

HIỆU QUẢ SỬ DỤNG THỰC PHẨM CHỨA CANXI, VITAMIN D3 VÀ VITAMIN K2 TRÊN NỒNG ĐỘ VITAMIN D VÀ DẤU ẮN CHUYỂN XƯƠNG Ở PHỤ NỮ TRUNG NIÊN TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

Trần Quốc Cường^{1,2}, Hoàng Quốc Nam¹, Nguyễn Hoàng Lan Phương^{1,✉}, Trần Thị Minh Nguyệt³, Công Huyền Tôn Nữ Bảo Liên¹, Trần Thị Phương Lan¹

¹ Bệnh Viện Thống Nhất

² Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

³ Viện nghiên cứu Dinh dưỡng Thành phố Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của việc sử dụng thực phẩm bổ sung chứa canxi, vitamin D3 và vitamin K2 trong 12 tuần lên nồng độ 25-OH vitamin D, β -CrossLaps (β -CTX) và mật độ khoáng xương (BMD) ở phụ nữ trung niên.

Phương pháp: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, nhãn mở trên 120 phụ nữ 40–60 tuổi không bị loãng xương. Đối tượng được phân ngẫu nhiên vào nhóm can thiệp (sử dụng 400mL thực phẩm bổ sung/ngày chứa 900 mg canxi, 800 IU vitamin D3 và 44,8 μ g vitamin K2) hoặc nhóm chứng trong 12 tuần. Phân tích chính sử dụng mô hình ANCOVA hiệu chỉnh giá trị ban đầu. Các phân tích độ nhạy và phân tích bổ sung được thực hiện để kiểm định tính nhất quán của kết quả.

Kết quả: Sau 12 tuần, nhóm can thiệp có nồng độ 25-OH vitamin D cao hơn nhóm chứng 2,49 ng/mL (chênh lệch trung bình hiệu chỉnh giá trị nền: 2,49 ng/mL, 95%CI: 1,17–3,81; $p < 0,001$). β -CTX giảm 5,6% nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê (tỷ số trung bình nhân: 0,944, 95%CI: 0,830–1,074, $p = 0,379$), đồng thời không ghi nhận sự khác biệt về mật độ khoáng xương và T-score. Tuy nhiên, nhóm can thiệp có tỷ lệ đạt đáp ứng giảm β -CTX $\geq 20\%$ và cải thiện tình trạng vitamin D cao hơn nhóm chứng ($p < 0,05$). Phân tích trung gian cho thấy tác động của can thiệp lên β -CTX có thể thông qua trung gian bởi sự gia tăng nồng độ 25-OH vitamin D.

Kết luận: Sử dụng thực phẩm bổ sung chứa canxi, vitamin D3 và vitamin K2 trong 12 tuần giúp cải thiện đáng kể tình trạng vitamin D ở phụ nữ trung niên và có tiềm năng làm giảm hủy xương thông qua cải thiện tình trạng vitamin D.

Từ khóa: phụ nữ trung niên, canxi, vitamin D3, vitamin K2, β -CrossLaps.

EFFECTS OF A CALCIUM-, VITAMIN D3-, AND VITAMIN K2-ENRICHED NUTRITIONAL SUPPLEMENT ON VITAMIN D STATUS AND BONE TURNOVER MARKERS IN MIDLIFE WOMEN AT THONG NHAT HOSPITAL

ABSTRACT

Aims: To evaluate the effects of 12-week supplementation with a nutritional product containing calcium, vitamin D3, and vitamin K2 on serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], β -CrossLaps (β -CTX), and bone mineral density (BMD) in midlife women.

✉ Tác giả liên hệ: Nguyễn Hoàng Lan Phương
Email: nhlphuong1995@gmail.com
DOI: 10.56283/1859-0381/1119.

Nhận bài: 7/8/2026 Chính sửa: 14/8/2026
Chấp nhận đăng: 21/8/2026
Công bố online: 23/8/2026

Methods: This open-label randomized controlled trial included 120 women aged 40–60 years without osteoporosis. Participants were randomly assigned to either the intervention group, which received 400 mL/day of a nutritional supplement containing 900 mg calcium, 800 IU vitamin D3, and 44.8 µg vitamin K2, or the control group for 12 weeks. The primary analysis was performed using analysis of covariance (ANCOVA) adjusted for baseline values. Sensitivity and supplementary analyses were conducted to assess the consistency of the findings.

Results: After 12 weeks, the intervention group had a 2.49 ng/mL higher 25-OH vitamin D concentration than the control group (baseline-adjusted mean difference: 2.49 ng/mL, 95% CI: 1.17–3.81, $p < 0.001$). β -CTX decreased by 5.6%, although the difference did not reach statistical significance (geometric mean ratio: 0.944, 95% CI: 0.830–1.074, $p = 0.379$), and no significant between-group differences were observed in bone mineral density or T-scores. However, the intervention group had higher proportions of participants achieving a $\geq 20\%$ reduction in β -CTX and improvement in vitamin D status compared with the control group ($p < 0.05$). Mediation analysis suggested that the effect of the intervention on β -CTX may be mediated by the increase in 25-OH vitamin D concentration.

Conclusion: Twelve-week supplementation with a nutritional product containing calcium, vitamin D3, and vitamin K2 significantly improved vitamin D status in midlife women and may have the potential to reduce bone resorption through improvement in vitamin D status.

Keywords: midlife women, calcium, vitamin D3, vitamin K2, β -CrossLaps.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương là một trong những bệnh lý mạn tính phổ biến ở phụ nữ trung niên, đặc biệt là sau mãn kinh do sự suy giảm estrogen làm tăng hủy xương, giảm mật độ khoáng xương và tăng nguy cơ gãy xương. Tỷ lệ hiện mắc loãng xương ở người trưởng thành là 19,7%, trong khi ở phụ nữ sau mãn kinh tăng lên 27,4% [1]. Tại Việt Nam, tỷ lệ loãng xương ở phụ nữ từ 50 tuổi trở lên được báo cáo dao động 27–29% [2, 3]. Do đó, dự phòng sớm trong giai đoạn trung niên có ý nghĩa quan trọng nhằm làm chậm quá trình mất xương và giảm nguy cơ loãng xương trong tương lai.

Canxi, vitamin D và vitamin K2 đều đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa xương. Vitamin D giúp tăng hấp thu canxi

ở ruột và duy trì cân bằng nội môi canxi, trong khi vitamin K2 tham gia γ -carboxyl hóa osteocalcin, giúp gắn canxi vào tinh thể hydroxyapatite và thúc đẩy quá trình khoáng hóa xương [4, 5]. Các thử nghiệm lâm sàng trước đây cho thấy bổ sung canxi kết hợp vitamin D giúp cải thiện tình trạng vitamin D, giảm các dấu ấn chuyển xương và có thể cải thiện mật độ khoáng xương [6, 7]. Đối với vitamin K2, các nghiên cứu bổ sung đơn độc cho thấy vitamin K2 cải thiện quá trình carboxyl hóa osteocalcin và có thể làm chậm mất xương, tuy nhiên, hiệu quả trên BMD và giảm nguy cơ gãy xương vẫn chưa thống nhất [8–12]. Các nghiên cứu phối hợp canxi, vitamin D và vitamin K bước đầu ghi nhận tác động thuận lợi trên các dấu

ấn chuyển hóa xương và một số chỉ số mật độ khoáng xương [13, 14]. Tuy nhiên, bằng chứng về hiệu quả của các chế phẩm phối hợp ba chất này vẫn còn hạn chế do sự khác biệt về dạng chế phẩm, thành phần bổ sung, thời gian can thiệp và quần thể nghiên cứu. Do đó, việc tiếp tục đánh giá thêm hiệu quả của các sản phẩm phối hợp canxi, vitamin D3 và vitamin K2

trong những bối cảnh nghiên cứu khác nhau là cần thiết. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả của việc bổ sung canxi, vitamin D3 và vitamin K2 dưới dạng thực phẩm bổ sung trong 12 tuần trên nồng độ 25-OH vitamin D, dấu ấn chu chuyển xương β -CTX và mật độ khoáng xương ở phụ nữ 40–60 tuổi.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên, nhãn mở trên nhóm phụ nữ trong độ tuổi 40 đến 60 trong 12 tuần, từ tháng 11 năm 2025 đến tháng 7 năm 2026. Các đối tượng tham gia được phân ngẫu nhiên bằng máy tính theo tỷ lệ 1:1 vào hai nhóm: (1) **Nhóm can thiệp:** được bổ sung 400mL/ngày (2 hộp $\times$ 200mL) thực phẩm bổ sung (Varna Life, Nutrifood) là sản phẩm thương mại đã được lưu hành trên thị trường cung cấp 900mg calci, 800IU vitamin D3 và 44,8 μ g vitamin K2 (MK-7), đáp ứng 75-90% nhu cầu canxi tùy nhóm tuổi, đáp ứng 100% nhu cầu vitamin D và không thể tính đáp ứng nhu cầu vitamin K2 do không có khuyến nghị riêng cho K2. Sản phẩm sử dụng còn hạn sử dụng, được bảo quản theo hướng dẫn của nhà sản xuất và có hồ sơ công bố,

kiểm nghiệm chất lượng và an toàn thực phẩm theo quy định hiện hành; (2) **Nhóm chứng:** không sử dụng sản phẩm bổ sung. Cả hai được tham dự buổi truyền thông có chủ đề “Dinh dưỡng và vận động phòng chống loãng xương” do Bệnh viện Thống Nhất tổ chức.

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Thống Nhất (Quyết định số 179/2025/CN-HĐĐĐ-BVTN ngày 23/9/2025). Cả hai nhóm đều được thực hiện miễn phí các đánh giá, xét nghiệm và đo mật độ xương tại hai thời điểm trước và sau 12 tuần can thiệp, đồng thời được hỗ trợ chi phí đi lại cho các lần tham gia nghiên cứu.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là phụ nữ trong độ tuổi trung niên đang công tác tại Bệnh viện Thống Nhất. Tiêu chuẩn chọn lựa bao gồm phụ nữ 40 - 60 tuổi với BMI (chỉ số khối cơ thể) từ 18,5kg/m² đến 24,99kg/m². Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm: mắc loãng xương (T-score < - 2,5 SD)

2.3. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Cỡ mẫu được tính bằng công thức [15]:

hay mắc bệnh lý về xương, mắc các bệnh lý liên quan đến chuyển hóa xương (cường cận giáp, cường giáp, suy giáp, cắt bỏ buồng trứng,...) và các bệnh lý về bất dung nạp sữa, hiện mắc các bệnh lý cấp tính cần nhập viện điều trị.

$$N = 2 \times \left(\frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta}}{\delta_0} \right)^2 \times s^2$$

Trong đó: N: cỡ mẫu mỗi nhóm, $Z_{1-\alpha/2}$: giá trị Z tương ứng với mức ý nghĩa, $Z_{1-\beta}$: giá trị Z tương ứng với power, s: độ lệch chuẩn (SD) của biến kết cục, δ_0 : khác biệt trung bình mong muốn phát hiện giữa hai nhóm. Dựa trên nghiên cứu của Kruger và cộng sự [6] mức khác biệt kỳ vọng về nồng độ CTX giữa hai nhóm là 0,10 ng/mL và độ lệch chuẩn gộp ước tính là 0,162 ng/mL (tính từ sai số

chuẩn được báo cáo trong nghiên cứu). Với mức $\alpha = 0,05$ và $\beta = 10\%$, cỡ mẫu tối thiểu là 56 đối tượng cho mỗi nhóm. Dự phòng khoảng 5% mất mẫu, cỡ mẫu có 59 đối tượng mỗi nhóm, tổng cộng 118 đối tượng. Trên thực tế nghiên cứu này thu thập 120 đối tượng. Các đối tượng được đưa vào nghiên cứu sau khi được sàng lọc bởi bác sĩ Khoa Dinh dưỡng và đồng ý tham gia nghiên cứu bằng giấy xác nhận đồng thuận tham gia.

2.4. Phương pháp thu thập số liệu

Số liệu được thu thập tại hai thời điểm: trước can thiệp và sau 12 tuần can thiệp. Tiêu chí đánh giá hiệu quả bao gồm sự thay đổi nồng độ β -CrossLaps, sự thay đổi nồng độ 25-hydroxyvitamin D, mật độ khoáng xương và T-score tại cột sống thắt lưng và đầu trên xương đùi sau 12 tuần so với ban đầu. Các biến khác được thu thập bao gồm: tuổi và tình trạng kinh nguyệt (tình trạng kinh nguyệt gồm mãn kinh hoặc chưa mãn kinh, dựa trên lời khai của đối tượng nghiên cứu), các chỉ số nhân trắc (cân nặng, chiều cao và BMI) và các chỉ số sinh hóa khác (định lượng phospho máu, calci máu).

Mẫu máu tĩnh mạch được thu thập và các xét nghiệm được thực hiện tại khoa xét nghiệm của Bệnh viện Thống Nhất

theo quy trình chuẩn bằng hệ thống máy xét nghiệm sinh hóa và miễn dịch tự động Cobas Pro (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Tình trạng vitamin D được phân loại thành: thiếu vitamin D (<20 ng/mL), không đủ vitamin D ($20-29$ ng/mL) và đủ vitamin D (≥ 30 ng/mL) [16]. Mật độ khoáng xương BMD được đánh giá bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép, sử dụng máy Hologic Discovery Wi (Hologic Inc., Marlborough, MA, USA, số máy S/N 87069) tại Bệnh viện Thống Nhất. T-score được tính từ BMD đo được, sử dụng công thức: $T = \frac{BMD_i - pBMD}{SD}$ với pBMD (mật độ khoáng xương đỉnh) và SD (độ lệch chuẩn) tham chiếu của quần thể người Việt Nam [17].

2.5. Phân tích thống kê

Các biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn hoặc trung vị, các biến định tính dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm. Mức độ cân bằng ban đầu giữa hai nhóm được đánh giá bằng hiệu độ lệch trung bình chuẩn hóa. Nghiên cứu dùng kiểm định Shapiro–Wilk để kiểm tra phân phối chuẩn, kiểm định Levene để kiểm tra tính đồng nhất của phương sai.

Hiệu quả can thiệp được đánh giá bằng phân tích hiệp phương sai (ANCOVA),

điều chỉnh theo giá trị ban đầu. Các kết cục BMD và T-score có phân bố gần chuẩn. Vitamin D và canxi gần chuẩn, trong khi phospho có sai lệch ở một số thời điểm. Riêng β -CTX ban đầu có phân bố lệch phải, sau khi chuyển $\log_2$ có phân bố gần chuẩn, kết quả được trình bày dưới dạng tỷ số trung bình nhân. Mô hình hỗn hợp tuyến tính (LMM) được sử dụng để đánh giá sự thay đổi theo thời gian và mối tương quan giữa hai lần đo trên cùng một đối tượng. Đối với β -CTX, dữ liệu được chuyển $\log_2$ và phân tích bằng mô hình

hỗn hợp tuyến tính gồm: nhóm, thời điểm và tương tác nhóm $\times$ thời điểm là các hiệu ứng cố định. ID được đưa vào dưới dạng hệ số chặn ngẫu nhiên để xử lý tương quan giữa hai lần đo. Mô hình được ước lượng bằng REML (Restricted Maximum Likelihood). Kiểm tra phần dư cho thấy các giả định chính của LMM về phân phối phần dư, đồng nhất phương sai và hiệu ứng ngẫu nhiên không bị vi phạm, do đó mô hình được xem là phù hợp. Phân tích độ nhạy được thực hiện để đánh giá tính vững của kết quả, gồm điều chỉnh thêm tuổi, BMI và tình trạng mãn kinh, phân tích β -CTX trên thang đo gốc và phân tích sự thay đổi β -CTX trên thang log2.

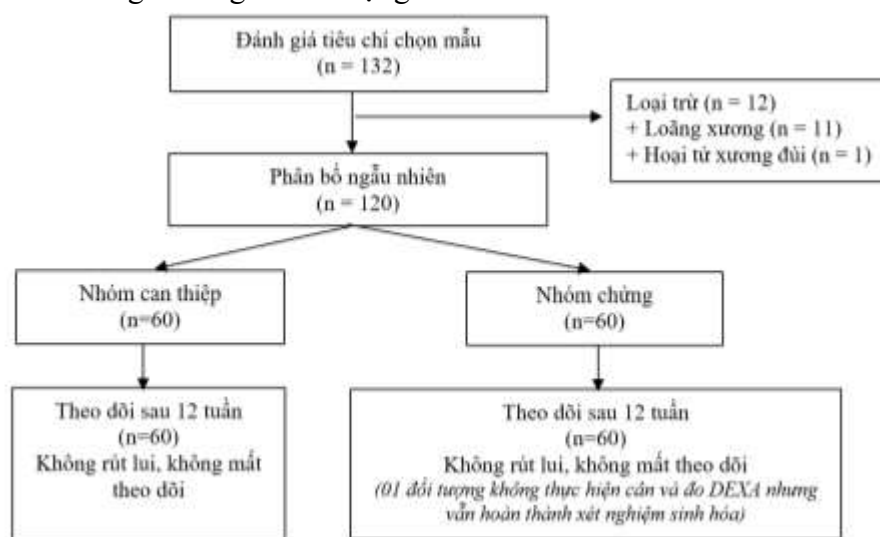
Các phân tích đáp ứng theo cá thể được thực hiện với các tiêu chí gồm β -CTX giảm $\geq 20\%$ so với ban đầu, đạt nồng độ

25-OH vitamin D ≥ 30 ng/mL sau 12 tuần, đạt nồng độ 25-OH vitamin D ≥ 20 ng/mL sau 12 tuần, khắc phục tình trạng thiếu vitamin D (từ <20 lên ≥ 20 ng/mL) và cải thiện ít nhất một mức phân loại tình trạng vitamin D. Tỷ lệ đạt từng tiêu chí giữa hai nhóm được phân tích bằng hồi quy Poisson với sai số chuẩn hiệu chỉnh vững và trình bày bằng tỷ số nguy cơ cùng khoảng tin cậy 95%. Phương pháp Holm được sử dụng để hiệu chỉnh đa kiểm định. Phân tích trung gian được thực hiện với mục đích thăm dò, sử dụng 50.000 lần lấy mẫu lặp có hoàn lại, để ước tính khoảng tin cậy của hiệu ứng gián tiếp. Ngưỡng ý nghĩa thống kê là $p < 0,05$. Dữ liệu được xử lý và phân tích bằng Python phiên bản 3.13.5.

III. KẾT QUẢ

Tổng cộng 132 đối tượng được sàng lọc. Trong đó, 12 đối tượng bị loại, gồm 11 đối tượng bị loãng xương và 1 đối tượng bị hoại tử xương đùi. Cuối cùng, 120 đối tượng được đưa vào nghiên cứu và được phân ngẫu nhiên thành hai nhóm: 60 đối tượng ở nhóm can thiệp và 60 đối tượng ở nhóm chứng. Không có đối tượng

nào rút lui hoặc bỏ cuộc trong quá trình nghiên cứu. Tuy nhiên, có 1 đối tượng không thực hiện đo mật độ xương bằng DEXA và cân nặng sau can thiệp do lý do cá nhân, nhưng vẫn hoàn thành các xét nghiệm sinh hóa và được đưa vào phân tích đối với các biến có dữ liệu (Hình 1).



Hình 1. Lưu đồ quá trình tuyển chọn, phân bổ và theo dõi đối tượng nghiên cứu.

Mức độ tuân thủ can thiệp đạt 100%, tất cả đối tượng thuộc nhóm can thiệp đều sử dụng đầy đủ 400mL sữa mỗi ngày trong suốt 12 tuần dưới sự giám sát của nhóm nghiên cứu thông qua ứng dụng nhắn tin Zalo và thu lại vỏ hộp rỗng và

ngày hôm sau. Không ghi nhận trường hợp nào xuất hiện buồn nôn, nôn, tiêu chảy, táo bón, đầy bụng hoặc các tác dụng không mong muốn khác liên quan đến việc sử dụng sản phẩm.

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu trước can thiệp

Bảng 1. Đặc điểm ban đầu của đối tượng nghiên cứu theo nhóm phân bố

Đặc điểm	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	SMD	p
Tuổi (năm)	48,78 ± 4,11	48,55 ± 3,44	-0,06	0,737
Mãn kinh, n/N (%)	22/59 (37,3)	20/60 (33,3)	-0,08	0,704
Cân nặng (kg)	56,84 ± 6,66	55,69 ± 7,03	-0,17	0,359
BMI (kg/m ²)	23,45 ± 2,50	22,93 ± 2,30	-0,22	0,234
25-OH vitamin D (ng/mL)	20,33 ± 4,71	20,75 ± 4,78	0,09	0,630
Canxi huyết thanh (mmol/L)	2,342 ± 0,132	2,315 ± 0,104	-0,23	0,204
Phospho huyết thanh (mmol/L)	1,150 ± 0,194	1,118 ± 0,219	-0,15	0,398
β-CTX (pg/mL), trung vị (Q1-Q3)	286,5 (184,3-510,5)	292,5 (220,8-456,3)	-0,01	0,948
BMD cổ xương đùi (g/cm ²)	0,772 ± 0,108	0,775 ± 0,108	0,03	0,855
BMD toàn bộ vùng hông (g/cm ²)	0,898 ± 0,122	0,898 ± 0,102	0,00	0,997
BMD cột sống thắt lưng (g/cm ²)	0,974 ± 0,120	0,959 ± 0,123	-0,12	0,516
T-score cổ xương đùi	-0,26 ± 0,98	-0,22 ± 0,99	0,03	0,855
T-score toàn bộ xương đùi	-0,44 ± 1,02	-0,44 ± 0,85	0,00	0,997
T-score cột sống thắt lưng	0,13 ± 1,09	0,04 ± 1,10	-0,08	0,675

SMD: Standardized Mean Difference (Hiệu độ lệch trung bình chuẩn hóa). Trị số p được tính bằng kiểm định t Welch cho các biến liên tục; riêng β-CTX sử dụng Mann-Whitney và tình trạng mãn kinh sử dụng Fisher exact.

Bảng 1 trình bày đặc điểm ban đầu của đối tượng nghiên cứu theo nhóm phân bố. Hai nhóm có đặc điểm nhân khẩu học, nhân trắc học, tình trạng vitamin D, các chỉ số chuyển xương và mật độ xương tương đồng trước can thiệp. Tất cả các phép so sánh đều không ghi nhận khác

biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Hầu hết các biến có $|SMD| < 0,20$, ngoại trừ BMI và canxi huyết thanh có SMD lần lượt là -0,22 và -0,23, cho thấy mức độ cân bằng tốt giữa hai nhóm trước can thiệp.

3.2. Hiệu quả can thiệp của việc bổ sung sữa sau 12 tuần

Sau 12 tuần, nồng độ β -CTX hiệu chỉnh ở nhóm can thiệp thấp hơn khoảng 5,6% so với nhóm chứng, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (KTC 95%: 0,830-1,074 và $p = 0,379$). Nồng độ

25-OH vitamin D ở nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng trung bình 2,49 ng/mL sau khi hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (KTC 95%: 1,17-3,81 và $p < 0,001$) (Bảng 2).

Bảng 2. Hiệu quả can thiệp sữa sau 12 tuần

	Nhóm đối chứng		Nhóm can thiệp		Chênh lệch hiệu chỉnh	95% CI	p
	Trước can thiệp	Sau can thiệp	Trước can thiệp	Sau can thiệp			
β -CTX (pg/mL), trung vị (Q1-Q3)	286,5 (184,3-510,5)	375,5 (217,5-549,8)	292,5 (220,8-456,3)	351,0 (244,5-523,0)	0,944	0,830-1,074	0,379
25-OH vitamin D (ng/mL)	20,33 $\pm$ 4,71	21,92 $\pm$ 4,84	20,75 $\pm$ 4,78	24,72 $\pm$ 5,18	2,49	1,17-3,81	<0,001*
Canxi (mmol/L)	2,342 $\pm$ 0,132	2,343 $\pm$ 0,120	2,315 $\pm$ 0,104	2,320 $\pm$ 0,096	-0,014	-0,052 đến 0,025	0,482
Phospho (mmol/L)	1,150 $\pm$ 0,194	1,153 $\pm$ 0,204	1,118 $\pm$ 0,219	1,094 $\pm$ 0,163	-0,053	-0,122 đến 0,017	0,137
BMD cổ xương đùi (g/cm ²)	0,772 $\pm$ 0,108	0,773 $\pm$ 0,108	0,775 $\pm$ 0,108	0,777 $\pm$ 0,111	0,0037	-0,0074 đến 0,0147	0,514
BMD toàn bộ vùng hông (g/cm ²)	0,898 $\pm$ 0,122	0,876 $\pm$ 0,122	0,898 $\pm$ 0,102	0,876 $\pm$ 0,104	-0,0009	-0,0151 đến 0,0133	0,905
BMD cột sống thắt lưng (g/cm ²)	0,974 $\pm$ 0,120	0,961 $\pm$ 0,131	0,965 $\pm$ 0,121	0,958 $\pm$ 0,130	0,0120	-0,0052 đến 0,0292	0,171
T-score cổ xương đùi	-0,26 $\pm$ 0,98	-0,27 $\pm$ 0,98	-0,22 $\pm$ 0,99	-0,18 $\pm$ 1,01	+0,034	-0,068 đến 0,135	0,513
T-score toàn bộ vùng hông	-0,44 $\pm$ 1,02	-0,63 $\pm$ 1,01	-0,44 $\pm$ 0,85	-0,62 $\pm$ 0,87	-0,007	-0,125 đến 0,111	0,904
T-score cột sống thắt lưng	0,13 $\pm$ 1,09	0,01 $\pm$ 1,19	0,04 $\pm$ 1,10	-0,02 $\pm$ 1,18	+0,066	-0,054 đến 0,185	0,277

Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn hoặc trung vị (Q1-Q3). Hiệu quả can thiệp được ước tính bằng mô hình ANCOVA, hiệu chỉnh theo giá trị ban đầu. Đối với β -CTX, dữ liệu được log-transform trước khi phân tích và kết quả được trình bày dưới dạng tỷ số trung bình hình học (GMR). KTC 95%: khoảng tin cậy 95%; BMD: mật độ khoáng xương; β -CTX: beta-CrossLaps.

Mô hình hỗn hợp tuyến tính không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về β -CTX giữa hai nhóm theo thời gian ($p > 0,05$). Các phân tích độ nhạy, bao gồm việc điều chỉnh thêm tuổi, BMI, tình trạng

mãn kinh, cũng như phân tích trên thang đo gốc và mức thay đổi $\log_2$ đều cho các ước lượng tương tự và không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Bảng phụ lục 1 và 2).

3.3. Phân tích đáp ứng theo cá thể

Bảng 3. Phân tích đáp ứng β -CTX và vitamin D theo cá thể

Tiêu chí đáp ứng	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp	RR điều chỉnh (95%CI)	p
β -CTX giảm $\geq 20\%$	4/60	12/60	3,00 (1,03–8,73)	0,044*
Đạt vitamin D ≥ 30 ng/mL sau 3 tháng	3/60	10/60	3,16 (1,03–9,67)	0,043*
Đạt vitamin D ≥ 20 ng/mL sau 3 tháng	39/60	49/60	1,22 (1,01–1,48)	0,040*
Khắc phục thiếu vitamin D (<20 lên ≥ 20 ng/mL)	11/32	19/29	1,97 (1,17–3,31)	0,010*
Cải thiện ít nhất 1 mức phân loại vitamin D	13/60	25/60	1,98 (1,14–3,46)	0,016*

RR được ước tính bằng mô hình Poisson với sai số chuẩn robust, điều chỉnh $\log_2(\beta$ -CTX) ban đầu và điều chỉnh nồng độ 25-OH vitamin D ban đầu.

Trong phân tích thăm dò theo cá thể, với ngưỡng đáp ứng β -CTX giảm $\geq 20\%$, nhóm can thiệp có tỷ lệ đạt đáp ứng cao hơn nhóm chứng, tương ứng với RR hiệu chỉnh là 3,00 (KTC 95%: 1,03–8,73; $p=0,044$). Đối với vitamin D, nhóm can thiệp có tỷ lệ đạt nồng độ 25-OH vitamin D ≥ 30 ng/mL và ≥ 20 ng/mL, cũng như tỷ

lệ khắc phục tình trạng thiếu vitamin D (<20 lên ≥ 20 ng/mL) và cải thiện ít nhất một mức phân loại vitamin D (từ thiếu vitamin D thành không đủ vitamin D hoặc từ không đủ vitamin D thành đủ vitamin D) đều cao hơn so với nhóm chứng (tất cả $p < 0,05$) (Bảng 3).

3.4. Phân tích đánh giá vai trò trung gian của nồng độ 25-hydroxyvitamin D trong mối liên quan giữa can thiệp và β -CTX

Bảng 4 và Hình 2 cho thấy can thiệp làm tăng nồng độ 25-OH vitamin D sau 12 tuần (đường a: +2,49 ng/mL; $p < 0,001$), và nồng độ vitamin D cao hơn liên quan với β -CTX thấp hơn (đường b: -0,031 $\log_2$ cho mỗi 1 ng/mL; $p=0,046$). Phân tích bootstrap ghi nhận hiệu ứng

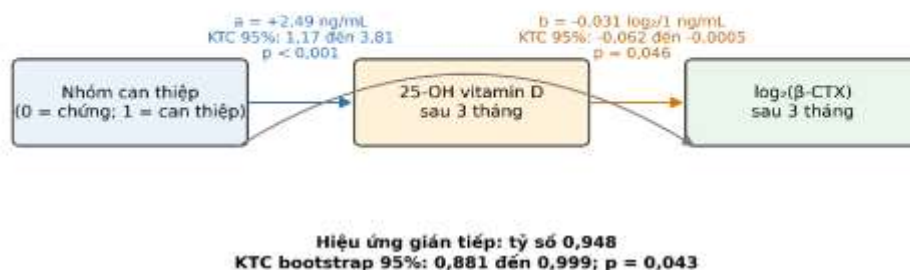
gián tiếp qua vitamin D có ý nghĩa thống kê (tỷ số 0,948; KTC 95%: 0,881–0,999; $p = 0,043$). Kết quả này gợi ý rằng vitamin D có thể đóng vai trò là yếu tố trung gian trong mối liên quan giữa can thiệp và β -CTX.

Bảng 4. Phân tích trung gian giữa can thiệp, vitamin D và β -CTX

Thành phần mô hình	Ước lượng	95% CI	P
Đường a: can thiệp $\rightarrow$ 25-OH vitamin D sau 3 tháng	+2,49 ng/mL	1,17 đến 3,81	<0,001*
Đường b: vitamin D sau 3 tháng $\rightarrow$ $\log_2(\beta$ -CTX) sau 3 tháng	-0,031 $\log_2$ cho mỗi 1 ng/mL	-0,062 đến -0,0005	0,046*
Hiệu ứng trực tiếp của can thiệp sau khi đưa vitamin D vào mô hình	Tỷ số 0,997	0,864 đến 1,150	0,964
Hiệu ứng gián tiếp qua vitamin D (bootstrap 50.000 lần)	Tỷ số 0,948	0,881 đến 0,999	0,043*

Đường a biểu thị ảnh hưởng của can thiệp lên nồng độ 25-OH vitamin D sau 12 tuần; đường b biểu thị mối liên quan giữa nồng độ 25-OH vitamin D sau 12 tuần và $\log_2(\beta$ -CTX) sau 12 tuần sau khi điều chỉnh nhóm can thiệp, β -CTX ban đầu và vitamin D ban đầu. Hiệu ứng trực tiếp là tác động của can thiệp lên β -CTX sau khi đã đưa vitamin D vào mô hình. Hiệu ứng gián tiếp được ước tính bằng phương pháp bootstrap với 50.000 lần lặp.

Phân tích trung gian thăm dò: vitamin D và β -CTX

**Hình 2.** Mô hình phân tích trung gian giữa can thiệp, 25-OH vitamin D và β -CTX sau 12 tuần

Đường a biểu thị ảnh hưởng của can thiệp lên nồng độ 25-OH vitamin D sau 12 tuần; đường b biểu thị mối liên quan giữa nồng độ 25-OH vitamin D sau 12 tuần và $\log_2(\beta$ -CTX) sau 12 tuần sau khi điều chỉnh nhóm can thiệp, β -CTX ban đầu và vitamin D ban đầu. Các hệ số trên mũi tên biểu thị ước lượng của đường a và đường b, kèm khoảng tin cậy 95% và giá trị p. Hiệu ứng gián tiếp được ước tính bằng bootstrap 50.000 lần.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy sau 12 tuần bổ sung sữa chứa canxi, vitamin D3 và vitamin K2, nhóm can thiệp có nồng độ 25-OH vitamin D tăng cao hơn nhóm chứng, trong khi β -CTX giảm theo hướng có lợi nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê và chưa ghi nhận sự khác biệt về BMD hoặc T-score. Tuy nhiên, phân tích theo cá thể cho thấy khả năng đạt đáp ứng giảm β -

CTX $\geq 20\%$ và cải thiện tình trạng vitamin D cao hơn đáng kể ở nhóm can thiệp. Đồng thời, phân tích trung gian gợi ý rằng tác động của can thiệp lên β -CTX có thể được trung gian một phần thông qua sự gia tăng nồng độ 25-OH vitamin D.

Kết quả về vitamin D của nghiên cứu phù hợp với các thử nghiệm lâm sàng trước đây sử dụng sữa tăng cường canxi

và vitamin D giúp tăng đáng kể nồng độ 25(OH) vitamin D [6, 7]. Điều này gợi ý rằng cải thiện tình trạng vitamin D là một đáp ứng sinh học sớm và có thể góp phần làm giảm hủy xương trước khi xuất hiện thay đổi trên mật độ xương. Phân tích trung gian trong nghiên cứu cũng củng cố giả thuyết rằng nồng độ 25-OH vitamin D đóng vai trò trung gian trong mối liên quan giữa can thiệp và β -CTX. Cụ thể, can thiệp làm tăng nồng độ vitamin D, trong khi nồng độ vitamin D cao hơn liên quan với β -CTX thấp hơn và hiệu ứng gián tiếp đạt ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với cơ chế sinh lý đã được mô tả, trong đó vitamin D làm tăng hấp thu canxi ở ruột, góp phần giảm tăng tiết PTH thứ phát và giảm quá trình hủy xương [16].

Khác với các nghiên cứu trên thế giới cho thấy hiệu quả can thiệp lên β -CTX [6, 7, 18, 19], nghiên cứu này chưa ghi nhận sự giảm có ý nghĩa thống kê của β -CTX trong phân tích trung bình nhóm sau 12 tuần can thiệp, nhưng tỷ lệ đối tượng đạt đáp ứng giảm β -CTX $\geq 20\%$ lại cao hơn đáng kể ở nhóm can thiệp. Tuy nhiên kết quả này lại phần nào tương đồng với một nghiên cứu tại Việt Nam, trong đó hiệu quả trên β -CTX được thể hiện rõ hơn khi xem xét tỷ lệ cá thể đạt mức giảm có ý nghĩa so với khi so sánh nồng độ trung bình giữa hai nhóm [20]. Sự khác biệt này có thể phản ánh đặc điểm khác nhau của quần thể nghiên cứu. Trong khi các nghiên cứu trước chủ yếu thực hiện trên phụ nữ sau mãn kinh nhiều năm, là nhóm có hoạt động hủy xương cao và tốc độ chuyển xương tăng rõ do thiếu hụt estrogen kéo dài, thì nghiên cứu này tuyển phụ nữ trung niên khỏe mạnh, phần lớn chưa mãn kinh. Do đó, hoạt động hủy xương nền có thể chưa thay đổi đủ để tạo ra mức giảm rõ rệt sau can thiệp trong phân tích trung bình nhóm. Mặt khác, kết quả phân tích đáp ứng theo cá thể và phân

tích trung gian cho thấy hiệu quả của can thiệp không hoàn toàn đồng nhất giữa các đối tượng, mà có thể phụ thuộc vào đặc điểm ban đầu của từng cá thể, đặc biệt là tình trạng vitamin D và mức độ chuyển xương. Điều này gợi ý rằng lợi ích của bổ sung canxi, vitamin D3 và vitamin K2 có thể rõ rệt hơn ở những đối tượng có nguy cơ hủy xương cao hơn, thay vì biểu hiện đồng đều trên toàn bộ quần thể nghiên cứu.

Nghiên cứu cũng không ghi nhận sự thay đổi có ý nghĩa của BMD và T-score sau 12 tuần. Kết quả này phù hợp với đặc điểm sinh học của quá trình tái cấu trúc xương, trong đó một chu kỳ tái cấu trúc xương thường kéo dài khoảng 3–4 tháng và sự thay đổi của BMD trên DEXA thường chỉ được ghi nhận sau thời gian theo dõi khoảng 12 tháng hoặc dài hơn [21, 22]. Thực tế, các nghiên cứu trước đây cho thấy tác động lên BMD thường chỉ xuất hiện sau thời gian can thiệp kéo dài từ 1 năm trở lên [7, 8, 14]. Tương tự, các phân tích gộp gần đây cũng cho thấy vitamin K2 cải thiện rõ quá trình carboxyl hóa osteocalcin và có thể mang lại lợi ích trên BMD cột sống ở các nghiên cứu dài hạn, nhưng bằng chứng về hiệu quả trên gãy xương và BMD tại các vị trí khác vẫn chưa thống nhất [10, 12].

Nghiên cứu của chúng tôi có một số điểm mạnh. Đây là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với tỷ lệ tuân thủ can thiệp rất cao và không có trường hợp mất theo dõi. Ngoài phân tích chính bằng ANCOVA và mô hình hỗn hợp, nghiên cứu còn thực hiện các phân tích độ nhạy, phân tích đáp ứng theo cá thể và phân tích trung gian, giúp đánh giá toàn diện hơn cơ chế tác động của can thiệp. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng có một số hạn chế. Thời gian can thiệp chỉ 12 tuần nên chưa đủ để đánh giá đầy đủ những thay đổi của dấu ấn chuyển xương và mật độ khoáng xương.

Đối tượng nghiên cứu là phụ nữ trung niên làm việc tại cùng một bệnh viện, nên khả năng khái quát hóa kết quả còn hạn chế. Nghiên cứu chưa đánh giá đầy đủ và theo dõi sự thay đổi của một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến sức khỏe xương như lượng canxi từ khẩu phần, mức độ phơi nắng và hoạt động thể lực; đặc biệt, các yếu tố này có thể thay đổi sau khi đối tượng được truyền thông giáo dục sức khỏe và làm giảm khác biệt giữa hai

nhóm. Thiết kế nhãn mở nên người tham gia biết nhóm được phân bổ, điều này có thể ảnh hưởng đến hành vi và mức độ tuân thủ trong quá trình nghiên cứu. Ngoài ra, nghiên cứu không đánh giá các chỉ dấu chuyển hóa vitamin K, như nồng độ vitamin K2 hoặc osteocalcin chưa carboxyl hóa, nên chưa thể làm rõ vai trò trực tiếp của vitamin K2 trong cơ chế tác động của can thiệp.

V. KẾT LUẬN

Việc cung cấp 900mg canxi, 800UI vitamin D và 44,8 µg vitamin K dưới dạng sữa tươi (2 hộp 200ml) trong 12 tuần giúp cải thiện đáng kể tình trạng vitamin D ở phụ nữ 40-60 tuổi và có xu hướng gợi ý cải thiện dấu ấn chu chuyển xương nhưng chưa làm thay đổi có ý nghĩa mật độ khoáng xương. Kết quả cho thấy sản phẩm có tiềm năng hỗ trợ dự phòng mất xương ở phụ nữ trung niên, tuy nhiên, cần các nghiên cứu với thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá ảnh hưởng lên mật độ khoáng xương và nguy cơ loãng xương.

Tuyên bố về xung đột lợi ích: Nghiên cứu được tài trợ bởi Công ty Cổ phần Thực phẩm Dinh dưỡng NutiFood, bao gồm kinh phí thực hiện và sản phẩm sử dụng trong can thiệp. Nhà tài trợ không

tham gia vào quá trình thu thập, phân tích dữ liệu, diễn giải kết quả và quyết định công bố kết quả nghiên cứu. Các tác giả tuyên bố không có xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

1. Xiao P-L, Cui A-Y, Hsu C-J, Peng R, Jiang N, Xu X-H, et al. Global, regional prevalence, and risk factors of osteoporosis according to the World Health Organization diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2137-53. doi: 10.1007/s00198-022-06454-3
2. Ho-Pham LT, Nguyen UD, Pham HN, Nguyen ND, Nguyen TV. Reference ranges for bone mineral density and prevalence of osteoporosis in Vietnamese men and women. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2011;12. doi: 10.1186/1471-2474-12-182
3. Hoang DK, Doan MC, Mai LD, Ho-Le TP, Ho-Pham LT. Burden of osteoporosis in Vietnam: An analysis of population risk. *PloS one.* 2021;16(6):e0252592. doi: 10.1371/journal.pone.0252592
4. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Burlet N, Delmas P, Reginster J-Y. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Bone.* 2008;42(2):246-9. doi: 10.1016/j.bone.2007.10.005
5. Weber P. Vitamin K and bone health. *Nutrition.* 2001;17(10):880-7. doi: 10.1016/S0899-9007(01)00709-2
6. Kruger M, Ha P, Todd J, Kuhn-Sherlock B, Schollum L, Ma J, et al. High-calcium, vitamin D fortified milk is effective in improving bone turnover markers and vitamin D status in healthy postmenopausal Chinese women. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(7):856-61. doi: 10.1038/ejcn.2012.54
7. Kruger MC, Chan YM, Lau LT, Lau CC, Chin YS, Kuhn-Sherlock B, et al. Calcium and vitamin D fortified milk reduces bone turnover and improves bone density in postmenopausal women over 1 year. *Eur J Clin Nutr.* 2018;57(8):2785-94. doi: 10.1007/s00394-017-1544-6
8. Knapen M, Drummen N, Smit E, Vermeer C, Theuvsen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps

- decrease bone loss in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(9):2499-507. doi: 10.1007/s00198-013-2325-6
9. Rønn S, Harsløf T, Oei L, Pedersen S, Langdahl B. The effect of vitamin MK-7 on bone mineral density and microarchitecture in postmenopausal women with osteopenia, a 3-year randomized, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporos Int.* 2021;32(1):185-91. doi: 10.1007/s00198-020-05638-z
 10. Ma M-l, Ma Z-j, He Y-l, Sun H, Yang B, Ruan B-j, et al. Efficacy of vitamin K2 in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health.* 2022;10:979649. doi: 10.3389/fpubh.2022.979649
 11. Capozzi A, Scambia G, Lello S. Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health. *Maturitas.* 2020;140:55-63. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.020
 12. Xie C, Gong J, Zheng C, Zhang J, Gao J, Tian C, et al. Effects of vitamin K supplementation on bone mineral density at different sites and bone metabolism in the middle-aged and elderly population: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Bone Joint Res.* 2024;13(12):750-63. doi: 10.1302/2046-3758.1312.BJR-2024-0053.R1
 13. Je SH, Joo N-S, Choi B-h, Kim K-M, Kim B-T, Park S-B, et al. Vitamin K supplement along with vitamin D and calcium reduced serum concentration of undercarboxylated osteocalcin while increasing bone mineral density in Korean postmenopausal women over sixty-years-old. *Journal of Korean Medical Science.* 2011;26(8):1093-8. doi: 10.3346/jkms.2011.26.8.1093
 14. Kanellakis S, Moschonis G, Tenta R, Schaafsma A, van den Heuvel EG, Papaioannou N, et al. Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phylloquinone (vitamin K1) or menaquinone-7 (vitamin K2): the Postmenopausal Health Study II. *Calcif Tissue Int.* 2012;90(4):251-62. doi: 10.1007/s00223-012-9571-z
 15. Zhong B. How to calculate sample size in randomized controlled trial? *J Thorac Dis.* 2009 Dec;1(1):51-4.
 16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385
 17. Hồ Phạm Thục Lan, Phạm Ngọc Hoa, Lại Quốc Thái, Nguyễn Dạ Thảo Uyên, Nguyễn Đình Nguyên, Nguyễn Văn Tuấn. Chẩn đoán loãng xương: ảnh hưởng của giá trị tham chiếu. *Thời sự Y học TP Hồ Chí Minh.* 2011: 57(1&2):1-10. [trích dẫn 20/8/2026]. Có sẵn tại: <http://hoiyoctphcm.org.vn/chẩn-doan-loang-xuong-anh-huong-cua-gia-tri-tham-chieu/>
 18. Kruger MC, Schollum LM, Kuhn-Sherlock B, Hestiantoro A, Wijanto P, Li-Yu J, et al. The effect of a fortified milk drink on vitamin D status and bone turnover in post-menopausal women from South East Asia. *Bone.* 2010;46(3):759-67. doi: 10.1016/j.bone.2009.10.036
 19. Bonjour J-P, Brandolini-Bunlon M, Boirie Y, Morel-Laporte F, Braesco V, Bertiere M-C, et al. Inhibition of bone turnover by milk intake in postmenopausal women. *Br J Nutr.* 2008;100(4):866-74. doi: 10.1017/S0007114508937429
 20. Đặng Ngọc Hùng, Nguyễn Đỗ Huy, Trần Quốc Cường, Lê Thị Thu Huyền, Vi Thị Tươi và cs. Can thiệp cải thiện mật độ xương bằng sản phẩm bổ sung vitamin K2 ở phụ nữ mãn kinh từ 45 tuổi trở lên tại tỉnh Lâm Đồng năm 2023-2024. *Tạp chí Y học Cộng đồng.* 4/3/2025;66(2). doi: 10.52163/yhc.v66i2.2036
 21. Kendler DL, Compston J, Carey JJ, Wu C-H, Ibrahim A, Lewiecki EM. Repeating measurement of bone mineral density when monitoring with dual-energy X-ray absorptiometry: 2019 ISCD official position. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):489-500. doi: 10.1016/j.jocd.2019.07.010
 22. Rosen CJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism: John Wiley & Sons; 2009.