

Nghiên cứu khoảng tham chiếu dấu ấn chu chuyển xương ở phụ nữ chưa mãn kinh tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

Cao Thanh Ngọc^{1*}, Trần Hồng Thủy²

(1) Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

(2) Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Xây dựng khoảng tham chiếu dấu ấn tạo xương Osteocalcin (OC), Procollagen type 1 amino-terminal propeptid (P1NP) và dấu ấn hủy xương Beta-CrossLaps (β -CTX) ở phụ nữ chưa mãn kinh tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả được thực hiện trên 157 phụ nữ từ 20 đến 44 tuổi tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 12 năm 2022 đến tháng 02 năm 2023. Bệnh nhân được ghi nhận thông tin nhân khẩu học, xét nghiệm sinh hóa máu, nồng độ OC, P1NP, β -CTX huyết thanh. **Kết quả:** Nồng độ OC, P1NP và β -CTX huyết thanh trung bình lần lượt là OC: $15,57 \pm 4,75$ ng/mL; P1NP: $41,98 \pm 16,62$ μ g/L; β -CTX: $314,03 \pm 150,42$ pg/mL. Nồng độ các dấu ấn chu chuyển xương giữa các nhóm tuổi khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Nồng độ OC, P1NP và β -CTX huyết thanh có mối tương quan nghịch mức độ trung bình so với tuổi, r lần lượt -0,44; -0,35 và -0,43 với $p < 0,01$. **Kết luận:** Khoảng tham chiếu nồng độ OC, P1NP và β -CTX huyết thanh lần lượt là $15,57 \pm 4,75$ ng/mL; $41,98 \pm 16,62$ μ g/L và $314,03 \pm 150,42$ pg/mL ở phụ nữ từ 20 đến 44 tuổi. Nồng độ OC, P1NP và β -CTX huyết thanh và nhóm tuổi có mối tương quan nghịch mức độ trung bình.

Từ khóa: osteocalcin, P1NP, β -CTX, dấu ấn chu chuyển xương, phụ nữ chưa mãn kinh.

Bone turnover markers reference database at University Medical Center, Ho Chi Minh city

Cao Thanh Ngọc^{1*}, Tran Hong Thuy²

(1) University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City

(2) University Medical Center, Ho Chi Minh City

Abstract

Objectives: To establish reference ranges for serum bone turnover markers including Osteocalcin (OC), Procollagen type 1 amino-terminal propeptide (P1NP), and Beta-CrossLaps (beta-CTX) in premenopausal women at University Medical Center, Ho Chi Minh City. **Methods:** A cross-sectional study was conducted on 157 women aged 20 to 44 years at University Medical Center, Ho Chi Minh City from December 2022 to February 2023. Demographic information, biochemical markers, and serum levels of OC, P1NP, and beta-CTX were recorded. **Results:** The mean serum levels of OC, P1NP, and beta-CTX were 15.57 ± 4.75 ng/mL, 41.98 ± 16.62 μ g/L, and 314.03 ± 150.42 pg/mL, respectively. The levels of bone turnover markers varied significantly among different age groups ($p < 0.01$). Serum levels of OC, P1NP, and beta-CTX were negatively correlated with age, with r values of -0.44, -0.35 and -0.43 respectively ($p < 0.01$). **Conclusion:** The reference ranges for serum markers of bone turnover including OC, P1NP, and beta-CTX were 15.57 ± 4.75 ng/mL, 41.98 ± 16.62 μ g/L, and 314.03 ± 150.42 pg/mL, respectively, in premenopausal women aged 20 to 44 years. Serum levels of OC, P1NP, and beta-CTX were negatively correlated with age in a moderate degree.

Keywords: osteocalcin, P1NP, beta-CTX, bone turnover markers, premenopausal women.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương là bệnh lý rối loạn chuyển hóa thường gặp làm tăng nguy cơ gãy xương, có thể dẫn đến tàn tật và thậm chí tử vong, đặc biệt là ở người cao tuổi. Theo dõi quá trình chuyển hóa xương có thể được thực hiện thông qua việc đo các dấu

ấn sinh học được phóng thích trong quá trình tạo xương và hủy xương. Các dấu ấn sinh học này được giải phóng vào tuần hoàn được gọi là dấu ấn chu chuyển xương, bao gồm dấu ấn tạo xương và dấu ấn hủy xương. Xét nghiệm dấu ấn chu chuyển xương có thể giúp dự đoán nguy cơ gãy xương, phát hiện sớm

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

Ngày nhận bài: 16/3/2023; Ngày đồng ý đăng: 12/4/2023; Ngày xuất bản: 25/4/2023

DOI: 10.34071/jmp.2023.2.13

loãng xương và đánh giá hiệu quả điều trị [1].

Hiện nay, đo mật độ xương bằng phương pháp DEXA là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán loãng xương, tuy nhiên phương pháp này không sẵn có ở tất cả các cơ sở y tế. Nồng độ dấu ấn chu chuyển xương đang được nghiên cứu với tiềm năng trở thành công cụ hữu ích trong chẩn đoán và theo dõi điều trị loãng xương, trong đó OC, P1NP và β -CTX huyết thanh là các chỉ dấu thường áp dụng trên thực tế và các nghiên cứu lâm sàng [2]. Các nghiên cứu ghi nhận các dấu ấn này có mối liên quan với mật độ xương và có vai trò trong tiên đoán loãng xương. Ứng dụng dấu ấn chu chuyển xương trong thực hành lâm sàng trong quản lý bệnh nhân loãng xương vẫn còn hạn chế do chưa có khoảng tham chiếu cho từng đối tượng.

Ở Việt Nam, hiện chưa có khoảng tham chiếu dấu ấn chu chuyển xương mà chỉ dựa trên khoảng tham chiếu được công bố của phụ nữ trẻ khỏe mạnh từ dân số da trắng. Do đó, nghiên cứu thiết lập các khoảng tham chiếu dấu ấn chu chuyển xương ở phụ nữ chưa mãn kinh nhằm góp phần đóng góp số liệu dịch tễ cho dân số Việt Nam, là cơ sở để ứng dụng dấu ấn chu chuyển xương trong quản lý loãng xương tại Việt Nam trong tương lai.

Mục tiêu:

Xây dựng khoảng tham chiếu dấu ấn tạo xương Osteocalcin (OC), Procollagen type 1 amino-terminal propeptid (P1NP) và dấu ấn hủy xương Beta-CrossLaps (β -CTX) ở phụ nữ chưa mãn kinh tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.

2. ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 157 phụ nữ khỏe mạnh chưa mãn kinh (20 - 44 tuổi), khỏe mạnh, không mang thai, kinh nguyệt

đều đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh hoặc là nhân viên của bệnh viện Bệnh viện Đại học Y Dược đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu, sẽ được thực hiện các xét nghiệm OC, P1NP và β -CTX huyết thanh, công thức máu, chỉ số sinh hóa thường quy, phospho, calci, TSH, PTH. Loại trừ các trường hợp sau đây:

- Bệnh lý mạn tính, ung thư hoặc bệnh lý có ảnh hưởng đến chuyển hoá của xương (cường giáp, nhược giáp, cường cận giáp, nhuyễn xương, suy thận, suy sinh dục)
- Đang sử dụng thuốc ảnh hưởng đến chuyển hoá của xương như thuốc ngừa thai có estrogen, thuốc chống động kinh (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, valproate), glucocorticoid calcitonin.
- Tiền sử gãy xương trong vòng 2 năm.
- Nghiện rượu.
- Đang có thai hoặc cho con bú.
- Sử dụng depo-provera trong vòng 2 năm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

2.2.2. Kỹ thuật chọn mẫu

Chọn mẫu liên tục.

2.2.3. Kỹ thuật xét nghiệm

Các xét nghiệm osteocalcin, beta-CTX và P1NP được thực hiện bằng phương pháp miễn dịch điện hoá phát quang (electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA") và thực hiện trên máy Roche cobass e801.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu: số liệu được mã hóa bằng Epidata, xử lý và phân tích bằng STATA 14.0.

2.4. Y đức: nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, số 3004/QĐ-BVĐHYD ký ngày 23/12/2020.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm nhân trắc học của dân số nghiên cứu (n=157)

Nhóm tuổi	Cân nặng (kg)	Chiều cao (cm)	Chỉ số khối cơ thể (kg/m ²)
20 - 24 (n = 32)	50,62 ± 7,05	156,68 ± 4,14	20,57 ± 2,22
25 - 29 (n = 30)	50,13 ± 5,66	156,89 ± 3,93	20,35 ± 1,96
30 - 34 (n = 32)	52,15 ± 7,54	157,31 ± 3,87	21,07 ± 3,01
35 - 39 (n = 32)	54,62 ± 5,62	156,96 ± 4,27	22,17 ± 2,16
≥ 40 (n = 31)	54,06 ± 6,75	154,56 ± 5,33	22,63 ± 2,69
Chung (n = 157)	52,36 ± 6,74	155,84 ± 9,08	22,33 ± 12,3
p ^a	0,02	0,09	< 0,01

^aKiểm định ANOVA

Nhận xét: Không có sự khác biệt có nghĩa thống kê về chiều cao ở các nhóm tuổi. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về cân nặng (p = 0,02) và BMI (p < 0,01) ở các nhóm tuổi.

Bảng 2. Đặc điểm xét nghiệm sinh hoá của dân số nghiên cứu (n=157)

	Chung (n= 157)	20 - 24 (n=32)	25 - 29 (n=30)	30 - 34 (n=32)	35 - 39 (n=32)	≥ 40 (n=31)	p^a
Calci hiệu chỉnh (mmol/L)	2,18 ± 0,07	2,18 ± 0,07	2,17 ± 0,07	2,17 ± 0,07	2,17 ± 0,07	2,19 ± 0,08	0,58
Phospho (mmol/L)	1,16 ± 0,19	1,28 ± 0,17	1,24 ± 0,22	1,15 ± 0,15	1,05 ± 0,12	1,07 ± 0,17	< 0,001
Mg (mmol/L)	0,84 ± 0,06	0,83 ± 0,05	0,84 ± 0,06	0,84 ± 0,07	0,83 ± 0,05	0,84 ± 0,06	0,83
Albumin (g/L)	45,41 ± 2,99	46,81 ± 2,30	45,97 ± 2,17	45,04 ± 4,16	45,04 ± 2,85	44,23 ± 2,44	0,01
Bilirubin toàn phần (umol/L)	6,71 ± 3,20	6,72 ± 3,31	6,22 ± 2,64	7,31 ± 3,46	6,72 ± 3,72	6,53 ± 2,77	0,76
AST (U/L)	18,96 ± 5,18	19,3 ± 4,56	20,04 ± 6,85	16,72 ± 2,77	18,60 ± 4,55	20,25 ± 5,94	0,05
ALT (U/L)	12,58 ± 9,90	12,44 ± 5,55	12,57 ± 14,78	10,03 ± 8,48	12,13 ± 5,93	15,74 ± 11,87	0,24
GGT (U/L)	17,23 ± 8,72	15,63 ± 5,54	16,48 ± 6,94	16,47 ± 12,99	16,88 ± 5,87	20,63 ± 9,47	0,17
ALP (U/L)	56,59 ± 14,63	59,94 ± 14,21	53,90 ± 13,59	53,90 ± 13,77	55,34 ± 17,74	59,59 ± 12,94	0,26
Creatinin (umol/L)	61,50 ± 8,18	63,19 ± 6,04	59,45 ± 7,21	61,28 ± 10,77	60,47 ± 8,48	62,94 ± 7,45	0,32
Máu lắng 1 giờ (mm)	7,54 ± 7,39	6,28 ± 3,07	6,83 ± 4,74	9,06 ± 13,75	6,75 ± 4,44	8,69 ± 5,44	0,45

^aKiểm định ANOVA

Nhận xét: Không có sự khác biệt có nghĩa thống kê về nồng độ trong máu của calci hiệu chỉnh, Mg, bilirubin, AST, ALT, GGT, ALP, Creatinin và máu lắng ở các nhóm tuổi. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ phospho máu ($p < 0,001$) và albumin máu ($p = 0,01$) ở các nhóm tuổi.

Bảng 3. Đặc điểm nồng độ dấu ấn chu chuyển xương của dân số nghiên cứu (n=157)

Nhóm tuổi	Osteocalcin (ng/mL)	β-CTX (pg/mL)	P1NP (ug/L)
20 - 24 (n = 32)	19,26 ± 5,09	417,25 ± 155,18	51,04 ± 15,97
25 - 29 (n = 30)	17,28 ± 4,80	397 ± 182,66	49,72 ± 25,43
30 - 34 (n = 32)	14,19 ± 3,51	247,07 ± 84,66	36,85 ± 11,67
35 - 39 (n = 32)	14,07 ± 3,93	272,81 ± 109,43	37,23 ± 10,12
≥ 40 (n = 31)	13,32 ± 3,68	243,78 ± 107,62	35,77 ± 9,02
Chung (n = 157)	15,57 ± 4,75	314,03 ± 150,42	41,98 ± 16,62
p ^a	< 0,01	< 0,01	< 0,01

^aKiểm định ANOVA

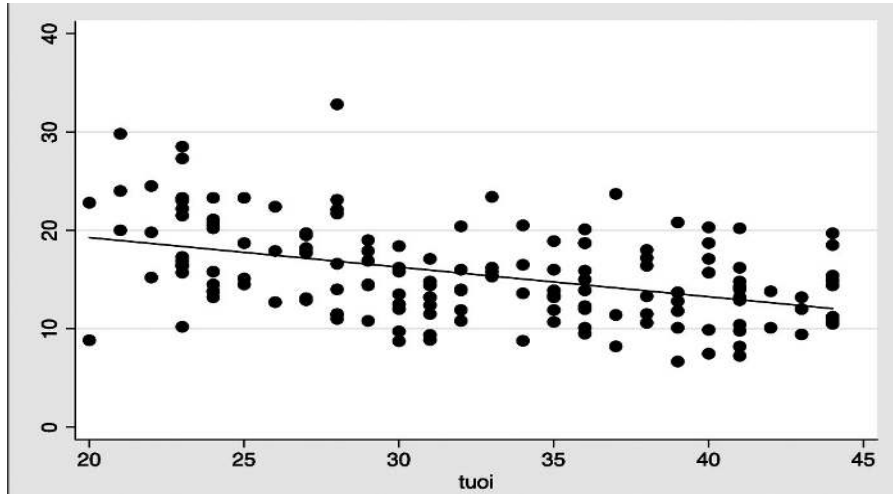
Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ osteocalcin ($p < 0,01$) và β-CTX ($p < 0,01$) và P1NP ($p < 0,01$) ở các nhóm tuổi.

Bảng 4. Mối tương quan giữa dấu ấn chu chuyển xương và tuổi

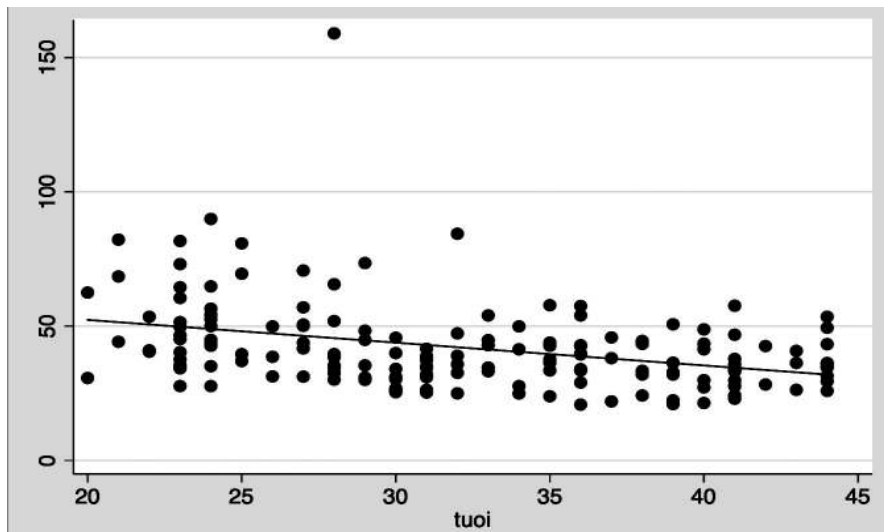
Dấu ấn chu chuyển xương	Tuổi	
	r	p ^b
Osteocalcin (ng/mL)	-0,44	< 0,001
P1NP (ug/L)	-0,35	< 0,001
β-CTX (ng/mL)	-0,43	< 0,001

^bHệ số tương quan Pearson

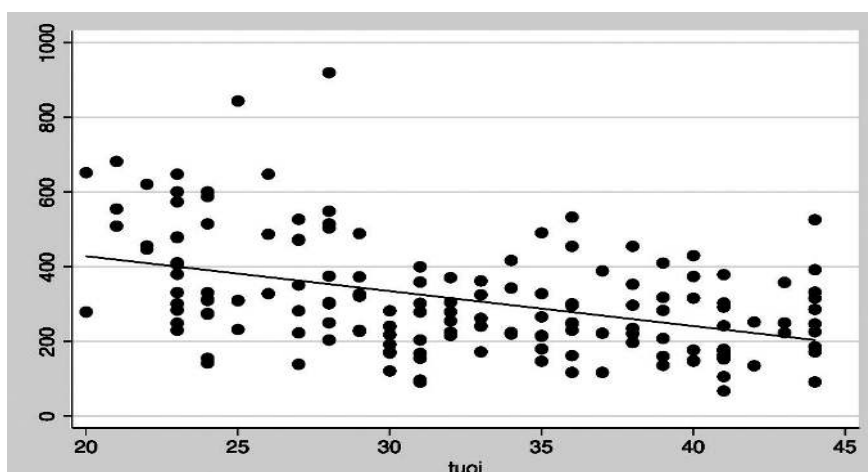
Nhận xét: Có sự tương quan nghịch mức độ trung bình giữa nồng độ osteocalcin ($r = -0,44$; $p < 0,001$) và β-CTX ($r = -0,43$; $p < 0,001$) và P1NP ($r = -0,35$; $p < 0,001$) và tuổi.



Biểu đồ 1. Tương quan giữa nồng độ Osteocalcin huyết thanh và độ tuổi



Biểu đồ 2. Tương quan giữa nồng độ P1NP huyết thanh và độ tuổi



Biểu đồ 3. Tương quan giữa nồng độ β -CTX huyết thanh và độ tuổi

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Nghiên cứu được tiến hành trên 157 phụ nữ chưa mãn kinh có độ tuổi từ 20 - 44 và được chia thành 5 nhóm tuổi: nhóm 1 (20 - 24), nhóm 2 (25 - 29), nhóm 3 (30 - 34), nhóm 4 (35 - 39), nhóm 5 (≥ 40). Chiều cao của các nhóm tuổi khác biệt không có ý nghĩa thống kê với chiều cao trung bình là 155,84 cm tương đồng với chiều cao trung bình phụ nữ Việt Nam. Tuy nhiên cân nặng và BMI giữa các nhóm tuổi khác biệt có ý nghĩa thống kê và có khuynh hướng tăng lên khi tuổi càng cao, điều này cũng phù hợp với mức độ chuyển hoá của cơ thể giảm khi tuổi càng tăng.

4.2. Đặc điểm xét nghiệm sinh hoá máu trong dân số nghiên cứu

Nồng độ albumin máu và phospho máu giữa các nhóm tuổi khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong khi đó các xét nghiệm sinh hoá như creatinin, AST, ALT, GGT, Calci hiệu chỉnh, Mg, bilirubin khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm.

4.3. Nồng độ dấu ấn chu chuyển xương của phụ nữ chưa mãn kinh

OC huyết thanh là chỉ dấu phản ánh quá trình tạo xương. Khi có sự thiếu hụt calci và phospho ở phụ nữ cao tuổi sẽ làm giảm tốc độ hình thành tinh thể hydroxyapatite, dẫn đến tăng nồng độ OC trong máu. Nồng độ OC ($15,57 \pm 4,75$ ng/mL) trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nồng độ OC ($14,16 \pm 4,66$ ng/mL) trong nghiên cứu của tác giả Dong Hyeok Cho [3]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ OC huyết thanh ở nhóm tuổi (20 - 24) cao nhất với OC ($19,26 \pm 5,09$ ng/mL) và thấp nhất ở nhóm tuổi (≥ 40) với OC ($13,32 \pm 3,68$ ng/mL) và nồng độ với OC khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi

với $p < 0,01$. Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả của tác giả Anke Hannemann ghi nhận nhóm tuổi 25 - 29 có nồng độ OC ($21,2 [16,5 - 25]$ ng/mL) cao nhất trong các nhóm tuổi, nồng độ OC giảm dần theo tuổi và ổn định ở lứa tuổi trung niên [4]. Trong khi đó, khi so sánh với nhóm sau mãn kinh, nồng độ OC là $21,58 \pm 8,99$ ng/mL [3]. Trong nghiên cứu của tác giả Naeem, nồng độ OC ở nhóm loãng xương là $21,4 [14,2 - 29,5]$ ng/mL [5]. Các kết quả này đều cao hơn nồng độ OC ở phụ nữ chưa mãn kinh trong nghiên cứu của chúng tôi.

P1NP huyết thanh là propeptid procollagen típ 1 tận cùng bằng amino và chỉ dấu phản ánh tạo xương, tỷ lệ thuận với lượng collagen mới được sản xuất bởi nguyên bào xương. Nồng độ P1NP tăng lên khi có sự gia tăng hoạt động tạo xương. Nồng độ P1NP ($41,98 \pm 16,62$ ug/L) trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nồng độ P1NP ($36,2 \pm 12,9$ ug/L) trong nghiên cứu của tác giả Rubert thực hiện trên nữ có độ tuổi từ 27 - 40 [6]. Sự khác biệt này do dân số trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi từ 20 - 44. Ở nhóm tuổi 20 - 44 nồng độ P1NP ($51,04 \pm 15,97$ ug/L) cao nhất so với các nhóm tuổi còn lại. Trong nghiên cứu của tác giả Kučukalić-Selimović, nồng độ P1NP ở nhóm mãn kinh và nhóm loãng xương lần lượt là $43,9 [30,9 - 58,6]$ ng/mL và $51,7 [43,2 - 53,7]$ ng/mL, cao hơn so với phụ nữ chưa mãn kinh trong nghiên cứu của chúng tôi [7].

β -CTX huyết thanh là collagen típ 1 có các liên kết chéo telopeptid có đầu tận C. Các telopeptide collagen típ 1 phân cắt trong suốt quá trình hủy xương, do đó nồng độ β -CTX huyết thanh tương quan thuận với hoạt động hủy xương. Tốc độ hủy xương càng tăng, nồng độ β -CTX huyết thanh càng cao. Nồng độ β -CTX ($314,03 \pm 150,42$ pg/

mL) trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nồng độ β -CTX (281 ± 130 pg/mL) trong nghiên cứu của tác giả Dong Hyeok Cho [3]. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ β -CTX huyết thanh ở nhóm tuổi (20 - 24) cao nhất với β -CTX ($417,25 \pm 155,18$ pg/mL) và thấp nhất ở nhóm tuổi (≥ 40) với β -CTX ($243,78 \pm 107,62$ pg/mL) và nồng độ với β -CTX khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của tác giả Dong Hyeok Cho cũng ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nồng độ với β -CTX giữa các nhóm tuổi và tuổi càng trẻ thì nồng độ với β -CTX có xu hướng cao hơn nhóm có độ tuổi cao hơn [3]. Điều này có thể thể giải thích được ở độ tuổi 20 - 30 tuổi bộ xương còn phát triển nên tốc độ chu chuyển xương sẽ cao hơn nghĩa là quá trình tạo xương và hủy xương cao hơn so với nhóm có độ tuổi cao hơn. Khi so sánh với nhóm phụ nữ mãn kinh, nồng độ β -CTX ở nhóm này là 491 ± 214 pg/mL cao hơn so với phụ nữ chưa mãn kinh trong nghiên cứu của chúng tôi [3]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Naeem, nồng độ β -CTX là 250 [520 - 130] pg/mL ở nhóm loãng xương, sự khác biệt này có thể do chủng tộc và cỡ mẫu nghiên cứu [7]. Do đó cần có thêm dữ liệu về nồng độ β -CTX ở từng nhóm đối tượng trong tương lai.

4.4. Mối tương quan giữa nồng độ Osteocalcin, β -CTX và P1NP huyết thanh với tuổi

Nồng độ OC, P1NP và β -CTX huyết thanh có mối tương quan nghịch mức độ trung bình với tuổi ($r = -0,44$; $-0,35$ và $-0,43$). Điều này tương đồng với kết quả của tác giả Hồ Phạm Thục Lan ghi nhận P1NP giảm tuyến tính theo tuổi, và β -CTX có xu hướng giảm theo tuổi ở độ tuổi 20 - 40 [8]. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Dong Hyeok Cho, phù hợp với sự biến đổi của các chỉ dấu chu chuyển xương theo độ tuổi [3].

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu góp phần xây dựng khoảng tham chiếu các chỉ dấu chu chuyển xương ở phụ nữ trẻ chưa mãn kinh. Nghiên cứu chúng tôi với cỡ mẫu nhỏ nhưng các kết quả của nghiên cứu sẽ là tiền đề để thực hiện các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong đánh giá tốc độ chu chuyển xương so sánh giữa hai nhóm phụ nữ trước mãn kinh và sau mãn kinh. Khi xây dựng được khoảng tham chiếu bình thường, chúng ta có thể sử dụng các chỉ dấu sinh học này để đánh giá tốc độ chu chuyển xương của phụ nữ chưa mãn kinh mắc những bệnh có rối loạn chu chuyển xương để từ đó có thể có những phương pháp can thiệp thích hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Greenblatt, M. B., Tsai, J. N., & Wein, M. N. (2017). Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clinical chemistry*, 63(2), 464–474.
2. Trần Văn Đức, Lê Văn An, Nguyễn Hải Thủy (2017), “Nghiên cứu mối liên quan giữa osteocalcin và CTX huyết thanh với mật độ xương trong dự báo mất xương và điều trị loãng xương ở đối tượng phụ nữ trên 45 tuổi”, *Tạp chí Y Dược học - Trường Đại học Y Dược Huế*, 7 (5), tr.126-131.
3. Cho, D. H., Chung, J. O., Chung, M. Y., Cho, J. R., & Chung, D. J. (2020). Reference intervals for bone turnover markers in Korean healthy women. *Journal of Bone Metabolism*, 27(1), 43.
4. Hannemann, A., Friedrich, N., Spielhagen, C., Rettig, R., Ittermann, T., Nauck, M., & Wallaschofski, H. (2013). Reference intervals for serum osteocalcin concentrations in adult men and women from the study of health in Pomerania. *BMC endocrine disorders*, 13(1), 1-9.
5. Naeem, S. T., Hussain, R., Raheem, A. (2016). Bone turnover markers for osteoporosis status assessment at baseline in postmenopausal Pakistani females. *J Coll Physicians Surg Pak*, 26(5), 408-412.
6. Rubert, M., Martinez, M. J., & de la Piedra, C. (2014). Normal values of the aminoterminal propeptide of type I collagen (PINP) and the isomer beta I collagen carboxyterminal telopeptide (BCTX) in serum of healthy premenopausal women of the Community of Madrid. *Rev Osteoporos Metab Miner*, 6, 20-2.
7. Kućukalić-Selimović, E., Valjevac, A., & Hadžović-Džuvo, A. (2013). The utility of procollagen type 1 N-terminal propeptide for the bone status assessment in postmenopausal women. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 13(4), 259.
8. Hồ Phạm Thục Lan, Nguyễn Thanh Tòng, Nguyễn Đình Nguyên (2012), “Mối liên quan giữa các marker chu chuyển xương và mật độ xương”, *Thời sự y học*, 3(68).