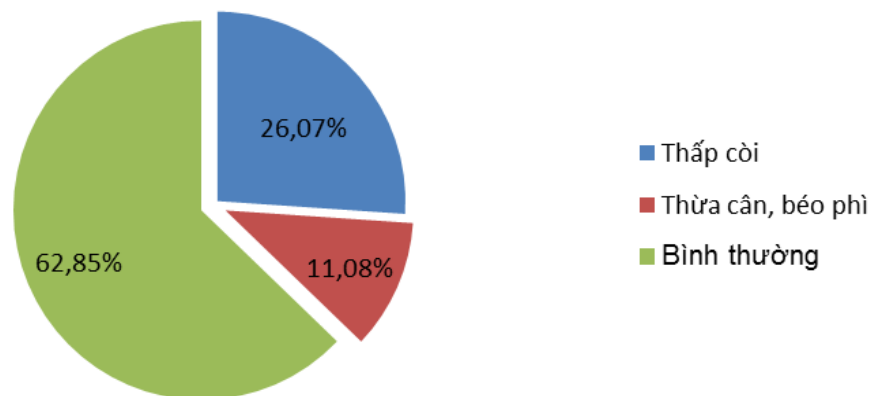
3.1.2. Phân bố trẻ theo địa dư



Biểu đồ 3.1: Phân bố trẻ theo địa dư

Trong nhóm trẻ khảo sát, có 316 trẻ cư trú tại thành thị chiếm 39,8% và 478 trẻ cư trú tại nông thôn chiếm tỉ lệ 60,2%.

3.1.3. Phân bố tình trạng dinh dưỡng ở trẻ em



Biểu đồ 3.2: Phân bố tình trạng dinh dưỡng ở trẻ em

Có 207 trẻ thấp còi chiếm tỷ lệ 26,07%, 72 trẻ thừa cân và 16 trẻ béo phì chiếm tỷ lệ 11,08%, 499 trẻ bình thường chiếm tỉ lệ 62,85%.

Bảng 3.2: Phân bố tình trạng dinh dưỡng của trẻ theo lứa tuổi

Giới Tuổi	Trẻ bình thường			Trẻ thấp còi			Trẻ thừa cân, béo phì		
	Trai n (%)	Gái n (%)	Tổng	Trai n (%)	Gái n (%)	Tổng	Trai n (%)	Gái n (%)	Tổng
6	31 (50,82)	30 (49,18)	61	0	22 (100)	22	2 (33,33)	4 (66,67)	6
7	37 (55,22)	30 (44,78)	67	8 (61,54)	5 (38,46)	13	6 (85,71)	1 (14,29)	7
8	32 (55,17)	26 (44,83)	58	2 (25,00)	6 (75,00)	8	8 (57,14)	6 (42,86)	14
9	20 (40,82)	29 (59,18)	49	9 (45,00)	11 (55,00)	20	5 (83,33)	1 (16,67)	6
10	29 (52,73)	26 (47,27)	55	10 (58,82)	7 (41,18)	17	7 (77,78)	2 (22,22)	9
11	31 (57,41)	23 (42,59)	54	10 (41,67)	14 (58,33)	24	20 (83,33)	4 (16,67)	24
12	17 (41,46)	24 (58,54)	41	21 (45,65)	25 (54,35)	46	8 (88,89)	1 (11,11)	9
13	27 (45,00)	33 (55,00)	60	9 (36,00)	16 (64,00)	25	7 (58,33)	5 (41,67)	12
14	25 (46,30)	29 (53,70)	54	12 (37,50)	20 (62,50)	32	0	1 (100)	1
Cộng	249 (49,90)	250 (50,10)	499	81 (39,13)	126 (60,87)	207	63 (71,59)	25 (28,41)	88

Tỷ lệ trẻ trai và trẻ gái ở nhóm trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường tương đương nhau, nhóm trẻ thấp còi: trẻ gái nhiều hơn trẻ trai và nhóm trẻ thừa cân béo phì: trẻ trai nhiều hơn trẻ gái.

Bảng 3.3: Phân bố tình trạng dinh dưỡng theo giới tính

Dinh dưỡng \ Giới	Trẻ trai n (%)	Trẻ gái n (%)	Cộng n (%)
Thấp còi	81 (20,6)	126 (31,4)	207 (26,1)
Bình thường	249 (63,4)	250 (62,3)	499 (62,8)
Thừa cân, béo phì	63 (16,0)	25 (6,3)	88 (11,1)
Cộng	393 (100)	401 (100)	794 (100)
χ^2, p	$\chi^2=12,0354; p < 0,001$		

Sự khác biệt về tình trạng dinh dưỡng theo giới tính có ý nghĩa thống kê. Trẻ gái thấp còi chiếm tỉ lệ 31,4% cao hơn trẻ trai 20,6% ($p < 0,001$). Thừa cân, béo phì gặp nhiều ở trẻ trai hơn trẻ gái, tỉ lệ thừa cân trẻ trai là 12% cao hơn nhiều so với nữ 6,3%, béo phì chỉ gặp ở trẻ trai ($p < 0,001$).

3.1.4. Phân bố chiều cao trung bình theo giới tính, theo lứa tuổi

Bảng 3.4: Chiều cao trung bình của trẻ theo giới tính

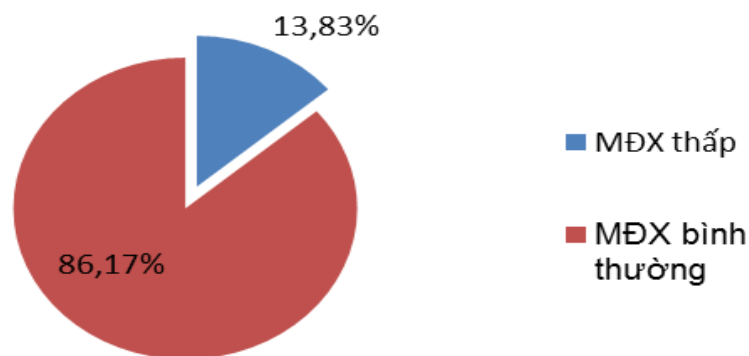
Tuổi \ Giới	Trẻ trai ($\bar{x}$ cm $\pm$ σ cm)	Trẻ gái ($\bar{x}$ cm $\pm$ σ cm)
6 (n=89)	113,9 $\pm$ 4,3	110,5 $\pm$ 7,2
7 (n= 87)	116,6 $\pm$ 6,3	119,2 $\pm$ 5,7
8 (n=80)	125,1 $\pm$ 8,3	121,1 $\pm$ 8,6
9 (n=75)	127,5 $\pm$ 7,2	126,8 $\pm$ 6,6
10 (n=81)	133,2 $\pm$ 7,7	131,3 $\pm$ 6,9
11 (n=102)	139,3 $\pm$ 6,8	136,4 $\pm$ 7,0
12 (n=96)	140,7 $\pm$ 10,3	140,4 $\pm$ 9,8
13 (n=97)	152,8 $\pm$ 9,5	148,3 $\pm$ 7,9
14 (n=87)	156,9 $\pm$ 9,9	150,5 $\pm$ 5,3
t, p	t= 18,5144; p < 0,05	

Chiều cao trung bình trẻ trai cao hơn trẻ gái, nhận thấy trẻ trai cao hơn nhóm trẻ gái ở hầu hết các lứa tuổi, riêng nhóm 7 tuổi, chiều cao trung bình trẻ gái cao hơn trẻ trai, nhóm 12 tuổi, chiều cao trung bình trẻ trai tương đương trẻ gái.

3.2. MẬT ĐỘ XƯƠNG, NỒNG ĐỘ VITAMIN D, GIÁ TRỊ CỦA MỘT SỐ MARKERS CHU CHUYỂN XƯƠNG Ở TRẺ VÀ MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA MẬT ĐỘ XƯƠNG VỚI VITAMIN D, CÁC MARKERS CHU CHUYỂN XƯƠNG

3.2.1. Mật độ xương phân bố theo tuổi, giới, tình trạng dinh dưỡng

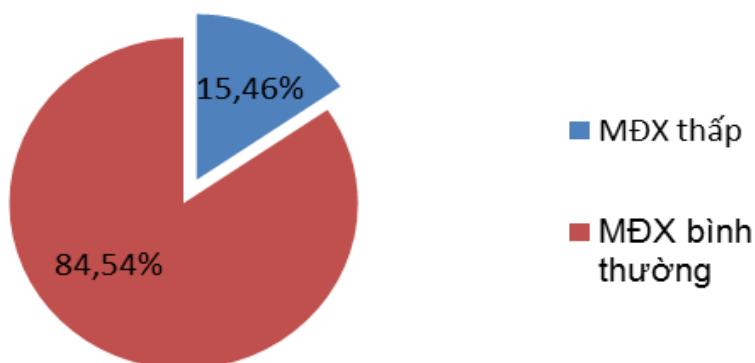
- Mật độ xương ở trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường



Biểu đồ 3.3: Phân bố mật độ xương ở trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường

Nhóm trẻ bình thường có tỉ lệ giảm mật độ xương là 13,83% , trẻ có mật độ xương bình thường chiếm 86,17%.

- Mật độ xương ở trẻ thấp còi, nhóm trẻ thừa cân béo phì



Biểu đồ 3.4: Phân bố mật độ xương ở trẻ thấp còi

Nhóm trẻ thấp còi có tỉ lệ giảm mật độ xương là 15,46% , trẻ có mật độ xương bình thường chiếm 84,54%.

Trẻ thừa cân, béo phì không có giảm mật độ xương.

- Mật độ xương trung bình phân bố theo tuổi, giới

Bảng 3.5: Mật độ xương trung bình phân bố theo tuổi, giới ở nhóm trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường

Giới Tuổi	Trẻ trai		Trẻ gái		t,p
	$\bar{x}$ (g/cm ²)	σ (g/cm ²)	$\bar{x}$ (g/cm ²)	σ (g/cm ²)	
6	0,268	0,057	0,265	0,039	t=0,24, p>0,05
7	0,293	0,032	0,275	0,027	t=2,25, p<0,05
8	0,302	0,042	0,273	0,039	t=2,65, p<0,05
9	0,298	0,031	0,283	0,028	t=1,75, p>0,05
10	0,305	0,039	0,292	0,035	t=1,29, p>0,05
11	0,299	0,039	0,294	0,049	t=0,46, p>0,05
12	0,319	0,033	0,286	0,026	t=3,34, p<0,05
13	0,314	0,032	0,315	0,058	t=0,15, p>0,05
14	0,363	0,058	0,376	0,067	t=0,78, p>0,05

Mật độ xương trung bình tăng dần theo tuổi và mật độ xương ở trẻ trai cao hơn trẻ gái, cao có ý nghĩa ở nhóm trẻ 7,8,12 tuổi. Đến nhóm 13 tuổi thì mật độ xương ở trẻ gái (MĐX= 0,315 g/cm²) tăng cao tương đương nhóm trẻ trai (MĐX=0,314 g/cm²) và nhóm từ 14 tuổi thì mật độ xương trung bình ở trẻ gái là 0,376 g/cm² tăng hơn trẻ trai (MĐX=0,363 g/cm²).

Bảng 3.6: Mật độ xương trung bình phân bố theo tuổi, giới ở nhóm trẻ thấp còi

Giới Tuổi	Trẻ trai		Trẻ gái		t,p
	$\bar{x}$ (g/cm ²)	σ (g/cm ²)	$\bar{x}$ (g/cm ²)	σ (g/cm ²)	
6			0,264	0,053	
7	0,279	0,044	0,268	0,006	t=0,51, p>0,05
8	0,299	0,00	0,264	0,011	t=4,01, p<0,05
9	0,293	0,042	0,262	0,027	t=1,96, p>0,05
10	0,287	0,025	0,281	0,013	t=0,63, p>0,05
11	0,297	0,040	0,273	0,044	t=1,37, p>0,05
12	0,309	0,035	0,288	0,039	t=1,79, p>0,05
13	0,344	0,101	0,337	0,083	t=0,20, p>0,05
14	0,322	0,042	0,377	0,066	t=-2,55, p<0,05

Mật độ xương trung bình của nhóm trẻ thấp còi tăng dần theo tuổi, trẻ trai cao hơn trẻ gái, ở nhóm từ 14 tuổi trẻ gái tăng cao nhiều hơn trẻ trai có ý nghĩa.

Bảng 3.7: Mật độ xương trung bình phân bố theo tuổi, giới ở nhóm trẻ thừa cân, béo phì

Giới Tuổi	Trẻ trai		Trẻ gái		t, p
	$\bar{x}$ (g/cm ²)	σ (g/cm ²)	$\bar{x}$ (g/cm ²)	σ (g/cm ²)	
6	0,279		0,319	0,015	
7	0,317	0,031	0,329		
8	0,324	0,025	0,299	0,013	$t=2,16, p=0,05$
9	0,308	0,032	0,256		
10	0,361	0,035	0,302		$t=2,22, p>0,05$
11	0,339	0,027	0,339	0,024	$t=0,03, p>0,05$
12	0,378	0,051	0,395	0,039	
13	0,395	0,073	0,418	0,111	$t=-0,81, p>0,05$
14			0,432		

Mật độ xương trung bình của nhóm trẻ thừa cân béo phì tăng dần theo tuổi, trẻ trai cao hơn trẻ gái. Từ nhóm 12 tuổi trở lên, trẻ gái thừa cân béo phì có MĐX cao hơn trẻ trai nhưng không đáng kể ($p>0,05$).

Bảng 3.8: Phân loại mật độ xương theo tuổi ở nhóm trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường

Tuổi MĐX	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Tổng số
Thấp n	12	8	12	7	7	7	4	5	7	69
%	17,39	11,59	17,39	10,14	10,14	10,14	5,80	7,25	10,14	13,83
Bình thường n	49	59	46	42	48	47	37	55	47	430
%	11,40	13,72	10,70	9,77	11,16	10,93	8,60	12,79	10,93	86,17
Tổng n	61	67	58	49	55	54	41	60	54	499
%	12,22	13,43	11,62	9,82	11,02	10,82	8,22	12,02	10,82	100
$\chi^2_{,p}$	$\chi^2=6,4637; p > 0,05$									

Nhóm trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường, mật độ xương thấp gặp nhiều ở trẻ 6 tuổi chiếm 17,39%. Không có sự khác biệt giữa giảm mật độ xương ở các lứa tuổi.

Bảng 3.9: Phân loại mật độ xương theo tuổi ở nhóm trẻ thấp còi

Tuổi MĐX	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Tổng số
Thấp n	8	1	0	3	3	1	9	2	5	32
%	25,0	3,13	0,00	9,38	9,38	3,13	28,13	6,25	15,63	15,46
Bình n	14	12	8	17	14	23	37	23	27	175
thường %	8,0	6,86	4,57	9,71	8,00	13,14	21,14	13,14	15,43	84,54
Tổng n	22	13	8	20	17	24	46	25	32	207
%	10,63	6,28	3,86	9,66	8,21	11,59	22,22	12,08	15,46	100
χ^2, p	$\chi^2=13,48; p>0,05$									

Nhóm trẻ thấp còi, mật độ xương thấp nhiều ở nhóm trẻ 12, 6 tuổi.

- Phân bố mật độ xương với tình trạng dinh dưỡng

Bảng 3.10 : Phân bố mật độ xương với tình trạng dinh dưỡng

Dinh dưỡng MĐX	Bình thường		Thấp còi		Thừa cân- béo phì		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Thấp	69	13,83	32	15,46	0	0	101	12,72
Bình thường	430	86,17	175	84,54	88	100	693	87,28
Tổng	499	100	207	100	88	100	794	100
χ^2, p	$\chi^2=14,77; p=0,001$							

Nhóm trẻ thấp còi có tỉ lệ giảm mật độ xương là 15,46% cao hơn so với nhóm trẻ bình thường có giảm mật độ xương là 13,83%, trẻ thừa cân béo phì không ghi nhận có giảm mật độ xương ($p = 0,001$).

3.2.2. Vitamin D phân bố theo giới, tuổi, tình trạng dinh dưỡng

- Vitamin D phân bố theo tuổi, giới

Bảng 3.11: Vitamin D trung bình phân bố theo tuổi, giới ở nhóm trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường

Giới \ Tuổi	Trẻ trai		Trẻ gái		t, p
	$\bar{x}$ (ng/mL)	σ (ng/mL)	$\bar{x}$ (ng/mL)	σ (ng/mL)	
6	33,87	11,05	31,09	14,12	t=0,85, p>0,05
7	30,93	8,64	32,02	7,09	t=-0,55, p>0,05
8	34,28	9,14	29,65	6,73	t=2,13, p<0,05
9	32,59	6,94	31,16	8,09	t=0,64, p>0,05
10	37,02	11,0	27,95	6,62	t=3,64, p<0,05
11	20,83	10,0	21,12	7,74	t=-0,11, p>0,05
12	23,76	9,0	21,59	8,7	t=0,77, p>0,05
13	19,61	7,71	17,38	6,29	t=1,23, p>0,05
14	23,55	9,15	16,53	5,83	t=3,40, p<0,05

Nhóm trẻ bình thường, nồng độ vitamin D ở trẻ trai nhìn chung cao hơn trẻ gái, nhóm 10,14 tuổi cao có ý nghĩa. Nồng độ vitamin D ở trẻ lớn đa số thấp hơn trẻ nhỏ.

Bảng 3.12: Vitamin D trung bình phân bố theo tuổi, giới ở nhóm trẻ thấp còi

Giới \ Tuổi	Trẻ trai		Trẻ gái		t, p
	$\bar{x}$ (ng/mL)	σ (ng/mL)	$\bar{x}$ (ng/mL)	σ (ng/mL)	
6			39,83	13,97	
7	37,20	13,97	30,93	1,98	t=1,01, p>0,05
8	27,9	0	27,96	4,57	t=-0,01, p>0,05
9	34,95	12,62	34,10	9,74	t=0,16, p>0,05
10	48,27	17,23	34,22	8,96	t=1,96, p>0,05
11	30,73	12,44	20,80	7,40	t=2,45, p<0,05
12	24,31	4,37	22,15	9,74	t=0,93, p>0,05
13	26,41	15,44	15,81	4,33	t=2,63, p<0,05
14	23,36	9,12	18,99	8,29	t=1,38, p<0,05

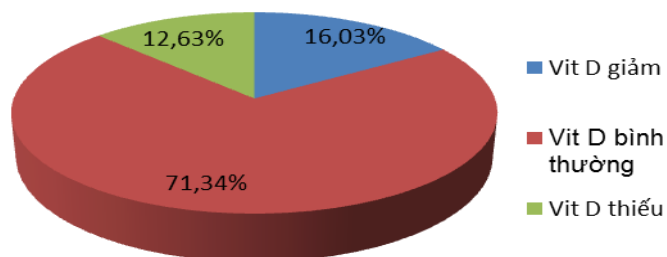
Nhóm trẻ thấp còi, trẻ trai đa số có nồng độ vitamin D cao hơn trẻ gái. Nhóm trẻ gái 13,14 tuổi có nồng độ vitamin D trung bình ở mức độ thiếu.

Bảng 3.13: Vitamin D trung bình phân bố theo tuổi, giới ở nhóm trẻ thừa cân, béo phì

Giới Tuổi	Trẻ trai		Trẻ gái		t, p
	$\bar{x}$ (ng/mL)	σ (ng/mL)	$\bar{x}$ (ng/mL)	σ (ng/mL)	
6	48,93		28,74	1,07	
7	29,87	5,33	39,48		
8	31,40	6,19	29,56	6,49	t=0,53, p>0,05
9	28,44	7,49	36,0		
10	37,47	14,17	23,7		t=1,30, p>0,05
11	15,11	6,59	10,48	2,09	t=1,36, p>0,05
12	23,47	10,34	27,83		
13	14,58	6,31	13,10	2,39	t=0,49, p>0,05
14			12,66		

Trẻ thừa cân béo phì nhóm 11,13,14 tuổi đều có nồng độ vitamin D trung bình ở mức độ thiếu hoặc giảm.

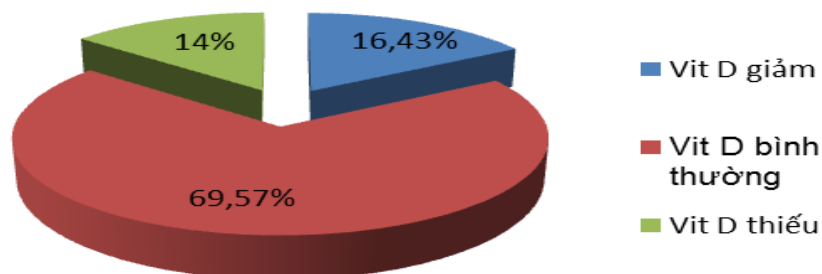
- Phân bố nồng độ vitamin D ở trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường



Biểu đồ 3.5: Phân bố nồng độ vitamin D ở trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường

Trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường: có nồng độ vitamin D thiếu chiếm tỉ lệ 12,63%, trẻ có nồng độ vitamin D giảm chiếm 16,03%, trẻ có nồng độ vitamin D giảm và thiếu chiếm 28,66% và trẻ có nồng độ vitamin D bình thường chiếm 71,34%.

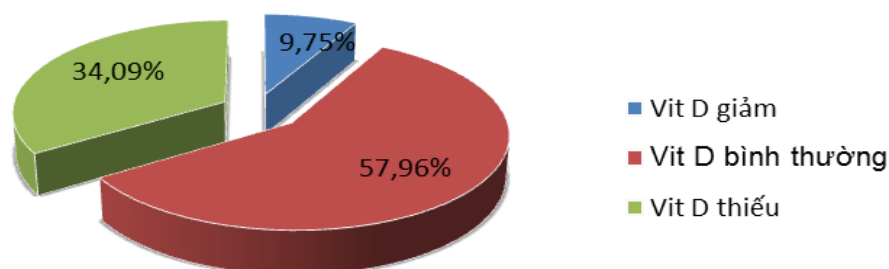
- Phân bố nồng độ vitamin D ở trẻ thấp còi



Biểu đồ 3.6: Phân bố nồng độ vitamin D ở trẻ thấp còi

Trẻ thấp còi có nồng độ vitamin D thiếu chiếm tỉ lệ 14,01%, trẻ có nồng độ vitamin D giảm chiếm 16,43%, trẻ có nồng độ vitamin D giảm và thiếu chiếm 30,44% và trẻ có nồng độ vitamin D bình thường chiếm 69,57%.

- Phân bố nồng độ vitamin D ở trẻ thừa cân - béo phì



Biểu đồ 3.7: Phân bố nồng độ vitamin D ở trẻ thừa cân, béo phì

Trẻ thừa cân - béo phì có nồng độ vitamin D thiếu chiếm tỉ lệ 34,09%, trẻ có nồng độ vitamin D giảm chiếm 7,95%, trẻ có nồng độ vitamin D giảm và thiếu chiếm 42,04% và trẻ có nồng độ vitamin D bình thường chiếm 57,96%.

Bảng 3.14: Phân bố nồng độ Vitamin D theo tình trạng dinh dưỡng

Dinh dưỡng Vit D	Bình thường		Thấp còi		Thừa cân- béo phì		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm	63	12,63	29	14,01	30	34,09	122	15,4
Thiếu	80	16,03	34	16,43	7	7,95	121	15,2
Bình thường	356	71,34	144	69,57	51	57,95	551	69,4
Tổng	499	100	207	100	88	100	749	100
χ^2, p	$\chi^2 = 28,1628; p < 0,0001$							

Tỉ lệ trẻ có nồng độ vitamin D giảm và vitamin D thiếu trong nhóm trẻ thấp còi tương đương trẻ bình thường, cao hơn nhóm trẻ thừa cân, béo phì. Đặc biệt ở nhóm trẻ thừa cân, béo phì thì tỉ lệ giảm vitamin D cao nhất 34,09%. Trẻ có nồng độ vitamin D giảm và thiếu chung là 30,6% ($p < 0,001$).

Bảng 3.15: Tỷ lệ trẻ có nồng độ Vitamin D theo giới

Giới Vit D	Trẻ trai		Trẻ gái		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Vit D bình thường	291	74,1	260	64,8	551	69,4
Vit D thiếu	52	13,2	69	17,2	121	15,2
Vit D giảm	50	12,7	72	18,0	122	15,4
Tổng số	393	100	401	100	794	100
χ^2, p	$\chi^2 = 8,0200; p < 0,05$					

Tỉ lệ trẻ trai có nồng độ vitamin D thiếu và giảm là 13,2 % và 12,7% thấp hơn so với trẻ gái có nồng độ vitamin D thiếu và giảm lần lượt là 17,2% và 18%. Tỉ lệ trẻ có nồng độ vitamin D giảm và thiếu là 30,6%.

Bảng 3.16: Tỷ lệ trẻ có nồng độ Vitamin D theo nơi cư trú

Cư trú Vitamin D	Thành thị		Nông thôn		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Vit D bình thường	158	50	393	82,2	551	69,4
Vit D thiếu	57	18	64	13,4	121	15,2
Vit D giảm	101	32	21	4,4	122	15,4
Tổng	316	100	478	100	794	100
χ^2, p	$\chi^2 = 8,0200; p < 0,05$					

Trẻ có nơi cư trú tại thành thị có tỉ lệ trẻ giảm vitamin D cao hơn ở nông thôn và đặc biệt trẻ có tỉ lệ giảm vitamin D ở thành thị chiếm 32% trong khi trẻ ở nông thôn giảm vitamin D chỉ chiếm 4,4%. Tỉ lệ trẻ có nồng độ vitamin D giảm và thiếu ở thành thị là 50% cao hơn nhiều so với nông thôn 17,8% ($p < 0,05$).

3.2.3 Marker P1NP

- Nồng độ trung bình của P1NP ở trẻ trai là: $534,16 \pm 263,41$ ng/ml.
- Nồng độ trung bình của P1NP ở trẻ gái là: $463,84 \pm 241,68$ ng/ml.

Bảng 3.17: Nồng độ P1NP (ng/ml) theo nhóm tuổi

Giới Tuổi	Trẻ bình thường			Trẻ thấp còi			Trẻ thừa cân, béo phì		
	Trung vị	Thấp	Cao	Trung vị	Thấp	Cao	Trung vị	Thấp	Cao
6	480	371,7	563,3	225	163,4	300,4	391,7	238,4	851,3
7	490,3	355,2	618,4	272	230,1	338,2	474,8	358,2	528,5
8	486,6	367,8	637,8	390,5	239,4	541,1	451,3	302,8	502,1
9	531,5	422	665,2	409,6	277	440,5	510,7	495,9	537,2
10	457,2	365,9	614,5	384	299,8	411,6	603,8	468,1	616,5
11	520,1	387,4	682,5	393,8	305,3	558,3	495,8	425,6	770,9
12	574,9	421,7	825,5	445,3	331,6	578,4	625,8	475	781,1
13	539,6	362,7	767,4	520,4	375	729,2	503,7	240,4	706,6
14	323,5	174,9	590,3	305,6	142,7	532,3	115,3		
p	p=0,0001			p=0,0001			p> 0,05		

Nồng độ P1NP tăng dần theo tuổi, tăng cao nhóm 12,13 tuổi. Nhóm trẻ thấp còi có nồng độ P1NP thấp hơn nhóm trẻ bình thường và nhóm trẻ thừa cân béo phì.

Bảng 3.18: Nồng độ P1NP trung bình theo tình trạng dinh dưỡng

Dinh dưỡng	Trẻ bình thường	Trẻ thấp còi	Trẻ thừa cân, béo phì
P1NP trung bình			
$\bar{x}$ ng/ml	526,7	421,4	508,4
$\pm \sigma$ ng/ml	258,6	246,9	216,6
χ^2 , p	$\chi^2=5,0304$; p<0,0001		

Nồng độ P1NP trung bình ở nhóm trẻ bình thường cao hơn trẻ thừa cân, béo phì và cao hơn nhóm trẻ thấp còi.

3.2.4. Marker β -CTX

Bảng 3.19: Nồng độ β -CTX (pg/ml) theo nhóm tuổi

Giới Tuổi	Trẻ bình thường			Trẻ thấp còi			Trẻ thừa cân, béo phì		
	Trung vị	Thấp	Cao	Trung vị	Thấp	Cao	Trung vị	Thấp	Cao
6	952,5	843,4	1049	510,9	477,7	609,2	1038	841,1	1346
7	957,9	671,2	1070	581	410,2	707,7	763,3	554,1	998,9
8	1102	885,1	1234	706,2	535,7	832,6	868,3	624	1274
9	952,1	796,9	1105	700,1	471,6	887,9	788,3	684,5	910,1
10	929,9	653,9	1189	826,8	716,1	933,7	963,7	804,4	1004
11	1050	829,1	1401	823,7	700	1134	1047	854,4	1331
12	1308	999,9	1703	995,8	717,7	1234	1248	1207	1332
13	1231	812,7	1568,5	884,3	591,2	1334	863,8	450,1	1226,7
14	669,1	368	963,9	683,4	371	1332	432,9		
p	p < 0,0001			p = 0,0001			p = 0,0170		

Nồng độ β -CTX tăng dần theo tuổi, đến 12 tuổi β -CTX đạt giá trị cao. Nhóm trẻ thấp còi có nồng độ β -CTX thấp hơn nhóm trẻ bình thường và nhóm trẻ thừa cân béo phì.

Bảng 3.20: Nồng độ β -CTX trung bình theo tình trạng dinh dưỡng

Dinh dưỡng β -CTX trung bình	Trẻ bình thường	Trẻ thấp còi	Trẻ thừa cân, béo phì
$\bar{x}$ pg/ml	1022	838	979
$\pm \sigma$ pg/ml	424	409	396
χ^2, p	$\chi^2=2,0520; p \leq 0,0001$		

Nồng độ β -CTX trung bình ở nhóm trẻ bình thường cao hơn trẻ thừa cân, béo phì và cao hơn nhóm trẻ thấp còi.

- Nồng độ trung bình của β -CTX ở trẻ trai là: $1029,41 \pm 413,58$ pg/ml
- Nồng độ trung bình của β -CTX ở trẻ gái là: $909,81 \pm 424,25$ pg/ml.

3.2.5. Nồng độ PTH

Bảng 3.21: Nồng độ PTH (ng/ml) theo nhóm tuổi

Giới Tuổi	Trẻ bình thường			Trẻ thấp còi			Trẻ thừa cân, béo phì		
	Trung vị	Thấp	Cao	Trung vị	Thấp	Cao	Trung vị	Thấp	Cao
6	21,56	19,01	26,52	18,66	15,76	23,93	23,76	12,38	27,13
7	23,01	18,17	25,23	19,93	19,44	26,41	22,79	13,71	26,59
8	23,26	21,15	26,96	20,11	17,63	22,72	23,19	20,05	25,21
9	21,76	18,12	27,62	22,03	18,80	28,44	32,43	26,92	52,98
10	28,91	23,11	37,64	21,56	16,88	29,00	28,15	25,01	34,46
11	32,04	25,15	40,95	27,03	22,39	34,17	29,23	25,04	34,75
12	34,73	30,16	52,08	29,87	24,33	38,77	35,22	30,21	49,51
13	44,72	31,95	62,48	34,43	28,37	50,24	33,5	22,97	42,56
14	37,35	27,96	48,69	41,21	27,60	47,52	42,9		
p	p>0,05			p>0,05			p>0,05		

Nồng độ PTH tăng dần theo tuổi, giá trị PTH nhóm trẻ thừa cân béo phì cao hơn trẻ bình thường và trẻ thấp còi (không có ý nghĩa).

Bảng 3.22: Nồng độ PTH trung bình theo tình trạng dinh dưỡng

Dinh dưỡng PTH trung bình	Trẻ bình thường	Trẻ thấp còi	Trẻ thừa cân, béo phì
$\bar{x}$ ng/ml	32,4	30,0	31,6
$\pm \sigma$ ng/ml	17,7	14,5	15,4
χ^2, p	$\chi^2=12,2938$; p>0,05		

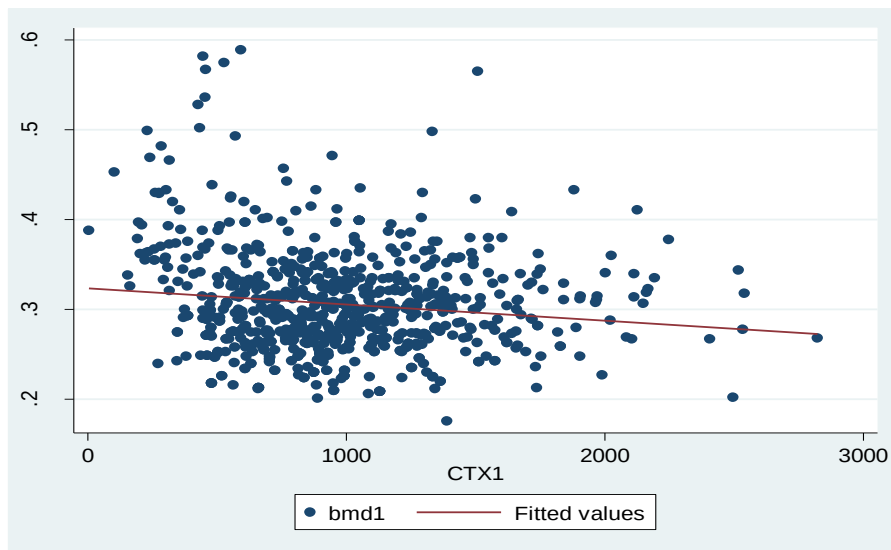
Nồng độ PTH trung bình ở nhóm trẻ bình thường tương đương với nhóm trẻ thừa cân, béo phì và nhóm trẻ thấp còi và trong giới hạn bình thường.

- Nồng độ trung bình của PTH ở trẻ trai là: $31,46 \pm 17,8$ pg/ml
- Nồng độ trung bình của PTH ở trẻ gái là: $34,08 \pm 11,6$ pg/ml

3.2.6. Mối tương quan giữa MĐX, vitamin D và các markers chu chuyển xương

3.2.6.1. Mối tương quan giữa β -CTX và mật độ xương

Hệ số tương quan giữa β -CTX và mật độ xương là -0,1725 (giá trị $p < 0,001$). Có sự tương quan yếu có ý nghĩa thống kê giữa β -CTX và mật độ xương.



Biểu đồ 3.8: Tương quan giữa mật độ xương và marker hủy xương β -CTX

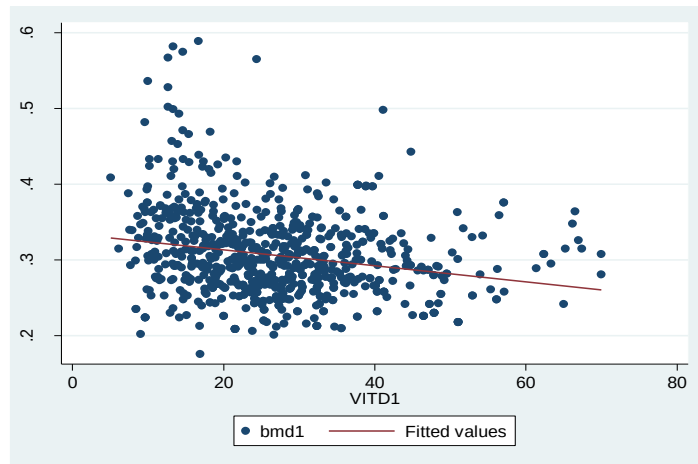
Hệ số tương quan bình phương R-squared = 0,0178 = 1,78% như vậy kết quả β -CTX góp phần vào 1,78% thay đổi về mật độ xương.

Phương trình hồi quy giữa mật độ xương và marker hủy xương β -CTX như sau:

$$\text{Mật độ xương} = 0,323358 - 0,0000179 \times \text{CTX}$$

3.2.6.2. Mối tương quan giữa vitamin D và mật độ xương

Hệ số tương quan giữa nồng độ vitamin D và mật độ xương là -0,2165 ($p < 0,001$). Có sự tương quan yếu có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ vitamin D và mật độ xương.



Biểu đồ 3.9: Tương quan giữa mật độ xương và vitamin D

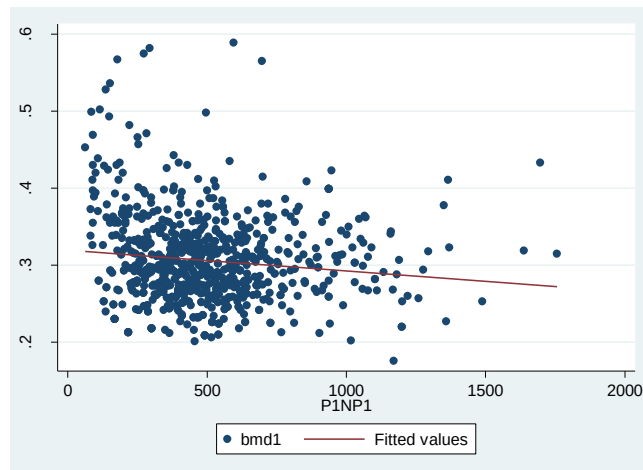
Hệ số tương quan bình phương R-squared = 0,0469 = 4,69%, như vậy nồng độ vitamin D góp phần vào 4,69% thay đổi về mật độ xương.

Phương trình hồi quy giữa nồng độ vitamin D và mật độ xương như sau:

$$\text{Mật độ xương} = 0,3343874 - 0,0010536 \times \text{Vit D}$$

3.2.6.3. Tương quan giữa P1NP và mật độ xương:

Hệ số tương quan giữa P1NP và mật độ xương là -0,1209 ($p < 0,0016$). Có sự tương quan yếu có ý nghĩa thống kê giữa P1NP và mật độ xương.



Biểu đồ 3.10: Tương quan giữa mật độ xương và marker P1NP

Hệ số tương quan bình phương R-squared = 0,0146 = 1,46% như vậy P1NP góp phần vào 1,46% thay đổi về mật độ xương.

Phương trình hồi quy tương quan giữa mật độ xương và P1NP như sau:

$$\text{Mật độ xương} = 0,3194142 - 0,0000269 \times \text{P1NP}$$

3.2.6.4. Tương quan giữa mật độ xương và CTX, VITD, P1NP

Hệ số tương quan bình phương r^2 (R-squared)= 0,0735, như vậy phương trình hồi quy giải thích được 7,35% sự biến thiên của mật độ xương.

Mô hình có cả CTX, VITD, P1NP giải thích tốt hơn so với mô hình chỉ có hoặc CTX, hoặc VITD, hoặc P1NP.

Phương trình hồi quy tương quan giữa mật độ xương và CTX, VITD, P1NP theo kết quả ở trên:

$$\text{Mật độ xương} = 0,3581966 - 0,0000125 \times \text{CTX} - 0,0011482 \times \text{Vit D} - 0,0000183 \times \text{P1NP}$$

3.3 HIỆU QUẢ BỔ SUNG BẰNG CANXI VÀ VITAMIN D Ở NHÓM TRẺ CÓ NỒNG ĐỘ VITAMIN D MỨC ĐỘ GIẢM HOẶC THIẾU VÀ HOẶC NHÓM TRẺ CÓ GIẢM MẬT ĐỘ XƯƠNG.

Có 209 trẻ và gia đình đồng ý tham gia can thiệp, trong quá trình can thiệp có: 16 trẻ không đồng ý lấy máu xét nghiệm sau 6 tháng can thiệp, 42 trẻ uống thuốc không đủ 6 tháng, tự ngưng, không tham gia. Đến kết thúc nghiên cứu còn lại 151 trẻ dùng thuốc đủ 6 tháng và tham gia ngay các xét nghiệm sau can thiệp.

3.3.1. Thay đổi chiều cao trung bình theo giới, nhóm tuổi

Bảng 3.23: Thay đổi chiều cao trung bình theo giới của toàn bộ trẻ được can thiệp

Chiều cao trung bình	Trước can thiệp ($\bar{X}$ cm $\pm$ σ cm)	Sau can thiệp ($\bar{X}$ cm $\pm$ σ cm)	Δ trước - sau (cm)	T test
Trẻ trai (n=64)	126,7 $\pm$ 15,5	133,1 $\pm$ 16,2	6,4	t = -2,279 p<0,05
Trẻ gái (n=87)	127,3 $\pm$ 15,1	132,7 $\pm$ 16,0	5,4	t = -2,285 p<0,05

Chiều cao trung bình của trẻ sau can thiệp tăng nhiều so với trước can thiệp. Trẻ trai tăng trung bình 6,4 cm, trẻ gái trung bình tăng 5,4 cm.

Bảng 3.24: Thay đổi chiều cao trung bình theo giới của trẻ bình thường

Chiều cao trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ cm $\pm$ σcm)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ cm $\pm$ σ cm)	Δ trước - sau (cm)	T test
Trẻ trai (n=37)	124,6 $\pm$ 16,03	130,7 $\pm$ 16,1	6,1	t = -1,644 p>0,05
Trẻ gái (n=50)	133,9 $\pm$ 13,3	136,1 $\pm$ 14,1	2,2	t = -1,632 p>0,05

Chiều cao trung bình của nhóm trẻ bình thường sau can thiệp tăng không có ý nghĩa so với trước can thiệp, trẻ gái tăng ít hơn trẻ trai.

Bảng 3.25: Thay đổi chiều cao trung bình theo giới của trẻ thấp còi

Chiều cao trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ cm $\pm$ σcm)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ cm $\pm$ σ cm)	Δ trước - sau (cm)	T test
Trẻ trai (n=17)	124,5 $\pm$ 12,6	131,8 $\pm$ 15,9	7,3	t = -1,481 p<0,05
Trẻ gái (n=33)	116,6 $\pm$ 12,5	123,4 $\pm$ 14,8	6,8	t = -1,990 p<0,05

Chiều cao trung bình của nhóm trẻ trai và trẻ gái thấp còi sau can thiệp tăng có ý nghĩa so với trước can thiệp.

Bảng 3.26: Thay đổi chiều cao trung bình theo giới của nhóm trẻ thừa cân, béo phì

Chiều cao trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ cm $\pm$ σcm)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ cm $\pm$ σ cm)	Δ trước - sau (cm)	T test
Trẻ trai (n=10)	138,3 $\pm$ 14,3	144,2 $\pm$ 13,9	5,9	t = -0,925 p>0,05
Trẻ gái (n=4)	133	138	5,0	

Chiều cao trung bình của nhóm trẻ thừa cân béo phì sau can thiệp tăng không có ý nghĩa so với trước can thiệp.

Bảng 3.27: Thay đổi chiều cao trung bình theo nhóm tuổi của toàn bộ trẻ được can thiệp

Chiều cao trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ cm $\pm$ σcm)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ cm $\pm$ σ cm)	Δ trước -sau (cm)	T test
6 tuổi (n=20)	105,5 $\pm$ 4,1	110,7 $\pm$ 5,6	5,2	$t = -3,318$ $p < 0,005$
7 tuổi (n=20)	117,0 $\pm$ 4,8	122,8 $\pm$ 4,9	5,8	$t = -3,755$ $p < 0,001$
8 tuổi (n=16)	117,7 $\pm$ 10,0	123,5 $\pm$ 10,5	5,8	$t = -1,582$ $p > 0,05$
9 tuổi (n=21)	126,1 $\pm$ 6,4	130,4 $\pm$ 7,0	4,3	$t = -0,448$ $p > 0,05$
10 tuổi (n= 21)	130,1 $\pm$ 8,1	132,6 $\pm$ 8,1	2,5	$t = -0,994$ $p > 0,05$
11 tuổi (n=22)	138,2 $\pm$ 7,4	147,0 $\pm$ 7,4	8,8	$t = -3,939$ $p < 0,001$
12 tuổi (n = 19)	136,3 $\pm$ 12,8	145,0 $\pm$ 13,5	8,7	$t = -2,012$ $p < 0,05$
13 tuổi (n=5)	151,1 $\pm$ 8,5	158,0 $\pm$ 3,7	6,9	$t = -1,660$ $p < 0,05$
14 tuổi (n=7)	159,4 $\pm$ 9,4	162,0 $\pm$ 8,7	2,6	$t = -2,069$ $p > 0,05$

Chiều cao của trẻ ở từng lứa tuổi sau can thiệp tăng so với nhóm trước can thiệp, nhóm 6-7 và từ 11 -13 tăng có ý nghĩa thống kê. Giá trị tăng nhiều nhất là 8,8 cm, ít nhất là 2,6 cm.

Bảng 3.28: Thay đổi chiều cao trung bình theo nhóm tuổi của nhóm trẻ bình thường

Chiều cao trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ cm $\pm$ σcm)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ cm $\pm$ σ cm)	Δ trước -sau (cm)	T test
6 tuổi (n=8)	110 $\pm$ 1,0	116 $\pm$ 2,1	5	$t = -7,099$ $p < 0,05$
7 tuổi (n=17)	117,7 $\pm$ 4,2	123,4 $\pm$ 4,3	5,7	$t = -2,706$ $p < 0,05$
8 tuổi (n=10)	119,7 $\pm$ 6,4	126 $\pm$ 6,9	6,3	$t = -2,103$ $p < 0,05$
9 tuổi (n=13)	128,9 $\pm$ 4,5	132,8 $\pm$ 6,3	3,9	$t = -1,808$ $p > 0,05$
10 tuổi (n=14)	131,6 $\pm$ 8,1	133 $\pm$ 8,4	1,4	$t = -0,433$ $p > 0,05$
11 tuổi (n=13)	139,8 $\pm$ 3,9	148,0 $\pm$ 3,6	8,2	$t = -5,573$ $p < 0,05$
12 tuổi (n=4)	151,8 $\pm$ 4,6	158,6 $\pm$ 3,2	6,8	$t = -2,095$ $p < 0,05$
13 tuổi (n=3)	159,5 $\pm$ 7	169 $\pm$ 8	9,5	$t = -1,787$ $p < 0,05$
14 tuổi (n=5)	159,4 $\pm$ 9,4	162,0 $\pm$ 8,8	2,6	$t = -0,448$ $p > 0,05$

Chiều cao của nhóm trẻ bình thường ở từng lứa tuổi sau can thiệp tăng so với nhóm trước can thiệp, nhóm 6-7 và từ 11 -13 tăng có ý nghĩa thống kê. Giá trị tăng nhiều nhất là 9,5 cm, ít nhất là 1,4 cm.

Bảng 3.29: Thay đổi chiều cao trung bình theo nhóm tuổi của trẻ thấp còi

Chiều cao trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ cm $\pm$ σcm)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ cm $\pm$ σ cm)	Δ trước -sau (cm)	T test
6 tuổi (n=12)	102,5 $\pm$ 1,9	107,1 $\pm$ 4,3	4,6	$t = -3,400$ $p < 0,05$
7 tuổi (n=1)	106	112	6	
8 tuổi (n=4)	105,2 $\pm$ 1,4	110 $\pm$ 2,3	4,8	$t = -3,488$ $p < 0,05$
9 tuổi (n=6)	118,2 $\pm$ 2,6	123,1 $\pm$ 2,4	4,9	$t = -3,339$ $p < 0,05$
10 tuổi (n=4)	121,5 $\pm$ 4,1	126 $\pm$ 4,2	4,5	$t = -1,521$ $p > 0,05$
11 tuổi (n=5)	127,2 $\pm$ 2,5	138,8 $\pm$ 9,7	11,6	$t = -2,582$ $p < 0,05$
12 tuổi (n =15)	130,2 $\pm$ 2,8	138,6 $\pm$ 3,8	8,4	$t = -6,762$ $p < 0,05$
13 tuổi (n=1)	139	153	14	
14 tuổi (n=2)	143,5 $\pm$ 0,7	153,5 $\pm$ 4,9	10	$t = -2,828$ $p < 0,05$

Chiều cao của nhóm trẻ thấp còi ở từng lứa tuổi sau can thiệp tăng nhiều so với nhóm trước can thiệp, đa số tăng có ý nghĩa thống kê. Giá trị tăng nhiều nhất là 11,6 cm, ít nhất là 4,5 cm.

Bảng 3.30 : Thay đổi chiều cao trung bình theo nhóm tuổi của trẻ thừa cân, béo phì

Chiều cao trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ cm $\pm$ σcm)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ cm $\pm$ σ cm)	Δ trước -sau (cm)	T test
7 tuổi (n=2)	116,8 $\pm$ 5,3	123,5 $\pm$ 6,3	6,7	t = -1,137 p>0,05
8 tuổi (n=2)	133	138	5	
9 tuổi (n=2)	132	137	5	
10 tuổi (n= 3)	134,5 $\pm$ 2,7	139,6 $\pm$ 2,8	5,1	t = -2,229 p>0,05
11 tuổi (n=4)	146,7 $\pm$ 3,2	154,2 $\pm$ 4,8	7,5	t = -2,578 p<0,05
13 tuổi (n=1)	161	163	2	

Chiều cao của trẻ thừa cân, béo phì ở từng lứa tuổi sau can thiệp có tăng so với nhóm trước can thiệp, giá trị tăng nhiều nhất là 7,5 cm, ít nhất là 2 cm. Nhóm 6,12,14 tuổi không có trẻ béo phì.

3.3.2.2 Thay đổi mật độ xương sau can thiệp

Bảng 3.31: Thay đổi mật độ xương trung bình theo giới

Mật độ xương Giới	Trước can thiệp ($\bar{X}$ g/cm ² ±σg/cm ²)	Sau can thiệp ($\bar{X}$ g/cm ² ±σg/cm ²)	Δ sau- trước (g/cm ²)	T test
Nam (n= 64)	0,272 ± 0,006	0,313 ± 0,007	0,041	t = -3,913 p<0,0001
Nữ (n=87)	0,271 ± 0,005	0,294 ± 0,004	0,023	t = -3,192 p<0,001

Mật độ xương trung bình cả trẻ trai và trẻ gái sau can thiệp tăng nhiều so với trước can thiệp. Trẻ trai tăng trung bình 0,041g/cm², trẻ gái tăng 0,023g/cm².

Bảng 3.32: Thay đổi phân loại mật độ xương sau can thiệp

Mật độxương		Trước can thiệp	Sau can thiệp
MĐX bình thường	n	50	135
	%	33,11	89,40
MĐX giảm	n	101	16
	%	66,89	10,60
Tổng	n	151	151
	%	100	100
χ^2 , p		$\chi^2=5,8307$; p<0,05	

Trong 151 trẻ can thiệp có 101 trẻ có mật độ xương giảm chiếm 66,89%, sau thời gian can thiệp 6 tháng, tỉ lệ trẻ giảm mật độ xương giảm xuống 10,6%.

Bảng 3.33: Thay đổi mật độ xương trung bình theo tình trạng dinh dưỡng

MDX Dinh dưỡng	Trước can thiệp ($\bar{x}$ g/cm ² ± σg/cm ²)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ g/cm ² ± σg/cm ²)	Δ sau- trước (g/cm ²)	T test
Trẻ bình thường (n=87)	0,281±0,042	0,301±0,049	0,020	t=-2,876 p<0,001
Trẻ thấp còi (n=50)	0,276±0,039	0,290±0,044	0,014	t=-21710 p<0,05
Trẻ thừa cân béo phì (n=14)	0,330±0,048	0,354±0,053	0,024	t=-1,562 p<0,001

Mật độ xương trung bình của trẻ sau can thiệp tăng so với trước can thiệp, tăng có ý nghĩa. Trẻ bình thường tăng trung bình 0,020g/cm², trẻ thấp còi tăng 0,014g/cm², trẻ thừa cân béo phì tăng 0,024g/cm².

3.3.2.3. Thay đổi vitamin D sau can thiệp

Bảng 3.34: Thay đổi nồng độ vitamin D trung bình theo giới

Nồng độ Vit D trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ ng/mL ± σ ng/mL)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ ng/mL ± σ ng/mL)	Δ sau- trước (ng/mL)	T test
Trẻ trai (n=64)	27,01 ± 13,5	34,2 ± 9,1	7,19	t= -3,539 p<0,001
Trẻ gái (n=87)	22,2 ± 10,4	37,2 ± 9,4	15	t= -9,875 p<0,001

Nồng độ vitamin D trung bình sau can thiệp tăng nhiều so với trước can thiệp, đều có ý nghĩa thống kê, nhóm trẻ gái tăng 15 ng/mL nhiều hơn so với nhóm trẻ trai tăng 7,19 ng/mL.

Bảng 3.35: Thay đổi nồng độ vitamin D trung bình theo tình trạng dinh dưỡng

Nồng độ Vit D trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ ng/mL $\pm$ σ ng/mL)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ ng/mL $\pm$ σ ng/mL)	Δ sau-trước (ng/mL)	T test
Trẻ bình thường (n=87)	26,84 $\pm$ 9,0	35,48 $\pm$ 8,9	8,64	t=-6,3377 p<0,0001
Trẻ thấp còi (n=50)	27,95 $\pm$ 11,7	31,11 $\pm$ 9,9	3,16	t=-4,6865 p<0,0001
Trẻ thừa cân, béo phì (n=14)	20,19 $\pm$ 6,8	31,16 $\pm$ 8,6	10,97	t=-3,7463 p<0,001

Nồng độ vitamin D trung bình của các nhóm trẻ sau can thiệp tăng nhiều có ý nghĩa so với trước can thiệp ở tất cả các nhóm trẻ, trẻ thừa cân béo phì giá trị tăng nhiều hơn trẻ thấp còi.

Nồng độ vitamin D trung bình của nhóm trẻ có mật độ xương giảm sau can thiệp là 37,29 ng/mL, cao hơn nhóm trẻ chỉ có giảm hoặc thiếu vitamin D là 35,79 ng/mL.

Bảng 3.36: Thay đổi nồng độ vitamin D trước và sau can thiệp

Nồng độ Vitamin D	Trước can thiệp n (%)	Sau can thiệp n (%)
Vit D bình thường	72 (47,68)	143 (94,70)
Vit D thiếu	48 (31,79)	8 (5,30)
Vit D giảm	31 (20,53)	0
Cộng	151 (100)	151 (100)
χ^2 , p	$\chi^2=3,526$; p < 0,05	

Sau thời gian can thiệp 6 tháng, nồng độ vitamin D thay đổi đáng kể, không còn trẻ có nồng độ vitamin D mức độ giảm, tỉ lệ nhóm có nồng độ vitamin D thiếu từ 31,79% xuống còn 5,3%.

3.3.2.4. Thay đổi P1NP sau can thiệp

Bảng 3.37: Thay đổi nồng độ P1NP trung bình theo giới

Nồng độ P1NP trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ ng/ml$\pm\sigma$ng/ml)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ ng/ml$\pm\sigma$ng/ml)	Δ sau-trước (ng/ml)	T test
Trẻ trai (n=64)	462,07 $\pm$ 216,75	352,19 $\pm$ 196,16	-109,85	t= 3,006 p=0,003
Trẻ gái (n=87)	441,98 $\pm$ 213	368,58 $\pm$ 131	-73,4	t= 2,731 p=0,007

Nồng độ P1NP trung bình của trẻ sau can thiệp giảm nhiều so với trước can thiệp ở cả nhóm trẻ trai và trẻ gái.

Bảng 3.38: Thay đổi nồng độ P1NP trung bình theo tình trạng dinh dưỡng

Nồng độ P1NP trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ ng/ml$\pm\sigma$ng/ml)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ ng/ml$\pm\sigma$ng/ml)	Δ sau-trước (ng/ml)	T test
Trẻ bình thường (n=87)	494,44 $\pm$ 232,08	370,59 $\pm$ 193,06	-123,85	t=3,8265 p<0,001
Trẻ thấp còi (n=50)	376,18 $\pm$ 175,83	356,21 $\pm$ 111,28	-19,97	t=0,6785 p>0,05
Trẻ thừa cân, béo phì (n=14)	442,87 $\pm$ 148,66	325,29 $\pm$ 84,72	-117,58	t=2,5710 p<0,05

Nồng độ P1NP trung bình của trẻ sau can thiệp giảm nhiều so với trước can thiệp, nhóm trẻ bình thường, trẻ thừa cân béo phì giảm có ý nghĩa so với nhóm trẻ thấp còi.

3.3.2.5. Thay đổi nồng độ β -CTX sau can thiệp

Bảng 3.39: Thay đổi nồng độ β -CTX theo giới

Nồng độ β-CTX trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ pg/ml$\pm\sigma$pg/ml)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ pg/ml$\pm\sigma$pg/ml)	Δ sau-trước (pg/ml)	T test
Trẻ trai (n=64)	837,67 $\pm$ 341,42	875,81 $\pm$ 368,18	38,14	t=-0,607 p=0,5445
Trẻ gái (n=87)	835,15 $\pm$ 333,17	943,47 $\pm$ 262,1	108,32	t=-2,383 p=0,0182

Nồng độ β -CTX trung bình của trẻ sau can thiệp tăng so với trước can thiệp, trẻ gái tăng nhiều hơn trẻ trai.

Bảng 3.40: Thay đổi nồng độ β -CTX trung bình theo tình trạng dinh dưỡng

Nồng độ β-CTX trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ pg/ml$\pm\sigma$pg/ml)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ pg/ml$\pm\sigma$pg/ml)	Δ sau-trước (pg/ml)	T test
Trẻ bình thường (n=87)	899,86 $\pm$ 329,18	946,03 $\pm$ 326,36	46,17	t=-0,9289 p>0,05
Trẻ thấp còi (n=50)	761,22 $\pm$ 347,23	886,68 $\pm$ 299,35	125,46	t=-1,9351 p=0,05
Trẻ thừa cân , béo phì (n=14)	708,58 $\pm$ 248,28	821,08 $\pm$ 250,55	112,5	t=-1,1934 p>0,05

Nồng độ β -CTX trung bình của trẻ sau can thiệp tăng so với trước can thiệp, nhưng không có ý nghĩa.

3.3.2.6. Thay đổi PTH sau can thiệp

Bảng 3.41: Thay đổi nồng độ PTH theo giới

Nồng độ PTH trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ pg/ml$\pm\sigma$pg/ml)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ pg/ml$\pm\sigma$pg/ml)	T test
Trẻ trai (n=64)	26,7 $\pm$ 10,1	25,6 $\pm$ 12,6	t=0,5458 p= 0,5
Trẻ gái (n=87)	30,7 $\pm$ 11,6	27,7 $\pm$ 10,8	t=1,7371 p= 0,08

Nồng độ PTH trung bình của trẻ sau can thiệp tương đương trước can thiệp ở cả nhóm trẻ trai và trẻ gái.

Bảng 3.42: Thay đổi nồng độ PTH trung bình theo tình trạng dinh dưỡng

Nồng độ PTH trung bình	Trước can thiệp ($\bar{x}$ pg/ml$\pm\sigma$pg/ml)	Sau can thiệp ($\bar{x}$ pg/ml$\pm\sigma$pg/ml)	T test
Trẻ bình thường (n=87)	31,0 $\pm$ 12,0	27,1 $\pm$ 10,4	t=2,2718 p<0,05
Trẻ thấp còi (n=50)	25,4 $\pm$ 8,3	25,1 $\pm$ 11,3	t=0,1677 p>0,05
Trẻ thừa cân, béo phì (n=14)	29,8 $\pm$ 11,8	31,7 $\pm$ 18,2	t=-0,3137 p>0,05

Nồng độ PTH trung bình của trẻ sau can thiệp tương đương trước can thiệp

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Thành phố Cần Thơ dân số vào khoảng 1.400.200 người, mật độ dân số tính đến 2015 là 995 người/km², có 177 trường tiểu học và 63 trường trung học cơ sở, 15 trường trung học phổ thông. Qua nghiên cứu 794 học sinh từ 6 đến 14 tuổi học tại 5 trường tiểu học, trung học cơ sở tại địa bàn thành phố từ tháng 10 năm 2012 đến tháng 4 năm 2016, chúng tôi có một số nhận xét như sau:

4.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, nơi cư trú

Qua bảng 3.1, biểu đồ 3.1 nhận thấy trẻ trai chiếm tỉ lệ 49,5%, trẻ gái chiếm tỉ lệ 50,5%. Trẻ trai và trẻ gái trong một số nhóm tuổi tương đương nhau. Trẻ cư trú tại thành thị chiếm 39,8%, nông thôn chiếm tỉ lệ 60,2%. Tuy ở từng lứa tuổi có chênh lệch về giới do cách chọn mẫu và phân bố học sinh trong lớp học. Thành phố Cần Thơ trực thuộc Trung Ương hơn 10 năm, dân cư chủ yếu sống ở nông thôn, vì thế trẻ đưa vào nghiên cứu phù hợp với sự phân bố dân cư của thành phố khu vực Đồng bằng sông Cửu long.

Về giới tính trẻ trai và trẻ gái cũng tương đương nhau như các nghiên cứu trên địa bàn thành phố như Lê Thị Kim Định, Nguyễn Thị Hiền có tỷ lệ trẻ trai là 48% và 51,2%; Trần Thanh Liêm với 50,4% học sinh là trai [57], [58],[59].

Phân bố giới tính theo nhóm tuổi chênh lệch không lớn, riêng ở nhóm tuổi 6, 7, 11 tuổi có chênh lệch; cụ thể nhóm trẻ 6 tuổi có 37,1% trẻ trai, 62,9% trẻ gái; nhóm 7, 11 tuổi ngược lại tỷ lệ trẻ trai cao hơn trẻ gái nhưng chênh lệch dưới 10%, vì tất cả trẻ các trường được chọn đều được đưa vào nghiên cứu nên đặc điểm trẻ trai và gái theo từng lứa tuổi phụ thuộc vào

đặc điểm giới tính trẻ từng lớp học tại địa phương, như vậy, các đối tượng chúng tôi chọn vào mẫu để khảo sát và phân tích là phù hợp với mục đích nghiên cứu.

4.1.2. Đặc điểm dinh dưỡng

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.2, bảng 3.2, 3.3, nhận thấy trẻ thấp còi chiếm tỷ lệ 26,1%, trẻ thừa cân và béo phì chiếm tỷ lệ 11,1%, trẻ bình thường chiếm tỷ lệ 62,8%. Trẻ gái thấp còi chiếm tỷ lệ 31,4% cao hơn trẻ trai 20,6% ($p=0,001$). Thừa cân, béo phì gặp nhiều ở trẻ trai hơn trẻ gái, tỷ lệ thừa cân trẻ trai là 12% cao hơn nhiều so với nữ 6,3%, béo phì chỉ gặp ở trẻ trai ($p<0,0001$). Chiều cao trung bình trẻ trai cao hơn nhóm trẻ gái ở hầu hết các lứa tuổi, riêng nhóm 7 tuổi, chiều cao trung bình trẻ gái cao hơn trẻ trai, nhóm 12 tuổi thì chiều cao trẻ gái tương đương trẻ trai (bảng 3.4).

Bảng 4.1: Tổng hợp tình hình dinh dưỡng trẻ em của các tác giả

Tác giả	Thấp còi	Thừa cân, béo phì	Địa điểm, năm
N.M. Phương	26,07%	11,08%	Cần Thơ, 2016
P.T. Thu Phương	27,13%		Phú Thọ, 2010
Tr.T. Minh Hạnh	16%		HCM, 2006
L.T.Hợp	14,2%		HN, HD, BG 2012
L.T. Kim Định	15,9%	10,6%	Tiền Giang, 2015
VDDQG		9,9%	Vũng Tàu, 2012
VDDQG		10,4%	B.M. Thuật, 2012
H.T. Đức Ngân		14,7%	Hải Phòng, 2012
Tr.T. Minh Hạnh		38,5%	HCM, 2012
Tr.T.Thanh Thủy		12,9%	HN, 2011

Kết quả tương đương nghiên cứu của Phạm Thị Thu Phương ghi nhận tỷ lệ trẻ 7-16 tuổi đánh giá chiều cao thấp ở là 27,13% [60], của chúng tôi (26,1%). Cao hơn so với nghiên cứu của Trần Thị Minh Hạnh nghiên cứu thấp còi trên học sinh cấp 2 thành phố Hồ Chí Minh tỷ lệ này là 16% [61] và nghiên cứu của Lê Thị Hợp tỷ lệ thấp còi thành phố Hà Nội là 14,2% [62]; tại Tiền Giang có tỷ lệ SDD thấp còi chiếm 15,9% [57]; tỷ lệ thừa cân, béo phì chiếm 10,6% với 7,2% học sinh thừa cân và 3,4% béo phì [57]. Tại Hồ Chí Minh nghiên cứu của Đỗ Thị Ngọc Diệp thấp còi chiếm tỷ lệ 6,6% (2006) và còn 6,1% (2012) [61],[63]. Tỷ lệ thấp còi ở các nghiên cứu tại TP. Hà Nội và TP. Hồ Chí Minh thấp hơn nhiều so với tỷ lệ thấp còi chúng tôi nghiên cứu vì Hà Nội và Hồ Chí Minh là đô thị đặc biệt, mà thấp còi liên quan đến tình trạng kinh tế; mặt khác nghiên cứu Lê Thị Hợp có cỡ mẫu lớn và đối tượng rộng hơn nên kết quả cao hơn nghiên cứu chúng tôi (21.559 học sinh cấp 1, 2 và 3 tại Hà Nội, Hải Dương và Bắc Giang); còn một điểm đặc biệt ở nghiên cứu của chúng tôi cao hơn là do tính cỡ mẫu bên cạnh tính mẫu đại diện cộng đồng, chúng tôi còn chọn những trẻ thấp còi và thừa cân béo phì vào nghiên cứu, vì mục tiêu đề tài chúng tôi không khảo sát tỷ lệ theo tình trạng dinh dưỡng.

Tỷ lệ thấp còi ở trẻ gái cao hơn ở trẻ trai, gần giống kết quả nghiên cứu ở Hà Nam (Lê Nguyễn Bảo Khanh, Nguyễn Quang Dũng) [64], [65]. Khác so với nghiên cứu học sinh từ 11-17 tuổi tỉnh Thái Nguyên: SDD thấp còi chiếm tỷ lệ cao nhất ở lứa 13 tuổi đối với cả trai (50,8%) và gái (48,4%).

Tỷ lệ thừa cân, béo phì ở học sinh tiểu học trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu tại Bình Định là 5,63%, tại Quy Nhơn là 8,3%, cao hơn nghiên cứu tại Vũng Tàu (9,9%) [3], cũng cao hơn tại Buôn Ma Thuột (10,4%); thấp hơn nghiên cứu của Hoàng Thị Đức Ngân tại thành phố Hải Phòng là 14,7% [66], nghiên cứu của Trần Thị Minh Hạnh tại thành phố Hồ Chí Minh năm 2012 (38,5%). Tỷ lệ trẻ thừa cân và béo phì trong nghiên cứu

của chúng tôi là 11,1% tương đương nghiên cứu của Vũ Thị Thu, Lê Thị Hợp, Hoàng Thị Hoãn tại Hà Nội (11,0%) [67] và nghiên cứu của Trịnh Thị Thanh Thủy nghiên cứu tại Hà Nội (12,9%) [68]. Sự khác biệt này là do thành phố Cần Thơ là thành phố trực thuộc trung ương đang trong giai đoạn phát triển cũng như dinh dưỡng đang trong thời kỳ chuyển tiếp, điều kiện kinh tế cao hơn các khu vực ở Quy Nhơn, Bình Định, Buôn Ma Thuột... nhưng thấp hơn Hà Nội, Hồ Chí Minh, Hải Phòng do đó tình trạng tỷ lệ thừa cân béo phì trong nghiên cứu chúng tôi cũng phản ánh tình trạng dinh dưỡng chịu tác động bởi tình trạng kinh tế.

4.2. MẬT ĐỘ XƯƠNG, NỒNG ĐỘ VITAMIN D, GIÁ TRỊ CÁC MARKERS: P1NP, BETA-CTX Ở TRẺ VÀ MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA MẬT ĐỘ XƯƠNG VỚI VITAMIN D, CÁC MARKERS CHUYỂN XƯƠNG

4.2.1. Mật độ xương

Trẻ giảm mật độ xương (MĐX) khi chỉ số BMD (g/cm^2) được so sánh với quần thể cùng độ tuổi. Z-scores $\leq -1\text{SD}$ được xem là MĐX thấp, kết quả nghiên cứu biểu đồ 3.7, 3.8, bảng 3.10, nhận thấy mật độ xương thấp chiếm tỷ lệ 12,72%, nhóm trẻ bình thường có tỉ lệ giảm mật độ xương là 13,83%, nhóm trẻ thấp còi có tỉ lệ giảm mật độ xương là 15,46%, trẻ thừa cân, béo phì không có giảm mật độ xương.

Mật độ khoáng xương thấp trong nghiên cứu của chúng tôi là 12,72%, tỷ lệ nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn Chlebna- Sokol D [69] trong 74 trẻ không bệnh lý thấy có: 2/74 trường hợp (2,7%) loãng xương, 12/74 (16,2%) thiếu xương, 60/74 bình thường. Trong nghiên cứu của Wu XP [70],[71] tuổi xảy ra loãng xương ở trẻ gái Trung Quốc từ 5-15 tuổi xuất hiện sớm hơn so với trẻ Nhật và trẻ da trắng. Ở đây có một tỷ lệ loãng xương ở trẻ bình thường là do tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương của WHO dựa vào chỉ số T-Score ở

người trưởng thành. Còn ở trẻ sự tạo xương chưa hoàn chỉnh, xương bè ở trẻ con nhiều hơn ở người lớn, làm thay đổi một phần nào đó sự phát triển của xương vò [12],[15],[17]. Do đó, khi kết luận loãng xương ở trẻ bình thường dựa vào chỉ số Z-score cần phải cân nhắc và phối hợp với hình ảnh cận lâm sàng và biểu hiện lâm sàng.

Kết quả nghiên cứu về mật độ xương ở trẻ em tương đương một số nghiên cứu các tác giả khác như: đo MĐX ở xương cột sống thấy mức tăng mật độ xương trẻ gái sớm hơn trẻ trai, giá trị BMD cao nhất ở trẻ gái tuổi 13, và trẻ trai tuổi 15. Theo L.Gracia Marco [72] nghiên cứu mật độ xương ở 345 trẻ (168 trẻ trai, 177 trẻ gái) Tây Ban Nha tuổi từ 12,5 -17,5 thấy MĐX trẻ gái cao hơn trẻ trai. Theo Er- Yuan Liao [73]: đỉnh cao nhất của BMD trong khoảng tuổi từ 20-24 và kéo dài cho đến 40-44. Theo tác giả MC. Veigh JA [74] BMC và BMD của trẻ da trắng cao hơn trẻ da đen ($p < 0,001$, BMD và BMC trẻ trai $>$ trẻ gái ($p < 0,05$), BMD ở trẻ trưởng thành (16 tuổi) cao bằng hoặc hơn so với phụ nữ tiền mãn kinh [73].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mật độ xương trung bình tăng dần theo tuổi và mật độ xương ở trẻ trai cao hơn trẻ gái, cao có ý nghĩa ở nhóm trẻ 7,8,12 tuổi. Đến nhóm 13 tuổi thì mật độ xương ở trẻ gái (MĐX=0,315 g/cm²) tăng cao tương đương nhóm trẻ trai (MĐX=0,314 g/cm²) và nhóm từ 14 tuổi thì mật độ xương trung bình ở trẻ gái là 0,376 g/cm² tăng hơn trẻ trai (MĐX=0,363 g/cm²) (bảng 3.5), nhóm trẻ thấp còi từ 14 tuổi trẻ gái tăng cao nhiều hơn trẻ trai có ý nghĩa (bảng 3.6), trẻ thừa cân béo phì 12 tuổi trở lên, trẻ gái thừa cân béo phì có MĐX cao hơn trẻ trai nhưng không đáng kể (bảng 3.7).

Mật độ xương ở trẻ gái cao trong nhóm từ 14 tuổi trở lên (bảng 3.5), phù hợp nghiên cứu của Wu XP [70] giá trị BMD cao nhất ở trẻ gái tuổi 13, và trẻ trai tuổi 15. Theo Er- Yuan Liao[73], Taes Y[78], [79], Lan H P Pham [80]: đỉnh cao nhất của BMD trong khoảng tuổi từ 20-24 và kéo dài cho đến

40-44 tuổi. Phù hợp với tác giả Pairunyar Nakavachara nghiên cứu MĐX 367 trẻ Thái Lan từ 5-18 tuổi (174 trẻ trai, 193 trẻ gái) ghi nhận MĐX trẻ gái cao hơn trẻ trai nhóm từ 12-16 tuổi [34]. Kết quả khác nghiên cứu của Helen McDevitt, BMC trong tiền nhóm dậy thì ở nam giới cao hơn nữ (tương ứng $437,4 \pm 215,7 \text{ mg/cm}^2$ và $386,6 \pm 193,1 \text{ mg/cm}^2$, $p = 0,05$) [8]. Một nghiên cứu cho thấy rằng gãy xương cánh tay và cổ tay ở trẻ em có liên quan đến mật độ xương thấp, Goulding A [75] phát hiện ra rằng trẻ gái bị gãy xương cẳng tay có BMD thấp hơn. Goulding A [75] nhận xét rằng trẻ gái có nguy cơ gãy xương cao gấp đôi khi MĐX giảm -1SD so với MĐX trong quần thể đo được. Tại Anh, 6213 trẻ em tuổi trung bình 9,9 tuổi đã được nghiên cứu BMD trung bình đo bằng phương pháp DEXA và theo dõi trong 2 năm, nguy cơ gãy xương tăng 89% khi MĐX giảm -1SD với quần thể [20]. Các nghiên cứu ở trẻ em 16 tuổi, Clark EM [76] có mối liên hệ giữa BMD thấp và gãy xương. Có 90 cầu thủ trẻ trong độ tuổi 5-19 tuổi có gãy xương cẳng tay ghi nhận BMC theo Z-score thấp hơn so với quần thể [52], [77].

Theo kết quả mật độ xương với tình trạng dinh dưỡng (bảng 3.8, 3.9, 3.10): nhóm trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường, mật độ xương thấp gặp nhiều ở trẻ 6 tuổi chiếm 17,39%. Nhóm trẻ thấp còi, mật độ xương thấp nhiều ở nhóm trẻ 12, 6 tuổi, trẻ thấp còi có tỉ lệ giảm mật độ xương là 15,46% cao hơn so với nhóm trẻ bình thường có giảm mật độ xương là 13,83%, trẻ thừa cân béo phì không ghi nhận có giảm mật độ xương.

Một số nhà nghiên cứu cho rằng điều quan trọng trong việc đánh giá ý nghĩa của đo khối lượng xương là cần tìm mối quan hệ với khối lượng cơ bắp với khối lượng xương. Schoenau E [81] đề xuất: nếu khối lượng cơ bắp đạt so với chiều cao cơ thể và MĐX (BMC) đủ cho khối lượng cơ bắp được coi là "bình thường". Chẩn đoán loãng xương cần được xem xét có sự thay đổi giữa BMC và khối lượng cơ bắp, ví dụ nếu có BMC giảm trong khi khối lượng cơ bắp bình thường hoặc có BMC giảm cùng với khối lượng cơ bắp cũng giảm [82].

Theo tác giả OS Donescu [83] khi nghiên cứu ở nam trưởng thành, thấy rằng khi trọng lượng thấp và khối lượng nạc cũng tương quan với khối lượng xương thấp ở nam giới. Mất xương liên quan đến tuổi (từ trên 40) xảy ra cả 2 giới, ở phụ nữ còn liên quan đến sự suy giảm trong khối lượng cơ bắp với tuổi tác.

Béo phì ở trẻ làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh như: tiểu đường, rối loạn mỡ máu và tăng huyết áp.... Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng trẻ em thừa cân và béo phì có hàm lượng chất khoáng xương thấp khi so sánh với những trẻ bình thường cùng nhóm tuổi (Goulding A. 2005) [84]. Kết quả cho thấy rằng trẻ em béo phì đang ở thế bất lợi trao đổi chất để đạt được tối đa tiềm năng của trẻ trong việc tạo nên xương. Cá nhân béo phì dường như có giảm khả năng tổng hợp một số hormon, cụ thể hormon tăng trưởng và insulin như yếu tố tăng trưởng I, đã được chứng minh có giảm ở những người béo phì khi so sánh với nhóm đối chứng.Ức chế các hormone như hormone tăng trưởng ở trẻ béo phì, có thể là một lý do tại sao một dân số béo phì có thể có nguy cơ không đạt khoáng hóa xương tối đa. Sự gia tăng này trong các tế bào mỡ trong xương có thể ngăn chặn sản xuất nguyên bào tạo xương gốc và không có sản xuất nguyên bào tạo xương thích hợp, xương có thể trở nên yếu và mỏng. Kết quả như thế này có thể cho thấy rằng trẻ em béo phì đang ở một bất lợi trao đổi chất trong khả năng của mình để đạt được tối đa tiềm năng của họ trong việc tạo nên xương.

Trong một nghiên cứu đa trung tâm của 11 đơn vị nhi khoa ở bảy quốc gia (Argentina, Cộng hòa Séc, Đức, Ý, Ba Lan, Hà Lan, Mỹ) thấy gãy xương mỏng manh trong giới trẻ với các bệnh mạn tính khác nhau có thể do khối lượng xương giảm. Hậu quả lâu dài của mật độ xương thấp dẫn đến gãy xương, điều này nhấn mạnh rằng MĐX thấp cần được xem xét toàn diện không chỉ là một yếu tố nguy cơ hiện tại, mà còn là một yếu tố nguy cơ tiềm tàng cho tương lai (Maria Luisa Bianchi, 2005) [82].

4.2.2. Nồng độ vitamin D

Tiêu chuẩn để xác định nồng độ vitamin D đầy đủ ở trẻ em vẫn chưa được thống nhất. Ở trẻ em, có sự thay đổi trên X quang của bệnh còi xương và mật độ xương thấp đã ghi nhận ở mức 25 (OH) D từ 16 - 18 ng/mL (40-45 nmol /L). Trong số 500 trẻ em nhập cư ở Scotland trong những năm 1970, biến đổi X quang phù hợp với bệnh còi xương đã được tìm thấy trong 32 trẻ em (6%) [85]. Giá trị trung bình 25 (OH) D ở trẻ em bị còi xương biểu hiện lâm sàng là 8,5 ng/mL (21 nmol / L), so với 16,5 ng / mL (41,5nmol /L) ở những bệnh nhân không có biến đổi X quang, giá trị tiên đoán dương của 25(OH)D mức ≤ 15 ng / mL đối với bệnh còi xương là 41%. Trong những nghiên cứu riêng biệt ở các bé gái vị thành niên ở Phần Lan và con trai ở Tasmania, 25 (OH) D dưới 16 ng / mL (40 nmol / L) có liên quan với dự gia tăng marker của chu chuyển xương và giảm mật độ khoáng xương [20], [86]. Tại thời điểm này, có rất ít bằng chứng từ các nghiên cứu ở trẻ em để chỉ ra rằng nồng độ vitamin D ở trên ngưỡng 20 ng / mL (50 nmol / L) là cần thiết để tối ưu hóa sự hấp thụ canxi hoặc mật độ xương.

Dựa trên những nhận xét này, hiện đang chấp nhận các tiêu chuẩn để xác định tình trạng vitamin D ở trẻ em và thanh thiếu niên là [87]:

- + Nồng độ vitamin D được xem là đầy đủ khi: 25 (OH)D từ 20 ng /mL (50 nmol /L) trở lên.
- + Nồng độ vitamin D được gọi là thiếu khi: 25 (OH) D từ 15 đến 20 ng/mL (37,5 và 50 nmol / L).
- + Nồng độ vitamin D được coi là giảm khi: 25(OH)D ≤ 15 ng/mL (37,5 nmol/L). Ngưỡng này (cut-off) có được hiệu chỉnh lại nếu trong tương lai nghiên cứu ở trẻ em chứng minh đầy đủ, hiệu lực để nâng 25 (OH) D cao hơn.

Theo kết quả bảng 3.11, 3.12, 3.13 nhận thấy nồng độ vitamin D ở trẻ trai nhìn chung cao hơn trẻ gái, nồng độ vitamin D ở trẻ lớn đa số thấp hơn trẻ nhỏ. Nhóm trẻ gái thấp còi 13,14 tuổi có nồng độ vitamin D trung bình ở mức

độ thiếu, trẻ thừa cân béo phì nhóm 11,13,14 tuổi đều có nồng độ vitamin D trung bình ở mức độ thiếu hoặc giảm.

Trẻ có nồng độ vitamin D giảm trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ 15,4%, trẻ có nồng độ vitamin D thiếu chiếm 15,2% và trẻ có nồng độ vitamin D bình thường chiếm 69,4% (bảng 3.14). Trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường có nồng độ vitamin D thiếu chiếm tỉ lệ 12,63%, trẻ có nồng độ vitamin D giảm chiếm 16,03%, trẻ có nồng độ vitamin D thiếu và giảm chiếm 28,66%, thấp hơn nhóm trẻ thấp còi: vitamin D thiếu: 14,01%, vitamin D giảm: 16,43%, vitamin D không đầy đủ: 30,44%, cũng thấp hơn nhóm trẻ thừa cân - béo phì: vitamin D thiếu: 34,09%, vitamin D giảm: 7,95%, vitamin D không đầy đủ: 42,04% (biểu đồ 3.5, 3.6, 3.7). Tỷ lệ trẻ trai có nồng độ vitamin D thiếu và giảm là 13,2% và 12,7% thấp hơn so với trẻ gái có nồng độ vitamin D thiếu và giảm lần lượt là 17,2% và 18%. Tỷ lệ trẻ có nồng độ vitamin D giảm và thiếu là 30,6% (bảng 3.15).

Trẻ có nơi cư trú tại thành thị có tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn ở nông thôn và đặc biệt trẻ có tỷ lệ giảm vitamin D ở thành thị chiếm 32% trong khi trẻ ở nông thôn giảm vitamin D chỉ chiếm 4,4% (bảng 3.16).

Bảng 4.2. So sánh tỷ lệ thiếu vitamin D giữa thành thị và nông thôn của các tác giả.

Vitamin D Nước	Thành thị	Nông thôn	Chung
N.M. Phương	50%	17,8%	30,6%
Indonesia			45,3%
Thái Lan	45,6%	27,7%	
Malaysia	50,2%	36,9%	
Việt Nam (2016)	52,2%	46,1%	
VDDQG (2012)	62,1%	53,7%	

Kết quả nghiên cứu trên địa bàn TP. Cần Thơ thấp hơn một số nghiên cứu (2007-2009) ở Qatar [87], kết quả trên 540 trẻ < 5 tuổi ghi nhận có tới 23,9% trẻ mắc còi xương dinh dưỡng, có 75% số trẻ có nồng độ 25-OH-D huyết thanh <20 nmol/L. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn nghiên cứu đa quốc gia khảo sát tình trạng dinh dưỡng trẻ em từ 6 tháng đến 12 tuổi tại 4 nước Đông Nam Á (Việt Nam, Thái Lan, Malaysia và Indonesia) gọi tắt là SEANUTS, từ 2010-2012: nghiên cứu được tiến hành trên 16.744 trẻ em đại diện cho 20 triệu trẻ em từ 6 tháng đến 12 tuổi tại 4 nước trên. Kết quả cho thấy tình trạng thiếu vitamin D ở trẻ em Indonesia là 45,3%, Thái Lan: 45,6% ở thành phố và 27,7% ở nông thôn, Malaysia là 50,2% ở thành phố và 36,9% ở nông thôn; Việt Nam là 52,2% ở thành phố và 46,1% ở nông thôn trẻ 5-11 tuổi (Poh Bee Koon, 2016) [88]. Như vậy trẻ có nồng độ vitamin D thiếu và nồng độ vitamin D giảm trong nghiên cứu của chúng tôi là 30,6%, nhóm trẻ thành thị cao hơn so với trẻ ở nông thôn (bảng 3.10), nhìn chung thấp hơn các nghiên cứu tại Qatar và Đông Nam Á [85]; nhưng tỷ lệ trẻ có nồng độ vitamin D thấp tương đương tỷ lệ khảo sát ở vùng nông thôn Thái Lan.

So với các nghiên cứu tại Việt Nam trong vài năm gần đây, thì kết quả nghiên cứu tại TP. Cần Thơ, trẻ có nồng độ vitamin D thiếu và nồng độ vitamin D giảm thấp hơn các nghiên cứu các tác giả. Năm 2009, Viện Dinh dưỡng quốc gia đã triển khai điều tra tiêu thụ thực phẩm toàn quốc tại 19 tỉnh (được chọn ngẫu nhiên trong số 63 tỉnh và thành phố) bao gồm 1666 phụ nữ khỏe mạnh, lứa tuổi 15-49, không có thai và không cho con bú và 516 trẻ từ 15-72 tháng, khỏe mạnh. Kết quả cho thấy tỷ lệ thiếu vitamin D ở phụ nữ ở thành phố là 59,3% và nông thôn là 56,2%; tỷ lệ thiếu vitamin D ở trẻ em là 62,1% ở thành thị và 53,7% ở nông thôn (Phạm Vân Thúy, 2012) [89]. Năm 2012, nghiên cứu của Vũ Thị Thu Hiền trên 186 trẻ từ 1-6 tháng ở 6 xã thuộc huyện Hoài Đức, thành phố Hà Nội cho thấy tỷ lệ trẻ có hàm lượng vitamin D

thấp là 40,7%, trẻ thiếu vitamin D là 23,6%, có tới 8,9% trẻ có hàm lượng vitamin D rất nặng [90]. Nếu tính theo nồng độ vitamin D thì tỷ lệ trẻ có nồng độ vitamin D thiếu và giảm của 2 nghiên cứu tác giả Phạm Vân Thúy và Vũ Thị Thu Hiền cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Hiện nay, có nhiều nghiên cứu cặp mẹ - con cho thấy 15-84% thai phụ trên thế giới có tình trạng thiếu vitamin D nặng (25-OH-D huyết thanh $<25\text{nmol/L}$), 40-98% thai phụ có nồng độ 25-OH-D huyết thanh $<50\text{nmol/L}$. Số liệu này nói lên rằng tình trạng thiếu vitamin D có thể xảy ra rất sớm ngay sau khi trẻ ra đời và có liên quan đến tình trạng thiếu vitamin D của bà mẹ trong thời gian mang thai. Do vậy những trẻ sơ sinh của các bà mẹ này có dự trữ vitamin D từ trong tử cung thấp và có nguy cơ bị còi xương sớm. Một nghiên cứu theo dõi dọc ở 180 cặp mẹ con ở New Delhi, Ấn Độ có tới 48% bà mẹ bị thiếu vitamin D (25-OH-D huyết thanh $<25\text{nmol/L}$). Và 55% trẻ bú mẹ hoàn toàn có hàm lượng vitamin D huyết thanh $<25\text{nmol/L}$ lúc 10 tuần tuổi, 43% trẻ có vitamin D thấp lúc 6 tháng tuổi và 16% có biểu hiện lâm sàng và X quang của bệnh còi xương [91].

Một nghiên cứu theo dõi dọc khác trên nhóm cha mẹ và con ở tây nam nước Anh trên 7560 trẻ với tuổi trung bình là 9,9 năm, cho thấy tình trạng thiếu vitamin D ($<20\text{ng/ml}$) là 29% [87], tỷ lệ này tương đương nghiên cứu của chúng tôi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương nghiên cứu của Hyppönen và cộng sự (2001) [92] nồng độ trung bình của 25-OH-D trong huyết thanh của nam giới là $36,8 \pm 10,2 \text{ ng/mL}$ cao hơn ở nữ giới ($30,1 \pm 5,9$) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Tỷ lệ thiếu vitamin D là 20% ở nam giới và 46% ở nữ giới tuổi trưởng thành. Mặc dù thời gian và địa điểm khác nhau, nhưng nhìn chung nồng độ trung bình của vitamin D ở trẻ trai cao hơn trẻ gái và tỷ lệ trẻ gái thiếu và giảm vitamin D nhiều hơn so với trẻ trai.

Tỷ lệ thiếu vitamin D giữa các nhóm chủng tộc nói chung là tương quan với sự khác biệt về sắc tố da. Trong các nghiên cứu từ các quốc gia khác nhau ghi nhận: tỷ lệ cao nhất của bệnh còi xương do thiếu vitamin D ở trẻ em da đen (Holick 2009, 2011) [93], [94].

Một nghiên cứu sự tồn tại giữa béo phì và nồng độ 25 (OH) D [26], nhu cầu vitamin D ở trẻ béo phì cao hơn ở thanh thiếu niên có trọng lượng bình thường. Parikh (2004) [95] nhận thấy rằng cá nhân béo phì có nồng độ 25(OH) D thấp hơn so với người có trọng lượng cơ thể bình thường. Nồng độ 25 (OH) D giảm ở các cá thể có nhiều mô mỡ có thể do giảm hấp thu vitamin D trong các mô mỡ, mặc dù cơ chế cơ bản chính xác vẫn chưa rõ ràng.

4.2.3. Marker chu chuyển xương P1NP và Beta-CTX

4.2.3.1. Nồng độ P1NP

Chọn marker P1NP là tiêu chuẩn đánh giá cho sự hình thành xương (S. Vasikaran, R. Eastell, 2011) [96]. Vì lý do: P1NP phản ánh sự tổng hợp các protein dồi dào nhất của mô xương, một trong các sản phẩm hình thành của collagen đặc trưng cho xương. P1NP được sản xuất trong quá trình hình thành xương, P1NP được đánh giá cho dự đoán gãy xương và giám sát quá trình điều trị loãng xương.

Xét nghiệm miễn dịch tự động định lượng nhiều nơi đã triển khai. Tác giả OS Donescu, MC Battie [83], P1NP được xác định từ huyết thanh miễn dịch phóng xạ sử dụng propeptide như một kháng nguyên [97] ở các cặp song sinh nam, có 98 cặp sinh đôi cùng trứng và 108 cặp sinh đôi khác trứng, nồng độ bình thường từ 20-76 ng /mL, yếu tố di truyền ít có ảnh hưởng đến sự hình thành xương thông qua P1NP.

Theo kết quả nghiên cứu (bảng 3.17, 3.18): nồng độ P1NP tăng dần theo tuổi, cao ở nhóm 12, 13 tuổi. Nhóm trẻ thấp còi có giá trị P1NP thấp hơn nhóm trẻ bình thường và nhóm trẻ thừa cân béo phì. P1NP trung bình ở nhóm

trẻ bình thường cao hơn trẻ thừa cân, béo phì và cao hơn nhóm trẻ thấp còi. Nồng độ trung bình của P1NP ở trẻ trai là: $534,16 \pm 263,41$ ng/ml, trẻ gái là: $463,84 \pm 241,68$ ng/ml.

Kết quả nghiên cứu P1NP của trẻ em tại TP. Cần Thơ cũng tương tự với nhóm tác giả nghiên cứu tại Phần Lan (Riitta K Tähtelä) [11], P1NP được so sánh trong nhóm dân số khỏe mạnh theo nhóm tuổi và giới tính, cho thấy P1NP ở nhóm nam cao hơn nữ, nhóm trẻ cao hơn nhóm người lớn, cụ thể ở nhóm nữ < 20 tuổi giá trị trung bình là 405g/l (52,2-820) g/l, nhóm nữ 20-50 tuổi giá trị trung bình là 37,1 (18,5-80,6)g/l, nhóm trên 50 tuổi giá trị trung bình là 43,8 (23,5-89,8) g/l. Nhóm nam nhỏ hơn 25 tuổi giá trị trung bình là 589 (35,5-1404) g/l, nhóm nam trên 25 tuổi giá trị trung bình là 47,4 (21,8-9,0) g/l.

Ở Tây Ban Nha nghiên cứu ở 660 nam từ 50 tuổi trở lên, khỏe mạnh, cho thấy khoảng giá trị P1NP là 15-78 ng/ml, phạm vi trung vị của P1NP huyết thanh là 33,5 (25,5; 44,4) ng/ml. Giá trị trung bình của P1NP là $37,1 \pm 16,7$ ng/ml [98].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Gwang Suk Kim_nghiên cứu 209 trẻ béo phì tuổi trung bình $9,78 \pm 1,05$ tuổi gồm 100 trẻ trai và 109 trẻ gái sống tại Hàn Quốc cũng ghi nhận marker tạo xương thấp ở trẻ béo phì [99].

Kết quả khảo sát marker tạo xương P1NP của tác giả M.Bayer [35] nghiên cứu 439 trẻ (232 trẻ trai, 207 trẻ gái) từ 0 - 18 tuổi nhận thấy giá trị P1NP giao động trong những năm đầu của cuộc sống, cao nhất 1.200(μ g/L) và thấp nhất 49,9(μ g/L) ở nhóm 7,1-8 tuổi, nhóm từ 9,1-18 tuổi thì P1NP ở trẻ trai cao hơn trẻ gái, trẻ trai cao ở nhóm 13,1-15 tuổi, trẻ gái cao ở nhóm 9,1-11 tuổi.

Để lập giá trị tham khảo cho P1NP tại Úc tác giả N. Jenkins [100], thực hiện nghiên cứu ở 1.143 nam và 1.246 nữ tuổi trưởng thành từ 20 tuổi trở lên được đưa vào nghiên cứu. Giá trị trung bình P1NP trong khoảng 25-90ng/L đối với nữ và 5-80 ng /L đối với nam giới và giá trị trung bình ở nam cao hơn nữ. Tác giả DJ. Leeming [101] nhận thấy P1NP tăng đáng kể ở bệnh nhân ung thư vú, ung thư tiền liệt tuyến, riêng bệnh nhân ung thư phổi thì giá trị P1NP không tăng.

4.2.3.2. Nồng độ β -CTX

Chọn marker beta-CTX là tiêu chuẩn đánh giá cho sự tái hấp thu xương, phản ánh quá trình hủy xương (S. Vasikaran, Pawell) [96], [102]. Lý do beta-CTX liên quan đến các tiêu chí trên là beta-CTX là một peptide axit, một trong số các sản phẩm thoái hóa của collagen là cụ thể cho xương.

Kết quả nghiên cứu (ở bảng 3.19, 3.20), nồng độ β -CTX tăng dần theo tuổi, đến 12 tuổi β -CTX đạt giá trị cao. Nhóm trẻ thấp còi có nồng độ β -CTX thấp hơn nhóm trẻ bình thường và nhóm trẻ thừa cân béo phì. Nồng độ trung bình của β -CTX ở trẻ trai là: 1029, 41 $\pm$ 413,58 pg/ml, trẻ gái là: 909,81 $\pm$ 424,25 pg/ml. Nồng độ β -CTX trung bình ở nhóm trẻ bình thường cao hơn trẻ thừa cân, béo phì và cao hơn nhóm trẻ thấp còi.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương nghiên cứu của L. Gracia Marco [72] khảo sát β -CTX ở 345 trẻ Tây Ban Nha tuổi từ 12,5 -17,5 thấy β -CTX giảm theo tuổi, β -CTX ở trẻ trai cao hơn so với trẻ gái. Cũng như kết quả của Corinne Alberti nghiên cứu 1119 trẻ em ở Pháp tuổi từ 6-20, đỉnh β -CTX ở trẻ trai là 14,5 tuổi, trẻ gái là 12,5 tuổi [103].

Để lập giá trị tham khảo cho β -CTX tại Úc (N. Jenkins, 2013)[100], nghiên cứu trên 1.143 nam và 1.246 nữ tuổi trưởng thành từ 20 tuổi trở lên

được đưa vào nghiên cứu. Giá trị trung bình β -CTX trong khoảng 150-800 ng /L đối với nữ và 170-600 ng /L đối với nam.

Riêng tác giả Markus [104] nghiên cứu 572 trẻ khỏe mạnh từ 2 tháng đến 18 tuổi nhận thấy nồng độ beta CTX tăng dần theo tuổi. Xu hướng tăng mạnh ở nhóm trẻ từ 11-15 tuổi, trẻ trai cao hơn trẻ gái.

So với nghiên cứu tại TP.Cần Thơ, thì giá trị trung bình beta CTX ở trẻ trai cao hơn trẻ gái và tuổi trưởng thành thì ngược lại. Chưa có nghiên cứu nhiều về beta-CTX ở trẻ em, kết quả nghiên cứu cho thấy marker beta-CTX tăng dần theo tuổi từ 6 đến 14 tuổi và trẻ trai cao hơn trẻ gái. Kết quả trên cho thấy, đối với trẻ em giai đoạn tăng trưởng xương, cũng là giai đoạn gia tăng các markers chu chuyển của xương. Đến tuổi trưởng thành thì marker beta-CTX được duy trì và giảm dần sau tuổi trưởng thành, cũng như tỉ trọng khoáng của xương.

4.2.3.3. Nồng độ PTH

Kết quả nghiên cứu chúng tôi nhận thấy nồng độ trung bình của PTH ở trẻ trai là: $31,46 \pm 17,8$ pg/ml, trẻ gái là: $34,08 \pm 11,6$ pg/ml. Nồng độ trung bình PTH tăng dần theo tuổi, giá trị PTH nhóm trẻ thừa cân béo phì cao hơn nhóm trẻ bình thường và trẻ thấp còi. Nồng độ trung bình PTH ở nhóm trẻ bình thường, nhóm trẻ thấp còi và nhóm trẻ béo phì tương đương nhau (bảng 3.21, 3.22).

Theo R. Keith McCormick (2007) [14], ở bệnh nhân suy chức năng tuyến cận giáp có đặc điểm: nồng độ vitamin D giảm, giảm calci máu, PTH thấp hoặc bình thường và dường như có liên quan đến thiếu hụt magiê. Thông thường, nồng độ vitamin D thấp dẫn đến nồng độ PTH cao để duy trì canxi. Giảm chức năng tuyến giáp có liên quan đến BMD cổ xương đùi thấp.

4.2.4. Liên quan giữa mật độ xương, vitamin D và marker P1NP, beta-CTX

4.2.4.1. Liên quan giữa mật độ xương, vitamin D

Hệ số tương quan giữa nồng độ vitamin D và mật độ xương là -0,2165 ($p < 0,0001$). Có sự tương quan yếu giữa nồng độ vitamin D và mật độ xương, nồng độ vitamin D góp phần vào 4,69% thay đổi về mật độ xương (biểu đồ 3.3).

Phương trình hồi quy giữa nồng độ vitamin D và mật độ xương như sau:

$$\text{Mật độ xương} = 0,3343874 - 0,0010536 \times \text{Vit D (g/cm}^2\text{)}.$$

Các nghiên cứu cũng cho thấy có sự tương quan giữa mật độ xương và vitamin D. Trong một nghiên cứu ở 198 trẻ em, Javaid MK [105] phát hiện những trẻ sinh ra từ những bà mẹ có nồng độ vitamin D giảm hoặc thiếu trong thời gian cuối thai kỳ thì con có mật độ xương cơ thể và cột sống (BMC) thấp lúc 9 tuổi. Nghiên cứu theo dõi dọc 3 năm trên 171 trẻ gái Phần Lan khỏe mạnh trong độ tuổi từ 9-15 tuổi, Lehtonen - Veromaa M [106] phát hiện trẻ gái tuổi dậy thì có nồng độ vitamin D giảm nặng có thể có nguy cơ không đạt khối lượng xương đỉnh, đặc biệt là ở cột sống thắt lưng lúc trưởng thành.

Khảo sát mật độ xương ở 103 trẻ, trong đó 52 trẻ thừa cân, béo phì; tỷ lệ giảm mật độ xương ở trẻ thừa cân, béo phì là 18% [4]. Ryan LM, Brandoli C và cộng sự nhận thấy có 59% giảm Vitamin D, gãy xương cẳng tay thường gặp ở trẻ 5-9 tuổi khi chấn thương, giảm Vitamin D làm gia tăng tình trạng gãy xương, và ở nhóm trẻ có nồng độ 25 (OH) D $20 < \text{ng/mL}$ sẽ giảm mật độ xương [107], [108].

Tác giả M.E.Breen [109] nghiên cứu trẻ gái tuổi từ 4-8 tuổi, nhận thấy 25(OH)D và mật độ xương (BMC) có mối tương quan âm.

4.2.4.2. Liên quan giữa mật độ xương với các markers chu chuyển xương P1NP, beta-CTX

*** *Mối tương quan giữa β -CTX và mật độ xương***

Hệ số tương quan giữa β -CTX và mật độ xương là - 0,1725 (giá trị $p < 0,0001$). Có sự tương quan yếu β -CTX và mật độ xương, β -CTX góp phần vào 1,78% thay đổi về mật độ xương.

Phương trình hồi quy giữa mật độ xương và marker hủy xương β -CTX như sau:

$$\text{Mật độ xương} = 0,323358 - 0,0000179 \times \text{CTX (g/cm}^2\text{)}.$$

*** *Tương quan giữa P1NP và mật độ xương:***

Hệ số tương quan giữa P1NP và mật độ xương là - 0,1209 ($p < 0,0016$). Có sự tương quan yếu giữa P1NP và mật độ xương, P1NP góp phần vào 1,46% thay đổi về mật độ xương.

Phương trình hồi quy tương quan giữa mật độ xương và P1NP như sau:
 $\text{Mật độ xương} = 0,3194142 - 0,0000269 \times \text{P1NP (g/cm}^2\text{)}.$

Các nghiên cứu khác cũng nhận định có sự tương quan yếu hoặc tương quan nghịch giữa mật độ xương và các markers chu chuyển xương.

Ở Tây Ban Nha nghiên cứu ở 660 nam từ 50 tuổi trở lên, khỏe mạnh, cho thấy cả 2 marker P1NP và beta CTX đều tăng ở nhóm có $\text{BMD} < -2.5\text{Tscore}$ và nồng độ $25(\text{OH})\text{D} < 30\text{ng/ml}$, $\text{PTH} > 65\text{ pg/ml}$ [98].

Nghiên cứu cắt ngang, với 205 trai và 432 gái trong độ tuổi 18-87 tại TP. Hồ Chí Minh; đối tượng được đo nồng độ P1NP, beta-CTX và mật độ xương ở 2 vị trí cổ xương đùi và cột sống thắt lưng. Kết quả phân tích cho thấy P1NP và beta-CTX thay đổi theo độ tuổi ở cả trai và gái và mức độ biến đổi ở gái cao hơn ở trai. Phân tích hồi quy tuyến tính cho thấy chỉ có marker hủy xương beta-CTX có liên quan với mật độ xương ở cả hai vị trí cổ xương đùi và cột sống thắt lưng. Người có mức độ beta-CTX càng cao thì mật độ

xương càng thấp. Mỗi tương quan này độc lập với yếu tố tuổi và trọng lượng cơ thể. Ngược lại, không tìm thấy sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa marker tạo xương P1NP và mật độ xương. Marker hủy xương tăng ở nữ sau mãn kinh nhiều hơn ở nam lớn tuổi và marker hủy xương có tương quan tỷ lệ nghịch với mật độ xương tại cả hai vị trí cổ xương đùi và cột sống thắt lưng [110].

Một nghiên cứu ở 400 người tuổi từ 40-79 (E. Gielen), khảo sát: BMD, P1NP, beta-CTX. P1NP huyết thanh (tỷ số nguy cơ -HR- 1,65, $P < 0,05$), beta-CTX (HR 1,80, $P < 0,001$) có liên quan đáng kể đến sự xuất hiện loãng xương cột sống. BMD hiệu chỉnh mức thiếu xương hoặc mức bình thường thì P1NP, beta-CTX có thể dự đoán sự xuất hiện trong tương lai đối với loãng xương cột sống. Các markers không dự đoán sự mất xương, loãng xương đùi, gãy xương hoặc loãng xương [111].

4.2.4.3. *Tương quan giữa mật độ xương và CTX, VITD, P1NP*

Phương trình hồi quy tương quan giữa mật độ xương và CTX, VITD, P1NP:

Mật độ xương = $0,3581966 - 0,0000125 \times \text{CTX} - 0,0011482 \times \text{Vit D} - 0,0000183 \times \text{P1NP}$ (g/cm^2).

Hệ số tương quan bình phương $r^2 = 0,0735$, giải thích được 7,35% sự biến thiên của mật độ xương. Mô hình có cả CTX, VITD, P1NP giải thích tốt hơn so với mô hình chỉ có hoặc CTX, hoặc VITD, hoặc P1NP.

Trong nhóm thanh niên và trẻ em, có mối tương quan nghịch giữa P1NP và tuổi tác ($r = -0,70$, $p < 0,001$ cho nữ, $r = -0,52$, $p = 0,004$ đối với nam). Giá trị marker ở trẻ em bị suyễn mới được chẩn đoán có ($n=14$) P1NP 483 (343-963) ig/l , nhóm chứng ($n=21$) 522 (392-798) ig/l [110].

Donvina Vaitkeviciute [18] nghiên cứu 96 trẻ trai tuổi trung bình $11,9 \pm 0,6$ tuổi, tìm mối liên hệ giữa marker chu chuyển xương và MĐX sau thời điểm 12 và 24 tháng. Nghiên cứu ghi nhận sự thay đổi beta CTX không

ảnh hưởng lên sự thay đổi của MĐX, mà sự thay đổi các markers ảnh hưởng ngược với MĐX trong giai đoạn dậy thì.

Tác giả Stefano Mora [112] thì nhận thấy markers tạo xương có liên quan đến tỷ trọng khoáng của xương, còn các markers hấp thụ xương thì liên quan với khối lượng xương. Tác giả Inge M. Van der Sluis [16] nghiên cứu ở 176 trẻ Hà Lan tuổi trong khoảng từ 7,6 đến 25,3 tuổi cũng không tìm thấy sự liên quan các markers chu chuyển xương với mật độ xương.

Tác giả E. Gielen, T. O'Neill, 2015 [111], nghiên cứu trên 487 người từ 40-79 tuổi nam được đánh giá MĐX và các markers beta CTX, P1NP sau thời gian trung bình điều tra theo dõi là 4,3 năm (từ 2,7-6,3). Thấy BMD tăng lên từ 22% đến 32% tùy vị trí cổ xương đùi, xương cột sống. Giá trị BMD ở cổ xương đùi, xương đùi và cột sống thắt lưng lần lượt là 810,1 mg/cm², 1020,1 mg / cm² và 1.053,8 mg / cm². Beta -CTX trung bình là 326,6 pg/ml, P1NP trung bình là 42,0 ng / ml. Trung bình mỗi năm, người đàn ông bị mất khoảng 0,32% BMD ở cổ xương đùi, 0,22% xương đùi và 0,32% ở cột sống.

4.3. HIỆU QUẢ BỔ SUNG BẰNG CANXI VÀ VITAMIN D Ở NHÓM TRẺ CÓ NỒNG ĐỘ VITAMIN D MỨC ĐỘ GIẢM HOẶC THIẾU VÀ HOẶC NHÓM TRẺ CÓ GIẢM MẬT ĐỘ XƯƠNG.

4.3.1. Thay đổi chiều cao nhóm trẻ sau can thiệp

Tất cả trẻ trong nhóm nghiên cứu có giảm mật độ xương và có nồng độ vitamin D mức độ thiếu hoặc giảm đều được bổ sung canxi và vitamin D theo nhu cầu, được bổ sung hàng ngày theo lứa tuổi trong 6 tháng. Sau thời gian can thiệp đủ 6 tháng có 151 trẻ được khám tổng quát, đo MĐX, nồng độ vitamin D, marker P1NP, beta CTX, PTH.

Chiều cao trung bình của trẻ trai và trẻ gái sau can thiệp tăng nhiều so với trước can thiệp, trong đó, trẻ trai tăng trung bình 6,4 cm, trẻ gái trung bình tăng 5,4 cm (bảng 3.23). Chiều cao của nhóm trẻ thấp còi sau can thiệp tăng

có ý nghĩa so với trước can thiệp (trung bình trẻ trai tăng 7,3 cm, trẻ gái 6,8 cm) (bảng 2.24, 3.25, 3.26). Chiều cao của trẻ ở từng lứa tuổi sau can thiệp tăng nhiều so với nhóm trước can thiệp. Cụ thể, nhóm 6, 7 đến 11, 12, 13 tuổi tăng trung bình hơn 5,2 cm, tăng có ý nghĩa (bảng 3.27).

Chiều cao của nhóm trẻ bình thường tăng nhiều nhất là 9,5 cm, ít nhất là 1,4 cm. Nhóm trẻ thấp còi tăng nhiều nhất là 11,6 cm, ít nhất là 4,5 cm. Nhóm trẻ thừa cân, béo phì tăng nhiều nhất là 7,5 cm, ít nhất là 2 cm (bảng 3.28, 3.29, 3.30). Trẻ trai từ 13 tuổi trở lên bắt đầu có chiều cao tăng trội, còn trẻ gái thì gia tăng chiều cao đáng kể ở nhóm từ 11 tuổi trở lên, phù hợp với sự phát triển nhanh ở đầu giai đoạn dậy thì của trẻ.

4.3.2. Thay đổi mật độ xương sau can thiệp

Mật độ xương trung bình của trẻ sau can thiệp tăng có ý nghĩa so với trước can thiệp. Trẻ trai tăng trung bình tăng $0,041\text{g/cm}^2$, trẻ gái tăng $0,023\text{g/cm}^2$. Trước can thiệp trẻ có mật độ xương giảm chiếm 66,89%, sau thời gian can thiệp 6 tháng, tỉ lệ này giảm xuống 10,6%. Trẻ bình thường tăng trung bình $0,020\text{g/cm}^2$, trẻ thấp còi tăng $0,014\text{g/cm}^2$, trẻ thừa cân béo phì tăng $0,024\text{g/cm}^2$ (bảng 3.31, 3.32, 3.33).

So sánh với các nghiên cứu tác giả J. W. Nieves (2013) [113] tổng kết 8 công trình nghiên cứu các tác giả [114], [115], [116] từ năm 2007 - 2012 nhận xét rằng, thời gian can thiệp can xi và vitamin D ở người trưởng thành có giảm mật độ xương, thời gian can thiệp từ 1 đến 3 năm tùy theo tác giả nhận thấy: mật độ xương gia tăng không đáng kể, trừ 01 nghiên cứu của Marini H (2007) [117] thấy có sự gia tăng đáng kể mật độ xương (BMD) ở xương cột sống và xương đùi.

Theo kết quả tổng hợp của tác giả Kraissid Tontisirin [24] từ 5 công trình nghiên cứu ở phụ nữ tiền mãn kinh và nam trung niên, sau thời gian can thiệp can xi và vitamin D từ 1 đến 3 năm nhận thấy tỷ lệ gãy xương đùi giảm

xuống 29% - 43% , mật độ xương (BMD) không tăng hoặc chỉ tăng ít 2,3% [118], [119], [120].

4.3.3. Thay đổi nồng độ vitamin D sau can thiệp

Theo kết quả bảng 3.34, 3.35 và 3.36, nhận thấy nồng độ vitamin D trung bình sau can thiệp tăng nhiều so với trước can thiệp. Đặc biệt, sau can thiệp ở nhóm trẻ gái tăng nhiều hơn so với nhóm trẻ trai, trẻ gái tăng 15 ng/mL, trẻ trai tăng 7,19 ng/mL. Ở tất cả các nhóm trẻ: trẻ thừa cân béo phì giá trị tăng nhiều hơn trẻ thấp còi và trẻ bình thường. Các kết quả nồng độ vitamin D sau can thiệp đều có ý nghĩa thống kê, cụ thể nhóm trẻ thấp còi trước can thiệp là $27,95 \pm 11,7$ ng/ml kết quả sau can thiệp ghi nhận là $31,11 \pm 9,9$ ng/ml, nhóm trẻ bình thường, trước can thiệp là $26,84 \pm 9,0$ ng/ml, sau can thiệp tăng lên $35,48 \pm 8,9$ ng/ml; ở nhóm trẻ thừa cân, trước can thiệp là $20,19 \pm 6,8$ ng/ml, sau can thiệp là $31,16 \pm 8,6$ ng/ml.

Sau thời gian can thiệp 6 tháng, nồng độ vitamin D thay đổi đáng kể, không còn trẻ có nồng độ vitamin D mức độ giảm, tỉ lệ nhóm có nồng độ vitamin D thiếu từ 31,79 % xuống còn 5,3%. Nhóm có nồng độ vitamin D bình thường tăng từ 47,68% lên 94,7% so với trước can thiệp.

Mật độ xương, nồng độ vitamin D của trẻ sau 6 tháng can thiệp bằng canxi và vitamin D tăng nhiều so với trước can thiệp cũng tương tự như các nghiên cứu khác bằng những phương thức khác như tập thể dục, bổ sung canxi qua thức ăn, thuốc...Cụ thể như kết quả các nghiên cứu của tác giả:

Tác giả Helen McDevitt [8] nghiên cứu ở các trẻ, được chia thành hai nhóm theo độ tuổi: 197 trẻ em nhỏ hơn 9 tuổi và 162 trẻ em hơn 9 tuổi. Giờ hoạt động thể lực trung bình là $4,40 \text{ giờ} \pm 1,1 \text{ giờ /tuần}$ đối với trai và $3,67 \text{ giờ} \pm 0,8 \text{ giờ/tuần}$ đối với gái. Mật độ xương (BMC) trong nhóm < 9 tuổi: trai cao hơn gái (tương ứng ở trai là $437,4 \pm 215,7$; ở gái là $386,6 \pm 193,1$, $p=0,05$).

Tác giả Francisco Bandeira [121] có sự gia tăng mật độ khoáng xương đùi (BMD) sau khi điều trị; ở những người có bệnh loãng xương, mức P1NP cơ bản cao hơn P1NP ở người có giá trị BMD cao khi đo ở cột sống .

4.3.4. Thay đổi các markers chu chuyển xương: P1NP, β -CTX và PTH sau can thiệp

Nồng độ P1NP trung bình của trẻ sau can thiệp giảm nhiều so với trước can thiệp ở cả nhóm trẻ trai và trẻ gái, nhóm trẻ bình thường, trẻ thừa cân, béo phì giảm có ý nghĩa so với nhóm trẻ thấp còi (bảng 3.37, 3.38).

Nồng độ β -CTX trung bình của trẻ sau can thiệp nhóm trẻ gái tăng nhiều so với nhóm trẻ trai, nhóm trẻ thấp còi tăng hơn nhóm trẻ thừa cân, béo phì, trẻ bình thường nhưng tăng không đáng kể (bảng 3.39, 3.40).

Marker P1NP giảm và beta CTX tăng sau 6 tháng can thiệp bằng canxi và vitamin D từ nghiên cứu của chúng tôi có khác hơn so với tác giả (Timo Rantalainen, 2006) [122] cả P1NP và beta CTX đều tăng sau thời gian tập luyện thể dục. Nghiên cứu ở 18 đối tượng trẻ em năng động hoạt động thể lực. Trong nghiên cứu, tác giả cho các đối tượng thực hiện nhảy với cơ bắp cơ gấp cổ chân ở mức 65% của tối đa lực tập, mẫu máu được lấy sau 2h, vào ngày 1 và ngày 2 sau khi tập thể dục. Nồng độ P1NP, CTX được điều chỉnh cho những thay đổi về khối lượng huyết tương, so sánh các giá trị trung bình và sử dụng để phân tích tương quan. Kết quả cho thấy CTX tăng đáng kể hai ngày sau khi tập thể dục và P1NP tăng ở một ngày sau. Có một mối tương quan dương ($r \geq 0,54$, $p \leq 0,008$) giữa tập thể dục và thay đổi tương đối trong P1NP vào ngày 1. Marker P1NP tăng ngay lập tức sau khi tập với giá trị 94,3 (54,5) ng/ml so với giá trị ban đầu 78,4 (46,7) ng/ml. Sự gia tăng giá trị P1NP đến ngày 1 là 85,7ng/ml, ngày 2 là 82 ng/ml. Marker CTX từ giá trị 0,510 (0,228) ng/ml, sau 2 giờ tập thể dục là 0,41 (0,191) ng/ml, đến ngày 1 CTX tăng 0,564 ng/ml cho đến ngày 2 giá trị 0,673 (0,361) ng/ml. Sự khác biệt có ý

nghĩa đối với P1NP ngày 1 và CTX ngày 2 là nhiều nhất so với giá trị ban đầu. Không có mối tương quan giữa tập thể dục và thay đổi P1NP hoặc CTX.

S. Vasikaran, R. Eastell (2011) [96], Hội loãng xương quốc tế và Liên đoàn Quốc tế Hóa sinh lâm sàng và Y học thực nghiệm khuyến cáo [39], [97], [123]: marker phản ánh quá trình hình thành xương là P1NP và marker phản ánh sự tái hấp thu xương là CTX được sử dụng là chất phân tích dữ liệu chu chuyển xương trong các nghiên cứu lâm sàng. Qua nghiên cứu tài liệu của cơ sở dữ liệu PUBMED giữa những năm 2000 và 2010 cho thấy chu chuyển xương cao có thể dự đoán nguy cơ gãy xương, suy luận từ mật độ khoáng xương ở phụ nữ mãn kinh. Mặc dù sự tương quan giữa BMD và marker chu chuyển xương có ý nghĩa thống kê, nhưng giá trị marker không thể sử dụng để tiên đoán định hướng loãng xương như là dấu hiệu tiên đoán của BMD ở một bệnh nhân. Cả hai đều là yếu tố dự báo độc lập với nguy cơ gãy xương, nhưng marker chỉ có thể được sử dụng như là một yếu tố nguy cơ bổ sung trong quyết định điều trị. Giá trị đo lại marker ở 3-6 tháng thay đổi đáng kể, hơn 40% cho P1NP và 35-55% thay đổi CTX. P1NP, giảm đáng kể (-36%) sau 1 năm ở những người hút so với người không hút thuốc (-24%, $p = 0,038$). Tỷ lệ P1NP giảm xuống ở trẻ em và thanh thiếu niên sau điều trị thyroxine.

Theo E. Gielen [111], BMD ở 487 nam giới trung niên và người già trong độ tuổi 40-79 ở châu Âu, thời gian điều tra trung bình là 4,3 năm. BMD giảm 0,32%/năm tại xương cổ tay, 0,22%/năm tại xương đùi và tăng 0,32%/năm tại xương cột sống.

Nồng độ PTH trung bình của trẻ sau can thiệp tương đương trước can thiệp ở cả nhóm trẻ trai và trẻ gái (bảng 3.41, 3.42). PTH để kiểm tra khả năng loãng xương thứ cấp (giá trị bình thường, 15-65 pg / ml); 2) beta CTX (giá trị bình thường, <0,32 ng / ml); 3) P1NP đánh giá về sự hình thành xương

mới (giá trị bình thường, 15-74 ng/ml). Việc phát hiện CTX bình thường ở 85,3% bệnh nhân sau 12 tuần điều trị xác nhận hiệu quả cho sự ức chế tái hấp thu xương. PTH tăng nhẹ tại 6 tuần theo dõi, trong đó có thể là kết quả của việc thay đổi calci huyết do tác dụng của thuốc. Tuy nhiên, PTH trong huyết thanh của hầu hết bệnh nhân giảm xuống mức trước đó ở 12 tuần tiếp theo. Tại thời điểm sau 12 tuần theo dõi, 6 bệnh nhân (17,6%) có P1NP huyết thanh thấp, cho thấy sự hình thành xương thấp hoặc quá ức chế sự hình thành xương, phát hiện này thường được ghi nhận ở những bệnh nhân sử dụng thuốc gốc [124].

K. Solarz và A. Kopec [125] Đánh giá nồng độ 25 (OH) D, PTH và marker xương (P1NP, CTX) ở 50 nam từ 19 đến 34 tuổi thuộc nhóm cầu thủ và nhóm đàn ông trẻ ít vận động thể chất. Thấy rằng 25 (OH) D, P1NP và CTX nhóm cầu thủ bóng đá chuyên nghiệp cao hơn trong các nhóm người ít hoạt động. Có mối liên hệ có ý nghĩa giữa 25 (OH) D và khối lượng cơ thể. Đối với nồng độ 25 (OH) D (nmol/l) ở nhóm cầu thủ là $62,64 \pm 24,78$, nhóm chứng là $34,65 \pm 14,48$ $p < 0,0001$, nồng độ PTH (pg/ml) ở nhóm cầu thủ là $25,37 \pm 7,95$, nhóm chứng là $29,23 \pm 10,16$, nồng độ P1NP (ng/ml) ở nhóm cầu thủ là $79,83 \pm 22,57$, nhóm chứng là $59,89 \pm 23,68$, β -CTx (ng/ml) nhóm cầu thủ là $0,68 \pm 0,22$, nhóm chứng là $0,71 \pm 0,23$.

Theo tác giả Holick [93],[94], [126] trong nhóm cầu thủ có 16,7% cầu thủ có nồng độ vitamin D bình thường (75-150 nmol/l), có đến 45,7% cầu thủ có nồng độ vitamin D thiếu (50,1-74,9 nmol/l) và 17,5% có nồng độ vitamin D giảm (<50 nmol/l). Ở nhóm chứng, không có người có nồng độ vitamin D bình thường, nồng độ vitamin D thiếu là 7,7% và 92,2% có nồng độ vitamin D giảm.

Nghiên cứu cho thấy rằng nồng độ 25 (OH) D của cầu thủ chuyên nghiệp cao hơn đáng kể (bằng 80,09%) so với những người trong nhóm chứng. Có thể xuất phát từ thực tế là các vận động viên thường tiếp xúc với

ánh sáng mặt trời nhiều hơn và sử dụng nhiều vitamin D trong chế độ ăn của họ (bằng 124,2%) cao hơn so với những người đàn ông trong nhóm chứng.

Một nghiên cứu ở các vận động viên chuyên nghiệp chơi giải đấu bóng đá của Qatar cho thấy chỉ có 15,8% số đối tượng có nồng độ 25 (OH) D mức trên 75 nmol / l, 28,7% có nồng độ vitamin D thiếu và 55,6% có nồng độ vitamin D giảm. Mặc dù họ được đào tạo và huấn luyện trong một khu vực địa lý rất nhiều tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, nhưng các cầu thủ vẫn có tình trạng thiếu vitamin D. Các tác giả cho rằng đây có thể là do thực tế dù có nhiệt độ cao trong ngày nhưng các cầu thủ thường xuyên tập luyện khi mặt trời lặn nên khả năng hấp thu vitamin D ít. Theo Hamilton và cộng sự (2014) [127], các yếu tố xác định nồng độ 25 (OH) D thấp có thể bao gồm các màu da sẫm, sử dụng mỹ phẩm chống nắng và các khu vực địa lý liên quan nguồn gốc, chủng tộc của các cầu thủ.

Theo nghiên cứu tác giả Harald Rief [128], P1NP, CTX giảm đáng kể sau 3 tháng xạ trị ở nhóm bệnh nhân ung thư di căn xương.

Cần nhấn mạnh rằng có những báo cáo mâu thuẫn nhau về ảnh hưởng của hoạt động thể chất nồng độ PTH. Trong trường hợp các vận động viên theo đuổi ngành học hoạt động thể lực có nồng độ PTH thấp hơn so với các môn thể thao không hoạt động (Brahm và cộng sự 1997) [129]. Nghiên cứu đã không cho thấy bất kỳ sự khác biệt trong mức PTH giữa các nhóm nghiên cứu. Kết quả của chúng tôi phù hợp với những người của Bell và cộng sự (1988), người đã tiến hành một nghiên cứu ở các đại diện của ngành sức mạnh. Không có sự khác biệt trong mức PTH giữa các vận động viên và các cá nhân có trình độ thấp của hoạt động thể chất cũng đã được báo cáo ở người đi xe đạp, bơi lội (Mai'moun và cộng sự [130] 2004).

Mai'moun và cộng sự (2009) [131] cho rằng mức độ hoạt động thể chất có thể gián tiếp ảnh hưởng đến nồng độ PTH, 25 (OH) D 3 trong giai đoạn

ngắn như các kích thích tập thể dục gây ra nồng độ phosphate và canxi giảm, mà kết quả trong tăng tiết PTH và có thể cuối cùng dẫn đến tăng tổng hợp thận của calcitriol. Ljunghall và cộng sự (1988) [132] nhận thấy rằng sự gia tăng mức PTH sau tập thể dục không ảnh hưởng đáng kể các chất điện giải trong máu và do đó rất ít ảnh hưởng đến mật độ khoáng của xương.

Các dữ liệu tài liệu về mức độ các mốc xương (P1NP, OC, P-CTX, OC/p-CTX) trong bối cảnh mức độ hoạt động thể chất cũng là không phù hợp. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng sức mạnh hoạt động tập thể dục tích cực ảnh hưởng đến hệ xương, ảnh hưởng đáng kể so với nhóm tập thể dục không hiệu quả và giải trí hoạt động thể chất (Mai'moun và Sultan 2011) [133]. Trong trường hợp của các môn thể thao thể mạnh, báo cáo cho thấy rằng nồng độ các markers xương có thể cao hơn đáng kể so với những vận động viên có hoạt động thể chất động tác thấp. Các kết quả thu được, sau này có thể cho thấy một hiệu quả của bài tập thể lực mạnh tác động mạnh đến hoạt động của tế bào tạo xương.

Cần lưu ý rằng nghiên cứu của Karlsson và cộng sự [134] (2003) không cho thấy bất kỳ sự khác biệt đáng kể giữa các cầu thủ và nhóm chứng ở các cấp độ các mốc xương khác, chẳng hạn như tổng phosphatase kiềm (TALP) hoặc C propeptide -terminal loại 1 procollagen (P1CP). Không tìm thấy bất kỳ sự khác biệt đáng kể về mặt thống kê ở mức độ huyết thanh của CTX giữa các nhóm nghiên cứu, điều này phù hợp với nghiên cứu của Maimoun và cộng sự (2004), người cũng cho thấy không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê ở các cấp độ của các markers này với một dấu hiệu của quá trình tái hấp thu xương.

Tuy nhiên, qua các nghiên cứu chúng tôi nhận thấy rằng: mức độ hoạt động thể chất có thể ảnh hưởng đến nồng độ của N propeptide -terminal loại 1 procollagen (P1NP). Chúng tôi thấy rằng mức độ P1NP tăng đáng kể ở người chơi bóng đá hơn ở những người có hoạt động thể chất mức độ thấp. Scott và

cộng sự [135] cho thấy rằng tập thể dục chuyên sâu không ảnh hưởng đến nồng độ của những marker xương đánh dấu cho sự hình thành xương (P1NP và xương phosphatase kiềm) trực tiếp sau khi huấn luyện và sau 96 giờ sau thời gian phục hồi huấn luyện. Các tác giả cho rằng nồng độ của các markers có thể tăng sau một thời gian dài, có thể ảnh hưởng tích cực hình thành xương [136], [137].

Nghiên cứu của tác giả (Mai'moun và Madic'D)[138] cho thấy OC/CTX là cao hơn đáng kể ở nhóm những cầu thủ so với nhóm đối chứng. Điều này có thể một hoạt động gia tăng của tế bào tạo xương liên quan đến các hoạt động của hủy cốt bào trong cầu thủ bóng đá. Trong các cá thể với một mức độ của hoạt động thể chất cao hơn, quá trình hình thành xương có thể tương đối năng động hơn các quá trình tiêu xương [137], [139].

Tuy nhiên, trong trường hợp của vận động viên, cả hai marker sự tái hấp thu xương và marker sự hình thành xương mức độ cao có thể chỉ ra những thay đổi năng động xảy ra trong các bộ xương, có thể là kết quả của sự cần thiết phải điều chỉnh quá trình tiêu xương gây ra bởi sự gia tăng hoạt động thể chất [139].

(Mai'moun. 2008) Nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ vitamin D và các thông số sau: chất béo khối lượng (kg), khối lượng cơ bắp (kg), khối lượng tế bào cơ thể (kg,%), tổng lượng nước trong cơ thể (lít), nước ngoại bào (lít), nước trong tế bào (lít) và khối lượng cơ thể (kg) [140], [141], [142].

Hamilton. (2014) [127] cho thấy một mối tương quan dương giữa 25 (OH)D và tổng số khối lượng cơ thể không có chất béo. Trong vận động viên với một sự thiếu hụt đáng kể vitamin D trong huyết thanh (<25 nmol / l), tổng khối lượng cơ thể thấp và giá trị khối lượng chất béo thấp (Hamilton và cộng sự, 2014).

Tập luyện là một yếu tố cơ bản quyết định đến mật độ xương hay khối xương. Tập luyện giúp cải thiện mật độ xương, tăng sức mạnh cơ bắp, giảm nguy cơ loãng xương và gãy xương. Với trẻ em, dường như chế độ tập luyện cũng giữ một vai trò quan trọng trong quá trình phát triển của trẻ. Tập luyện làm tăng sức chịu tải sẽ làm tăng mật độ xương, nếu ít hoạt động sẽ hạn chế đạt đỉnh cao của khối xương [143]. Điều quan trọng là cần tránh các bài tập có thể làm tổn thương xương đã bị suy yếu. Ở những bệnh nhân trên 40 tuổi và những người có bệnh tim, béo phì, đái tháo đường, cao huyết áp, tập thể dục nên được quy định và giám sát bởi các bác sĩ. Tập thể dục mạnh (như chạy marathon) có thể không được lành mạnh cho xương. Chạy marathon ở phụ nữ trẻ tuổi nhằm mục đích giảm cân và sự mất máu của chu kỳ kinh nguyệt có thể thúc đẩy quá trình loãng xương [144], [145].

Ở các nước phương tây, tình trạng thiếu vitamin D tương đối phổ biến ở người cao tuổi, nguyên nhân do chế độ ăn uống, rối loạn hấp thu, thiếu ánh sáng mặt trời, và khả năng tạo vitamin D của da bị suy giảm. Đối với đối tượng thiếu vitamin D nhẹ thường không có biểu hiện triệu chứng, nhưng tình trạng này có thể dẫn đến mật độ xương thấp và mất chất xương. Thiếu vitamin D trầm trọng gây nhuyễn xương [146],[147].

Chế độ ăn uống cần cung cấp đủ canxi và vitamin D hoặc nếu không thì bổ sung bằng đường uống. Cho đến nay vẫn chưa có một báo cáo nào cho thấy dùng canxi và vitamin D riêng lẻ có thể ngăn ngừa được loãng xương hoặc gãy xương. Hay nói cách khác, nếu sử dụng các loại thuốc điều trị loãng xương thì cần thiết phải dùng kèm với canxi và vitamin D. Bổ sung canxi và vitamin D là một chỉ định căn bản trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng điều trị loãng xương [148], [149].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 794 học sinh từ 6 đến 14 tuổi học tại các trường tiểu học, trung học cơ sở tại địa bàn thành phố Cần Thơ từ tháng 10 năm 2012 đến tháng 4 năm 2016, chúng tôi rút ra kết luận như sau:

1. Mật độ xương, giá trị của nồng độ Vitamin D, một số markers chu chuyển xương (P1NP, Beta-CTX), mối tương quan giữa mật độ xương với nồng độ vitamin D, các markers chu chuyển xương

- Trẻ có mật độ xương thấp là 12,72%. Nhóm trẻ thấp còi có tỷ lệ giảm mật độ xương là 15,46% cao hơn so với nhóm trẻ bình thường.

- Mật độ xương tăng dần theo tuổi và mật độ xương ở trẻ trai cao hơn trẻ gái. Nhóm từ 13 tuổi trở lên thì mật độ xương trung bình ở trẻ gái tăng cao hơn trẻ trai.

- Nồng độ 25-OH-D trung bình ở trẻ trai cao hơn trẻ gái. Tỷ lệ trẻ có nồng độ vitamin D giảm và thiếu là 30,6%, trẻ ở thành thị thiếu nhiều hơn so với nông thôn .

- Nồng độ P1NP tăng dần theo tuổi, cao nhất nhóm 12-13 tuổi, nồng độ beta CTX cũng tăng dần theo tuổi, cao nhất nhóm 13 tuổi. Nồng độ trung bình P1NP, beta CTX nhóm trẻ thấp còi thấp hơn nhóm trẻ bình thường và nhóm thừa cân béo phì.

- Nồng độ PTH tăng dần theo tuổi, không có sự khác biệt giữa các nhóm trẻ.

- Có sự tương quan yếu giữa nồng độ vitamin D, marker chu chuyển xương và mật độ xương (g/cm^2). Nồng độ các markers P1NP, β -CTX không dự đoán được mật độ xương. Phương trình hồi quy:

$$\text{MĐX} = 0,3581966 - 0,0000125 * \text{CTX} - 0,0011482 * \text{VitD} - 0,0000183 * \text{P1NP}$$

2. Hiệu quả bổ sung bằng canxi và vitamin D ở nhóm trẻ có nồng độ vitamin D mức độ giảm hoặc thiếu và hoặc nhóm trẻ có giảm mật độ xương.

- Mật độ xương trung bình của trẻ sau can thiệp tăng nhiều so với trước can thiệp. Trẻ trai tăng cao hơn trẻ gái.

- Nồng độ 25-OH- D trung bình ở trẻ sau can thiệp tăng nhiều so với trẻ trước can thiệp, trẻ gái tăng nhiều trẻ trai tăng.

- Nồng độ P1NP trẻ sau can thiệp giảm có ý nghĩa so với trước can thiệp ở nhóm trẻ bình thường và trẻ thừa cân béo phì.

- Nồng độ β -CTX sau can thiệp nhóm trẻ gái tăng nhiều so với nhóm trẻ trai.

- Nồng độ PTH không thay đổi sau can thiệp.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu chúng tôi có một số đề xuất kiến nghị cho trẻ từ 6 đến 14 tuổi như sau:

- Tất cả trẻ cần được kiểm tra định kỳ ít nhất 01 lần/năm: đo nồng độ vitamin D và đo mật độ xương đối với tất cả trẻ: thấp còi, thừa cân, béo phì và trẻ bình thường.

- Trẻ có nồng độ vitamin D thiếu hoặc giảm và có mật độ xương giảm cần được áp dụng những biện pháp can thiệp về chế độ ăn uống và bổ sung canxi và vitamin D theo nhu cầu của trẻ. Đặc biệt là trẻ thấp còi và trẻ thừa cân – béo phì.

- Cần có nghiên cứu cấp quốc gia về vitamin D và mật độ xương của trẻ, can thiệp toàn diện cho trẻ ở lứa tuổi học đường.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Nguyễn Minh Phương, Nguyễn Phú Đạt, Tạ Thành Văn (2012). Mật độ xương và nồng độ Vitamin D của trẻ thấp còi tại thành phố Cần Thơ. *Tạp chí Y học Việt Nam, tháng 12 số 1/2012, tr 11-16.*
2. Nguyễn Minh Phương, Lê Kim Định (2014). Suy dinh dưỡng thể thấp còi và một số yếu tố liên quan ở trẻ từ 11-14 tuổi tại TP. Cần Thơ. *Tạp chí Y học Việt Nam, tháng 6 số 2/2014, tr 78-81.*
3. Nguyễn Minh Phương, Lâm Sơn Hải (2015). Nghiên cứu tình trạng thừa cân, béo phì và các yếu tố liên quan của học sinh từ 6 đến 10 tuổi tại các Trường tiểu học Q. Ninh Kiều, TP. Cần Thơ. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ, số 1/2015, tr 102-107.*
4. Nguyễn Minh Phương, Nguyễn Phú Đạt, Tạ Thành Văn (2015). Mật độ xương và các markers chu chuyển xương của trẻ em từ 6-15 tuổi tại TP. Cần Thơ. *Tạp chí Y học Việt Nam, tháng 7 số 1/2015, tr 45-49.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Viện nghiên cứu phát triển Mekong (2013). *Báo cáo mục tiêu thiên niên kỷ 2013: Thành tựu và thách thức trong quá trình thực hiện mục tiêu phát triển thiên niên kỷ của Việt Nam*.
2. Bộ Y tế (2012). *Báo cáo tóm tắt tổng điều tra dinh dưỡng năm 2009 - 2010*. Viện Dinh Dưỡng quốc gia, Hà Nội.
3. Bộ Y Tế, Viện Dinh dưỡng (2015). *Chiến lược Quốc Gia về dinh dưỡng 2011-2020 và tầm nhìn 2030*, Nhà xuất bản Y học, tr.1-39.
4. Wosje KS, Khoury PR (2010) “Dietary patterns associated with fat and bone mass in young children”. *Am J Clin Nutri*. 92(2): 294-303
5. Lê Nam Trà (2006). Khuynh hướng tăng trưởng thể lực về chiều cao và cân nặng của trẻ em Việt Nam trong giai đoạn 1975 - 2000. *Tạp chí dinh dưỡng thực phẩm*, tập 2 (2), trang 5 - 23.
6. Tishya A. L. Wren, Xiaodong Liu, Pisit Pitukcheewanont et al (2005). Bone densitometry in pediatric populations: discrepancies in the diagnosis of osteoporosis by DXA and CT. *J Pediatr*, 146, 776-779
7. Jukka Rissanen (2013). *Markers of bone turnover in preclinical development of drugs for skeletal diseases*. University of Turku.
8. Helen McDevitt, Amy McGowan (2014). Establishing good bone health in children. *Paediatrics and Child Health*. Volume 24, p. 78-28
9. Liju Yang, Vijaylaxmi Grey (2006). Pediatric reference intervals for bone markers. *Clinical Biochemistry*, 39, 561-568
10. Jane Burch, Stephen Rice, Huiqin Yang et al (2014). Systematic review of the use of bone turnover markers for monitoring the response to osteoporosis treatment: the secondary prevention of fractures, and primary prevention of fractures in high-risk groups. *Health technology assessment*, 18(11), 1-206.

11. Riitta K Tähtelä (2004). *Utility of Type I Collagen-Derived Markers as Reflectors of Bone Turnover in Different Clinical Situations*. University of Helsinki, Finland.
12. Nguyễn Văn Tuấn, Nguyễn Đình Nguyên (2007), *Loãng xương: nguyên nhân, chẩn đoán, điều trị và phòng ngừa*. Hội loãng xương TP. Hồ Chí Minh. Nhà xuất bản Y Học.
13. E Terpos, MA Dimopoulos, O Sezer et al (2010). The use of biochemical markers of bone remodeling in multiple myeloma: a report of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 24, 1700-1712.
14. McCormick R. Keith (2007). Osteoporosis: Integrating Biomarkers and Other Diagnostic Correlates into the Management of Bone Fragility. *Alternative Medicine Review*, 12(2), 113-145.
15. E. Eapen, V. Grey, A. Don-Wauchope, S. A. Atkinson (2008). Bone health in childhood: usefulness of biochemical biomarkers. *eJIFCC* , 19 (2), 1-14.
16. Inge M. van der Sluis, Wim C. Hopc, Johannes P.T.M. van Leeuwend (2002). A Cross-Sectional Study on Biochemical Parameters of Bone Turnover and Vitamin D Metabolites in Healthy Dutch Children and Young Adults. *Hormone Research* , 57, 170-179
17. Markus J. Seibel (2006). Clinical Application of Biochemical Markers of Bone Turnover. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 50(4), 603-620.
18. Donvina Vaitkeviciute, Evelin Lätt, Jarek Mäestu et al (2016). Longitudinal associations between bone and adipose tissue biochemical markers with bone mineralization in boys during puberty. *BMC Pediatrics*, 16:102, 647-661.
19. Maria Luisa Bianchi (2007), Review “Osteoporosis in children and adolescents”, *Bone*, 41(4), 486-495.

20. Jones G, Ma D, Cameron F (2006). Bone density interpretation and relevance in Caucasian children aged 9-17 years of age: insights from a population- based fracture study. *J Clin Densitom*, 9, 202-209.
21. Maria Luisa Bianchi (2005). How to manage osteoporosis in children. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* , 199(6), 991-1005.
22. Kar Hau Chong, Bee Koon Poh (2015). Radial Quantitative Ultrasound and Dual Energy X-Ray Absorptiometry: Intermethod Agreement for Bone Status Assessment in Children. *BioMed Research International*. Volume 2015 (2015), Article ID 232876, 648-655.
23. Greer FR (2004). Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children. *Am J Clin Nutr*, 80, 1759S-1762S.
24. Kraisid Tontisirin, Graneme Clugston (2004). Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Second edition. World Health Organization and Food and Agriculture of the United Nations. *Washington DC, National Academy Press*, p 45-58
25. SACN (Scientific Advisory Committee on Nutrition) (2007). Update on Vitamin D: Position statement by the Scientific Advisory Committee on Nutrition. The Stationery Office, London.
26. Saintonge S, Bang H, Gerber LM (2009). Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial in adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics*, 123, 797.
27. Cole CR, Grant FK, Tangpricha V, et al (2010). 25-hydroxyvitamin D status of healthy, low-income, minority children in Atlanta, Georgia. *Pediatrics*, 125, 633-639.

28. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER 3rd (2009). Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*, 124, e371-379.
29. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr (2009). Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, 169, 384-390.
30. Er-YuanLiao, Xian- Ping Wu (2002). Age- related bone mineral density, accumulated bone loss rate and prevalence of Osteoporosis at Multiple skeletal in Chinese women .*Osteoporosis international*, 13(8), p:669-676.
31. Yeh F-J, Grant AM, Williams SM, Goulding A (2006). Children who experience their first fracture at a young age have high rates of fracture. *Osteoporos Int*, 17, 267-272.
32. Darelid A, Ohlsson C (2010), “ Trabecular volumetric bone mineral density is associated with previous fracture during childhood and adolescence in males: the GOOD study”. Center for bone research at Sahlgrenska Academy, 25(3): 537-544
33. Lan Juan Zhao, Yong Jun Liu (2007), “Relationship of obesity with osteoporosis”. *J Clin Endocrinol Metab*. 92(5): 1640-1647
34. Pairunyar Nakavachara, Julaporn Pooliam (2014). A Normal Reference of Bone Mineral Density (BMD) Measured by Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Healthy Thai Children and Adolescents Aged 5-18 Years: A New Reference for Southeast Asian Populations. *PLOS pathogens*, PLoS ONE 9(5): e97218. doi:10.1371/journal.pone.0097218, p. 1-10.

35. M. Bayer (2014). Reference values of osteocalcin and procollagen type I N-propeptide plasma levels in a healthy Central European population aged 0-18 years. *Osteoporos Int*, 25, 729-736
36. Ambroszkiewicz J, Klemarczyk W, Gajewska J et al (2007). Serum concentration of biochemical bone turnover markers in vegetarian children. *Advances in Medical Sciences Serum*, 52, 279-282.
37. Inmaculada Ros, Luisa Alvarez, Nuria Guañabens et al (2005). Hypophosphatemic osteomalacia: a report of five cases and evaluation of bone markers. *J Bone Miner Metab*, 23, 266-269.
38. Frank R. Greer, Nancy F. Krebs (2006), "Optimizing bone healthy and calcium intakes of infants, children, and adolescents", *American Academy of Pediatrics*. 117: 578-585
39. Aurélie Claudon, Philippe Vergnaud, Cé cile Valverde et al (2008). New Automated Multiplex Assay for Bone Turnover Markers in Osteoporosis. *Clinical Chemistry* , 54(9), 1554-1563.
40. Pawel Szulc, Pierre D. Delmas (2008). Chapter 34. Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. *Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis*. American Society for Bone and Mineral Research., 174-179.
41. Nguyễn Văn Tuấn (2010). *Tiến bộ mới trong loãng xương. Loãng xương, gãy xương và Vitamin D*, Hội Loãng xương TP. Hồ Chí Minh, tr 3-4.
42. Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME (2004). Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr*, 80, 1697S.
43. Sonnevile KR, Gordon CM, Kocher MS, et al (2012). Vitamin D, Calcium, and Dairy Intakes and Stress Fractures Among Female Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 166(7), 595-600.

44. Harold N Rosen (2012). Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. <http://www.uptodate.com/contents/calcium-and-vitamin-d-supplementation-in-osteoporosis> . Literature review current through: Nov 2012.
45. Charles G. D. Brook , Mehul T. Dattani (2012). Chapter 9: Disorders of Calcium and Bone Metabolism. *Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology*, 175-209.
46. Marlena C. Kruger, Linda M. Schollum (2010), “ Tác dụng của sữa tăng cường canxi và vitamin D đối với tình trạng vitamin D và chu chuyển xương ở phụ nữ sau mãn kinh Đông Nam Á” *Loãng xương, gãy xương và Vitamin D*, Hội Loãng xương TP. HCM, tr 55-70
47. Taylor JA, Geyer LJ, Feldman KW (2010). Use of supplemental vitamin D among infants breastfed for prolonged periods. *Pediatrics*, 125, 105-111.
48. Perrine CG, Sharma AJ, Jefferds ME, et al (2010). Adherence to vitamin D recommendations among US infants. *Pediatrics*, 125, 627-632.
49. Heidrun Karlic, Franz Varga (2011). Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. *Clin Epigenet* , 2, 55-61.
50. Madhusmita Misra (2012). Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. *[PubMed] Literature review current through: Nov 2012.*
51. Wyon MA, Koutedakis Y, Wolman R, Nevill AM, Allen N (2014). The influence of winter vitamin D supplementation on muscle function and injury occurrence in elite ballet dancers: A controlled study. *J Sci Med Sport.*, 17, 8-12. *[PubMed]*
52. Sumida S, Iwamoto J (2012). Evaluation of bone, nutrition and physical function in Shorinji Kempo athletes. *Open Access J Sports Med* , 3, 107-114.

53. A Sghaier-Ayadi, M Feki (2015). Vitamin D status and determinants of deficiency in non-supplemented athletes during the winter months in Tunisia. *Biol Sport*. 2015 Nov, 32(4), 281-287.
54. Halliday TM, Peterson NJ (2011). Vitamin D status relative to diet, lifestyle, injury, and illness in college athletes. *Med Sci Sports Exerc* 43: 335-343.
55. Larson-Meyer DE, Willis KS (2010). Vitamin D and athletes. *Curr Sports Med Rep* 9: 220-226.
56. Willis KS, Peterson NJ, Larson-Meyer DE (2008). Should we be concerned about the vitamin D status of athletes? *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 18: 204-224.
57. Lê Thị Kim Định (2016). *Tình hình suy dinh dưỡng và thừa cân, béo phì ở học sinh THCS huyện Cái Bè, tỉnh Tiền Giang năm 2015-2016*. Luận văn thạc sỹ Y tế công cộng, Trường đại học Y Dược Cần Thơ.
58. Nguyễn Thị Hiền (2012). *Nghiên cứu tình trạng dinh dưỡng, khẩu phần ăn và một số yếu tố liên quan trẻ 11 - 14 tuổi thành phố Cần Thơ năm 2012*, Luận văn thạc sỹ Y tế công cộng, Trường đại học Y Dược Cần Thơ.
59. Trần Thanh Liêm, Phạm Thị Tâm (2011), *Nghiên cứu tình trạng thừa cân, béo phì và các yếu tố liên quan của học sinh THCS TP Cần Thơ năm 2011*, Luận án BSCCKII chuyên ngành quản lý y tế, Trường đại học Y Dược Cần Thơ.
60. Phạm Thị Thu Phương (2010), *Nghiên cứu tình trạng thể lực và dinh dưỡng của trẻ em từ 7 - 15 tuổi xã Lạng Sơn, Hạ Hòa, Phú Thọ*, Luận văn thạc sỹ khoa Sinh- KTNN.
61. Trần Thị Minh Hạnh, Lê Kim Huệ và cộng sự (2006). *Tình trạng dinh dưỡng trẻ em tuổi học đường TPHCM năm 2002-2004*. *Tạp chí y học dự phòng*, 16 (6), 43 - 48.

62. Lê Thị Hợp, Lê Nguyễn Bảo Khanh (2012). Tình trạng dinh dưỡng và phát triển thể lực của học sinh phổ thông khu vực thành thị, nông thôn và miền núi tại 3 tỉnh/thành phía Bắc. *Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm*, 8 (2), tr.1-8.
63. Trần Thị Minh Hạnh, Đỗ Thị Ngọc Diệp và Vũ Quỳnh Hoa (2012). Tình trạng dinh dưỡng và sự phát triển của học sinh trung học trong thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí dinh dưỡng và thực phẩm*, 8 (3), tr.39-45.
64. Lê Nguyễn Bảo Khanh, Nguyễn Quang Dũng (2007). Tình trạng dinh dưỡng ở học sinh 11-14 tuổi tại 6 trường trung học cơ sở, huyện Bình Lục, Hà Nam năm 2005. *Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm*, 3(1).
65. Nguyễn Quang Dũng, Nguyễn Lâm (2003). Tình trạng dinh dưỡng, hoạt động thể lực và nhu cầu cải thiện chiều cao của trẻ vị thành niên. *Tạp chí Y học dự phòng*, 20 (7), tr. 102-110.
66. Hoàng Thị Đức Ngân và cộng sự (2012). Mối liên quan tiêu thụ thực phẩm, hoạt động thể lực với thừa cân, béo phì của trẻ em tiểu học và tác động của điều kiện kinh tế, xã hội. *Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm* 10(1).
67. Vũ Thị Thư, Lê Thị Hợp, Hoàng Thị Hoàn (2003). Thực trạng thừa cân, béo phì và một số yếu tố liên quan ở học sinh 8-11 tuổi của một số trường tiểu học tại Hà Nội. *Tạp chí khoa học kỹ thuật nông nghiệp*, 1(3).
68. Trịnh Thị Thanh Thủy (2011). Nghiên cứu tình trạng thừa cân béo phì và các yếu tố nguy cơ ở học sinh 6-11 tuổi tại quận Đống Đa-Hà Nội. *Tạp chí Y học thực hành*, 7(744), 129-132.
69. Chlebna-Sokol D, Blaszczyk A (2003), "Bone mineralization in children with skeletal system abnormalities in relation to dietary intake of some nutrients". *Pubmed, Frzepl Lek*, 60 suppl 6:60-64
70. Wu XP, Liao EY (2004) "Establish of BMD reference plots and determination of peak BMD at multiple skeletal regions in mainland Chinese women and the diagnosis of osteoporosis". *Osteoporos Int*; 15 1: 71-79

71. Wu XP, Liao EY (2003) “A comparison study of reference curves of bone mineral density at different skeletal sites in native Chinese, Japanese and American Caucasian women”. *Calcif Tissue Int*; 73 2 :122-132
72. L. Gracia-Marco, G. Vicente-Rodríguez , J. Valtueña et al (2010). Bone Mass and Bone Metabolism Markers during Adolescence: The HELENA Study. *Horm Res Paediatr*, 74, 339-350
73. Er-YuanLiao, Xian- Ping Wu (2002). Age- related bone mineral density, Accumlated bone loss rate and prevalence of Osteoporosis at Multiple skeletal in Chinese women .*Osteoporosis international*, volum 13, No 8, p:669-676
74. MC. Veigh JA, Norris SA, Camaron N (2004). Associations between physical activity and bone mass in black and white South African children at age 9 years. *Pubmed J Appl Physiol*, May 7
75. Goulding A, Cannan R, Williams SM, Gold EJ, Taylor RW, Lewis-Barned NJ (1998) . Bone mineral density in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res*, 13, 143-148.
76. Clark EM, Tobias JH, Ness AR (2006). Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* , 117, 291-297.
77. Sonia A Talwar (2014). Bone Markers in Osteoporosis Bone Turnover Markers, Bone Formation Markers, Bone Resorption Markers. Medscape. <http://emedicine.medscape.com/article/128567-overview> . Accessed Dec 16, 2014.
78. Taes Y, Lapauw B (2010) “Prevalence fractures are related to cortical bone geometry in young healthy men at age of peak bone mass”. *PubMed 20200932*, 25(6):1433-1440

79. Taes Y, Lapauw B (2009) "Fat mass is negatively associated with cortical bone size in young health male siblings". *PubMed* 94(7): 2325-2331
80. Lan T Ho Pham, Nguyen D Nguyen, Tuan V Nguyen (2010), "Contributions of lean mass and fat mass to bone mineral density: a study in postmenopausal women". *BMC Musculoskeletal disorders* 2010. 10.1186
81. Schoenau E (2005). The "functional muscle-bone unit": a two-step diagnostic algorithm in pediatric bone disease. *Pediatr Nephrol*, 20, 356-359.
82. Maria Luisa Bianchi (2007). Review: Osteoporosis in children and adolescents. *Bone*, 41, 486-495.
83. O. S. Donescu, M. C. Battie', J. Kaprio et al (2007). Genetic and Constitutional Influences on Bone Turnover Markers: A Study of Male Twin Pairs. *Calcif Tissue Int*, 80, 81-88.
84. Goulding A, Grant AM, Williams SM (2005). Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures. *J Bone Miner Res*, 20, 2090-2096.
85. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, et al (2008). Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 162, 505-512
86. Hamilton B (2010). Vitamin D and human skeletal muscle. *Scand J Med Sci Sports* 20: 182-190.
87. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al (2008). Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*, 122, 398.
88. Bee Koon Poh, Nipa Rojroongwasinkul (2016). 25-hydroxy-vitamin D demography and risk of vitamin D insufficiency in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS). *Asia Pac J Clin Nutr* 2016; 25(3): 538-548

89. Phạm Vân Thúy, Lê Thị Hợp (2012). Tình trạng vi chất ở phụ nữ và trẻ em Việt Nam. *Tạp chí Nhi khoa*, 5(2), 6 - 14.
90. Vũ Thị Thu Hiền, Nguyễn Thị Lâm (2010). Tình trạng thiếu vitamin D và các yếu tố liên quan ở phụ nữ 15-49 tuổi tại Hà Nội và Hải Dương. *Tạp chí: Sinh lý học Việt Nam*. Số: 4, Tập: 14, Trang: 1-7.
91. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML (2000). Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr*. 2000;137 (2):153- 157
92. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM (2001). Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358 (9292):1500- 1503
93. Holick MF (2009). Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*, 19, 73-78.
94. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96, 1911-1930.
95. Parikh Sj, Edelman M, Uwaifo Gi, Freedman Rj, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski Ja (2004). The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1196-1199.
96. S. Vasikaran & R. Eastell & O. Bruyère et al (2011). Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.*, 22(2), 391-420.
97. Capital Blue (2015). *Medical policy: Bone turnover Marker*, 1-15.
98. Olmos JM, Pariente E (2010), “Bone turnover marker in Spanish adult men The Camargo cohort study”. Pubmed, *Clin Chim Acta*, 411: 19-20

99. Gwang Suk Kima, Yoonsuk Jekal , Hee Soon Kim et al (2014). Reduced serum total osteocalcin is associated with central obesity in Korean children. *Obesity Research & Clinical Practice*, 8, e230—e237
100. N. Jenkins, M. Black, E. Paul, J.A. Pasco, M.A. Kotowicz, H.-G. Schneider (2013). Age-related reference intervals for bone turnover markers from an Australian reference population. *Bone* , 55, 271-276.
101. D.J. Leeming, M. Koizumi, P. Qvist (2011). Serum N-Terminal Propeptide of Collagen Type I is Associated with the Number of Bone Metastases in Breast and Prostate Cancer and Correlates to Other Bone Related Markers. *Biomarkers in Cancer*, 3, 15-23.
102. Pawel Szulc, Pierre D. Delmas (2008). Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Chapter 34. American Society for Bone and Mineral Research,174-179.
103. Corinne Alberti, Didier Chevenne, Isabelle Mercat et al (2011). Serum Concentrations of Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 and IGF Binding Protein-3 (IGFBP-3), IGF-1/IGFBP-3 Ratio, and Markers of Bone Turnover: Reference Values for French Children and Adolescents and z-Score Comparability with Other References. *Clinical Chemistry* 57,10, 1424-1435.
104. Markus Rauchenzauner, Andrea Schmid, Peter Heinz-Erian et al (2007). Sex- and Age-Specific Reference Curves for Serum Markers of Bone Turnover in Healthy Children from 2 Months to 18 Years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.*, 92(2), 443- 449.
105. Javaid MK, Crozier SR (2006). Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet*. 2006 Jan 7;367(9504):36-43

106. Lehtonen - Veromaa M (1999). Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9 - to 15 - year - old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr*; 53(9): 747-751
107. Ryan LM, Brandoli C (2010) “ Prevalence of vitamin D insufficiency in African American children with forearm fractures: a preliminary study”. *Emergency, Medicine and Health sciences, Washington DC* 30(2):106-109
108. Bowden SA, Robinson RF, Carr R, Mahan JD (2008) “Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic”. *PubMed* 19671399, 122(4): 907-908
109. M. E. Breen, E. M. Laing, D. B. Hall et al (2011). 25-Hydroxyvitamin D, Insulin-Like Growth Factor-I, and Bone Mineral Accrual during Growth. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(1),E89 -E98.
110. Hồ Phạm Thục Lan, Nguyễn Thanh Tòng, Nguyễn Đình Nguyên, Nguyễn Văn Tuấn (3/2012). Mối liên quan giữa các markers chu chuyển xương và mật độ xương. *Thời sự y học*, 68, 3-8.
111. E. Gielen, T. O'Neill, S. Pye, J. Adams et al (2015). Bone turnover markers predict hip bone loss in elderly European men: results of the European Male Ageing Study (EMAS). *Osteoporos Int*, 26, 617-627.
112. Stefora Mora (1999). Biochemical Markers of Bone Turnover and the Volume and the Density of Bone in Children at Different Stages of Sexual Development. *Journal of bone and mineral research*, volume 14, p. 1664-1671.
113. J. W. Nieves (2013). Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D. *Osteoporos Int*, 24(3), 771-786

114. Yoshimura N, et al (2011). Biochemical markers of bone turnover as predictors of osteoporosis and osteoporotic fractures in men and women: 10-year follow-up of the Taiji cohort. *Mod Rheumatol.* , 21(6), 608-620.
115. Paul E Goss; Peyman Hadji et al (2007). Effects of Steroidal and Nonsteroidal Aromatase Inhibitors on Markers of Bone Turnover in Healthy Postmenopausal Women. *Breast Cancer Res*, 9(4), 1-14.
116. M Lotz; J Martel-Pelletier et al (2013). Value of Biomarkers in Osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 72(11), 1756-1763.
117. Marini H (2007). Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146: 839-884.
118. Marius E Kraenzlin(2007). Biochemical markers of bone turnover and osteoporosis management. *BoneKEy-Osteovision*, 4, 191-203
119. David Douglas (2015). Glucose Levels Tied to Bone Turnover in Diabetics. Medscape. <http://www.managedhealthcareconnect.com/content/glucose-levels-tied-bone-turnover-diabetics> . Accessed Dec 16, 2014.
120. Bonjour Jp, Benoit V, Pourchaire O, Ferry M, Rousseau B, Souberbielle Jc (2009). Inhibition of markers of bone resorption by consumption of vitamin D and calcium-fortified soft plain cheese by institutionalised elderly women. *Br J Nutr* 102: 962-966.
121. Francisco Bandeira, Aline G. Costa, Manoel Aderson Soares Filho et al (2014). Bone markers and osteoporosis therapy. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, 58(5), 504-513.
122. Timo Rantalainen (2006). Short term bone biochemical response to a single bout of high-impact exercise. Master Thesis. University of Jyväskylä.

123. Patrick Garnero, Philippe Vergnaud, Nicholas Hoyle (2008), "Evaluation of a Fully automated serum assay for total N- terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis", *Endocrinology and metabolism, American for Clinical Chemistry*, 54:188-196
124. Waikakul S, Sintuvanich N, Assanasuwan T (2011). Side Effects, Safety and Effects on Bone Turnover Markers of once a Week Sandoz Alendronate Sodium Trihydrate 70 mg. *Malaysian Orthopaedic Journal*, 5(2), 15-19
125. K. Solarz et al (2014). An Evaluation of the Levels of 25-Hydroxyvitamin D3 and Bone Turnover Markers in Professional Football Players and in Physically Inactive Men. *Physiol. Res.* , 63, 237-243
126. Holick MF (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 366-381, 2007.
127. Hamilton B, Whiteley R, Farooq A (2014). Vitamin D concentration in 342 professional football players and association with lower limb isokinetic function. *J Sci Med Sport* , 17, 139-143.
128. Harald Rief, Georg Omlor, Michael Akbar et al (2016). Biochemical markers of bone turnover in patients with spinal metastases after resistance training under radiotherapy - a randomized trial. *BMC Cancer*, 16, 231-238.
129. Brahm H, Ström H, Piehl-Aulin K, Mallmin H, Ljunghall S: Bone metabolism in endurance trained athletes: a comparison to population-based controls based on DXA, SXA, quantitative ultrasound, and biochemical markers. *Calcif Tissue Int* 61: 448-454, 1997.
130. Maïmoun L, Mariano-Goulart D, Couret I, Manetta J, Peruchon E, Micallef Jp, Verdier R, Rossi M, Leroux Jl (2004). Effects of physical activities that induce moderate external loading on bone metabolism in male athletes. *J Sports Sci* 22: 875-893.

131. Maïmoun L, Sultan: Effect of physical activity on calcium homeostasis and calciotropic hormones: a review. *Calcif Tissue Int* 85: 277-286, 2009
132. Ljunghall S, Joborn H, Roxin Le, Skarfors Et, Wide Le, Lithell Ho (2008). Increase in serum parathyroid hormone levels after prolonged physical exercise. *Med Sci Sports Exerc* 20: 122-125.
133. Maïmoun L, Sultan C (2011). Effects of physical activity on bone remodeling. *Metabolism* **60**: 373-388.
134. Karlsson KM, Karlsson C, Ahlborg HG, Valdimarsson O, Ljunghall S (2003). The duration of exercise as a regulator of bone turnover. *Calcif Tissue Int* 73: 350-355.
135. Scott JP, Sale C (2010). The effect of training status on the metabolic response of bone to an acute bout of exhaustive treadmill running. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 3918-3925.
136. Morton JP, Iqbal Z, Drust B (2012). Seasonal variation in vitamin D status in professional soccer players of the English Premier League. *Appl Physiol Nutr Metab*, 37, 798-802.
137. Prouteau S, Pelle A, Collomp K, Benhamou L, Courteix D (2006). Bone density in elite judoists and effects of weight cycling on bone metabolic balance. *Med Sci Sports Exerc* 38: 694-700.
138. Madic'D, Obradovic'B (2010). “ Status of bone mineral content and body composition in boys engaged in intensive physical activity”. *School of Sport and Physical Education*, 67(5): 386-390
139. Kazuhide Inage, Sumihisa Orita, Kazuyo Yamauchi et al (2015). The Time Course Changes in Bone Metabolic Markers after Administering the Anti-Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand Antibody and Drug Compliance among Patients with Osteoporosis. *Asian Spine J*, 9(3), 338-343

140. Bescós García R, Rodríguez Guisado Fa (2011). Low levels of vitamin D in professional basketball players after wintertime: relationship with dietary intake of vitamin D and calcium. *Nutr Hosp* 26: 945-951.
141. Linda A DiMeglio (2015). Pediatric Osteoporosis: Background, Pathophysiology, Etiology Medscape <http://emedicine.medscape.com/article/985221-overview> . Accessed Dec 16, 2014.
142. Jesudason D, Need AG, et al (2002). Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Bone*, 31(5), 626-630.
143. Frank Rauch (2012). Overview of rickets in children. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-rickets-in-children>. Literature review current through: Nov 2012.
144. Dimitri P, Wales JK, Bishop N (2010) “Fat and bone in children: differential effects of obesity on bone size and mass according to fracture history”, *Pediatric Endocrinology*, United Kingdom, 25(3): 527-536
145. Morton JP, Iqbal Z (2012). Seasonal variation in vitamin D status in professional soccer players of the English Premier League. *Appl Physiol Nutr Metab* 37: 798-802.
146. Michael Kleerekoper (2012). Screening for osteoporosis. <http://www.uptodate.com/contents/screening-for-osteoporosis> . Literature review current through: Nov 2012.
147. Ashlee McMillan; Jason Hicks; Christopher Isabella; Gerald M Higa (2012), “A Critical Analysis of the (Near) Legendary Status of Vitamin D”, *Medscape Medical new pediatrics, Expert Rev Endocrinol Metab*. 2012;7(1):103-119

148. M Fewtrell (2002), "Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls". *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*, Volum 84, No 4
149. Tukaj C (2008). Adequate level of vitamin D is essential for maintaining good health. *Postepy Hig Med Dosw* 60: 502-510.

Phụ lục: HÌNH ẢNH CÁC MÁY SỬ DỤNG TRONG ĐỀ TÀI

Hình ảnh máy đo mật độ xương theo phương pháp DEXA máy GE Lunar DXA nhãn hiệu Prodigy Advance, tại Khoa Thăm dò chức năng, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.



Hệ thống máy xét nghiệm miễn dịch tự động Roche Cobas 2010 định lượng PINP, CTX, PTH.



Hệ thống máy HPLC: HPLC Ultimate 3000, đầu dò đa bước sóng VWD-3400RS, bộ phận thu hứng mẫu AFC 3000.



HPLC- Hitachi Elite L-2000, đầu dò dãy diod quang PDA L-2455



TRANG THÔNG TIN

ĐỀ TÀI: “NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH THẤP CÒI VÀ GIẢM MẬT ĐỘ XƯƠNG Ở TRẺ EM TẠI THÀNH PHỐ CẦN THƠ”

Trẻ em là tương lai của dân tộc, là tương lai của giống nòi. Đầu tư cho trẻ em là đầu tư cho đầu tư, không chỉ là truyền thống lâu đời của xã hội, dân tộc và gia đình của nước ta mà còn là nghĩa vụ pháp lý. Đối với trẻ em dưới 5 tuổi, thì phòng chống suy dinh dưỡng (kể cả dạng nhẹ cân theo tháng tuổi và kể cả thấp còi chiều cao theo tuổi) là biện pháp có tầm quan trọng hàng đầu để chăm lo cho giống nòi.

Hiện nay Việt Nam có nhiều nghiên cứu thực hiện trên người trưởng thành về mật độ xương trung bình, mật độ xương đỉnh, nồng độ Vitamin D3 ở người bình thường. Nhưng chỉ số tham khảo ở trẻ em còn nghèo nàn, và chưa thực hiện rộng rãi. Kết quả điều tra qua 3 năm cho thấy trẻ phát triển chiều cao chậm so với tốc độ phát triển của quần thể tham khảo thuộc Trung tâm quốc gia Thống kê y tế Mỹ từ sau 37 tháng. Như vậy, cần lưu ý đến dinh dưỡng của trẻ ở lứa tuổi này để giúp trẻ có điều kiện phát triển tối đa chiều cao. Nhất là trong năm đầu, vì có thể nguyên nhân là do thiếu sữa mẹ. Trên 5 tuổi, theo chuẩn quốc tế, tỷ lệ SDD "thấp lùn" ở cả nam lẫn nữ không được khảo quan vì tăng lên theo tuổi

Từ đó, Trường Đại học Y dược Cần Thơ và Sở Khoa học Công nghệ TPCT đã tiến hành “*Nghiên cứu tình hình thấp còi và giảm mật độ xương ở trẻ em tại thành phố Cần Thơ*” nhằm nghiên cứu tình trạng thấp còi, giảm mật độ xương và hiệu quả các biện pháp can thiệp cải thiện mật độ xương cho học sinh thấp còi, thừa cân, béo phì và trẻ bình thường có giảm mật độ xương tại thành phố Cần Thơ góp phần cải thiện chiều cao khi trưởng thành của người Việt Nam.

Ngoài bé từ gia đình Anh/Chị ra, còn có gần 290 bé thuộc các hộ gia đình khác cũng tham gia vào nghiên cứu này. Nghiên cứu không ghi tên cụ thể của các Anh/chị, nên thông tin sẽ không phải là của một người cụ thể nào. Các thông tin thu được sẽ được bảo mật và chỉ nhằm phục vụ mục đích nghiên cứu khoa học. Nếu cảm thấy không thoải mái, các Anh/Chị có thể từ chối tham gia và từ chối cho bé tham gia.

Nghiên cứu bắt đầu từ tháng 09 năm 2012 và đã hoàn thành giai đoạn 1 thu thập số liệu cơ bản về tình trạng thấp còi, giảm mật độ xương của trẻ trên địa bàn TPCT. Giai đoạn 2 về nghiên cứu can thiệp bắt đầu từ tháng 05/2013 đến hết tháng 09/2014

Các hoạt động nghiên cứu sẽ được tiến hành bao gồm:

+ Chọn trẻ đúng tiêu chuẩn chọn mẫu trong nhóm chủ cứu: thấp còi, thừa cân, béo phì và nhóm đối chứng: trẻ bình thường để tiến hành làm thủ tục xét nghiệm và đo mật độ xương.

+ Điều trị dự phòng can thiệp dành cho những trẻ có giảm mật độ xương so với lứa tuổi. Bốc thăm ngẫu nhiên theo khối lớp để chia thành 2 nhóm

* Nhóm có dùng thuốc: Cho trẻ có biểu hiện giảm mật độ xương uống canxi và vitamin D3 theo nhu cầu bình thường của trẻ tương ứng với lứa tuổi trong vòng 6 tháng, có bổ sung Kẽm, Đồng và Maginesi. Thuốc được giao tận lớp cho giáo viên chủ nhiệm và bảo mẫu quản lý theo quý.

* Nhóm không dùng thuốc: sẽ được tư vấn bổ sung Can xi và Vitamin D qua thức ăn và sinh hoạt

+ Sau 6 tháng mẫu nghiên cứu cả 2 nhóm đều được rước từ trường học về Bệnh viện Đại học Y Dược để tiến hành thăm dò chức năng và xét nghiệm đánh giá lại các chỉ số như giai đoạn 1.

Mọi câu hỏi có liên quan đến nghiên cứu này xin vui lòng liên hệ với:

1. **Chủ nhiệm đề tài: ThS.BS Nguyễn Minh Phương**

2. **Thư ký đề tài: ThS. BS Nguyễn Dương Hanh**

Xin chân thành cảm ơn !

**GIẤY ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG CAN
THIỆP THUỘC ĐỀ TÀI: “NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH THẤP CÒI VÀ
GIẢM MẬT ĐỘ XƯƠNG Ở TRẺ EM TẠI THÀNH PHỐ CẦN THƠ”**

Họ và tên bé:.....

Họ và tên mẹ/người nuôi dưỡng chính:.....

**Đề nghị điền vào ô trống
(Có hoặc không)**

- Tôi biết rằng sự tham gia của tôi và con của tôi vào nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện và tôi có thể rút lui bất cứ khi nào mà không cần nêu lý do. Tôi biết rõ là việc rút lui hay tham dự không ảnh hưởng gì đến chăm sóc y tế hay trách nhiệm pháp lý ☐
- Tôi hiểu rằng việc tham gia vào nghiên cứu đồng nghĩa tôi sẽ tham gia đầy đủ các hoạt động của nghiên cứu: ☐
- Tôi đồng ý tình nguyện tham gia vào nghiên cứu này và tuân theo yêu cầu của ban chủ nhiệm đề tài nhằm thực hiện tốt các phương pháp can thiệp cải thiện tình trạng dinh dưỡng ở trẻ. ☐

Ngày tháng năm 201

Họ tên người tham gia

(Ký và ghi rõ họ tên)

Họ tên cộng tác viên

(Ký và ghi rõ họ tên)

Nghiên cứu viên

(Ký và ghi rõ họ tên)

1 bản cho người tham gia, 1 bản cho cộng tác viên, 1 bản sẽ được giữ cùng với tài liệu nghiên cứu.

**BIÊN BẢN HOẠT ĐỘNG CAN THIỆP
BẢNG VIT D VÀ CANXI
(NHÓM TRẺ TỪ 5-9 TUỔI)**

Ngày ...tháng.....năm..20...

- Họ và tên người trực tiếp can thiệp:
- Quan hệ với trẻ:.....

ĐỐI TƯỢNG ĐƯỢC HỖ TRỢ:

- Họ tên trẻ:.....
Giới tính: Nam ☐ Nữ ☐ Tuổi.....
Lớp:, Trường:
- Địa chỉ: Ấp/Kv.....xã/phường.....quận/huyện.....
- Điện thoại liên lạc: cố định:, di động:.....

ĐỊNH KỲ HỖ TRỢ:

Tên chất bổ trợ: **Viên phối hợp: viên sủi** ☐

Ngày tháng nhận hỗ trợ: ngày...../...../ 20..... (ghi ngày tháng năm nhận hỗ trợ)

Số viên thuốc nhận (Viên hỗn hợp ngừa loãng xương gồm Calci, Vitamin D 3, Vi chất):..... ..viên

Liều lượng uống: **Viên phối hợp** Sáng uống 1 viên, chiều uống 1 viên

Cách uống: Hòa tan viên thuốc phối hợp, viên sủi với 200 ml nước chín để nguội, nên uống sau bữa ăn.

		Thứ 2	Thứ 3	Thứ 4	Thứ 5	Thứ 6	Thứ 7	Chủ nhật
Tuần 1	Ngày							
	Thời gian							
Tuần 2	Ngày							
	Thời gian							
Tuần 3	Ngày							
	Thời gian							
Tuần 4	Ngày							
	Thời gian							

Nhận xét chung (nếu có)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Lưu ý:

- Nhóm nghiên cứu sẽ thu nhận lại hộp nhựa thuốc của mỗi đợt can thiệp và giao nhận thuốc cho đợt mới
- Đợt kế tiếp rước trẻ vào lúc 9h ngày:/...../ 20.....

Ban giám hiệu trường

Người trực tiếp can thiệp

ThS.BS Nguyễn Minh Phương
(0914.946.198)

**BIÊN BẢN HOẠT ĐỘNG CAN THIỆP
BẰNG VIT D VÀ CANXI
(NHÓM TRẺ TỪ 10-15 TUỔI)**

Ngày ...tháng.....năm..20...

- Họ và tên người trực tiếp can thiệp:
- Quan hệ với trẻ:.....

ĐỐI TƯỢNG ĐƯỢC HỖ TRỢ:

- Họ tên trẻ:.....
Giới tính: Nam ☐ Nữ ☐ Tuổi.....
Lớp:, Trường:
- Địa chỉ: Ấp/Kv.....xã/phường.....quận/huyện.....
- Điện thoại liên lạc: cố định:, di động:.....

ĐỊNH KỲ HỖ TRỢ:

Tên chất bổ trợ: **Viên phối hợp: viên sủi** ☐

Ngày tháng nhận hỗ trợ: ngày...../...../ 20..... (ghi ngày tháng năm nhận hỗ trợ)

Số viên thuốc nhận (Viên hỗn hợp ngừa loãng xương gồm Calci, Vitamin D 3, Vi chất):.....
..viên

Cách uống: Hòa tan viên thuốc phối hợp, viên sủi với 200 ml nước chín để nguội, nên uống sau bữa ăn.

Liều lượng uống: **Viên phối hợp** Sáng uống 1 viên, chiều uống 1 viên
Viên Canxi D Sáng uống 1 viên

		Thứ 2	Thứ 3	Thứ 4	Thứ 5	Thứ 6	Thứ 7	Chủ nhật
Tuần 1	Ngày							
	Thời gian							
Tuần 2	Ngày							
	Thời gian							
Tuần 3	Ngày							
	Thời gian							
Tuần 4	Ngày							
	Thời gian							

Nhận xét chung (nếu có)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Lưu ý:

- Nhóm nghiên cứu sẽ thu nhận lại hộp nhựa thuốc của mỗi đợt can thiệp và giao nhận thuốc cho đợt mới
- Đợt kế tiếp rước trẻ vào lúc 9h ngày:/...../ 20.....

Ban giám hiệu trường

Người trực tiếp can thiệp

**ThS.BS Nguyễn Minh Phương
(0914.946.198)**

TẦM QUAN TRỌNG CỦA Vitamin D3

VỚI CƠ THỂ CON NGƯỜI

VAI TRÒ CỦA VITAMIN D3



Vai trò của Vitamin D3: làm tăng hấp thu Canxi và phosphat ở ruột, tăng tái hấp thu

Canxi ở ống lượn gần, tham gia vào quá trình Canxi hóa sụn tăng trưởng. Vitamin D3 còn tham gia vào quá trình biệt hóa tế bào biểu mô.

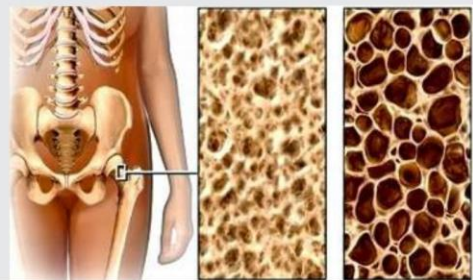
Vitamin D3 còn tham gia vào điều hoà chức năng một số gen. Ngoài ra, còn tham gia một số chức năng bài tiết của insulin, hormon cận giáp, hệ miễn dịch, phát triển hệ sinh sản và da ở nữ giới.

Vai trò quan trọng nhất của vitamin D3 là duy trì nồng độ canxi trong máu. Do đó, cần bổ sung khoảng 400 đơn vị vitamin D3 mỗi ngày trong khi uống canxi.

THIẾU VITAMIN D3 CÓ NGUY CƠ GÂY RA CÁC BỆNH GÌ ?



Khi thiếu Vitamin D3 làm trẻ em chậm lớn, chậm phát triển chiều cao, còi xương, chân vòng kiềng, chậm biết đi, chậm kín thóp. Người lớn sẽ bị loãng xương, xốp xương, xương thưa dễ gãy.





Cung cấp đủ nhu cầu Vitamin D3 hằng ngày giúp cơ thể tăng khả năng hấp thu canxi, thúc đẩy tạo xương, , chống và ngăn ngừa còi xương, dị tật hình dạng xương ... góp phần nâng cao tầm vóc trẻ em. Vitamin D3 cũng giúp hạn chế béo phì khi dinh dưỡng tạo mỡ mà không tạo được xương do thiếu vitamin D3.

Ngoài vai trò phát triển xương, khi bổ sung đủ vitamin D3 cho trẻ làm giảm được nguy cơ bị đái đường tuýp 1. Nếu thiếu vitamin D3 trẻ bị hen suyễn sẽ phải dùng thuốc trị hen suyễn và phải nhập viện nhiều hơn.

CÁC NGUY CƠ GÂY THIẾU HỤT VITAMIN D3

Thiếu tắm nắng, không được tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng thì sẽ dễ bị thiếu vitamin D, nặng nhất là còi xương

Các biến chứng của xương làm giảm chiều cao, hạn chế chức năng hô hấp, thay đổi dáng đi và ảnh hưởng xấu đến sinh đẻ ở trẻ gái. Ngoài ra trẻ còn bị xanh xao, thiếu máu và hay bị viêm phổi tái đi tái lại.

BỔ SUNG CHỦ ĐỘNG

VITAMIN D3

Từ nguồn thức ăn, tắm nắng cho trẻ.
Các chế phẩm có sẵn vitamin D3
được phân liều chính xác
dùng với tác dụng phòng ngừa
thiếu hụt vitamin D3
và điều trị còi xương
là lựa chọn có tính thực tế,
dễ sử dụng, giá thành rẻ.

